บทที่ 12
ปฏิกิริยาประเภทต่าง ๆ และกลไกปฏิกิริยา

ปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์มีจำนวนมากมายนับไม่ถ้วน แต่ปฏิกิริยาเหล่านี้สามารถจำแนกได้เป็น 6 ประเภท คือ

(1) ปฏิกิริยาการแทนที่ (substitution reaction) ในปฏิกิริยาการแทนที่จะมีอะตอมหรือหมู่อะตอมที่เกาะกับคาร์บอนตัวหนึ่งหลุดออกไป และมีอะตอมหรือหมู่อะตอมชุดใหม่เข้ามาแทนที่

(2) ปฏิกิริยาการเพิ่ม (addition reaction) ในปฏิกิริยาการเพิ่มรีเอเจนต์จะเข้าไปเกาะกับสารตั้งต้นโดยที่สารตั้งต้นไม่สูญเสียอะตอมใดเลย

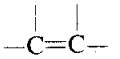
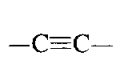
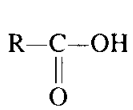
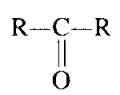
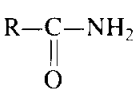
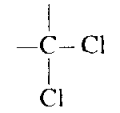
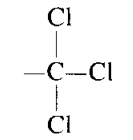
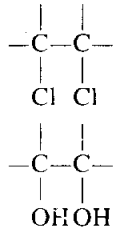
(3) ปฏิกิริยาการขจัด (elimination reaction) ในปฏิกิริยาการขจัด อะตอมหรือหมู่อะตอมจะถูกขจัดออกจากโมเลกุลทำให้เกิดพหุพันธะหรือวงในโมเลกุลนั้น ปฏิกิริยาการขจัดเป็นปฏิกิริยาที่ตรงกันข้ามกับปฏิกิริยาการเพิ่ม

(4) ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ (rearrangement) ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่เป็นการเคลื่อนย้ายของอะตอมหรือหมู่อะตอมจากอะตอมหนึ่งไปยังอีกอะตอมหนึ่งในโมเลกุลเดียวกัน

(5) ปฏิกิริยาออกซิเดชันและรีดักชัน (oxidation and reduction) ปฏิกิริยาออกซิเดชันเป็นการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันนัลในโมเลกุลที่มีเลขออกซิเดชัน (oxidation number) ต่ำ เป็นหมู่ฟังก์ชันนัลที่มีเลขออกซิเดชันสูงขึ้น ส่วนปฏิกิริยารีดักชันเป็นการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันนัลที่มีเลขออกซิเดชันสูงกว่าเป็นหมู่ฟังก์ชันนัลที่มีเลขออกซิเดชันต่ำลง การจัดหมู่ฟังก์ชันนัลตามเลขออกซิเดชันแสดงในตาราง 12.1 การเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันนัลที่มีเลขออกซิเดชันเท่าเดิมไม่ถือว่าเป็นปฏิกิริยาออกซิเดชันหรือรีดักชัน

(6) ปฏิกิริยาผสม

ตาราง 12.1 *การจำแนกหมู่ฟังก์ชันนัลตามเลขออกซิเดชัน*

เลขออกซิเดชัน				
−4	**−2**	**0**	**+2**	**+4**
RH				CO_2
	ROH			CCl_4
	RCl			
	RNH_2			

ในบทนี้จะกล่าวถึงเฉพาะปฏิกิริยาสี่ประเภทแรกคือ ปฏิกิริยาการแทนที่ ปฏิกิริยาการเพิ่ม ปฏิกิริยาการขจัด และปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่เท่านั้น ปฏิกิริยาต่าง ๆ เหล่านี้เมื่อเขียนเป็นสมการเคมีทั่วไปแล้วจะเขียนได้ดังนี้

สารตั้งต้น + รีเอเจนต์ = ผลผลิต

สารตั้งต้นคือสารที่เข้าทำปฏิกิริยาซึ่งจะมีพันธะใหม่เข้ามาเชื่อมกับคาร์บอนอะตอมใดอะตอมหนึ่ง หรือมีการแตกพันธะที่คาร์บอนอะตอมใดอะตอมหนึ่ง ตัวอย่างเช่น

ปฏิกิริยาการแทนที่ :

$$\underset{\text{สารตั้งต้น}}{CH_3CH_3} + \underset{\text{รีเอเจนต์}}{Cl_2} \xrightarrow{\text{แสง}} \underset{\text{ผลผลิต}}{CH_3CH_2Cl} + HCl \qquad \text{..... (12.1)}$$

ปฏิกิริยาการเพิ่ม :

$$CH_2{=}CH_2 + Cl_2 \longrightarrow CH_2ClCH_2Cl \qquad \text{..... (12.2)}$$

ปฏิกิริยาการขจัด :

$$CH_3CH_2Cl + NaOH \longrightarrow CH_2{=}CH_2 + H_2O + NaCl \qquad \text{..... (12.3)}$$

รีเอเจนต์ในปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์จำแนกได้เป็นสามชนิดคือ นิวคลีโอไฟล์ (nucleophile) ซึ่งหมายความว่าชอบนิวเคลียส อิเล็กโทรไฟล์ (electrophile) ซึ่งหมายความว่าชอบอิเล็กตรอน และฟรีแรดิคัล (free radical) ซึ่งหมายความว่าอนุมูลอิสระ

นิวคลีโอไฟล์คือสารที่ให้อิเล็กตรอนคู่หนึ่งในการสร้างพันธะใหม่ มักเป็นเบสลิวอิส เช่น I^- HO^- RO^- CN^- $H_2\ddot{O}$: $R\ddot{O}H$ และ H_3N:

อิเล็กโทรไฟล์คือสารที่รับอิเล็กตรอนคู่หนึ่งในการสร้างพันธะใหม่ อิเล็กโทรไฟล์อาจเป็นกรดลิวอิสหรือพวกที่ให้โปรตอนได้ เช่น H_3O^+ $R_2C{=}\dot{O}H \longleftrightarrow R_2\dot{C}{-}OH$ BF_3 $AlCl_3$

แฮโลเจนโมเลกุล (X_2) จัดเป็นอิเล็กโทรไฟล์ เพราะว่าเมื่อเข้าทำปฏิกิริยาจะแตกตัวแบบอสมมาตรให้ X^+ เข้าเกาะกับสารตั้งต้น และให้ X^- หลุดออกมาเป็นผลพลอยได้ ปฏิกิริยาต่อไปนี้เป็นตัวอย่างที่แสดงให้เห็นการถ่ายโอน Br^+ จาก Br_2 ไปยัง H_2O

$$\underset{\text{อิเล็กโทรไฟล์}}{Br_2} + H_2O \longrightarrow Br^- + H_2\dot{O}Br \qquad \text{..... (12.4)}$$

$$H_2\dot{O}Br \rightleftharpoons H^+ + HOBr \qquad \text{..... (12.5)}$$

ฟรีแรดิคัลคืออนุมูลที่มีอิเล็กตรอนเดี่ยว ฟรีแรดิคัลส่วนใหญ่มีความว่องไวต่อปฏิกิริยามาก จึงมีอายุสั้นมาก

12.1 ปฏิกิริยาการแทนที่

ปฏิกิริยาการแทนที่จำแนกออกเป็นประเภทย่อย ๆ ตามชนิดของรีเอเจนต์ ดังต่อไปนี้

(1) ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic substitution) ปฏิกิริยาชนิดนี้มีนิวคลีโอไฟล์ทำหน้าที่เป็นรีเอเจนต์เข้าเกาะกับสารตั้งต้น มีสมการทั่วไปดังนี้

$$A{-}L + Nu \longrightarrow A{-}Nu + L^- \qquad \text{..... (12.6)}$$

เมื่อ Nu^- คือนิวคลีโอไฟล์ L คือหมู่หลุด (leaving group)

(2) ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ (electrophilic substitution) ปฏิกิริยาชนิดนี้มีอิเล็กโทรไฟล์ทำหน้าที่เป็นรีเอเจนต์เข้าเกาะกับสารตั้งต้น มีสมการทั่วไปดังนี้

$$A{-}L + E \longrightarrow A{-}E + L \qquad \text{..... (12.7)}$$

เมื่อ E คืออิเล็กโทรไฟล์

(3) ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยฟรีแรดิคัล (free–radical substitution) ปฏิกิริยาชนิดนี้มีฟรีแรดิคัลทำหน้าที่เป็นรีเอเจนต์เข้าเกาะกับสารตั้งต้น มีสมการทั่วไปดังนี้

$$A{-}B + X\cdot \longrightarrow A{-}X + B\cdot \qquad \text{..... (12.8)}$$

ฟรีแรดิคัลที่เป็นรีเอเจนต์เกิดขึ้นโดยการแตกตัวแบบสมมาตร ส่วนฟรีแรดิคัลที่เกิดขึ้นใหม่ (B·) จะทำหน้าที่ในปฏิกิริยาต่อไป

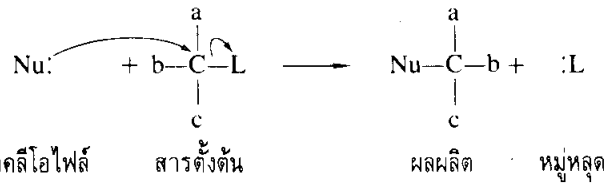
ในบทนี้จะกล่าวถึงเฉพาะปฏิกิริยาที่มีขั้วคือ ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์และปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์เท่านั้น

12.1.1 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์จำแนกตามชนิดของสารตั้งต้นได้สองแบบ คือ

(1) ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอลิแฟทิก (Aliphatic nucleophilic substitution)

(2) ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมทิก (Aromatic nucleophilic substitution)

12.1.1.1 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอลิแฟทิก

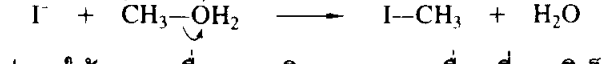


..... (12.9)

ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอลิแฟทิก (สมการ 12.9) มีการเปลี่ยนแปลงคือ พันธะ C—L จะแตกหัก ทำให้อิเล็กตรอนทั้งสองของพันธะนี้ดิดไปกับหมู่หลุด L นิวคลีโอไฟล์ Nu: พาอิเล็กตรอนมาคู่หนึ่งซึ่งนำไปใช้ในการสร้างพันธะใหม่ Nu—C ทั้งนิวคลีโอไฟล์และหมู่หลุดอาจเป็นแอนไอออนหรือเป็นโมเลกุลก็ได้ ดังตัวอย่างต่อไปนี้

..... (12.10)

..... (12.11)



..... (12.12)

จงสังเกตว่าจะใช้ลูกศรเพื่อแสดงทิศทางการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนเท่านั้น จะไม่ใช้ลูกศรแสดงการเคลื่อนที่ของโปรตอนหรือนิวเคลียส นอกจากนั้นจะต้องเข้าใจด้วยว่าส่วนที่เหลือของโมเลกุลจะติดตามอิเล็กตรอนไปด้วย ลูกศรหัวปกติใช้แสดงทิศทางการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนคู่ ส่วนลูกศรหัวข้างเดียวใช้แสดงทิศทางการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนเดี่ยว

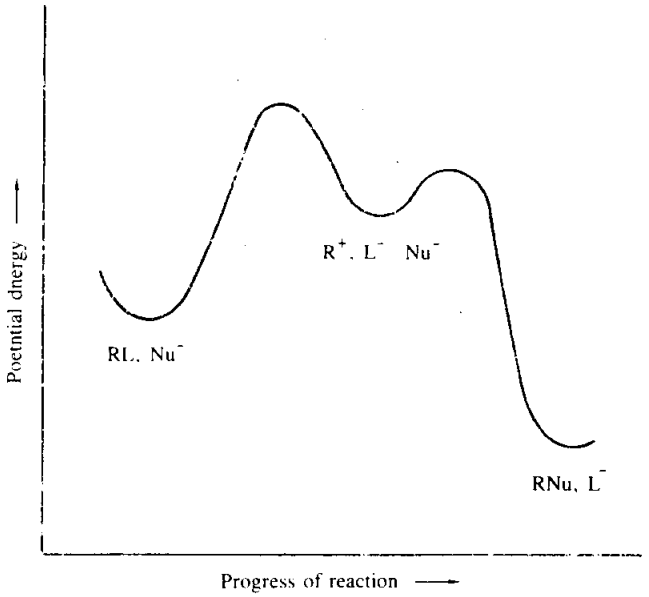
12.1.1.1.1 กลไกปฏิกิริยา ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ที่คาร์บอนอิ่มตัวมีกลไกปฏิกิริยาได้สองแบบ คือ

(1) กลไกแบบ S_N1 คำว่า S_N1 ย่อมาจาก Substitution Nucleophilic Unimolecular กลไกแบบ S_N1 ประกอบด้วยปฏิกิริยาสองขั้นตอน คือ

ขั้น 1 : $R{-}L \overset{\text{ช้า}}{\rightleftharpoons} R^+ + L^-$ ..... (12.13)

ขั้น 2 : $R^+ + Nu \longrightarrow R{-}Nu$ ..... (12.14)

ขั้นแรกเป็นการแตกตัวของสารตั้งต้นเป็นขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา ขั้นที่สองเป็นการทำปฏิกิริยาอย่างรวดเร็วระหว่างคาร์โบแคตไอออนซึ่งเป็นอินเทอร์มีเดียตกับนิวคลีโอไฟล์ กลไกแบบ S_N1 มีลักษณะกราฟของพลังงานดังภาพ 12.1

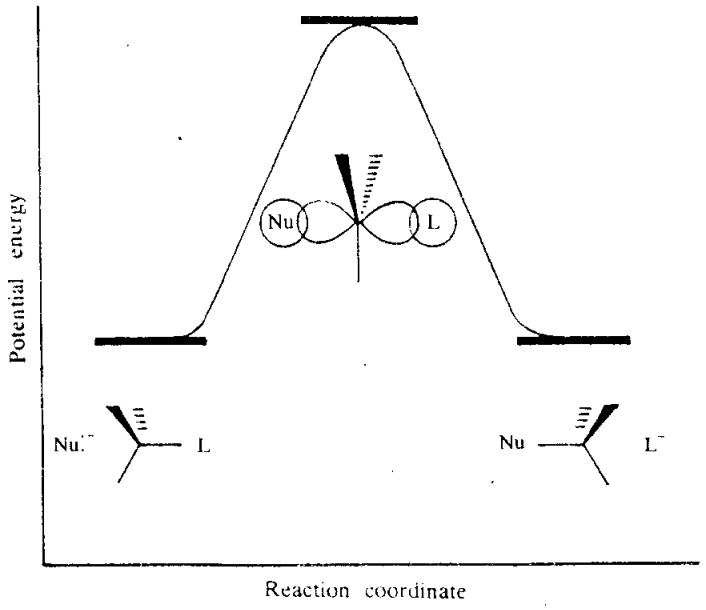


ภาพ 12.1 ลักษณะกราฟของพลังงานศักย์ของกลไกปฏิกิริยาแบบ S_N1

(2) กลไกแบบ S_N2 คำว่า S_N2 ย่อมาจาก Substitution Nucleophilic Bimolecular กลไกแบบ S_N2 ประกอบด้วยปฏิกิริยาเพียงขั้นตอนเดียว ไม่มีอินเทอร์มีเดียต ดังสมการ 12.15

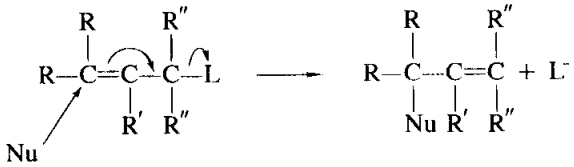
..... (12.15)

นิวคลีโอไฟล์จะเข้าเกาะกับสารตั้งต้นทางด้านตรงข้ามเป็นมุม 180° กับหมู่หลุด พันธะใหม่ Nu—C กำลังเกิดขึ้นพร้อม ๆ กับการค่อย ๆ แตกพันธะ C—L กลไกแบบ S_N2 มีลักษณะกราฟของพลังงานดังภาพ 12.2



ภาพ 12.2 ลักษณะกราฟของพลังงานศักย์ของกลไกปฏิกิริยาแบบ S_N2

(3) กลไกแบบ S_N2' กลไกแบบ S_N2' คือปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ที่มีการจัดตัวใหม่ที่ตำแหน่งแอลลิลิกและเป็นปฏิกิริยาอันดับสอง (สมการ 12.16) กลไกแบบ S_N2' จะเกิดขึ้นในภาวะปฏิกิริยาเช่นเดียวกับกลไกแบบ S_N2 แต่ไม่สามารถเกิดกลไกแบบ S_N2 ได้ตามปกติอันเนื่องมาจากความเกะกะที่แอลฟาคาร์บอนซึ่งทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ช้า สารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไปเป็น $C{=}C{-}CH_2L$ มักจะไม่เกิดกลไกแบบ S_N2' แต่สารตั้งต้นแทบทุกชนิดที่มีสูตรทั่วไปเป็น $C{=}C{-}CR_2L$ มักจะเกิดปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ S_N2' จากสมการ 12.16 จะเห็นได้ว่า กลไกปฏิกิริยาแบบ S_N2' จะเป็นการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนสามคู่ในเวลาเดียวกันหรือเวลาไล่เลี่ยกัน



..... (12.16)

12.1.1.1.2 เกณฑ์ทางจลนพลศาสตร์

(1) กลไกแบบ S_N1 เนื่องจากปฏิกิริยาในขั้นแรกเป็นขั้นที่ช้าและเกี่ยวข้องกับสารตั้งต้นเท่านั้น อัตราการเกิดปฏิกิริยาจึงขึ้นอยู่กับสารตั้งต้นเพียงอย่างเดียว ดังสมการ 12.17

$$\text{อัตราการเกิดปฏิกิริยา} = k[RL] \quad \text{..... (12.17)}$$

(2) กลไกแบบ S_N2 ทั้งนิวคลีโอไฟล์และสารตั้งต้นอยู่ในขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา (ปฏิกิริยามีเพียงขั้นตอนเดียวเท่านั้น) สมการอัตราการเกิดปฏิกิริยาจึงเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งของนิวคลีโอไฟล์กับอันดับหนึ่งของสารตั้งต้นด้วย และเป็นปฏิกิริยาอันดับสองรวม ดังสมการ 12.18

$$\text{อัตราการเกิดปฏิกิริยา} = k[RL][Nu] \quad \text{..... (12.18)}$$

อนึ่ง ถ้านิวคลีโอไฟล์เป็นตัวทำละลายซึ่งมีปริมาณมากและกลไกปฏิกิริยาเป็นแบบ S_N2 อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งเทียม มีสมการอัตราการเกิดปฏิกิริยาเหมือนสมการ 12.17

12.1.1.1.3 อิทธิพลของโครงสร้างของสารตั้งต้น โครงสร้างของสารตั้งต้นมีอิทธิพลต่อความว่องไวของปฏิกิริยาตามชนิดของกลไกปฏิกิริยาดังต่อไปนี้

(1) การแตกโซ่กิ่งที่แอลฟาและเบตาคาร์บอน สำหรับกลไกแบบ S_N2 การแตกโซ่กิ่งที่แอลฟาและเบตาคาร์บอนจะทำให้อัตราการเกิดปฏิกิริยาช้าลงซึ่งมีสาเหตุมาจากความเกะกะเพราะหมู่อะตอมที่ใหญ่อยู่ใกล้กับคาร์บอนที่มีหมู่หลุดเกาะอยู่ จะทำให้สภาวะแทรนซิชันมีความแออัดมาก แต่ถ้าเป็นกลไกแบบ S_N1 แล้ว การแตกโซ่กิ่งที่แอลฟาคาร์บอนจะทำให้เกิดปฏิกิริยาได้เร็วขึ้นเพราะเสถียรภาพของคาร์โบแคตไอออนเพิ่มขึ้น (เสถียรภาพ : 3° > 2° > 1° > เมทิล)

โดยสรุปแล้ว สารตั้งต้นชนิดปฐมภูมิและชนิดทุติยภูมิจะส่งเสริมปฏิกิริยาให้มีกลไกแบบ S_N2 และสารตั้งต้นชนิดตติยภูมิจะส่งเสริมปฏิกิริยาให้มีกลไกแบบ S_N1 อันที่จริงสารตั้งต้นชนิดตติยภูมิมักจะไม่ทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ แต่จะเกิดปฏิกิริยาการขจัดซึ่งเป็นปฏิกิริยาคู่แข่งของปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์

(2) พันธะไม่อิ่มตัวที่แอลฟาคาร์บอน สารตั้งต้นที่เป็นหมู่ไวนิล ($-\overset{|}{C}=\overset{|}{C}-L$) หรืออะเซทิเลนิก (acetylenic, $-C\equiv C-L$) จะไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ ปฏิกิริยาจะช้ามากหรือไม่เกิดปฏิกิริยา ไม่ว่าจะเป็นกลไกแบบ S_N1 หรือ S_N2 เหตุผลก็คือในปฏิกิริยาการแทนที่โดยทั่วไปหมู่หลุดจะพาอิเล็กตรอนทั้งสองของพันธะที่แตกหักไปด้วย แต่ถ้ามีพันธะไม่อิ่มตัวที่แอลฟาคาร์บอน อิเล็กตรอนทั้งสองนี้จะอยู่ใน sp^2-ออร์บิทัล (หรือ

sp–ออร์บิทัล) อิเล็กตรอนใน sp^2–ออร์บิทัล (หรือใน sp–ออร์บิทัล) จะถูกนิวเคลียสของคาร์บอนดึงดูดไว้ทำให้หลุดออกไปกับหมู่หลุดได้ยาก

แต่ถ้าสารตั้งต้นมีสูตรทั่วไป $\overset{O}{\overset{\|}{R}}CL$ จะมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้ดีกว่าสารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไป RCH_2L เพราะ

(i) คาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลมีประจุบวกมากขึ้น ซึ่งจะช่วยดึงดูดนิวคลีโอไฟล์ให้เข้ามาเกาะได้รวดเร็วขึ้น

(ii) ถ้าเป็นกลไกแบบ S_N2 โดยทั่วไปซึ่งมีสารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไปคือ RCH_2L พันธะซิกมาจะแตกหักในขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา แต่ถ้าสารตั้งต้นเป็น $\overset{O}{\overset{\|}{R}}CL$ จะเป็นการแตกของพันธะพายซึ่งต้องการพลังงานการแตกพันธะน้อยกว่า ปฏิกิริยาจึงเกิดได้ว่องไวกว่า

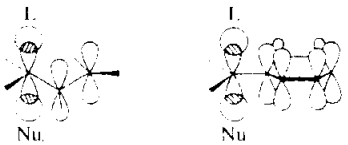
(iii) สารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไปแบบ $\overset{O}{\overset{\|}{R}}CL$ ซึ่งมีโครงสร้างเป็นรูปสามเหลี่ยมแบน มีความเกะกะน้อยกว่าสารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไปเป็น RCH_2L ซึ่งมีโครงสร้างเป็นรูปเททระฮีดรัล (tetrahedral)

(3) พันธะไม่อิ่มตัวที่เบตาคาร์บอน ปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ S_N1 จะมีอัตราการเกิดปฏิกิริยาเร็วขึ้นมากถ้ามีพันธะคู่ที่เบตาคาร์บอน ดังนั้นสารตั้งต้นประเภทแอลลิลิกและเบนซิลิกจะทำปฏิกิริยาอย่างรวดเร็ว เพราะคาร์โบแคตไอออนมีเสถียรภาพมากขึ้นโดยเรโซแนนซ์ ดังสมการ 12.19 และ 12.20

$$CH_2{=}CH{-}CH_2{-}L \overset{-L^-}{\rightleftharpoons} \left[CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{C}H_2 \longleftrightarrow \overset{\oplus}{C}H_2{-}CH{=}CH_2\right] \quad \ldots\ldots (12.19)$$

..... (12.20)

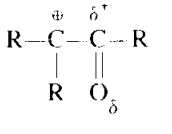
สารตั้งต้นประเภทแอลลิลิกและเบนซิลิกที่มีกลไกปฏิกิริยาแบบ S_N2 จะมีอัตราการเกิดปฏิกิริยาเร็วขึ้นด้วยเช่นเดียวกัน สาเหตุก็เพราะเสถียรภาพจากเรโซแนนซ์ที่สภาวะแทรนซิชันนั่นเอง (ภาพ 12.3)



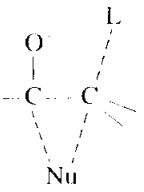
ภาพ 12.3 การซ้อนทับของ p–ออร์บิทัลของแอลฟาคาร์บอนกับพันธะพายที่อยู่ข้างเคียง

*(4) **หมู่แทนที่ที่แอลฟาคาร์บอน*** สารประกอบที่มีสูตรทั่วไปคือ GCH_2L เมื่อ G คือ RO, RS หรือ R_2N จะทำให้ปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ S_N1 เกิดได้เร็วมาก เพราะหมู่แทนที่เหล่านี้ช่วยเพิ่มเรโซแนนซ์ให้กับคาร์โบแคตไอออน หมู่แทนที่เหล่านี้มีอิเล็กตรอนคู่อิสระซึ่งเมื่อเกาะกับคาร์บอนที่มีประจุบวกแล้วจะช่วยรักษาเสถียรภาพของคาร์โบแคตไอออนไว้ได้โดยเรโซแนนซ์

ถ้า G ใน GCH_2L คือ $RC(=O)-$, $HC(=O)-$, $NH_2C(=O)-$ หรือ $N\equiv C-$ แล้ว ปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ S_N1 จะช้าลง เพราะหมู่แทนที่ต่าง ๆ เหล่านี้เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน ซึ่งถ้าอยู่ติดกับคาร์โบแคตไอออนแล้วจะทำให้คาร์โบแคตไอออนไม่เสถียร (โครงสร้าง (ก)) แต่ถ้าปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ S_N2 แล้ว หมู่ต่าง ๆ เหล่านี้จะทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้น เพราะโครงสร้างในสภาวะแทรนซิชันมีเสถียรภาพมากขึ้นจากการซ้อนทับกันของออร์บิทัลของนิวคลีโอไฟล์กับออร์บิทัลของคาร์บอนที่จะสร้างพันธะใหม่ และกับออร์บิทัลของคาร์บอนิลคาร์บอน ดังโครงสร้าง (ข)



(ก)



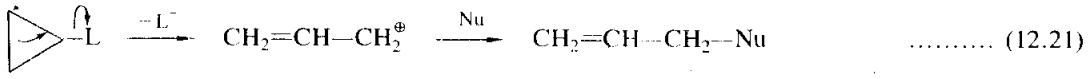
(ข)

เหตุผลอีกประการหนึ่งก็คือ หมู่ $-C(=O)-$ ซึ่งเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนจะช่วยเหนี่ยวนำอิเล็กตรอนในนิวคลีโอไฟล์ ทำให้นิวคลีโอไฟล์ด้านที่หันเข้าหาสารตั้งต้นมีประจุลบหนาแน่นขึ้น จึงทำให้นิวคลีโอไฟล์มีสภาพนิวคลีโอไฟล์ที่แรงขึ้น

*(5) **หมู่แทนที่ที่เบตาคาร์บอน*** สำหรับสารประกอบที่มีสูตรทั่วไปคือ GCH_2CH_2L เมื่อ G คือหมู่แทนที่ต่าง ๆ ทั้งหมดที่กล่าวถึงในหัวข้อ (4) และรวมทั้งหมู่ธาตุแฮโลเจนและหมู่เฟนิลด้วย ปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ S_N1 จะช้ากว่าปฏิกิริยาของสารตั้งต้นที่ไม่มีหมู่แทนที่เหล่านี้ เพราะถ้า G เป็นหมู่ RO—, RS—, R_2N— ซึ่งมีคู่อิเล็กตรอนอิสระก็จะไม่มีเรโซแนนซ์แต่อย่างใด แต่จะทำหน้าที่ดึงอิเล็กตรอนแทน และถ้า G เป็นหมู่ $RC(=O)-$, $HC(=O)-$, $ROC(=O)-$, $NH_2C(=O)-$ หรือ $N\equiv C-$ แล้ว ก็จะดึงอิเล็กตรอนจากคาร์โบแคตไอออนทำให้คาร์โบแคตไอออนไม่เสถียร เนื่องจากหมู่แทนที่ที่ดึงอิเล็กตรอนเหล่านี้อยู่ที่ตำแหน่งเบตา จึงมีแรงดึงอิเล็กตรอนน้อยกว่าที่ตำแหน่งแอลฟา

สำหรับปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ S_N2 หมู่แทนที่เหล่านี้จะไม่มีผลกระทบแต่อย่างใด

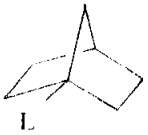
(6) สารประกอบที่เป็นวง สารประกอบที่เป็นวงขนาดสามและสี่อะตอมจะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้ยากมาก ถ้ามีปฏิกิริยาเกิดขึ้นวงจะแตกออกดังสมการ 12.21 โดยที่ L จะหลุดออกไปพร้อมกับการเปิดวง



..... (12.21)

สำหรับวงขนาดใหญ่ขึ้น หมู่หลุดที่เกาะกับวงขนาดหกอะตอมจะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ได้ช้ากว่าวงขนาดห้าอะตอม และวงขนาด 7–11 อะตอม เพราะวงขนาดหกอะตอมจะเกิดความเครียดภายใน (internal strain หรือ I strain) ความเครียดภายในคือความเครียดที่เกิดขึ้นกับสารประกอบที่เป็นวง เมื่อเปลี่ยนไฮบริไดเซชันจาก sp^3 เป็น sp^2 หรือจาก sp^2 เป็น sp^3 ส่วนวงขนาดห้าอะตอมและขนาด 7–11 อะตอมจะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ได้เร็วกว่าวงขนาดหกอะตอม เพราะได้ลดความเครียดอันเนื่องมาจากปรากฏการณ์อุปราคา (eclipsing effect)

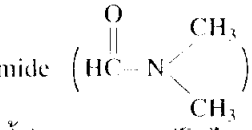
(7) สารประกอบที่มีหัวสะพาน ที่หัวสะพาน (bridgehead) ซึ่งก็คือคาร์บอนที่เป็นจุดร่วมของวงจำนวนสองหรือสามวง ดังตัวอย่างสารประกอบข้างล่างนี้ **ปฏิกิริยาการแทนที่จะไม่เกิดหรือเกิดได้ช้ามาก** กลไกปฏิกิริยาแบบ S_N1 อาจเกิดขึ้นได้ในสารประกอบที่เป็นวงขนาดใหญ่มาก



12.1.1.1.4 อิทธิพลของนิวคลีโอไฟล์ นิวคลีโอไฟล์อาจเป็นสารประกอบที่มีอิเล็กตรอนคู่อิสระหรือเป็นอนุมูลที่มีประจุลบก็ได้ นิวคลีโอไฟล์จะดีหรือเลว ความเข้มข้นจะมากหรือน้อยจะไม่มีผลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ S_N1 เพราะนิวคลีโอไฟล์ไม่ปรากฏในขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา ในทางปฏิบัติควรใช้นิวคลีโอไฟล์อ่อน เช่น H_2O หรือ $CH_3CO_2^-$ ที่มีความเข้มข้นต่ำ เพื่อป้องกันปฏิกิริยาแบบ S_N2 และปฏิกิริยาการขจัด ถ้าเป็นปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ S_N2 ควรใช้นิวคลีโอไฟล์ที่แรง เช่น RO^- หรือ CN^- ที่มีความเข้มข้นสูง เพื่อเพิ่มอัตราการเกิดปฏิกิริยาแบบ S_N2 นิวคลีโอไฟล์มีอิทธิพลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาแบบ S_N2 ดังต่อไปนี้

(1) นิวคลีโอไฟล์ที่มีประจุลบจะมีสภาพนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilicity) ที่แรงกว่านิวคลีโอไฟล์ที่เป็นคู่กรด (conjugate acid) เช่น OH^- เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่า H_2O, NH_2^- เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่า NH_3 เป็นต้น

(2) ธาตุในตารางธาตุในแนวนอนเดียวกัน สภาพนิวคลีโอไฟล์เรียงจากดีไปหาเลวเช่นเดียวกับสภาพเบส นั่นคือ $NH_2^- > RO^- > OH^- > R_2NH > ArO^- > NH_3 >$ $> F^- > H_2O > ClO_4^-$ และ $R_3C^- > R_2N^- > RO^- > F^-$

(3) ธาตุในตารางธาตุในแนวตั้งเดียวกัน **สภาพนิวคลีโอไฟล์จะแรงขึ้นเมื่อเปลี่ยนจากธาตุที่อยู่เหนือกว่าเป็นธาตุที่อยู่ต่ำกว่าในตารางธาตุ** (แต่จะมีสภาพเบสที่อ่อนลง) เช่น $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$ และ $RS^- > RO^-$ นอกจากนี้ฟอสเฟอรัสก็เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่าไนโตรเจนด้วย เหตุผลก็คือนิวคลีโอไฟล์ที่เป็นอะตอมขนาดเล็กจะถูกห้อมล้อมโดยตัวทำละลายที่มีขั้วได้ดีกว่า และถ้าเป็นตัวทำละลายที่มีขั้วที่ให้โปรตอนได้ (protic polar solvent) แล้ว จะจับนิวคลีโอไฟล์เล็ก ๆ ไว้ด้วยพันธะไฮโดรเจน แต่ถ้าเป็นตัวทำละลายมีขั้วที่ไม่ให้โปรตอน (aprotic polar solvent) แล้ว นิวคลีโอไฟล์ที่มีประจุลบและมีขนาดเล็กจะเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรง ตัวอย่างเช่น dimethylformamide  ซึ่งเป็นตัวทำละลายมีขั้วที่ไม่ให้โปรตอน จะทำให้นิวคลีโอไฟล์ต่อไปนี้มีสภาพนิวคลีโอไฟล์เรียงจากแก่ไปหาอ่อนดังนี้ $Cl^- > Br^- > I^-$ อีกตัวอย่างหนึ่งคือ การใช้ $Bu_4N^+X^-$ เปรียบเทียบกับ LiX เป็นนิวคลีโอไฟล์ในตัวทำละลายแอซิโทน โดยที่ X คือหมู่ธาตุแฮโลเจน พบว่าถ้าใช้ $Bu_4N^+X^-$ เป็นนิวคลีโอไฟล์ X^- จะเป็นอิสระมากกว่า อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะเป็นดังนี้ $Cl^- > Br^- > I^-$ ถ้าใช้ LiX เป็นนิวคลีโอไฟล์ X^- จะถูก Li^+ ห้อมล้อมไว้เหนียวแน่นกว่า ดังนั้นอัตราการเกิดปฏิกิริยาจึงเป็นไปตามลำดับดังนี้ $I^- > Br^- > Cl^-$ โดยสรุปแล้ว ถ้านิวคลีโอไฟล์ไม่ถูกห้อมล้อมด้วยตัวทำละลาย อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะเป็นดังนี้ $Cl^- > Br^- > I^-$

ถ้านิวคลีโอไฟล์ไม่มีประจุลบ สภาพนิวคลีโอไฟล์จะแรงขึ้นตามลำดับโดยเรียงจากธาตุตอนบนลงสู่ตอนล่างในตารางธาตุ เพราะนิวคลีโอไฟล์ขนาดใหญ่สามารถเกิดสภาพมีขั้วได้ (polarizability) ดีกว่า ทำให้มีประจุลบแน่นหนากว่า จึงถูกดูดโดยสารตั้งต้นได้แรงกว่า นอกจากนี้แล้วนิวคลีโอไฟล์ที่มีขนาดใหญ่กว่าจะมีพลังงานซอลเวชัน (solvation energy) น้อยกว่า จึงต้องการพลังงานน้อยกว่าเพื่อแยกตัวทำละลายออกจากนิวคลีโอไฟล์ ทำให้นิวคลีโอไฟล์หลุดออกจากวงล้อมของตัวทำละลายได้ง่ายกว่า

(4) นิวคลีโอไฟล์ที่เป็นอิสระกว่าจะเข้าทำปฏิกิริยาได้เร็วกว่า ตัวอย่างเช่น การใช้ $(EtOOC)_2CBu^-Na^+$ เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับแบนซีน ถ้าเติมตัวทำละลาย 1,2-dimethoxyethane ($CH_3OCH_2CH_2OCH_3$) หรือเติม adipamide จะทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้น เพราะ Na^+ จะถูกห้อมล้อมไว้ ปล่อยให้นิวคลีโอไฟล์ $(EtOOC)_2CBu^-$ เป็นอิสระ นอกจากนี้แล้ว คราวน์-

อีเทอร์ (crown ether) ก็สามารถนำมาใช้จับโลหะแอลคะไลเพื่อปล่อยให้แอนไอออนเป็นนิวคลีโอไฟล์อิสระที่จะเข้าเกาะกับสารตั้งต้นได้สะดวกขึ้น (ภาพ 12.4)

(ก) (ข)

ภาพ 12.4 (ก) 18-Crown-6 โพรงข้างในมีเส้นผ่านศูนย์กลางเท่ากับ 2.7 Å
(ข) โพแทสเซียมไอออนถูกจับอยู่ในโพรงของ 18-Crown-6 โพแทสเซียมไอออนมีเส้นผ่านศูนย์กลางเท่ากับ 2.66 Å

(5) นิวคลีโอไฟล์ที่แรงแต่มีขนาดใหญ่เกะกะจะทำให้กลายเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่เลวได้ เช่น $(CH_3)_3CO^-$ เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่า OH^- และ OEt^- แต่ต้องกลายเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่เลว เพราะเป็นอนุมูลที่ใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงสารตั้งต้นได้

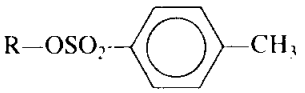
นิวคลีโอไฟล์เรียงลำดับจากแรงมากไปหาน้อยในตัวทำละลายชนิดที่ให้โปรตอนมีดังนี้

$$RS^- > ArS^- > I^- > CN^- > OH^- > N_3^- > Br^- > ArO^- > Cl^- > \text{pyridine} > AcO^- > H_2O$$

12.1.1.1.5 อิทธิพลของหมู่หลุด หมู่หลุดออกมาง่ายเพียงใด ปฏิกิริยาจะเกิดเร็วขึ้นเพียงนั้น อาศัยหลักที่ว่า หมู่หลุดที่ดีจะเป็นเบสที่เลว ดังนั้นในบรรดาหมู่ธาตุแฮโลเจนด้วยกัน ไอโอไดด์เป็นหมู่หลุดที่ดีที่สุดและฟลูออไรด์เป็นหมู่หลุดที่เลวที่สุด

เนื่องจาก XH เป็นเบสที่อ่อนกว่า X^- ดังนั้นสารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไปคือ RXH^+ จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ได้ดีกว่า RX ตัวอย่างเช่น OH และ OR ไม่เป็นหมู่หลุดในแอลกอฮอล์และในอีเทอร์ตามลำดับ แต่สามารถทำให้เป็นหมู่หลุดได้โดยให้โปรตอนเข้าไปเกาะกลายเป็น $R\overset{+}{O}H_2$ และ $R\overset{+}{O}R$ ตามลำดับ
H

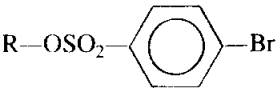
ถึงแม้ว่าเฮไลด์เป็นหมู่หลุดสามัญที่นิยมใช้กันมาก แต่ถ้าเปลี่ยนเฮไลด์เป็นแอลกอฮอล์จะทำให้เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ได้ง่ายกว่า เพราะถ้าให้โปรตอนเข้าเกาะกับ OH จะทำให้ ROH กลายเป็น $R\overset{+}{O}H_2$ ซึ่งมี H_2O เป็นหมู่หลุดที่ดีวิธีหนึ่ง อีกวิธีหนึ่งคือเปลี่ยน OH เป็นหมู่ซัลโฟนิกเอสเทอร์ซึ่งได้แก่ tosylate, brosylate, nosylate และ mesylate ซึ่งเป็นหมู่หลุดที่ดีกว่าเฮไลด์และเป็นที่นิยมใช้กันมาก มีสูตรดังต่อไปนี้



ROTs

p – Toluenesulfonate

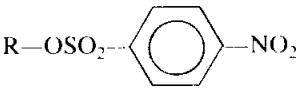
Tosylate



ROBs

p – Bromobenzenesulfonate

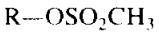
Brosylate



RONs

p – Nitrobenzenesulfonate

Nosylate



ROMs

Methanesulfonate

Mesylate

นอกจากนี้แล้ว หมู่หลุด N_2 จาก RN_2^+ จัดว่าเป็นหมู่หลุดที่ดีที่สุด หมู่หลุดนี้เตรียมได้จากอะมีนปฐมภูมิกับกรดไนทรัส

12.1.1.1.6 อิทธิพลของตัวทำละลาย อิทธิพลของสภาพมีขั้ว (polarity) ของตัวทำละลายที่มีผลต่อกลไกแบบ S_N1 นั้น ขึ้นอยู่กับประจุของสารตั้งต้น ถ้าสารตั้งต้นไม่มีประจุ การเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายจะทำให้ปฏิกิริยาเกิดเร็วขึ้น เพราะที่สภาวะแทรนซิชันมีประจุเกิดขึ้นมากกว่าสารตั้งต้น และตัวทำละลายมีขั้วจะช่วยลดพลังงานของสภาวะแทรนซิชัน แต่ถ้าสารตั้งต้นมีประจุบวก สภาวะแทรนซิชันจะกระจายประจุบวกออกไปได้ดีกว่าสารตั้งต้น การเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายจะทำให้ปฏิกิริยาช้าลง

ถ้าเป็นกลไกแบบ S_N2 **อิทธิพลของตัวทำละลายจะขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลงปริมาณประจุจากสารตั้งต้นไปเป็นสภาวะแทรนซิชัน** จากตาราง 12.2 ถ้าปฏิกิริยาเป็นแบบ 1 และ 4 ประจุในสารตั้งต้นจะกระจายออกไปเมื่อกลายเป็นสภาวะแทรนซิชัน นั่นคือประจุลดลง การเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายจะทำให้ปฏิกิริยาช้าลงมาก ถ้าปฏิกิริยาเป็นแบบ 3 ประจุในสภาวะแทรนซิชันจะลดลง การเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายจะทำให้ปฏิกิริยายิ่งช้าลงไปอีก ถ้าปฏิกิริยาเป็นแบบ 2 สารตั้งต้นไม่มีประจุ แต่เมื่อเป็นสภาวะแทรนซิชันจะมีประจุเกิดขึ้น การเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายจะทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วมากขึ้น

อนึ่ง ปฏิกิริยาการแทนที่ไม่ว่าจะเป็นแบบ S_N1 หรือ S_N2 ไม่ควรกระทำที่อุณหภูมิสูง เพราะปฏิกิริยาการขจัดจะเกิดได้ดีที่อุณหภูมิสูง

ตาราง 12.2 *อิทธิพลของสภาพมีขั้วของตัวทำละลายที่มีผลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาที่มีกลไกปฏิกิริยาแบบ S_N1 และ S_N2*

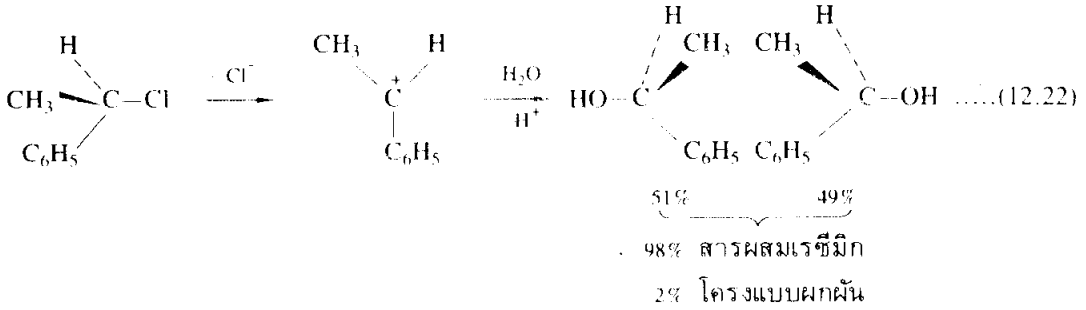
สารตั้งต้นและสภาวะแทรนซิชัน	การเปลี่ยนแปลงของประจุของสารตั้งต้นไปเป็นสภาวะแทรนซิชัน	อัตราการเกิดปฏิกิริยาเมื่อเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลาย
S_N2 แบบ 1 : $Nu^- + RL \longrightarrow Nu^{\delta-}\cdots R\cdots L^{\delta-}$	กระจาย	ช้าลงเล็กน้อย
S_N2 แบบ 2 : $Nu + RL \longrightarrow Nu^{\delta+}\cdots R\cdots L^{\delta-}$	เพิ่มขึ้น	เร็วขึ้นมาก
S_N2 แบบ 3 : $Nu^- + RL^+ \longrightarrow Nu^{\delta-}\cdots R\cdots L^{\delta+}$	ลดลง	ช้าลงมาก
S_N2 แบบ 4 : $Nu + RL^+ \longrightarrow Nu^{\delta+}\cdots R\cdots L^{\delta+}$	กระจาย	ช้าลงเล็กน้อย
S_N1 $RL \longrightarrow R^{\delta+}\cdots L^{\delta-}$	เพิ่มขึ้น	เร็วขึ้นมาก
S_N1 $RL^+ \longrightarrow R^{\delta+}\cdots L^{\delta+}$	กระจาย	ช้าลงเล็กน้อย

12.1.1.1.7 สเตอรีโอเคมี

(1) กลไกแบบ S_N1 ถ้าสารตั้งต้นเป็นอิแนนทีโอเมอร์บริสุทธิ์ชนิดใดชนิดหนึ่ง เมื่อกลายเป็นคาร์โบแคตไอออน จะมีโครงสร้างแบนตามลักษณะของ sp^2-ไฮบริไดเซชัน นิวคลีโอไฟล์มีโอกาสเข้าเกาะกับคาร์โบแคตไอออนได้เท่า ๆ กันทั้งสองด้านของระนาบของแคตไอออน **ผลผลิตจึงเป็นอิแนนทีโอเมอร์ผสม** ซึ่งเรียกว่า สารผสมเรซีมิก (racemic mixture)

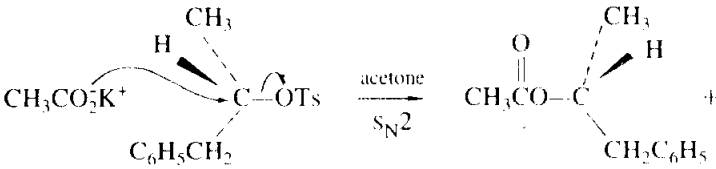
กลไกแบบ S_N1 ในบางปฏิกิริยาอาจไม่ให้ผลผลิตเป็นอิแนนทีโอเมอร์ทั้งสองในอัตราส่วนเท่า ๆ กัน อัตราส่วนของอิแนนทีโอเมอร์ทั้งสองจะขึ้นอยู่กับความว่องไวของนิวคลีโอไฟล์ที่จะเข้าเกาะกับคาร์โบแคตไอออน ถ้านิวคลีโอไฟล์มีความว่องไวมากก็จะเข้าเกาะกับคาร์โบแคตไอออนด้านตรงข้ามกับหมู่หลุดได้ทันที ทำให้ได้ผลผลิตที่มีโครงแบบผกผัน (inversion configuration) มากกว่าผลผลิตที่มีโครงแบบคงเดิม (retention configuration) นั่นคือ จะได้ผลผลิตที่เป็นสารผสมเรซีมิกส่วนหนึ่งผสมกับผลผลิตที่มีโครงแบบผกผันอีกส่วนหนึ่ง

ปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของ 1-phenylethyl chloride ในสมการ 12.22 เป็นตัวอย่างหนึ่งที่ให้ผลผลิตที่เป็นสารผสมเรซีมิกและผลผลิตที่มีโครงแบบผกผัน



.....(12.22)

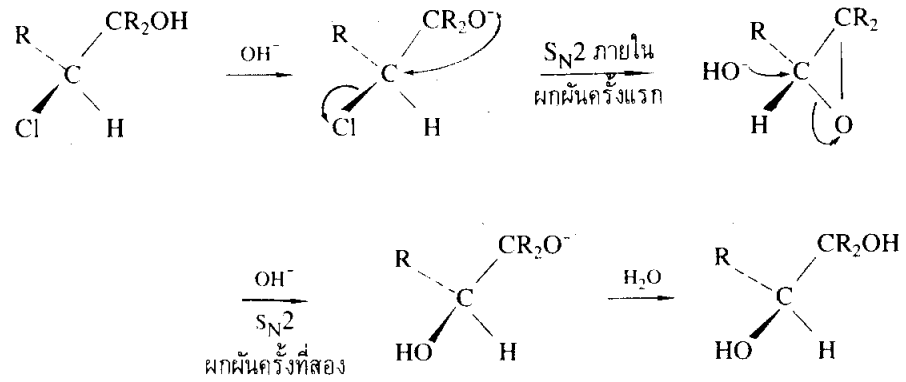
(2) กลไกแบบ S_N2 **ผลผลิตที่เกิดจากกลไกแบบ S_N2 จะมีโครงแบบผกผัน** ตัวอย่างในสมการ 12.23 แสดงให้เห็นถึงการผกผันของโครงแบบของสารตั้งต้นเมื่อกลายเป็นผลผลิตตามกลไกแบบ S_N2



..... (12.23)

12.1.1.1.8 การเข้าร่วมของหมู่ใกล้เคียง สารตั้งต้นบางตัวทำให้ **อัตราการเกิดปฏิกิริยาเร็วกว่าปกติมากมายหลายเท่า** และ **ให้ผลผลิตที่มีโครงแบบคงเดิม** โดยไม่มีโครงแบบผกผันหรือสารเรซีมิกแต่อย่างใด เหตุที่เป็นเช่นนี้เพราะการเข้าร่วมของหมู่ใกล้เคียง (neighboring group participation) ซึ่งมีคู่อิเล็กตรอนอิสระหรือมีพันธะพายที่เบตาคาร์บอน (หรือไกลกว่านี้) กลไกปฏิกิริยาจะประกอบด้วยกลไกแบบ S_N2 สองครั้ง แต่ละครั้งจะให้โครงแบบผกผัน ดังนั้นผลลัพธ์สุทธิจะได้ผลผลิตที่มีโครงแบบคงเดิม

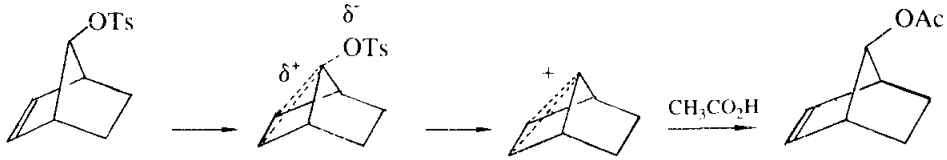
จากปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำในสารละลายที่เป็นเบสของ β-chlorohydrin (แผนปฏิกิริยา 12.1) ขั้นแรกจะเป็นการเปลี่ยนหมู่ —OH เป็นหมู่แอลคอกไซด์ $—CR_2O^-$ ขั้นที่สองแอลคอกไซด์ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับคาร์บอนที่มีธาตุคลอรีนทางด้านหลังตามกลไกแบบ S_N2 มีผลทำให้คาร์บอนที่ถูกเกาะมีโครงแบบผกผัน ผลผลิตที่ได้ในขั้นนี้คืออิพอกไซด์ (epoxide) ขั้นที่สามวงอิพอกไซด์จะเปิดออกโดยเบส OH ซึ่งทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับคาร์บอนอะตอมที่มีความเกะกะน้อยที่สุด นั่นคือคาร์บอนอะตอมเดิมที่เคยมีคลอรีนเกาะอยู่ นอกจากนี้แล้วคาร์บอนอะตอมนี้ยังมีประจุบวกมากกว่าคาร์บอนอีกอะตอมหนึ่งในวงอิพอกไซด์เดียวกันเพราะมีหมู่แอลคิลเกาะอยู่เพียงหมู่เดียว การเข้าเกาะของ OH ในขั้นที่สามนี้มีกลไกแบบ S_N2 เช่นเดียวกัน ทำให้คาร์บอนที่ถูกเกาะมีโครงแบบผกผัน ผลผลิตที่ได้ในขั้นนี้คือแอลกอฮอล์ซึ่งมีโครงแบบคงเดิมเช่นเดียวกับสารประกอบคลอไรด์ซึ่งเป็นสารตั้งต้น



แผนปฏิกิริยา 12.1 *การเข้าร่วมของหมู่ใกล้เคียงในปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำในสารละลายที่เป็นเบสของ β–chlorohydrin*

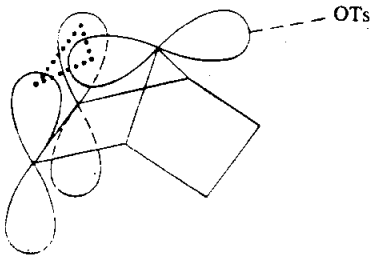
หมู่ใกล้เคียงต่าง ๆ ที่สามารถเข้าร่วมในกลไกแบบ S_N2 ได้แก่ $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}O^-$, $-O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}Ar$, $-OR$, $-OH$, $-O^-$, $-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$, $-NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}R$, $-SH$, SR, $-S^-$, $-I$, $-Br$ และ Cl การเข้าร่วมของหมู่ใกล้เคียงซึ่งเป็นหมู่ธาตุแฮโลเจนมีประสิทธิภาพเรียงลำดับจากมากไปหาน้อยดังต่อไปนี้ $I > Br > Cl$

นอกจากจะใช้คู่อิเล็กตรอนอิสระแล้ว หมู่ใกล้เคียงอาจใช้พันธะพายช่วยผลักให้หมู่หลุดออกไปได้เร็วขึ้นโดยกลไกแบบ S_N2 ได้อีกด้วย ดังเช่นปฏิกิริยาอะซีโทลิซิส (acetolysis) ของ *anti*–7–norbornenyl tosylate (สมการ 12.24) ซึ่งมีความว่องไวเป็น 10^{11} เท่าของ 7–norbornyl tosylate ซึ่งไม่มีพันธะคู่ (สมการ 12.25) เหตุผลก็คือ p–ออร์บิทัลทั้งสองของพันธะคู่ได้เข้าร่วมในการผลักดันหมู่ –OTs ให้หลุดออกไปอย่างรวดเร็ว ดังภาพ 12.5



... (12.24)

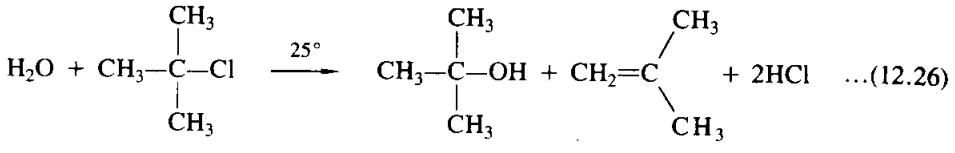
..... (12.25)



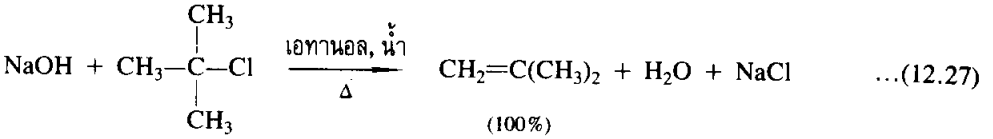
ภาพ 12.5 สภาวะแทรนซิชันของปฏิกิริยาอะซีโทลิซิสของ *anti*–7–norbornenyl tosylate

12.1.1.1.9 ปฏิกิริยาข้างเคียง

(1) ปฏิกิริยาการขจัด ปฏิกิริยาการขจัดมักจะเกิดควบคู่ไปกับปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารตั้งต้นชนิดตติยภูมิ (สมการ 12.26) **ถ้าภาวะปฏิกิริยาเป็นอุณหภูมิสูงหรือใช้เบสแก่ จะเกิดปฏิกิริยาการขจัด** เท่านั้น และได้แอลคีนเป็นผลผลิตหลัก (สมการ 12.27)



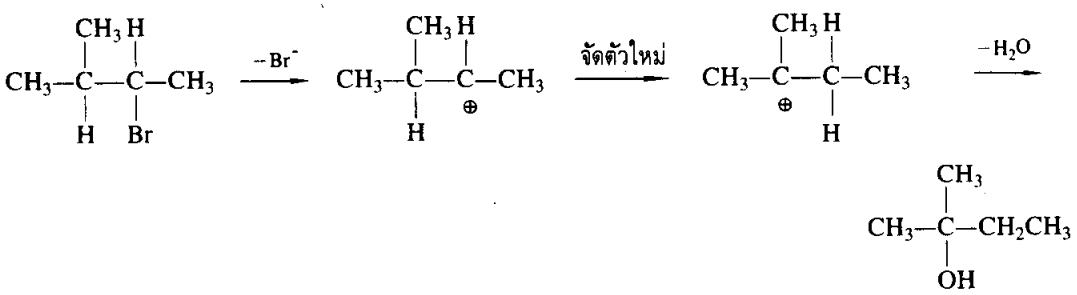
...(12.26)



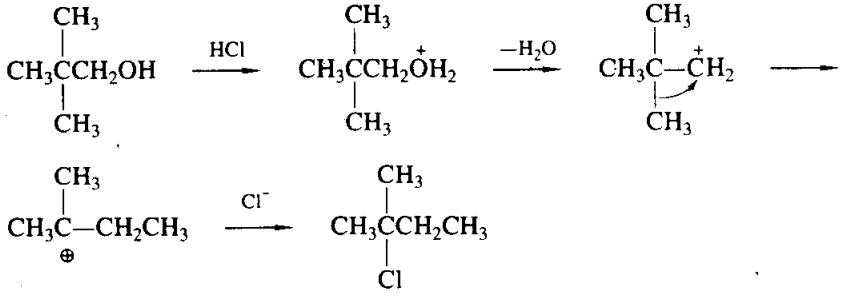
...(12.27)

(2) ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ คาร์โบแคตไอออนซึ่งเป็นอินเทอร์มีเดียตของกลไกแบบ S_N1 มักจะเกิดปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ภายในโมเลกุล (intramolecular rearrangement) โดยการเลื่อนไฮโดรเจนอะตอมหรือหมู่เมทิลจากคาร์บอนอะตอมข้างเคียงไปยังคาร์บอนที่มีประจุบวกเพื่อให้ได้คาร์โบแคตไอออนที่เสถียรกว่าเดิม การเลื่อนแบบนี้เรียกว่า การเลื่อนแบบ 1, 2 (1,2–shift) ดังแผนปฏิกิริยา 12.2 และ 12.3

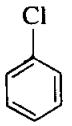
12.1.1.2 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมทิก ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมทิกและสารประกอบไวนิลเกิดช้ามาก ตัวอย่างเช่น ถ้าต้มคลอโรเบนซีนกับโซเดียมไฮดรอกไซด์เป็นเวลานานหลายวันก็จะไม่มีฟีนอลเกิดขึ้น (สมการ 12.28) ในทำนองเดียวกันถ้าต้มไวนิลคลอไรด์กับโซเดียมไฮดรอกไซด์ก็จะไม่มีการแทนที่เกิดขึ้นเช่นเดียวกัน (สมการ 12.29)



แผนปฏิกิริยา 12.2 *ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ในปฏิกิริยาแบบ S_N1 ของ 2−bromo−3−methylbutane*



แผนปฏิกิริยา 12.3 *ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ในปฏิกิริยาแบบ S_N1 ของ neopentyl alcohol*



$$+ \text{NaOH} \xrightarrow[\Delta]{H_2O} \text{ไม่เกิดปฏิกิริยาการแทนที่} \quad \ldots\ldots\ldots (12.28)$$

$$CH_2{=}CHCl + \text{NaOH} \xrightarrow[\Delta]{H_2O} \text{ไม่เกิดปฏิกิริยาการแทนที่} \quad \ldots\ldots\ldots (12.29)$$

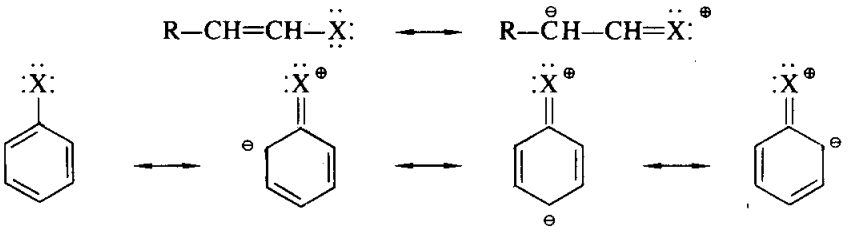
การที่สารประกอบแอโรแมทิกและสารประกอบไวนิลไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ก็เพราะ

(1) วงเบนซีนเองเป็นอุปสรรคต่อนิวคลีโอไฟล์ในการเข้าเกาะทางด้านตรงข้ามกับหมู่หลุดตามกลไกแบบ S_N2

(2) เฟนิลแคตไอออนไม่เสถียร กลไกแบบ S_N1 จึงเกิดไม่ได้

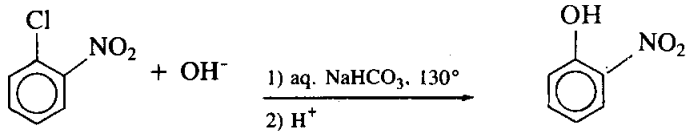
(3) พันธะระหว่างคาร์บอนในวงเบนซีน (หรือในหมู่ไวนิล) กับหมู่หลุดแข็งแรงกว่าพันธะระหว่างคาร์บอนในหมู่แอลคิลกับหมู่หลุด เพราะคาร์บอนในวงเบนซีน (หรือในหมู่ไวนิล) เป็นคาร์บอนชนิด sp^2-ไฮบริไดเซชัน อิเล็กตรอนจึงอยู่ใกล้นิวเคลียสมากกว่าคาร์บอนชนิด sp^3-ไฮบริไดเซชัน

(4) การเรโซแนนซ์ของคู่อิเล็กตรอนไม่สร้างพันธะของแฮโลเจนเข้าไปในวงเบนซีน (หรือในหมู่ไวนิล) ทำให้พันธะระหว่างคาร์บอนกับแฮโลเจนแข็งแรงยิ่งขึ้นเพราะมีสภาพพันธะคู่เกิดขึ้น

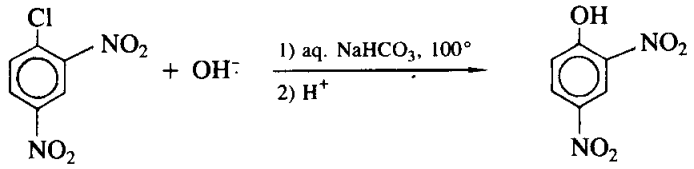


12.1.1.2.1 กลไกปฏิกิริยา

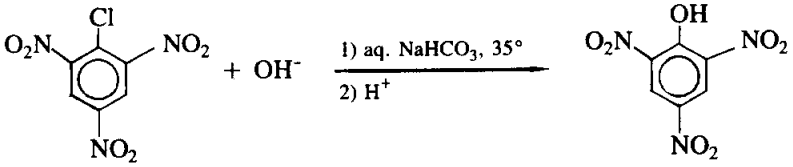
(1) กลไกแบบ S_NAr ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมทิก สามารถเกิดขึ้นได้ ถ้า**มีหมู่ดึงอิเล็กตรอนแรงๆ ที่ตำแหน่งออร์โทและพาราของหมู่หลุด** ดังตัวอย่างต่อไปนี้



..... (12.30)



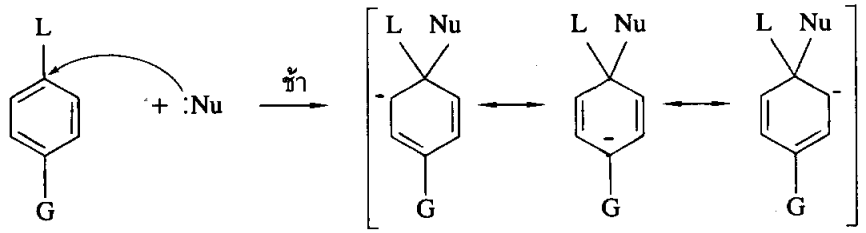
..... (12.31)



..... (12.32)

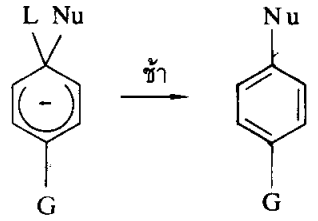
กลไกแบบ S_NAr มีสองขั้นตอน ขั้นแรกเป็นปฏิกิริยาการเพิ่มให้อินเทอร์มีเดียตเป็นคาร์แบนไอออน ขั้นที่สองเป็นปฏิกิริยาการขจัดทำให้ได้วงเบนซีนกลับคืนมา

ขั้น 1 :



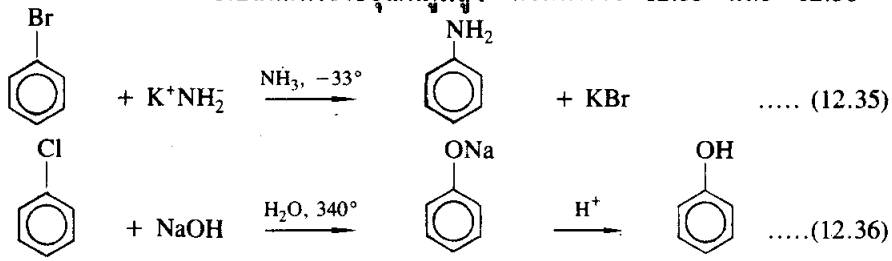
.....(12.33)

ขั้น 2 :



..... (12.34)

(2) กลไกแบบเบนซายน์ **แอริลเฮไลด์ที่ปราศจากหมู่ดึงอิเล็กตรอนสามารถเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้ ถ้าใช้เบสแก่หรือใช้อุณหภูมิสูง** ดังสมการ 12.35 และ 12.36

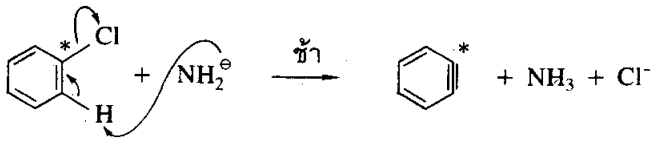


..... (12.35)

.....(12.36)

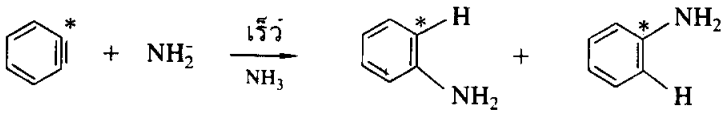
กลไกแบบเบนซายน์ (benzyne mechanism) มีสองขั้นตอน ขั้นแรกเป็นปฏิกิริยาการขจัดซึ่งทำให้เกิดอินเทอร์มีเดียตที่เรียกว่าเบนซายน์ ขั้นที่สองเป็นปฏิกิริยาการเพิ่ม โดยที่นิวคลีโอไฟล์ไม่จำเป็นจะต้องเกาะกับคาร์บอนอะตอมเดียวกันกับที่หมู่หลุดเคยเกาะ

ขั้น 1:



.....(12.37)

ขั้น 2 :



.....(12.38)

ข้อมูลที่สนับสนุนกลไกแบบเบนซายน์ มีดังนี้

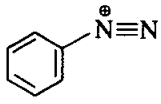
(1) ถ้าเบนซายน์เป็นอินเทอร์มีเดียตสมมาตร เบสจะเข้าเกาะได้ทั้งสองข้าง ดังสมการ 12.38

(2) ถ้าแอริลเฮไลด์มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งออร์โททั้งสองข้าง จะไม่มีปฏิกิริยาเกิดขึ้น

(3) ถ้าความว่องไวของปฏิกิริยาเรียงตามลำดับหมู่หลุดต่อไปนี้ Br > I > Cl >> F โดยใช้ KNH_2 ใน NH_3 เหลว แล้ว แสดงว่าเป็นกลไกปฏิกิริยาแบบเบนซายน์

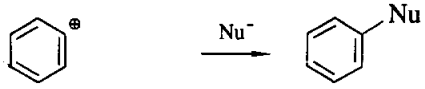
*(3) **กลไกแบบ S_N1*** กลไกแบบ S_N1 ในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมทิกจะเกิดขึ้นเมื่อสารตั้งต้นเป็น **เกลือไดอะโซเนียม** เท่านั้น กลไกปฏิกิริยามีสองขั้นตอน คือ

ขั้น 1 :



$$+ \ N_2 \qquad \text{..... (12.39)}$$

ขั้น 2 :



..... (12.40)

ข้อมูลที่สนับสนุนกลไกแบบ S_N1 คือ

(1) อัตราการเกิดปฏิกิริยาขึ้นอยู่กับเกลือไดอะโซเนียมไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของนิวคลีโอไฟล์

(2) เมื่อเติมเกลือเฮไลด์ลงไปมาก ๆ จะให้แอริลเฮไลด์เป็นผลผลิต แต่อัตราการเกิดปฏิกิริยาไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของเกลือเฮไลด์ที่เติมลงไป

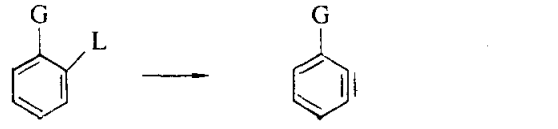
(3) เมื่อแทนที่วงเบนซีนด้วยหมู่แทนที่ต่าง ๆ อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะสอดคล้องกับปฏิกิริยาหนึ่งโมเลกุลที่มีการแตกพันธะในขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา

(4) ถ้าติดฉลากอะตอมในสารตั้งต้นโดยเปลี่ยนไฮโดรเจนที่ตำแหน่งออร์โทให้เป็นดิวทิเรียม จะมีปรากฏการณ์ไอโซโทปเกิดขึ้น มีค่า $\frac{k_H}{k_D}$ เท่ากับ 1.22 ค่านี้สูงเกินไปสำหรับปรากฏการณ์ไอโซโทปทุติยภูมิ อาจจะเป็นเพราะว่าเฟนิลแคตไอออนมีเสถียรภาพโดยไฮเพอร์คอนจูเกชัน (hyperconjugation) ซึ่งจะลดน้อยลงเมื่อไฮโดรเจนถูกแทนที่ด้วยดิวทิเรียม

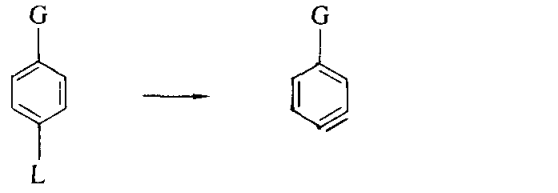
(5) เนื่องจากกลไกขั้นแรกเป็นการแตกพันธะและเป็นปฏิกิริยาผันกลับได้ เมื่อใช้ $Ar—{}^{15}\overset{\oplus}{N}\equiv N$ เป็นสารตั้งต้น หลังจากเกิดปฏิกิริยาแล้ว สารตั้งต้นที่ได้กลับคืนมาจะมี $Ar{-}{}^{15}\overset{\oplus}{N}\equiv N$ และ $Ar—N\equiv{}^{15}N$ แสดงว่าไนโตรเจนหลุดออกจากวงเบนซีนแล้วกลับเข้าไปเกาะอีก อย่างไรก็ตามการกลับเข้าไปเกาะของไนโตรเจนจะช้ามากเมื่อเปรียบเทียบกับปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของ $ArN_2^{\oplus}$ โดยปกติ

12.1.1.2.2 อิทธิพลของโครงสร้างของสารตั้งต้น ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมทิกที่มีกลไกแบบ S_NAr จะว่องไวขึ้น ถ้ามีหมู่ดึงอิเล็กตรอนเกาะอยู่โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ตำแหน่งออร์โทและพาราของหมู่หลุด หมู่ดึงอิเล็กตรอนที่สามัญที่สุดก็คือหมู่ไนโทร วงเบนซีนที่ปราศจากหมู่ดึงอิเล็กตรอนมักจะไม่เกิดปฏิกิริยาตามกลไกแบบ S_NAr

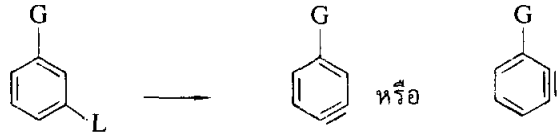
สำหรับปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมทิกที่มีกลไกแบบเบนซายน์ ตำแหน่งการเข้าเกาะของนิวคลีโอไฟล์ในเบนซายน์จะขึ้นอยู่กับปัจจัยสองประการ ประการแรกคือ ตำแหน่งของพันธะสามในเบนซายน์ ถ้ามีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งออร์โทหรือพาราของหมู่หลุด ตำแหน่งการเกิดพันธะสามจะแน่นอน ไม่มีทางเลือกเป็นตำแหน่งอื่น ดังสมการ 12.41 และ 12.42 แต่ถ้าหมู่แทนที่อยู่ที่ตำแหน่งเมตาของหมู่หลุด พันธะสามจะเกิดได้สองทาง ดังสมการ 12.43 ในกรณีเช่นนี้ไฮโดรเจนที่เป็นกรดแรงกว่าจะหลุดออก ถ้า G เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน ไฮโดรเจนที่ตำแหน่งออร์โทจะหลุดออก ถ้า G เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน ไฮโดรเจนที่ตำแหน่งพาราจะหลุดออก



..... (12.41)

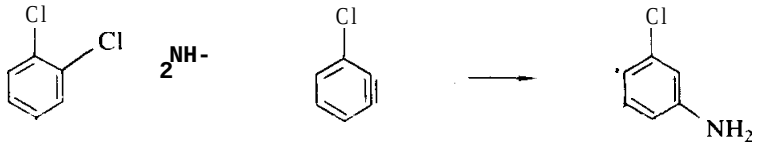


..... (12.42)

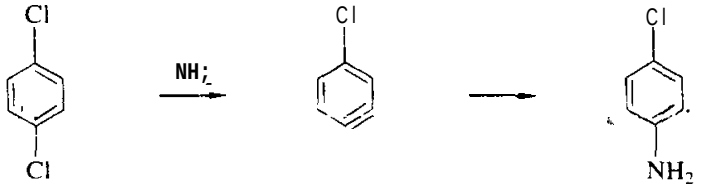


..... (12.43)

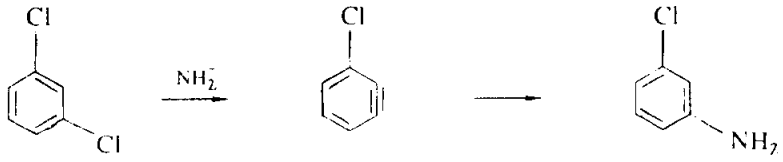
ประการที่สองคือ ตำแหน่งข้างใดของพันธะสามในเบนซายน์ที่นิวคลีโอไฟล์จะเข้าเกาะอาศัยหลักเกณฑ์ที่ว่าคาร์แบนไอออนอินเทอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นจะต้องเสถียรกว่าเสมอ คาร์แบนไอออนที่เสถียรคือคาร์แบนไอออนที่มีประจุลบใกล้หมู่ดึงอิเล็กตรอน หลักเกณฑ์ดังกล่าวสามารถอธิบายโดยใช้ปฏิกิริยาของไดคลอโรเบนซีนทั้งสามไอโซเมอร์กับโลหะแอลคะไลแอไมด์เป็นตัวอย่างดังต่อไปนี้



(1 2 . 4 4)



(12.45)



..... (12.46)

12.1.1.2.3 อิทธิพลของนิวคลีโอไฟล์ สภาพนิวคลีโอไฟล์ในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมทิกพอจะลำดับได้อย่างคร่าว ๆ จากแก่ไปหาอ่อนได้ดังนี้ NH_2^- > Ph_3C^- > PhNH (กลไกแบบเบนซายน์) > ArS^- > RO^- > R_2NH > ArO^- > OH^- > $ArNH_2$ > NH_3 > I^- > Br^- > Cl^- > H_2O > ROH การจัดลำดับสภาพนิวคลีโอไฟล์อาศัยหลักเกณฑ์ที่ว่า สภาพนิวคลีโอไฟล์มักจะสอดคล้องกับสภาพเบสประการหนึ่ง อีกประการหนึ่งคืออะตอมในนิวคลีโอไฟล์ที่จะทำหน้าที่เข้าเกาะกับสารตั้งต้น ถ้าเป็นอะตอมที่อยู่ล่างลงไปในแนวตั้งเดียวกันในตารางธาตุเท่าใด ก็จะทำให้สภาพนิวคลีโอไฟล์แรงขึ้นเท่านั้น

12.1.1.2.4 อิทธิพลของหมู่หลุด หมู่หลุดในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมทิกเป็นพวกเดียวกันกับหมู่หลุดในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอลิแฟทิก เช่น เฮไลด์ ซัลเฟต ซัลฟะเนต NR_2^+ เป็นต้น นอกจากนี้แล้วปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมทิกยังมีหมู่หลุดอื่นที่ไม่ยอมหลุดออกไปในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอลิแฟทิก คือ $-NO_2$, $-OR$, $-OAr$, SO_2R และ SR

สำหรับกลไกแบบ S_NAr ขั้นตอนแรกเป็นขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา ขั้นตอนนี้จะมีอัตราเร็วขึ้นถ้าหมู่หลุดเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน ดังนั้นฟลูออรีนและหมู่ไนโทรจึงเป็นหมู่หลุดที่ดีในกลไกแบบ S_NAr สำหรับกลไกแบบเบนซายน์นั้น หมู่หลุดที่เป็นเฮไลด์เรียงจากดีไปหาเลวตามลำดับคือ I > Br > Cl > F

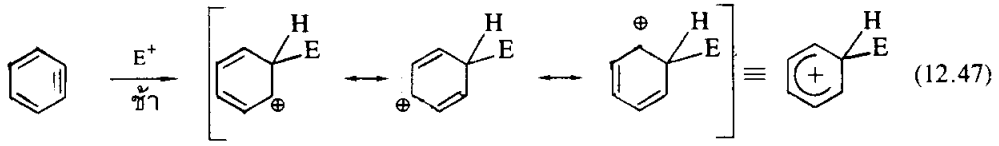
12.1.2 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์จำแนกตามชนิดของสารตั้งต้นได้สองแบบ คือ

12.1.2.1 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ในสารประกอบแอลิแฟทิก (Aliphatic electrophilic substitution) จะไม่กล่าวถึงในชั้นนี้

12.1.2.2 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ในสารประกอบแอโรแมทิก ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ในสารประกอบแอโรแมทิก (Aromatic electrophilic substitution) คือปฏิกิริยาที่อิเล็กโทรไฟล์เข้าแทนที่ไฮโดรเจนอะตอมที่เกาะกับวงเบนซีน

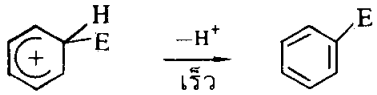
12.1.2.2.1 กลไกปฏิกิริยา กลไกปฏิกิริยามีสองขั้นตอน ขั้นแรกอิเล็กโทรไฟล์จะเข้าเกาะกับวงเบนซีนกลายเป็นคาร์โบแคตไอออนอินเทอร์มีเดียตซึ่งเรียกว่า แอรีเนียมไอออน (arenium ion) ดังสมการ 12.47 ขั้นตอนนี้เป็นขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา ขั้นที่สองเป็นขั้นที่โปรตอนหลุดออกไปทำให้ได้วงเบนซีนกลับคืนมา ดังสมการ 12.48

ขั้น 1 :



(12.47)

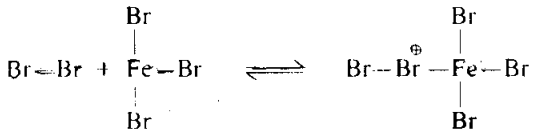
ขั้น 2 :



..... (12.48)

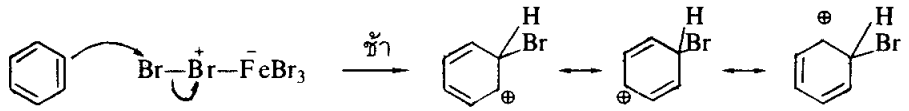
12.1.2.2.2 ปฏิกิริยาแฮโลจิเนชัน เบนซีนทำปฏิกิริยากับแฮโลเจนและต้องมีกรดลิวอิสเป็นตัวเร่ง เนื่องจากพายอิเล็กตรอนในวงเบนซีนถูกดึงดูดไว้เหนียวแน่นกว่าพายอิเล็กตรอนในแอลคีน พายอิเล็กตรอนของเบนซีนจึงไม่สามารถเหนี่ยวนำพันธะของโบรมีนให้เกิดการแตกหักได้ จึงต้องพึ่งกรดลิวอิสให้ทำปฏิกิริยากับโบรมีนกลายเป็นสารเชิงซ้อนซึ่งทำให้พันธะของโบรมีนอ่อนแรงลง แฮโลเจนที่ทำปฏิกิริยากับเบนซีนได้อย่างว่องไวคือคลอรีนและโบรมีน ส่วนกรดลิวอิสที่นิยมใช้ในปฏิกิริยาคลอริเนชัน (chlorination) และโบรมิเนชัน (bromination) คือ $FeCl_3$, $FeBr_3$ และ $AlCl_3$ กลไกของปฏิกิริยาโบรมิเนชันในสารประกอบแอโรแมทิกเป็นไปตามลำดับ ดังนี้

ขั้น 1 :



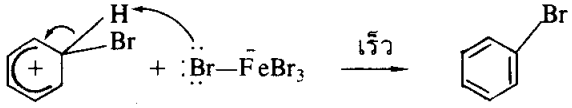
..... (12.49)

ขั้น 2 :



.....(12.50)

ขั้น 3 :



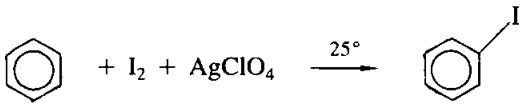
..... (12.51)

ในขั้นแรกกรดลิวอิสจะทำปฏิกิริยากับโบรมีนกลายเป็นสารเชิงซ้อน ในขั้นที่สองสารเชิงซ้อนจะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไฟล์และถ่ายโอนโบรมีนไอออนที่มีประจุบวกให้กับวงเบนซีน เกิดเป็นเบนซีโนเนียมไอออน (Benzenonium ion) และ $FeBr_4^-$ ในขั้นที่สามเบนซีโนเนียมไอออนถ่ายโอนโปรตอนให้กับ $FeBr_4^-$ ผลผลิตที่ได้คือ โบรโมเบนซีนและไฮโดรเจนโบรไมด์ ในขณะเดียวกันก็จะได้ $FeBr_3$ ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยากลับคืนมา

ปฏิกิริยาคลอริเนชันในเบนซีนโดยมีเฟร์ริกคลอไรด์เป็นตัวเร่งก็มีกลไกปฏิกิริยาเช่นเดียวกับปฏิกิริยาโบรมิเนชัน

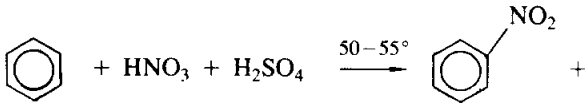
ฟลูออรีนทำปฏิกิริยากับเบนซีนได้รวดเร็วว่องไวมาก จึงต้องใช้ภาวะปฏิกิริยาพิเศษโดยเฉพาะเพื่อควบคุมปฏิกิริยาไว้และต้องใช้เครื่องมือที่ออกแบบโดยเฉพาะสำหรับปฏิกิริยานี้ แต่ถึงกระนั้นก็ตามการควบคุมปฏิกิริยาเพื่อให้ได้มอโนฟลูออโรเบนซีนก็ยังเป็นเรื่องยาก

ในทางตรงกันข้าม ไอโอดีนกลับเฉื่อยชาต่อเบนซีน จนต้องใช้วิธีการพิเศษเพื่อให้เกิดปฏิกิริยาไอโอดิเนชัน (iodination) วิธีการหนึ่งก็คือ การใช้เงินเพอร์คลอเรต (silver perchlorate) ใส่ลงในปฏิกิริยาดังสมการ 12.52



.....(12.52)

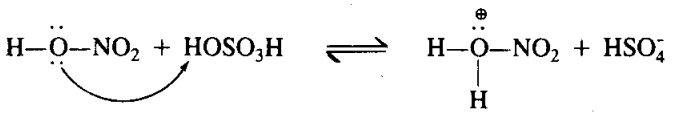
12.1.2.2.3 ปฏิกิริยาไนเทรชัน เบนซีนทำปฏิกิริยากับกรดไนทริกเข้มข้นที่ร้อน ให้ผลผลิตคือไนโทรเบนซีน แต่ปฏิกิริยาจะเกิดได้เร็วมากขึ้นถ้าต้มเบนซีนกับกรดไนทริกเข้มข้นผสมกับกรดซัลฟิวริกเข้มข้น ดังสมการ 12.53



..... (12.53)

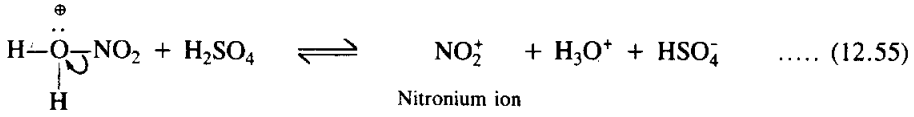
กรดซัลฟิวริกเข้มข้นช่วยเพิ่มอัตราการเกิดปฏิกิริยาโดยการเพิ่มความเข้มข้นของอิเล็กโทรไฟล์คือไนโทรเนียมไอออน (nitronium ion, NO_2^+) กลไกปฏิกิริยามีสี่ขั้นตอนตามลำดับต่อไปนี้

ขั้น 1 :



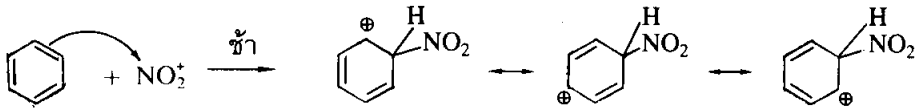
..... (12.54)

ขั้น 2 :



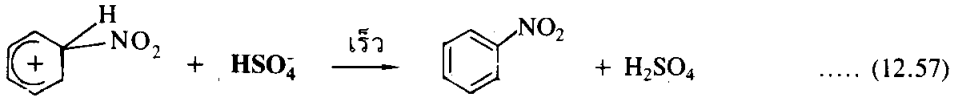
..... (12.55)

ขั้น 3 :



...(12.56)

ขั้น 4 :



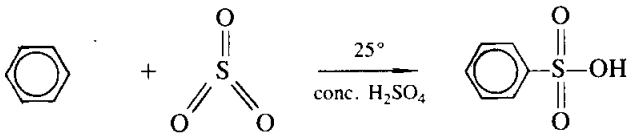
..... (12.57)

ในขั้นแรกกรดไนทริกทำหน้าที่เป็นเบสเข้าดึงโปรตอนออกจากซัลฟิวริกซึ่งเป็นกรดที่แก่กว่า ในขั้นที่สองกรดไนทริกที่มีโปรตอนเกาะอยู่แตกตัวให้ไนโทรเนียมไอออน ในขั้นที่สามไนโทรเนียมไอออนทำปฏิกิริยากับเบนซีนโดยการเข้าเกาะกับหมอกพายกลายเป็นเบนซีโนเนียมไอออน ในขั้นที่สี่เบนซีโนเนียมไอออนถ่ายโอนโปรตอนให้เบสคือ HSO_4^- และให้ผลผลิตคือไนโทรเบนซีน

การพิสูจน์โดยใช้เครื่องมือทางสเปกโทรสโกปีพบว่า ไนโทรเนียมไอออนเกิดขึ้นจริงในกรดผสมของกรดไนทริกกับกรดซัลฟิวริก นอกจากนี้ได้พิสูจน์ว่าไนโทรเนียมไอออนเป็นอิเล็กโทรไฟล์ในปฏิกิริยาไนเทรชันโดยการเตรียมเกลือไนโทรเนียม เช่น $\overset{+}{N}O_2ClO_4^-$ และ $\overset{+}{N}O_2PF_6^-$ ขึ้น และพบว่าเกลือเหล่านี้ทำปฏิกิริยาไนเทรชัน (nitration) กับเบนซีนได้จริง

12.1.2.2.4 ปฏิกิริยาซัลฟะเนชัน เบนซีนทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟิวริกที่มีซัลเฟอร์ไทรออกไซด์มากเกินพอ (fuming sulfuric acid) ที่อุณหภูมิห้อง ให้ผลผลิตคือกรดเบนซีนซัลโฟนิก (benzenesulfonic acid) ดังสมการ 12.58 ถ้าใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้นปฏิกิริยาซัลฟะ-

เนชัน (sulfonation) จะเกิดช้ามาก ไม่ว่าจะใช้กรดซัลฟิวริกชนิดใด อิเล็กโทรไฟล์ก็คือซัลเฟอร์ไทรออกไซด์ (sulfur trioxide)

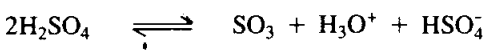


Benzenesulfonic acid

(56%) ..... (12.58)

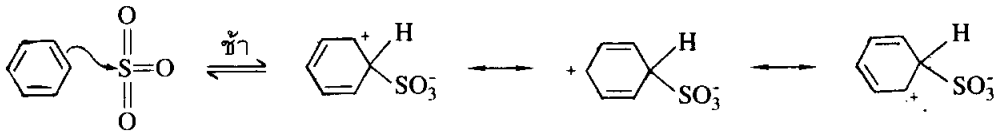
ปฏิกิริยาที่ใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้น ซัลเฟอร์ไทรออกไซด์จะเกิดจากกรดซัลฟิวริกสองโมเลกุลทำปฏิกิริยากันโดยที่โมเลกุลหนึ่งทำหน้าที่เป็นกรด อีกโมเลกุลหนึ่งทำหน้าที่เป็นเบส ดังสมการ 12.59 ซัลเฟอร์ไทรออกไซด์ที่เกิดขึ้นก็จะทำปฏิกิริยาต่อไปกับเบนซีน ให้ผลผลิตคือกรดเบนซีนซัลโฟนิก ดังกลไกปฏิกิริยาเป็นลำดับดังต่อไปนี้

ขั้น 1 :



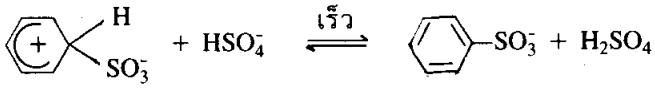
..... (12.59)

ขั้น 2 :



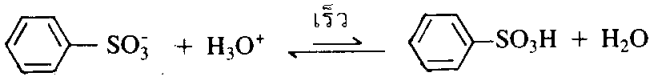
(12.60)

ขั้น 3 :



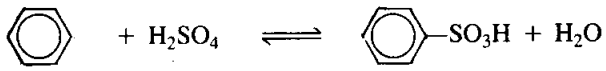
..... (12.61)

ขั้น 4 :



..... (12.62)

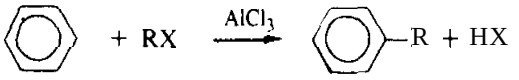
ถ้าใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้น ปฏิกิริยารวมจะเป็นไปตามสมการ 12.63



..... (12.63)

12.1.2.2.5 ปฏิกิริยาฟรีเดลคราฟตส์แอลคิเลชัน ในปี ค.ศ. 1877 นักเคมีชาวฝรั่งเศสชื่อ Charles Friedel และผู้ร่วมงานชาวอเมริกันชื่อ James M. Crafts ได้ค้นพบวิธีใหม่ในการเตรียมแอลคิลเบนซีน (C_6H_5R) และเอซิลเบนซีน ($C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}R$) ปฏิกิริยาทั้งสองนี้ปัจจุบัน

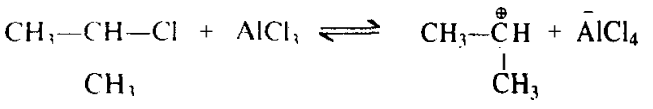
เรียกว่า ฟรีเดลคราฟตส์แอลคิเลชัน (Friedel–Crafts alkylation) และฟรีเดลคราฟตส์เอซิเลชัน (Friedel–Crafts acylation) ฟรีเดลคราฟตส์แอลคิเลชันจะกล่าวถึงในหัวข้อนี้ ส่วนฟรีเดลคราฟตส์เอซิเลชันจะกล่าวถึงในหัวข้อต่อไป สมการทั่วไปของปฏิกิริยาฟรีเดลคราฟตส์แอลคิเลชันแสดงในสมการ 12.64



(12.64)

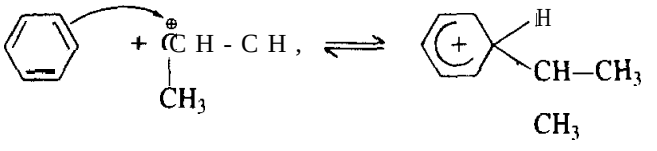
กลไกปฏิกิริยาจะแสดงโดยใช้ไอโซโพรพิลคลอไรด์เป็นตัวอย่างของแอลคิลเฮไลด์ ขั้นแรกเป็นการเกิดคาร์โบแคตไอออน ขั้นที่สองคาร์โบแคตไอออนจะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะกับวงเบนซีน ทำให้เบนซีนกลายเป็นเบนซีโนเนียมไอออน ขั้นที่สามเบนซีโนเนียมไอออนจะปล่อยโปรตอนให้หลุดออกไป ทำให้ได้วงเบนซีนกลับคืนมา

ขั้น 1 :



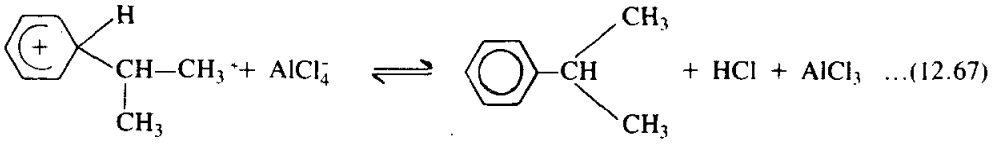
(12.65)

ขั้น 2 :



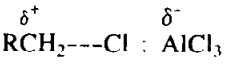
(12.66)

ขั้น 3 :



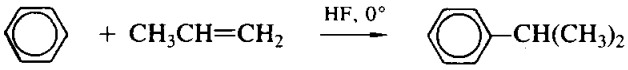
...(12.67)

ถ้า R–X คือแอลคิลเฮไลด์ปฐมภูมิจะไม่เกิดเป็นสภาพคาร์โบแคตไอออนอย่างสมบูรณ์ แอลคิลเฮไลด์จะทำปฏิกิริยากับอะลูมินัมคลอไรด์กลายเป็นสารเชิงซ้อนก่อน สารเชิงซ้อนนี้จะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไฟล์ซึ่งมีพันธะระหว่างคาร์บอนกับแฮโลเจนเกือบจะแตกหักและที่คาร์บอนอะตอมมีประจุบวกมาก

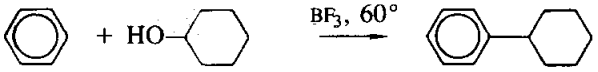


ถึงแม้ว่าสารเชิงซ้อนนี้จะไม่เป็นคาร์โบแคตไอออนอย่างสมบูรณ์ แต่ก็ทำหน้าที่เช่นเดียวกับคาร์โบแคตไอออน สารเชิงซ้อนนี้จะถ่ายโอนหมู่แอลคิลที่มีประจุบวกให้กับวงเบนซีน

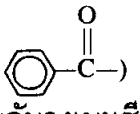
ปฏิกิริยาฟรีเดลคราฟตส์แอลคิเลชันไม่ได้จำกัดว่ารีเอเจนต์จะต้องเป็นแอลคิลเฮไลด์กับอะลูมินัมคลอไรด์เท่านั้น รีเอเจนต์คู่ใดที่ให้คาร์โบแคตไอออนหรือให้เสมือนคาร์โบแคตไอออนได้ เช่น แอลคีนกับกรด (สมการ 12.68) หรือแอลกอฮอล์กับกรด (สมการ 12.69) ก็สามารถเกิดปฏิกิริยาได้เช่นเดียวกัน



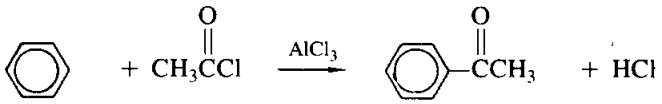
Propene Isopropylbenzene (Cumene) ..... (12.68)



Cyclohexanol Cyclohexylbenzene ..... (12.69)

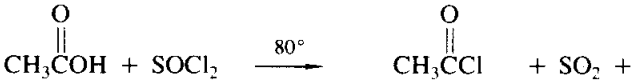
12.1.2.2.6 ปฏิกิริยาฟรีเดลคราฟต์เอซิเลชัน ปฏิกิริยาใดก็ตามที่มีหมู่เอซิล (acyl group, $RC(=O)-$) เข้าเกาะ เรียกปฏิกิริยานั้นว่า ปฏิกิริยาเอซิเลชัน (acylation reaction) หมู่เอซิลที่รู้จักกันดีคือหมู่แอซิทิล (acetyl group, $CH_3C(=O)-$) และหมู่เบนโซอิล (benzoyl group, )

ปฏิกิริยาฟรีเดลคราฟตส์เอซิเลชันคือ ปฏิกิริยาที่ทำให้หมู่เอซิลเข้าเกาะกับวงเบนซีนได้อย่างว่องไว ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาที่เอซิลเฮไลด์เข้าทำปฏิกิริยากับสารประกอบแอโรแมทิก แต่สารประกอบแอโรแมทิกเองไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยา จึงจำเป็นต้องเติมกรดลิวอิส เช่น $AlCl_3$ ลงไปหนึ่งสมมูล ผลผลิตที่ได้คือ แอโรแมทิกคีโทน ดังสมการ 12.70

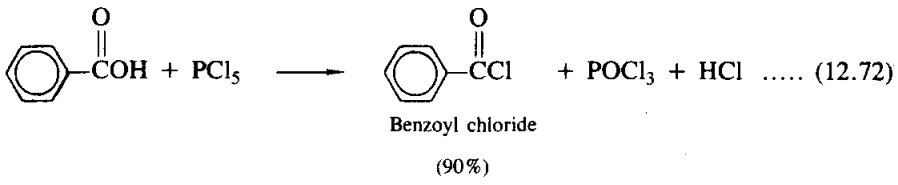


Acetophenone (70%) ..... (12.70)

เอซิลคลอไรด์ซึ่งจัดเป็นสารอินทรีย์ประเภทกรดเฮไลด์ (acid halide) เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างกรดคาร์บอกซิลิกกับไทอะนิลคลอไรด์ (thionyl chloride) หรือกับฟอสเฟอรัส-เพนทะคลอไรด์ (phosphorus pentachloride) ดังตัวอย่างต่อไปนี้



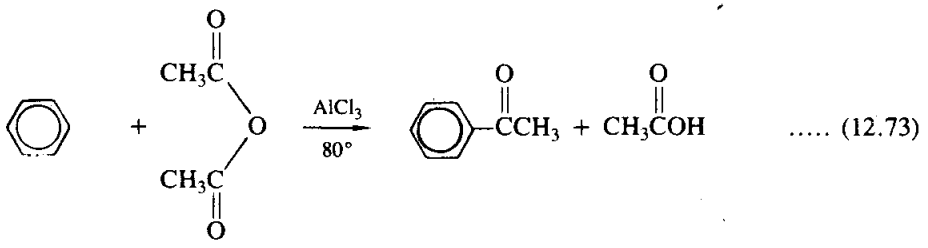
Acetyl chloride (80–90%) ..... (12.71)



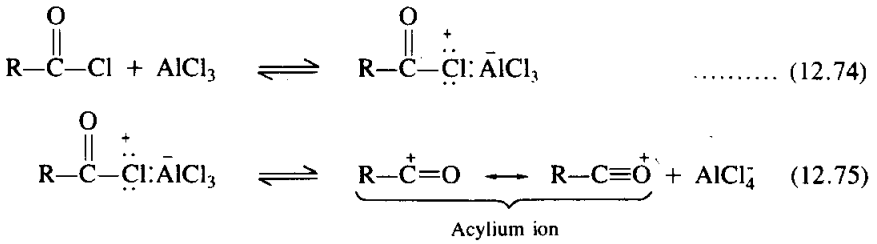
Benzoyl chloride

(90%)

นอกจากจะใช้กรดเฮไลด์แล้ว ยังสามารถใช้กรดแอนไฮไดรด์ (acid anhydride) เป็นรีเอเจนต์เข้าทำปฏิกิริยาฟรีเดลคราฟตส์เอซิเลชันได้อีกด้วย ดังสมการ 12.73

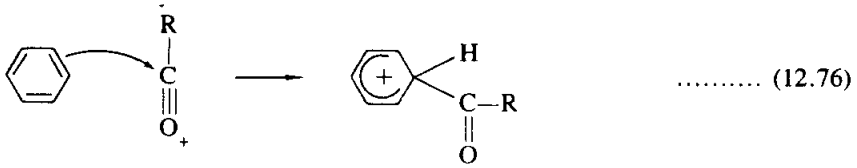


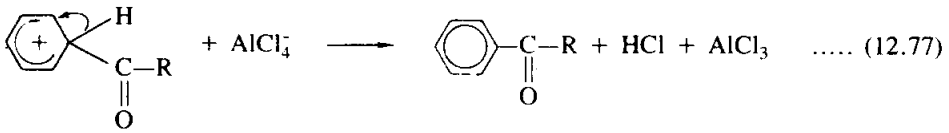
กลไกปฏิกิริยาฟรีเดลคราฟตส์เอซิเลชันขั้นแรกคือการเกิดเอซิเลียมไอออน (acylium ion) ซึ่งทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไฟล์ ดังสมการ 12.74 และ 12.75



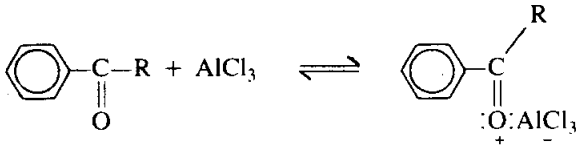
Acylium ion

ขั้นต่อไปเอซิเลียมไอออนจะเข้าเกาะกับวงเบนซีน ทำให้วงเบนซีนกลายเป็นเบนซีโนเนียมไอออน ต่อจากนั้นเบนซีโนเนียมไอออนจะสลัดโปรตอนให้หลุดออกไป ทำให้ได้วงเบนซีนกลับคืนมา ดังสมการ 12.76 และ 12.77 ตามลำดับ



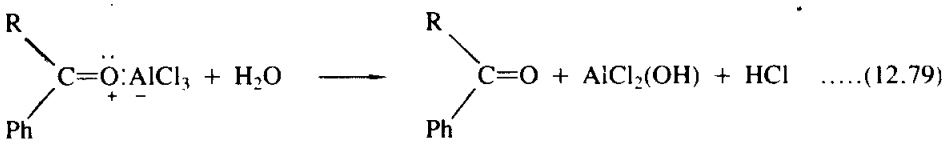


อะลูมินัมคลอไรด์ (กรดลิวอิส) มักจะเกิดเป็นสารเชิงซ้อนกับคีโทน (เบสลิวอิส) ดังสมการ 12.78



..... (12.78)

หลังจากปฏิกิริยาสิ้นสุดแล้ว การเติมน้ำลงไปในปฏิกิริยาจะช่วยปล่อยคีโทนให้เป็นอิสระ ดังสมการ 12.79



.....(12.79)

12.1.2.3 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ในอนุพันธ์เบนซีนที่มีหมู่แทนที่หนึ่งหมู่ หมู่แทนที่ที่เกาะกับวงเบนซีนแบ่งได้เป็นสองประเภทตามอิทธิพลที่มีผลต่อความว่องไวของวงเบนซีนคือ หมู่ก่อกัมมันต์ (activating group) ซึ่งเป็นหมู่แทนที่ที่ให้อิเล็กตรอนแก่วงเบนซีน ทำให้วงเบนซีนมีความว่องไวต่ออิเล็กโทรไฟล์มากกว่าวงเบนซีนที่ปราศจากหมู่แทนที่ และหมู่ลดกัมมันต์ (deactivating group) ซึ่งเป็นหมู่แทนที่ที่ดึงอิเล็กตรอนออกจากวงเบนซีน ทำให้วงเบนซีนว่องไวต่ออิเล็กโทรไฟล์น้อยลงกว่าวงเบนซีนที่ไม่มีหมู่แทนที่

นอกจากนี้แล้วหมู่แทนที่ที่เกาะกับวงเบนซีนยังแบ่งได้อีกอย่างหนึ่งตามอิทธิพลที่เป็นตัวกำหนดตำแหน่งการแทนที่ของอิเล็กโทรไฟล์ในวงเบนซีนได้สองประเภท คือ หมู่แทนที่ที่กำหนดให้อิเล็กโทรไฟล์ส่วนใหญ่เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทและพารา ซึ่งเรียกว่า หมู่กำหนดตำแหน่งออร์โท–พารา (ortho–para–directing group) และหมู่แทนที่ที่กำหนดให้อิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งเมตาซึ่งเรียกว่า หมู่กำหนดตำแหน่งเมตา (meta–directing group)

เมื่อรวมอิทธิพลที่มีผลต่อความว่องไวและอิทธิพลต่อตำแหน่งการแทนที่แล้ว เราสามารถแบ่งหมู่แทนที่ได้สามประเภทดังต่อไปนี้

12.1.2.3.1 หมู่ก่อกัมมันต์ซึ่งกำหนดตำแหน่งออร์โทและพารา หมู่แทนที่ประเภทนี้ได้แก่ $-O^-$, $-NR_2$, $-NHR$, $-NH_2$, $-OH$, $-OR$, $-NHCR$, $-OCR$, $-SR$, $-C_6H_5$ และ $-R$ เราสามารถใช้เสถียรภาพของแอรีเนียมไอออนอธิบายถึงสาเหตุที่หมู่ก่อกัมมันต์เหล่านี้ให้อิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทและพาราได้ดังนี้

หมู่ฟังก์ชันนัลข้างต้นเหล่านี้ (ยกเว้นหมู่แอลคิลและหมู่เฟนิล) มีอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะ ส่วนหมู่เฟนิลมีพายอิเล็กตรอน จากโครงสร้างเรโซแนนซ์ของแอนิลิน (aniline) จะเห็นว่าหมู่อะมีโน ($-NH_2$) เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนโดยเรโซแนนซ์ทั้ง ๆ ที่ไนโตรเจนเป็นอะตอมที่มีสภาพไฟฟ้าลบ (electronegative atom)

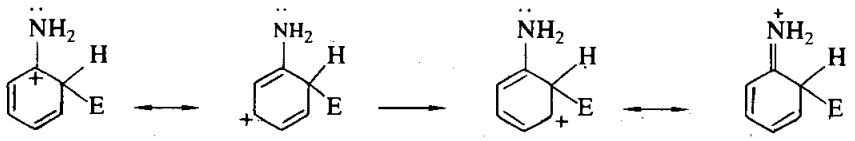
ผลจากการเรโซแนนซ์ทำให้วงเบนซีนของแอนิลินมีประจุลบซึ่งจะช่วยดึงดูดอิเล็กโทรไฟล์ให้เข้ามาทำปฏิกิริยาได้เป็นอย่างดี ทุกตำแหน่ง (ออร์โท เมตา และพารา) ในวงเบนซีนของแอนิลินถูกก่อกัมมันต์ให้แก่ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ แต่ที่ตำแหน่งออร์โทและพาราจะถูกก่อกัมมันต์ได้แรงกว่าที่ตำแหน่งเมตา เพราะที่ตำแหน่งออร์โทและพาราฯมีประจุลบอยู่ แต่ที่ตำแหน่งเมตาไม่มีประจุลบ

แอรีเนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โท เมตา และพารา (ภาพ 12.6) นอกจากจะมีเสถียรภาพเพราะต่างก็มีโครงสร้างเรโซแนนซ์ได้สามแบบแล้ว แอรีเนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โทและพาราจะมีโครงสร้างเรโซแนนซ์มากกว่าอีกหนึ่งโครงสร้างซึ่งเกิดจากไนโตรเจนของหมู่อะมีโนให้อิเล็กตรอนคู่อิสระเคลื่อนที่เข้าไปในวงเบนซีนซึ่งเป็นการลดประจุบวกในวงเบนซีนลงไปอีก จึงทำให้แอรีเนียมไอออนที่มีอิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทและพารามีเสถียรภาพมากกว่าที่ตำแหน่งเมตา

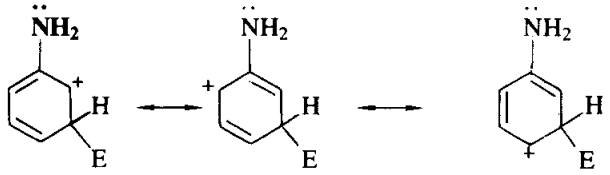
หมู่ฟังก์ชันนัลอื่น ๆ เช่น $-OH$, $-OR$, $-\overset{\overset{O}{\|}}{N}HCR$ และหมู่เฟนิลก็สามารถก่อกัมมันต์ให้กับวงเบนซีนได้เช่นเดียวกับหมู่ $-NH_2$ โดยการที่อิเล็กตรอนคู่อิสระคู่หนึ่งเคลื่อนที่เข้าไปในวงเบนซีน

ส่วนหมู่แอลคิลไม่มีอิเล็กตรอนคู่อิสระ จึงไม่สามารถให้อิเล็กตรอนโดยเรโซแนนซ์ได้ แต่หมู่แอลคิลเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนโดยการเหนี่ยวนำ หมู่แอลคิลจึงทำให้วงเบนซีนมีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนมากขึ้น ซึ่งจะช่วยดึงดูดอิเล็กโทรไฟล์ให้เข้ามาทำปฏิกิริยาได้ว่องไวขึ้น

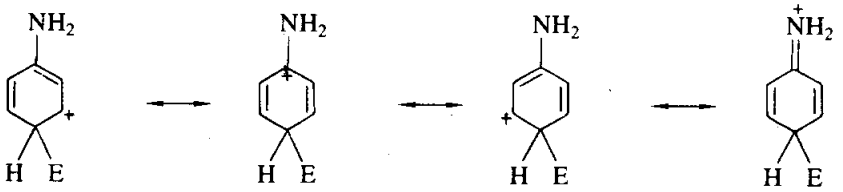
ออร์โท :



เมตา :



พารา :

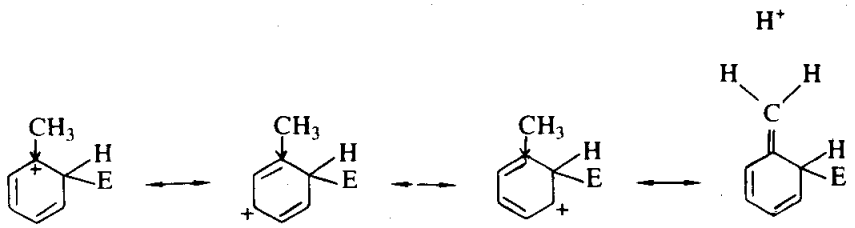


ภาพ 12.6 แอรีเนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โท เมตา และพารา ของหมู่ก่อกัมมันต์ที่มีอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะ

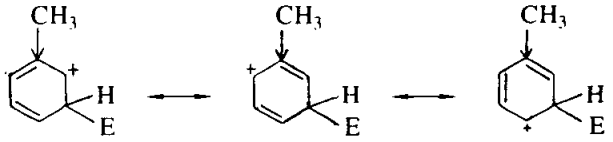
แอรีเนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โทและพารา (ภาพ 12.7) ต่างก็มีโครงสร้างเรโซแนนซ์แบบหนึ่งที่มีประจุบวกอยู่ติดกับหมู่แอลคิล ทำให้หมู่แอลคิลสามารถช่วยลดประจุบวกในวงเบนซีนได้โดยการผลักอิเล็กตรอนจากหมู่แอลคิลเข้าหาวงเบนซีน ส่วนการแทนที่ที่ตำแหน่งเมตาไม่มีโครงสร้างเรโซแนนซ์ใดที่มีประจุบวกติดกับหมู่แอลคิล จึงมีพลังงานสูงกว่า นอกจากนี้แล้วหมู่แอลคิลยังทำให้แอรีเนียมไอออนมีเสถียรภาพมากขึ้นโดยไฮเพอร์คอนจูเกชันอีกด้วย ดังนั้นจากผลของการเหนี่ยวนำไฟฟ้าและผลของไฮเพอร์-คอนจูเกชันจึงทำให้แอรีเนียมไอออนที่เกิดจากการเกาะของอิเล็กโทรไฟล์ที่ออร์โทและพารา เสถียรกว่าที่ตำแหน่งเมตา นั่นคืออิเล็กโทรไฟล์จะเข้าเกาะกับแอลคิลเบนซีนที่ตำแหน่งออร์โทและพาราได้ว่องไวกว่าที่ตำแหน่งเมตา

12.1.2.3.2 หมู่ลดกัมมันต์ซึ่งกำหนดตำแหน่งเมตา หมู่ฟังก์ชันนัลประเภทนี้ได้แก่ $-NR_3^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-SO_3H$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}R$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$ และ CCl_3 อะตอมในหมู่ฟังก์ชันนัลเหล่านี้ที่เกาะกับวงเบนซีนไม่มีอิเล็กตรอนคู่อิสระ แต่มีประจุบวก (เช่น

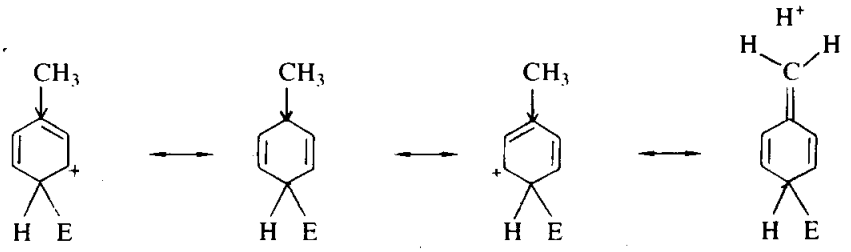
ออร์โท :



เมตา :



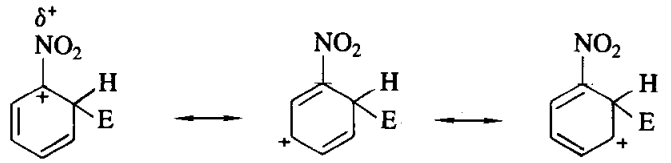
พารา :



ภาพ 12.7 แอรีเนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โท เมตา และพารา ของหมู่แอลคิล

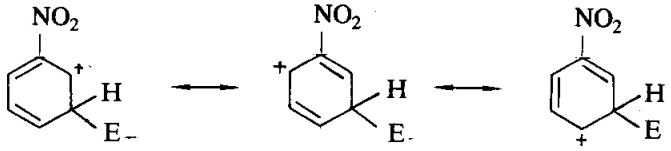
$-N^{+}\!\!\begin{matrix}O\\O^{-}\end{matrix}$) ซึ่งจะช่วยดึงอิเล็กตรอนออกจากวงเบนซีน ทำให้วงเบนซีนมีประจุบวกมากขึ้น ซึ่งทำให้อิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะได้ไม่ว่องไว หมู่ฟังก์ชันนัลดังกล่าวข้างต้นจะลดกัมมันต์ในวงเบนซีนทุกตำแหน่ง แต่จะลดกัมมันต์ที่ตำแหน่งเมตาน้อยกว่าที่ตำแหน่งออร์โทและพารา จากโครงสร้างของแอรีเนียมไอออนที่เกิดจากอิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โท เมตา และพารา (ภาพ 12.8) แสดงให้เห็นว่า แอรีเนียมไอออนที่เกิดจากการเกาะของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โทและพาราต่างก็มีโครงสร้างหนึ่งที่ไม่เสถียรเป็นอย่างยิ่งเพราะมีประจุบวกสองประจุอยู่ติดกัน แต่แอรีเนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่งเมตาไม่มีโครงสร้างเรโซแนนซ์ใดที่มีประจุบวกอยู่ติดกัน การแทนที่ที่ตำแหน่งเมตาจึงให้แอรีเนียมไอออนที่เสถียรกว่าการแทนที่ที่ตำแหน่งออร์โทและพารา ดังนั้นหมู่ลดกัมมันต์ดังกล่าวข้างต้นจึงให้อิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะกับวงเบนซีนที่ตำแหน่งเมตา

ออร์โท :

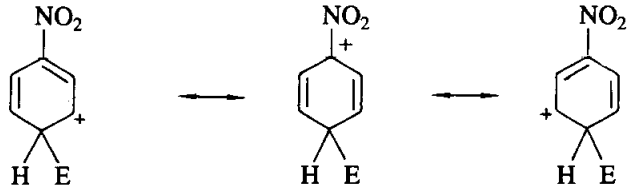


อเสถียร

เมตา :



พารา :

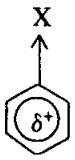


อเสถียร

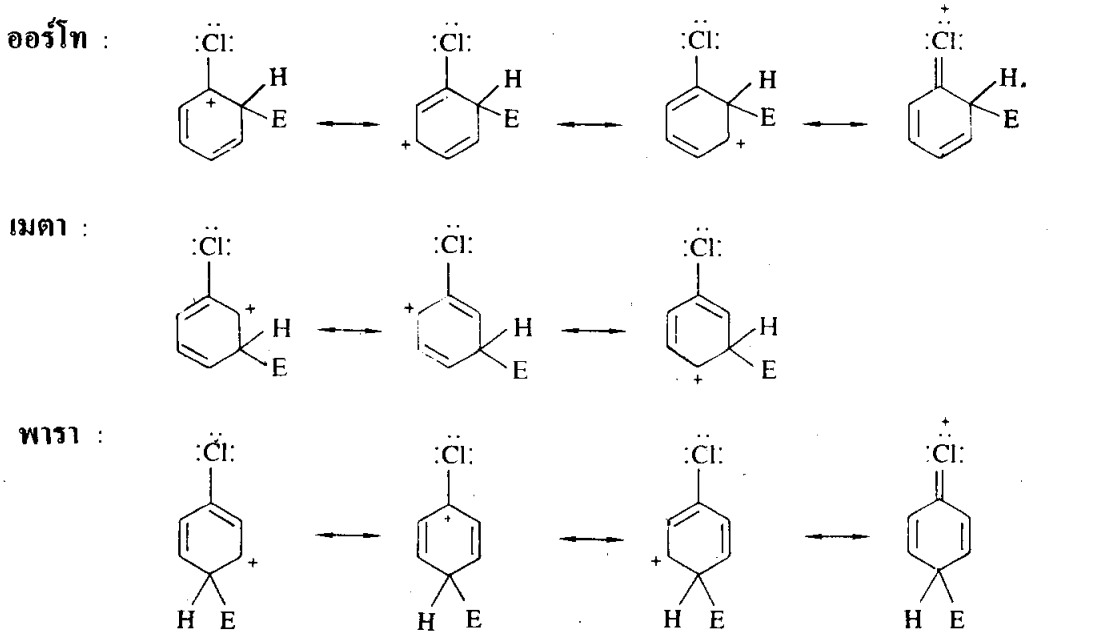
ภาพ 12.8 แอรีเนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โท เมตา และพารา ของหมู่ลดกัมมันต์

12.1.2.3.3 หมู่ลดกัมมันต์ซึ่งกำหนดตำแหน่งออร์โทและพารา หมู่แทนที่ประเภทนี้ได้แก่หมู่ธาตุแฮโลเจน (F, Cl, Br, I) หมู่ธาตุแฮโลเจนเป็นหมู่ลดกัมมันต์ แต่ให้อิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทและพารา ซึ่งแตกต่างจากหมู่ลดกัมมันต์อื่น ๆ โดยทั่วไปที่ให้อิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งเมตาเท่านั้น สาเหตุที่หมู่ธาตุแฮโลเจนมีพฤติกรรมเช่นนี้อาจจะอธิบายได้โดยเหตุผลที่ว่า การเหนี่ยวนำไฟฟ้าจะมีผลต่อความว่องไวของปฏิกิริยาและเรโซแนนซ์จะมีผลต่อตำแหน่งการแทนที่

หมู่ธาตุแฮโลเจนเป็นธาตุที่มีสภาพไฟฟ้าลบสูง ดังนั้นหมู่ธาตุแฮโลเจนจึงดึงดูดอิเล็กตรอนจากวงเบนซีนซึ่งเป็นการลดกัมมันต์ในวงเบนซีน



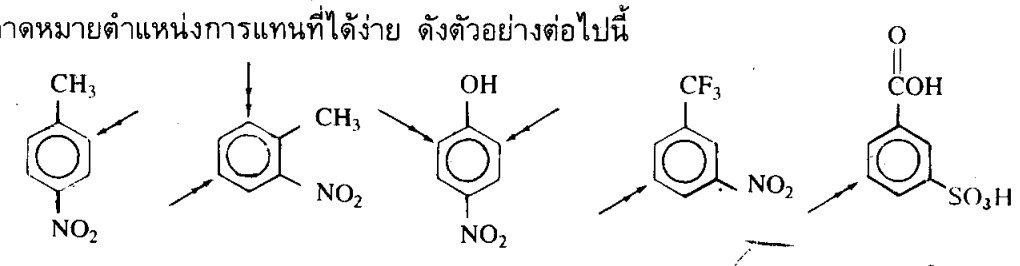
เมื่ออิเล็กโทรไฟล์เข้ามาเกาะที่วงเบนซีน (ภาพ 12.9) หมู่ธาตุแฮโลเจนจะพยายามทำให้แอรีเนียมไอออนมีเสถียรภาพโดยการให้อิเล็กตรอนอิสระคู่หนึ่งของธาตุแฮโลเจนเคลื่อนที่เข้าไปในวงเบนซีน จากผลของเรโซแนนซ์จึงทำให้แอรีเนียมไอออนที่เกิดจากอิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทและพาราเสถียรกว่าที่ตำแหน่งเมตา เพราะมีโครงสร้างเรโซแนนซ์จำนวนมากกว่า ด้วยเหตุนี้หมู่ธาตุแฮโลเจนจึงให้อิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทและพารา



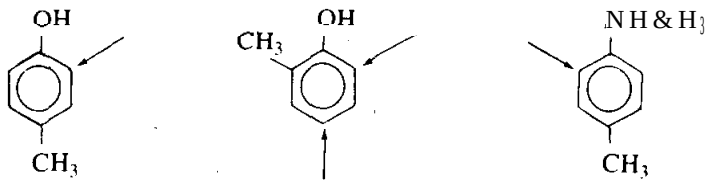
ภาพ 12.9 แอรีเนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โท เมตา และพารา ของหมู่ธาตุแฮโลเจน

12.1.2.4 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ในอนุพันธ์เบนซีนที่มีหมู่แทนที่สองหมู่ การแทนที่ของอิเล็กโทรไฟล์ในอนุพันธ์เบนซีนที่มีหมู่แทนที่อยู่แล้วสองหมู่มีหลักเกณฑ์ในการทำนายตำแหน่งของการแทนที่ดังต่อไปนี้

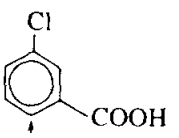
(1) ถ้าหมู่แทนที่ทั้งสองหมู่ต่างก็กำหนดการแทนที่ของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่งเดียวกัน มักจะคาดหมายตำแหน่งการแทนที่ได้ง่าย ดังตัวอย่างต่อไปนี้



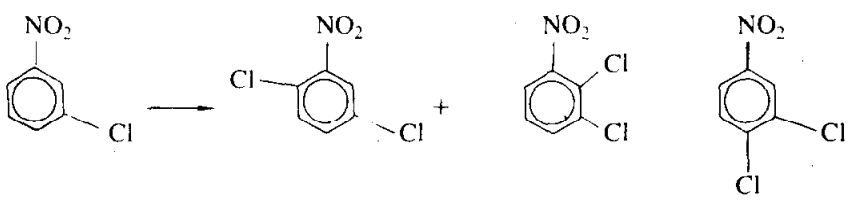
(2) ถ้าหมู่แทนที่หมู่ใดหมู่หนึ่งเป็นหมู่ก่อกัมมันต์อย่างแรง และหมู่แทนที่อีกหมู่หนึ่งเป็นหมู่ก่อกัมมันต์อย่างอ่อน หรือเป็นหมู่กำหนดตำแหน่งเมตา หมู่ก่อกัมมันต์อย่างแรงจะเป็นตัวควบคุมตำแหน่งการแทนที่ หมู่ก่อกัมมันต์เรียงตามลำดับจากแรงไปหาอ่อนดังนี้ $-NH_2$, $-OH$, $-NR_2$, $-O^-$ > OR, $-\overset{O}{\overset{\|}{O}}CR$, $-NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}R$ > $-Ar$, $-R$ > แฮโลเจน > หมู่กำหนดตำแหน่งเมตา ดังตัวอย่างต่อไปนี้



(3) ถ้าหมู่แทนที่ทั้งสองมีอำนาจใกล้เคียงกันและอยู่ในตำแหน่งเมตาซึ่งกันและกัน อิเล็กโทรไฟล์มักจะไม่เข้ามาเกาะแทรกกลางระหว่างหมู่แทนที่ทั้งสองเนื่องจากความเกะกะ สาเหตุนี้จะมีความสำคัญมากขึ้นถ้าหมู่แทนที่ทั้งสองเป็นหมู่ใหญ่และอิเล็กโทรไฟล์มีขนาดใหญ่ขึ้นด้วย ดังตัวอย่างต่อไปนี้



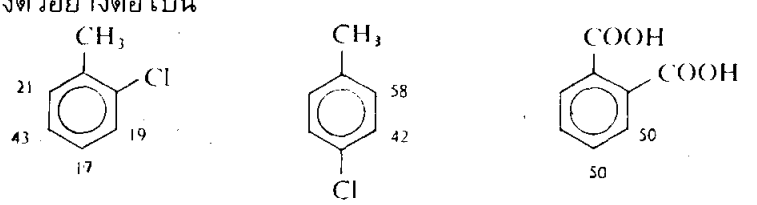
(4) ถ้าหมู่กำหนดตำแหน่งเมตาอยู่ที่ตำแหน่งเมตาของหมู่กำหนดตำแหน่งออร์โท-พารา อิเล็กโทรไฟล์ส่วนใหญ่จะเข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทของหมู่กำหนดตำแหน่งเมตา ดังตัวอย่างปฏิกิริยาคลอริเนชันของสารประกอบต่อไปนี้



.....(12.80)

(มาก) (น้อย) (ไม่เกิด)

(5) ถ้าหมู่แทนที่ทั้งสองมีอำนาจใกล้เคียงกันและไม่เข้าหลักเกณฑ์ใด ๆ ข้างต้น มักจะให้ผลผลิตผสม ดังตัวอย่างต่อไปนี้



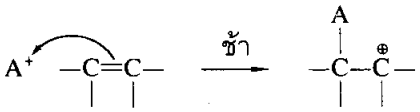
12.2 ปฏิกิริยาการเพิ่ม

12.2.1 ปฏิกิริยาการเพิ่มที่พหุพันธะระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอน

12.2.1.1 กลไกปฏิกิริยา

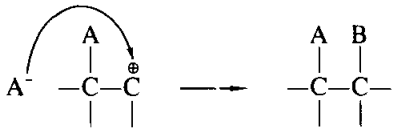
12.2.1.1.1 ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโทรไฟล์ กลไกปฏิกิริยาในขั้นแรกอนุมูลไฟฟ้าบวกจะเข้าเกาะที่พันธะคู่หรือพันธะสามซึ่งจะเปลี่ยนพันธะพายเป็นพันธะซิกมา A ไม่จำเป็นจะต้องเป็นอนุมูลไฟฟ้าบวกเสมอไป อาจเป็นโมเลกุลที่มีปลายข้างหนึ่งเป็นขั้วบวกซึ่งเมื่อเข้าเกาะกับแอลคีนหรือแอลไคน์แล้วจะปล่อยอนุมูลไฟฟ้าให้หลุดออกมา ในขั้นแรกจะให้อินเทอร์มีเดียตเป็นคาร์โบแคตไอออน ในขั้นที่สองรีเอเจนต์ที่มีอิเล็กตรอนคู่อิสระหรือรีเอเจนต์ที่เป็นอนุมูลไฟฟ้าลบจะเข้าเกาะกับคาร์บอนในคาร์โบแคตไอออนที่มีประจุบวก

ขั้น 1 :



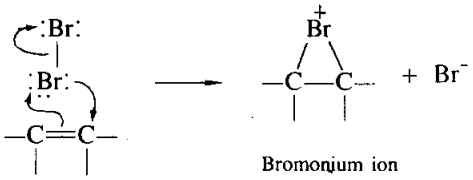
..... (12.81)

ขั้น 2 :



..... (12.82)

ได้ค้นพบว่าอินเทอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นในขั้นแรกไม่จำเป็นต้องเป็นคาร์โบแคตไอออนเปิดเสมอไป ในปฏิกิริยาโบรมิเนชันจะเกิดคาร์โบแคตไอออนในขั้นแรกและจะกลายเป็นวงอย่างรวดเร็วเกิดเป็นโบรโมเนียมไอออนขึ้น ดังสมการ 12.83



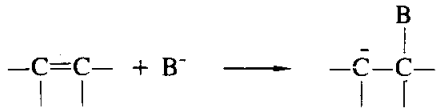
Bromonium ion

..... (12.83)

นอกจากโบรมีนแล้ว ยังได้ค้นพบว่าถ้าอิเล็กโทรไฟล์คือ I^+ และ RS^+ ก็จะให้คาร์โบแคตไอออนเป็นวงเช่นเดียวกัน

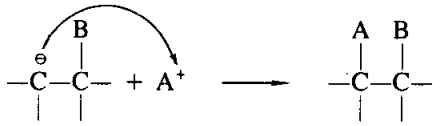
12.2.1.1.2 ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ ในขั้นแรกนิวคลีโอไฟล์ซึ่งนำอิเล็กตรอนมาคู่หนึ่งจะเข้าเกาะกับคาร์บอนข้างใดข้างหนึ่งของพันธะคู่หรือพันธะสามเพื่อสร้างพันธะใหม่ ทำให้พายอิเล็กตรอนไปรวมอยู่ที่คาร์บอนอีกข้างหนึ่งของพันธะคู่หรือพันธะสาม ในขั้นนี้จะให้อินเทอร์มีเดียตเป็นคาร์แบนไอออน ในขั้นที่สองคาร์แบนไอออนจะให้อนุมูลไฟฟ้าบวกมาเกาะ

ขั้น 1 :

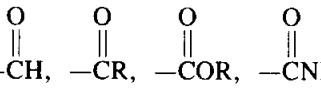


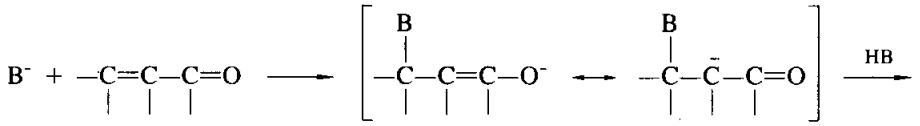
..... (12.84)

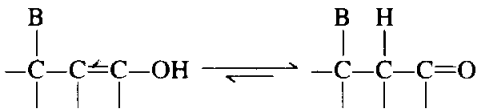
ขั้น 2 :



..... (12.85)

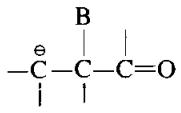
ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic addition) มักเกิดกับสารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไปเป็น เมื่อ G คือหมู่ดึงอิเล็กตรอน เช่น  , เป็นต้น ถ้ารีเอเจนต์ AB เป็นกรด HB B^- จะเข้าเกาะกับคาร์บอนที่มีพันธะคู่ทางด้านที่ไกลจากหมู่ G ส่วนโปรตอนจะเข้าเกาะที่ออกซิเจนอะตอมซึ่งมีประจุลบหนาแน่นกว่าคาร์บอนอะตอม ทำให้ได้อีนอลก่อน แล้วอีนอลจะทอทอมเมอไรซ์กลายเป็นคีโทนในที่สุด (สมการ 12.86) ถึงแม้ผลลัพธ์ขั้นสุดท้ายของปฏิกิริยาในสมการ 12.86 จะเป็นการเพิ่มที่พันธะคู่ระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอน แต่กลไกปฏิกิริยาเป็นการเพิ่มแบบ 1, 4 ให้กับ C=C–C=O





..... (12.86)

ถ้า G คือ –CN หรือ B^- อาจจะเข้าเกาะกับคาร์บอนของ CN หรือของ C=O กลไกเช่นนี้เรียกว่าการเพิ่มแบบ 1,2 ในบางครั้งการเพิ่มแบบ 1, 2 จะเป็นปฏิกิริยาการแทรกซ้อนของปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 4 อย่างไรก็ตาม B^- จะไม่เกาะกับแอลฟาคาร์บอนอย่างเด็ดขาด เพราะคาร์แบนไอออนที่เกิดขึ้นจะไม่เสถียรภาพโดยเรโซแนนซ์เลย



ถ้า B^- เป็นไอออนที่มีสูตรทั่วไปคือ $G-\bar{C}R_2$ เมื่อ G คือ $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}H$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}R$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-\overset{O}{\overset{\|}{S}}R$, $-\overset{O}{\overset{\|}{S}}OR$ และ R อาจเป็นแอลคิล แอริล ไฮโดรเจน หรือ G ปฏิกิริยาการเพิ่มของ G ให้กับสารตั้งต้นใดก็ตามเรียกว่า ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบไมเคิล

12.2.1.2 อิทธิพลของหมู่แทนที่ที่มีต่อความว่องไว หมู่ให้อิเล็กตรอนจะทำให้พันธะคู่มีความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโทรไฟล์มากขึ้น ส่วนหมู่ดึงอิเล็กตรอนจะลดความว่องไวลง ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโทรไฟล์ของแอลคีนต่อไปนี้จะมีความว่องไวลดลงตามลำดับดังนี้

$$CH_3CH=CH_2 > ClCH_2CH=CH_2 > Cl_2CHCH=CH_2 > CCl_3CH=CH_2$$

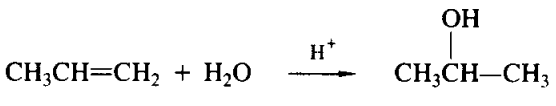
ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์จะเกิดได้ดีต้องมีหมู่ดึงอิเล็กตรอนจำนวนสามหรือสี่หมู่เกาะกับคาร์บอนที่มีพันธะคู่ เช่น $CF_2=CF_2$ และ $(NC)_2C=C(CN)_2$

ถ้าสารตั้งต้นมีทั้งพันธะคู่และพันธะสาม ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโทรไฟล์จะเลือกเกิดที่พันธะคู่ ส่วนปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์จะเลือกเกิดที่พันธะสาม เหตุผลก็คืออิเล็กตรอนในพันธะสามถูกดึงดูดเอาไว้เหนียวแน่นกว่าเนื่องจากระยะระหว่างคาร์บอนในพันธะสามสั้นกว่าของพันธะคู่ และอีกประการหนึ่งถ้าหากพันธะสามทำปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์แล้วจะกลายเป็นไวนิลแคตไอออนซึ่งเสถียรน้อยกว่าคาร์โบแคตไอออนทุติยภูมิ แต่ถ้าพันธะสามทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์แล้วก็จะให้ไวนิลแอนไอออนซึ่งเสถียรมากกว่าคาร์แบนไอออนมาก

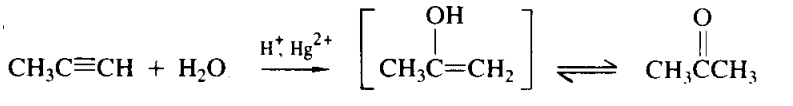
12.2.1.3 ตำแหน่งการเพิ่มที่พหุพันธะ เมื่อรีเอเจนต์อสมมาตรเข้าทำปฏิกิริยาการเพิ่มกับสารตั้งต้นอสมมาตร จะมีปัญหาว่ารีเอเจนต์ส่วนใดจะเข้าเกาะกับคาร์บอนข้างใดของพันธะคู่หรือพันธะสาม ในปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโทรไฟล์จะต้องใช้กฎมาร์คอฟนิคอฟซึ่งกล่าวว่ารีเอเจนต์ส่วนที่เป็นอนุมูลบวกจะเข้าเกาะกับคาร์บอนที่มีพันธะคู่หรือพันธะสามซึ่งมีไฮโดรเจนมากกว่า เพราะเมื่อพันธะคู่ให้อิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะแล้ว จะให้คาร์โบแคตไอออนที่เสถียรกว่า ดังตัวอย่างต่อไปนี้

$$\underset{\text{Propene}}{CH_3CH=CH_2} \xrightarrow{HCl} \underset{\text{2-Chloropropane}}{CH_3\overset{Cl}{\overset{|}{C}}H-CH_3} \qquad \text{..... (12.87)}$$

$$CH_3CH=CH_2 + H-OSO_3H \longrightarrow \underset{\text{2-Propyl hydrogen sulfate}}{CH_3\overset{OSO_3H}{\overset{|}{C}}H-CH_3} \qquad \text{..... (12.88)}$$

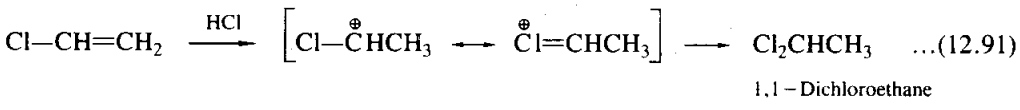


2 – Propanol ..... (12.89)

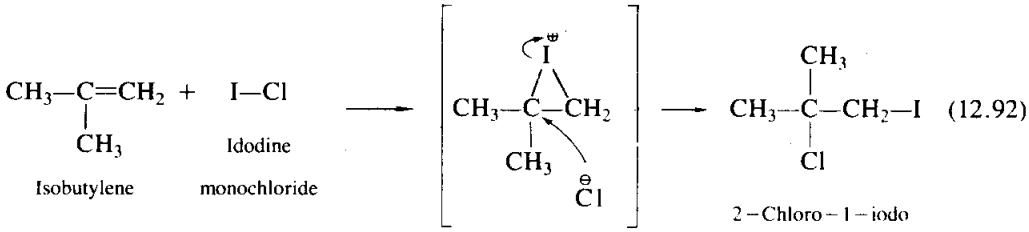


Acetone

(Propanone) .....(12.90)

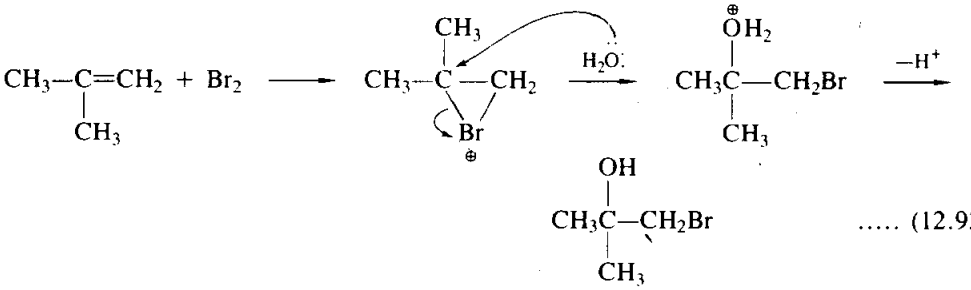


1,1 – Dichloroethane ...(12.91)



2 – Chloro – 1 – iodo

2 – methylpropane (12.92)

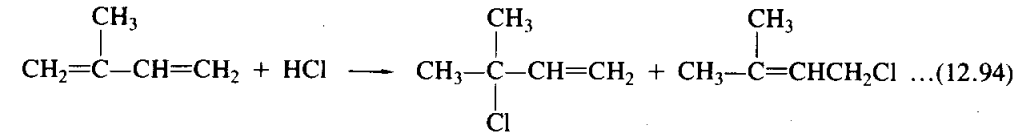


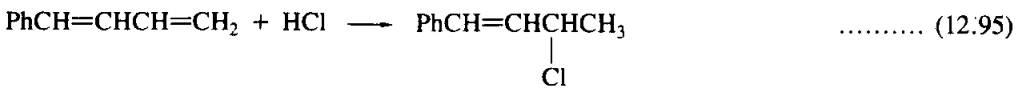
1 – Bromo – 2 – methyl-

2 – propanol ..... (12.93)

ในปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ ถ้าสารตั้งต้นอสมมาตรมีสูตรทั่วไปเป็น GCH=CHG เมื่อ G, G′ คือหมู่ดึงอิเล็กตรอนเรียงตามลำดับความสามารถในการก่อกัมมันต์จากแรงไปหาอ่อนดังต่อไปนี้ $-NO_2 > -\overset{O}{\overset{\|}{C}}Ar > -\overset{O}{\overset{\|}{C}}R > -\overset{O}{\overset{\|}{S}}OAr > -CN > -\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR > \overset{O}{\overset{\|}{S}}Ar > -\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH_2 > -\overset{O}{\overset{\|}{C}}NHR$ หมู่ดึงอิเล็กตรอนที่ก่อกัมมันต์ได้แรงกว่าจะเป็นตัวควบคุมตำแหน่งการเกาะของนิวคลีโอไฟล์ ตัวอย่างเช่น $Ph\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH=CHCN$ หมู่ $Ph\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ จะเป็นตัวควบคุมนิวคลีโอไฟล์ให้เข้าเกาะที่คาร์บอนติดกับ –CN

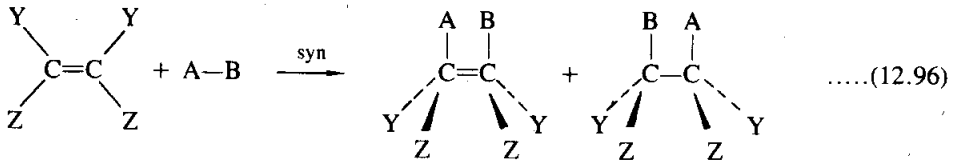
สารประกอบไดอีนที่มีคอนจูเกชัน นิวคลีโอไฟล์หรืออิเล็กโทรไฟล์จะเข้าเกาะกับคาร์บอนที่ปลายของระบบคอนจูเกชัน เพราะจะให้อินเทอร์มีเดียตที่เสถียรโดยเรโซแนนซ์ ถ้าเป็นไดอีนอสมมาตรก็จะต้องให้ไอออนที่เสถียรกว่าเสมอเช่นเดียวกัน ดังตัวอย่างต่อไปนี้



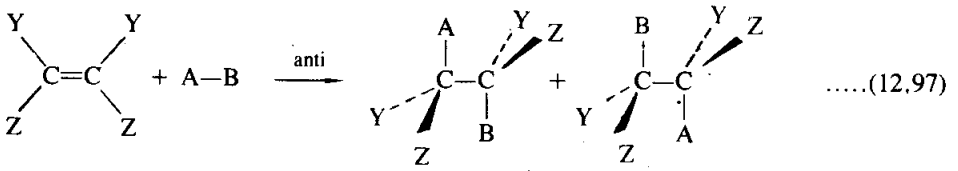


12.2.1.4 สเตอรีโอเคมี คาร์บอนทั้งสองที่อยู่สองข้างของพันธะคู่และอะตอมอีกสี่อะตอมที่เกาะกับคาร์บอนทั้งสองนี้จะอยู่ระนาบเดียวกัน ถ้ารีเอเจนต์ A กับ B เข้าทำปฏิกิริยาการเพิ่มด้านเดียวกันของระนาบโมเลกุล ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบนี้เรียกว่า **ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบซิน (syn addition)** แต่ถ้ารีเอเจนต์ A กับ B แยกกันเข้าทำปฏิกิริยาการเพิ่มคนละฟากของระนาบโมเลกุล ปฏิกิริยานี้เรียกว่า **ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบแอนไท (anti addition)** นอกจากนี้แล้ว A กับ B อาจทำปฏิกิริยาการเพิ่มโดยไม่มีทิศทางที่แน่นอนก็ได้ เพื่อเป็นการตรวจสอบว่ารีเอเจนต์ AB จะเข้าเกาะกับคาร์บอนที่พหุพันธะในทิศทางแบบใด จึงต้องทำการทดลองโดยให้ AB เข้าทำปฏิกิริยาการเพิ่มกับสารตั้งต้นชนิดซิสและแทรนส์ที่มีสูตรทั่วไปคือ YZC=CYZ

ถ้าทดสอบด้วยซิสแอลคีน ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบซินจะให้ผลผลิตเป็นคู่อิแนนทีโอเมอร์แบบอิริโทร (erythro *dl* pair) ดังสมการ 12.96 แต่ถ้าเป็นปฏิกิริยาการเพิ่มแบบแอนไท จะให้ผลผลิตเป็นคู่อิแนนทีโอเมอร์แบบทรีโอ (threo *dl* pair) ดังสมการ 12.97

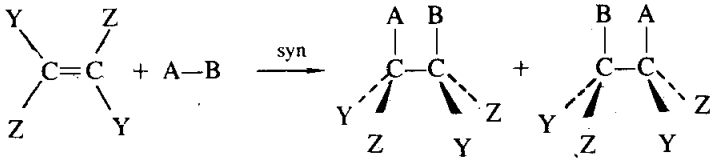


Erythro *dl* pair



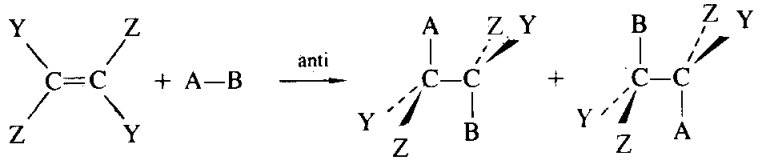
Threo *dl* pair

ถ้าทดสอบด้วยแทรนส์แอลคีน ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบซินจะให้ผลผลิตเป็นคู่อิแนนทีโอเมอร์แบบทรีโอ ดังสมการ 12.98 แต่ถ้าเป็นปฏิกิริยาการเพิ่มแบบแอนไทจะให้ผลผลิตเป็นคู่อิแนนทีโอเมอร์แบบอิริโทร ดังสมการ 12.99



.....(12.98)

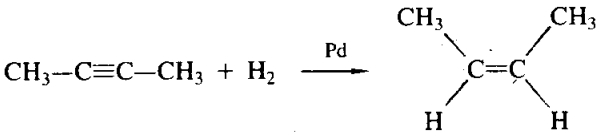
Threo *dl* pair



..... (12.99)

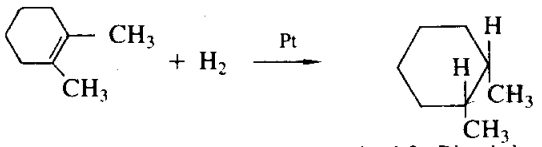
Erythro *dl* pair

รีเอเจนต์ที่ทำปฏิกิริยาการเพิ่มแบบซินคือ ไฮโดรเจนในปฏิกิริยาการเติมไฮโดรเจน ดังสมการ 12.100 และ 12.101 และโบรอนไฮไดรด์ (boron–hydride) ดังสมการ 102



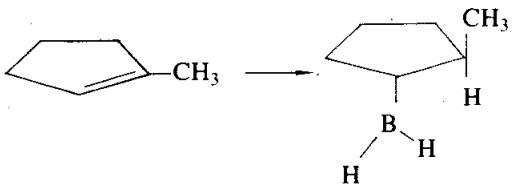
..... (12.100)

cis–2–Butene



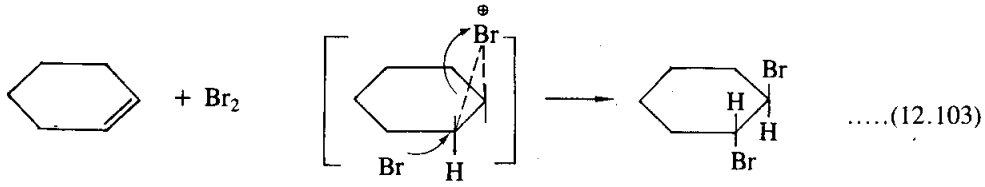
..... (12.101)

cis–1,2–Dimethylcyclohexane

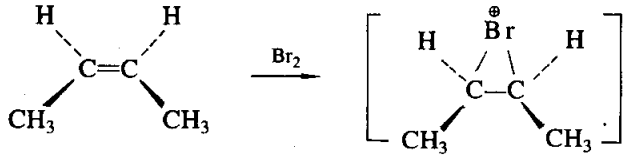


..... (12.102)

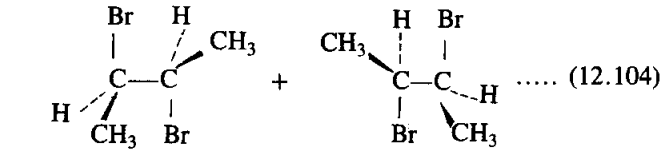
ส่วนโบรมีนจะทำปฏิกิริยาการเพิ่มแบบแอนไท ดังตัวอย่างต่อไปนี้



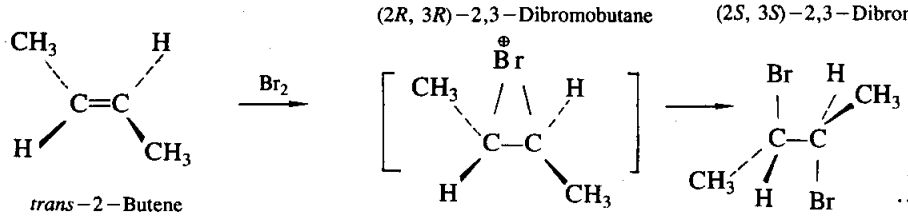
trans−1,2−Dibromo−cyclohexane .....(12.103)



cis−2−Butene

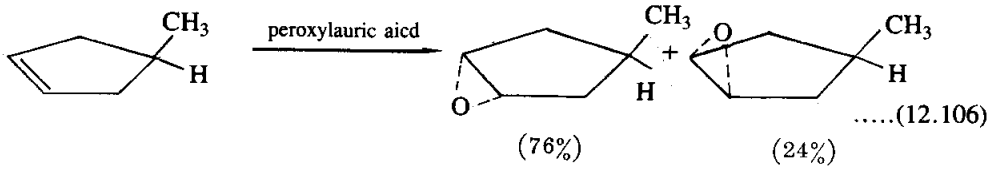


(2*R*, 3*R*)−2,3−Dibromobutane (2*S*, 3*S*)−2,3−Dibromobutane ..... (12.104)



trans−2−Butene (meso) ..... (12.105)

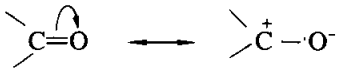
ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบซินในสารประกอบอสมมาตรที่เป็นวง รีเอเจนต์จะเข้าเกาะทางด้านที่มีความเกะกะน้อยกว่าเสมอ ดังเช่นปฏิกิริยาอิพอกซิเดชันของ 4−methylcyclopentane



(76%) (24%) .....(12.106)

12.2.2 ปฏิกิริยาการเพิ่มที่พหุพันธะระหว่างคาร์บอนกับเฮทเทอโรอะตอม ปฏิกิริยาที่จะกล่าวถึงในหัวข้อนี้คือ ปฏิกิริยาการเพิ่มที่พหุพันธะระหว่างคาร์บอนกับออกซิเจน และระหว่างคาร์บอนกับไนโตรเจน การศึกษากลไกปฏิกิริยาการเพิ่มที่พหุพันธะระหว่างคาร์บอนกับเฮทเทอโรอะตอมง่ายกว่าของพหุพันธะระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอน เพราะพันธะระหว่างคาร์บอนกับเฮทเทอโรอะตอม เช่น C=O, C=N และ C≡N มีสภาพขั้วที่ชัดเจน กล่าวคือ คาร์บอนมีประจุบวกเสมอ นิวคลีโอไฟล์จึงเข้าเกาะกับคาร์บอน และอิเล็กโทรไฟล์จะเข้าเกาะกับเฮทเทอโรอะตอม

12.2.2.1 ปฏิกิริยาการเพิ่มที่หมู่คาร์บอนีลของแอลดิไฮด์และคีโทน แอลดิไฮด์และคีโทนมีโมเมนต์ขั้วคู่ (dipole moment) อันเนื่องมาจากคาร์บอนีลออกซิเจนมีสภาพไฟฟ้าลบสูงกว่าคาร์บอน จึงทำให้อิเล็กตรอนในพันธะซิกมาถูกดึงไปหาคาร์บอนีลออกซิเจน นอกจากนี้คาร์บอนีลออกซิเจนมีประจุลบอันเนื่องมาจากสภาพมีขั้วได้ (polarizability) ของพันธะพายอีกด้วย



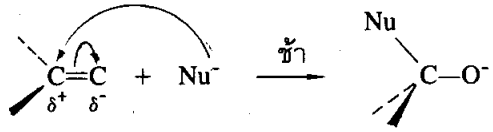
จากโครงสร้างข้างต้นที่แสดงประจุไฟฟ้าของหมู่คาร์บอนีล แอลดิไฮด์ และคีโทน จึงทำปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์

ทางด้านสเตอรีโอเคมี เนื่องจากออร์บิทัลของคาร์บอนีลคาร์บอนเป็น sp^2-ไฮบริไดส์ อะตอมทั้งสามที่เกาะกับคาร์บอนีลคาร์บอนจึงอยู่ระนาบเดียวกัน (coplanar) นิวคลีโอไฟล์จึงเข้าเกาะกับคาร์บอนีลคาร์บอนได้ทั้งด้านบนและด้านล่างของระนาบ และเนื่องจากเมื่อกลายเป็นผลผลิตแล้ว คาร์บอนีลคาร์บอนจะกลายเป็นไครัลคาร์บอน จึงทำให้ได้ผลผลิตเป็นสารผสมเรซีมิก

12.2.2.1.1 กลไกปฏิกิริยา ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ที่หมู่คาร์บอนีลของแอลดิไฮด์และคีโทน มีกลไกสองแบบ คือ

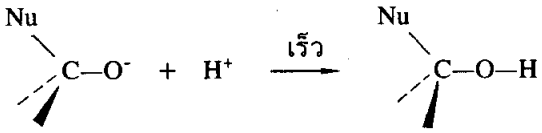
(1) ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์โดยใช้เบสเป็นตัวเร่ง (base–catalysed nucleophilic addition) ถ้าใช้เบสเป็นตัวเร่งเบสจะเปลี่ยนนิวคลีโอไฟล์ที่อ่อน (NuH) ให้เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรง (Nu^-) มีกลไกดังนี้

ขั้น 1 :



..... (12.107)

ขั้น 2 :

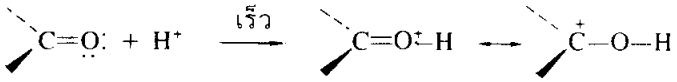


..... (12.108)

กลไกปฏิกิริยาแบบนี้ นิวคลีโอไฟล์จะใช้อิเล็กตรอนคู่หนึ่งสร้างพันธะกับคาร์บอนีลคาร์บอน ทำให้พายอิเล็กตรอนไปรวมกันอยู่ที่คาร์บอนีลออกซิเจน และทำให้ออร์บิทัลของคาร์บอนีลคาร์บอนเปลี่ยนจาก sp^2 เป็น sp^3 ในขั้นที่สองอิเล็กโทรไฟล์ (มักจะเป็นโปรตอน) จะเข้าเกาะกับคาร์บอนีลออกซิเจน

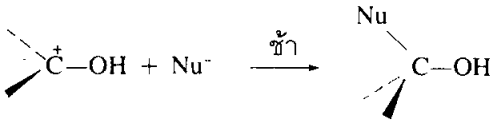
(2) ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์โดยใช้กรดเป็นตัวเร่ง (acid – catalysed nucleophilic addition) ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบนี้จะใช้รีเอเจนต์ซึ่งเป็นกรดแก่แต่เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่อ่อน ซึ่งมีกลไกดังนี้

ขั้น 1 :



.....(12.109)

ขั้น 2 :



..... (12.110)

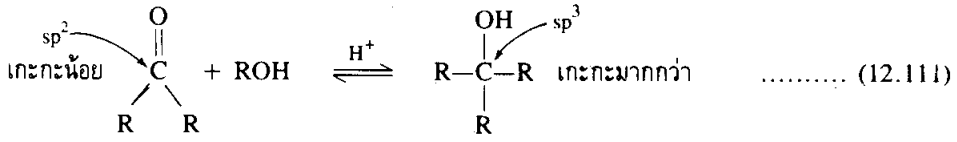
ในขั้นแรกโปรตอนจากกรดจะเข้าเกาะกับคาร์บอนีลออกซิเจน หมู่คาร์บอนีลที่มีโปรตอนเกาะอยู่มีโครงสร้างเรโซแนนซ์ได้สองแบบ โครงสร้างเรโซแนนซ์แบบที่มีประจุบวกที่คาร์บอนจะช่วยดึงดูดนิวคลีโอไฟล์ให้เข้าไปเกาะได้อย่างว่องไวในขั้นที่สอง

จงสังเกตว่า ไม่ว่าจะเป็นกลไกปฏิกิริยาแบบใด ขั้นตอนที่นิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับคาร์บอนีลคาร์บอนจะเป็นขั้นตอนที่ช้าเสมอ

12.2.2.1.2 อิทธิพลของหมู่แทนที่ในสารตั้งต้น ความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มของแอลดีไฮด์และคีโทนส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับปริมาณของประจุบวกที่คาร์บอนีลคาร์บอน ถ้าคาร์บอนีลคาร์บอนมีประจุบวกมากจะทำให้คาร์บอนนั้นมีความว่องไวมาก ถ้าประจุบวกที่คาร์บอนีลคาร์บอนกระจายออกไปยังอะตอมอื่น ๆ ในโมเลกุลจะทำให้สารประกอบนั้นเสถียรขึ้น แต่จะทำให้สารประกอบนั้นว่องไวต่อปฏิกิริยาน้อยลง ดังนั้นถ้าอะตอมหรือหมู่อะตอมข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างของหมู่คาร์บอนีลเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะช้าลง และถ้าอะตอมหรือหมู่อะตอมข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างของหมู่คาร์บอนีลเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะเร็วขึ้น ด้วยเหตุนี้คีโทนซึ่งมีหมู่แอลคิลสองหมู่จะเสถียรกว่าแอลดีไฮด์ซึ่งมีหมู่แอลคิลหนึ่งหมู่ประมาณ 7 กิโลแคลอรี/โมล ฟอร์แมลดีไฮด์ซึ่งไม่มีหมู่แอลคิลจะมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มมากที่สุด ความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์เป็นไปตามลำดับดังนี้ $\overset{O}{\overset{\|}{HCH}} > \overset{O}{\overset{\|}{RCH}} > \overset{O}{\overset{\|}{RCR}}$

อนึ่ง หมู่แอริลจะลดความว่องไวของหมู่คาร์บอนีลได้มากกว่าหมู่แอลคิลเพราะเกิดเรโซแนนซ์ได้ จึงทำให้สารประกอบคาร์บอนีลเสถียร

12.2.2.1.3 อิทธิพลของโครงสร้างของสารตั้งต้น ความเกะกะของหมู่อะตอมมีอิทธิพลต่อความว่องไวของแอลดิไฮด์และคีโทนด้วย เนื่องจากปฏิกิริยาการเพิ่มที่หมู่คาร์บอนีลจะเปลี่ยนออร์บิทัลของคาร์บอนีลคาร์บอนจาก sp^2 ซึ่งเกะกะน้อย เป็น sp^3 ซึ่งเกะกะมากกว่า ดังสมการ 12.111



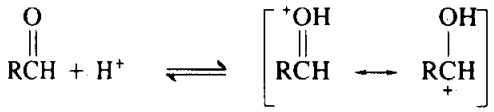
..... (12.111)

ดังนั้นหมู่อะตอมที่เกะกะบริเวณหมู่คาร์บอนีลจะทำให้ผลผลิต (และสภาวะแทรนซิชัน) มีความเกะกะมากขึ้น มีผลให้ผลผลิตมีพลังงานสูงขึ้นอันเนื่องมาจากการผลักกันระหว่างหมู่อะตอมที่เกะกะ (steric repulsion) ด้วยเหตุนี้คีโทนที่เกะกะมากจึงว่องไวน้อยกว่าคีโทนที่เกะกะน้อยหรือแอลดิไฮด์ ความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ของแอลดิไฮด์และคีโทนเป็นไปตามลำดับดังนี้ $CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}H > CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 > CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3$

12.2.2.1.4 ปฏิกิริยาการเพิ่มของแอลดิไฮด์และคีโทน

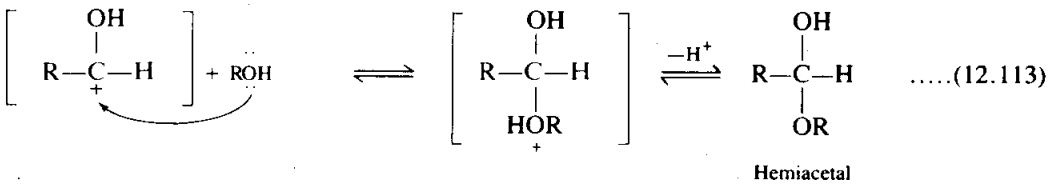
(1) ปฏิกิริยากับแอลกอฮอล์ แอลดิไฮด์ทำปฏิกิริยากับแอลกอฮอล์หนึ่งโมเลกุลจะให้ผลผลิตที่เรียกว่า **เฮมิแอซิแทล (hemiacetal)** แต่ถ้าใช้แอลกอฮอล์สองโมเลกุล (และหลังจากขจัดโมเลกุลของน้ำออกมาแล้ว) จะให้ผลผลิตที่เรียกว่า **แอซิแทล (acetal)** ในทำนองเดียวกันถ้าให้คีโทนทำปฏิกิริยากับแอลกอฮอล์หนึ่งโมเลกุลจะให้ผลผลิตที่เรียกว่า **เฮมิคีแทล (hemiketal)** ถ้าคีโทนให้แอลกอฮอล์สองโมเลกุลจะให้ผลผลิตที่เรียกว่า **คีแทล (ketal)** ปฏิกิริยาเหล่านี้ใช้กรดจำนวนเล็กน้อยเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ดังกลไกปฏิกิริยาต่อไปนี้

การเกาะของโปรตอน :



..... (12.112)

การเกาะของแอลกอฮอล์ :

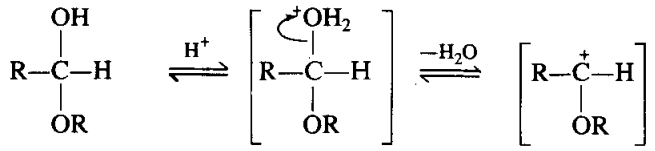


.....(12.113)

Hemiacetal

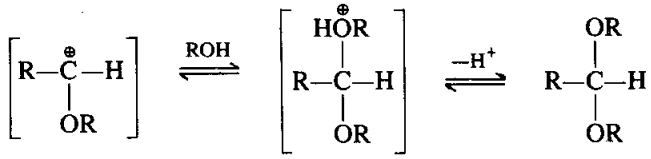
การเกิดแอซิแทลจากเฮมิแอซิแทลมีกลไกปฏิกิริยาดังสมการ 12.114 และ 12.115 โดยที่โปรตอนจะเข้าเกาะกับออกซิเจนของหมู่ —OH ก่อน แล้วจึงเกิดการขจัดน้ำ ต่อจากนั้นแอลกอฮอล์จึงเข้าเกาะและโปรตอนของแอลกอฮอล์จะหลุดออกในเวลาต่อมา ทำให้ได้แอซิแทลเป็นผลผลิต

การเกาะของโปรตอนและการหลุดของน้ำ :



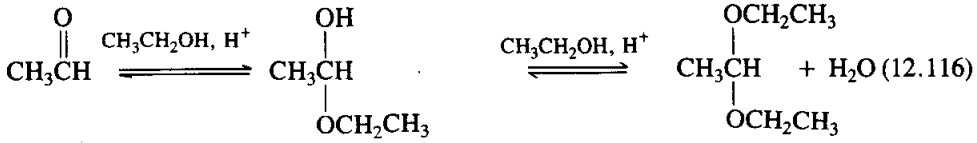
Hemiacetal ..... (12.114)

การเกาะของแอลกอฮอล์ :



Acetal ..... (12.115)

ตัวอย่างเช่น

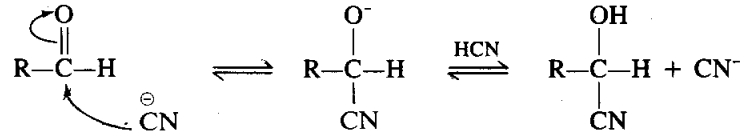


acetaldehyde Hemiacetal Acetal (12.116)

(2) ปฏิกิริยากับไฮโดรเจนไซอะไนด์ ไฮโดรเจนไซอะไนด์ (hydrogen cyanide) มีจุดเดือด 26° จึงเป็นแก๊สก็ได้หรือเป็นของเหลวที่มีจุดเดือดต่ำก็ได้ ในห้องปฏิบัติการจะใช้ HCN ในสถานะแก๊ส แต่ถ้าใช้เครื่องมือพิเศษจะได้ HCN เป็นของเหลว HCN มักเตรียมจากปฏิกิริยาระหว่าง KCN หรือ NaCN กับกรดแก่ และใช้เป็นรีเอเจนต์ในปฏิกิริยาต่อไปได้เลย

ไฮโดรเจนไซอะไนด์เข้าทำปฏิกิริยาการเพิ่มที่หมู่คาร์บอนีลของแอลดิไฮด์หรือคีโทนได้เช่นเดียวกับแอลกอฮอล์ ผลผลิตที่ได้เรียกว่า **ไซอะโนไฮดริน (cyanohydrin)** เนื่องจากไฮโดรเจนไซอะไนด์เป็นกรดอ่อนจึงไม่สามารถทำปฏิกิริยาการเพิ่มที่หมู่คาร์บอนีลได้โดยตรง จำเป็นต้องปรับสภาพสารละลายให้เป็นด่างเล็กน้อย จะทำให้ความเข้มข้นของไซอะไนด์ไอออนเพิ่มขึ้น ไซอะไนด์ไอออนจะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับหมู่คาร์บอนีล ดังกลไกปฏิกิริยาสมการ 12.117 และ 12.118

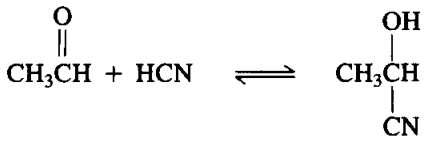
$$HCN + OH^- \rightleftharpoons H_2O + CN^- \qquad \text{..... (12.117)}$$



..... (12.118)

Cyanohydrin

ตัวอย่างเช่น

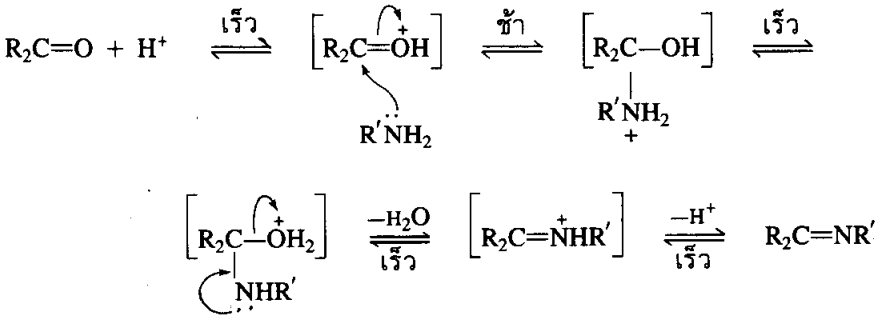


..... (12.119)

Acetaldehyde cyanohydrin (75%)

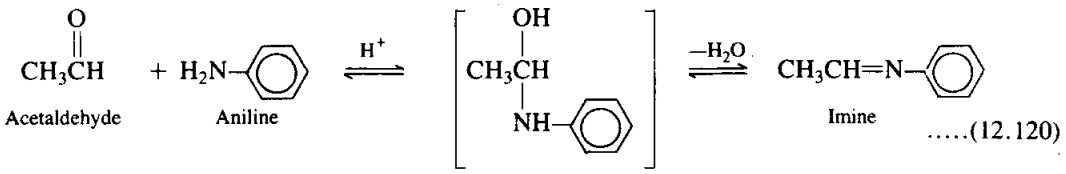
(3) ปฏิกิริยากับอัมโมเนียหรืออะมีน อัมโมเนียทำหน้าที่นิวคลีโอไฟล์ได้ จึงเข้าเกาะกับคาร์บอนีลคาร์บอนของแอลดิไฮด์หรือของคีโทน ปฏิกิริยานี้ใช้กรดเป็นตัวเร่ง ผลผลิตของปฏิกิริยานี้เรียกว่า **อิมีน (imine)** ซึ่งมีหมู่ $-\overset{|}{C}=N-$ เป็นหมู่ฟังก์ชันนัล อิมีนที่ได้จากปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยอัมโมเนียเป็นอิมีนที่ไม่มีหมู่แทนที่ที่ไนโตรเจนจึงไม่เสถียร เมื่อตั้งทิ้งไว้จะเกิดพอลิเมอร์ แต่ถ้าใช้อะมีนปฐมภูมิแทนอัมโมเนีย จะได้อิมีนที่มีหมู่แทนที่ที่ไนโตรเจนซึ่งมีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า **Schiff base** ที่เสถียร ถ้าใช้แอโรแมทิกแอลดิไฮด์เช่น เบนแซลดิไฮด์หรือแอริลอะมีน (เช่น แอนิลีน) จะได้อิมีนที่เสถียรที่สุด

กลไกปฏิกิริยาเริ่มต้นด้วยการเข้าเกาะของโปรตอนที่คาร์บอนีลออกซิเจน ตามด้วยการเกาะของอะมีนซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์ ต่อจากนั้นโปรตอนจากอะมีนจะหลุดออกแล้วไปเกาะที่ออกซิเจนแทน ในที่สุดน้ำและโปรตอนจะหลุดออกมาตามลำดับ ดังแผนปฏิกิริยา 12.4

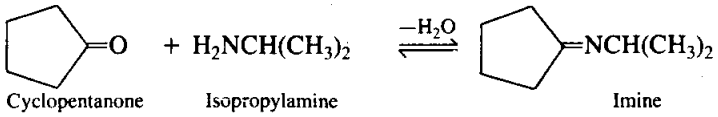


แผนปฏิกิริยา 12.4 *กลไกปฏิกิริยาการเพิ่มของแอลดิไฮด์หรือคีโทนด้วยอะมีนโดยมีกรดเป็นตัวเร่ง*

ตัวอย่างเช่น

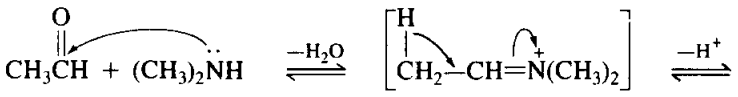


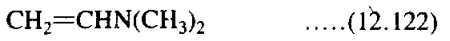
.....(12.120)



.....(12.121)

เมื่อให้แอลดิไฮด์หรือคีโทนทำปฏิกิริยากับอะมีนทุติยภูมิ จะได้ **อิมีเนียมไอออน (iminium ion)** ซึ่งเมื่อโปรตอนที่เบตาคาร์บอนนับจากไนโตรเจนหลุดออกไป ทำให้เกิดพันธะคู่ระหว่างแอลฟาคาร์บอนกับเบตาคาร์บอน ผลผลิตที่ได้เรียกว่า **เอนะมีน (enamine)** ดังตัวอย่างในสมการ 12.122

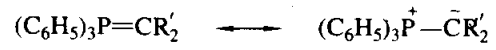




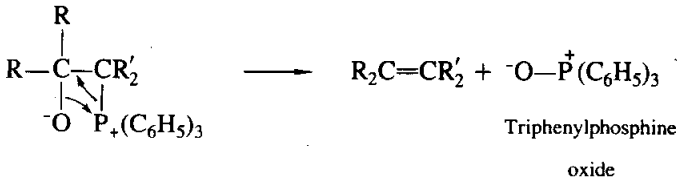
.....(12.122)

(4) ปฏิกิริยาวิตทิก ในปี ค.ศ. 1954 George Wittig สามารถ **เตรียมแอลคีน** ได้จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนีลกับฟอสโฟเนียมอิลลิด (phosphonium ylid) ปฏิกิริยานี้มีชื่อเรียกว่า ปฏิกิริยาวิตทิก (Wittig reaction)

กลไกปฏิกิริยาวิตทิกยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด กลไกที่ยอมรับกันในขณะนี้คือ คาร์บอนในอิลลิด ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับคาร์บอนีลคาร์บอน ทำให้ได้ **บีทะอีน (betaine)** ต่อไปบีทะอีนจะขจัด triphenylphosphine oxide ออกไป ทำให้เกิดเป็นผลผลิตเป็นแอลคีน ดังกลไกปฏิกิริยาต่อไปนี้

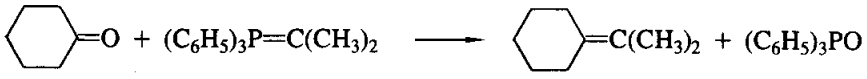


.....(12.123)

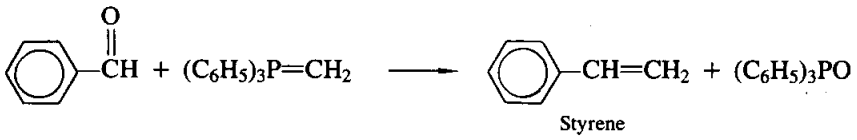


.....(12.124)

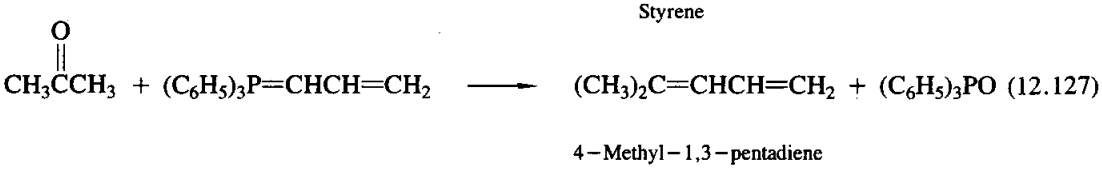
ตัวอย่างเช่น



.....(12.125)

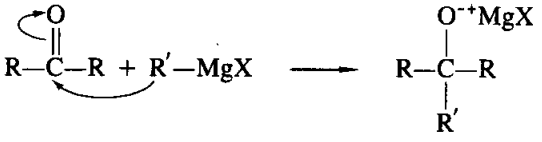


(12.126)

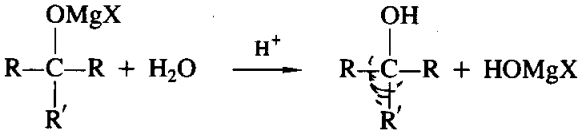


(12.127)

(5) ปฏิกิริยากับกรินยาร์ดรีเอเจนต์ ปฏิกิริยาของสารประกอบคาร์บอนีลกับกรินยาร์ดรีเอเจนต์**เป็นวิธีเตรียมแอลกอฮอล์**ที่ดีที่สุดวิธีหนึ่ง กลไกปฏิกิริยาเริ่มต้นด้วยคาร์บอนของกรินยาร์ดรีเอเจนต์ซึ่งมีประจุลบจะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะที่คาร์บอนีลคาร์บอนซึ่งมีประจุบวก ผลผลิตที่ได้จากขั้นนี้คือเกลือแมกนีเซียมของแอลกอฮอล์ เกลือที่ได้นี้เมื่อทำให้แยกสลายด้วยน้ำที่มีฤทธิ์เป็นกรดจะให้แอลกอฮอล์และเกลืออนินทรีย์ของแมกนีเซียม ดังกลไกปฏิกิริยาต่อไปนี้

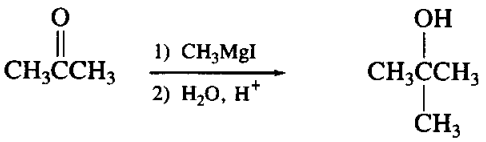


..... (12.128)



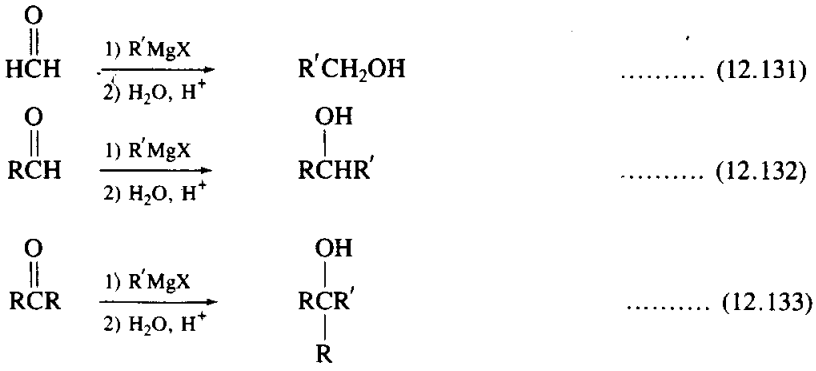
..... (12.129)

ปฏิกิริยาทั้งสองขั้นตอนมักเขียนรวมอยู่ในสมการเดียวกัน ดังตัวอย่างต่อไปนี้



..... (12.130)

จงสังเกตว่า ถ้าให้ฟอร์แมลดิไฮด์ทำปฏิกิริยากับกรินยาร์ดรีเอเจนต์จะให้ผลผลิตเป็นแอลกอฮอล์ปฐมภูมิ แอลดิไฮด์กับกรินยาร์ดรีเอเจนต์จะให้แอลกอฮอล์ทุติยภูมิ และคีโทนกับกรีนยาร์ดรีเอเจนต์จะให้แอลกอฮอล์ตติยภูมิ ดังตัวอย่างต่อไปนี้

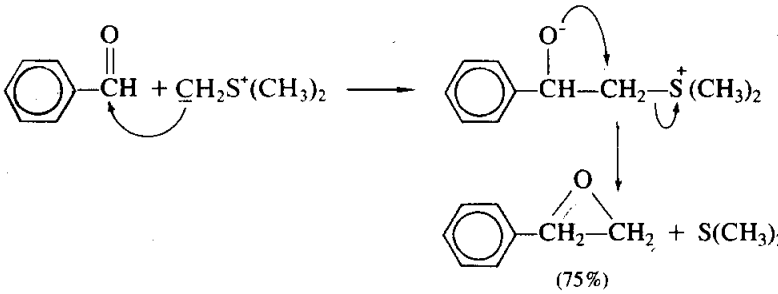


..... (12.131)

..... (12.132)

..... (12.133)

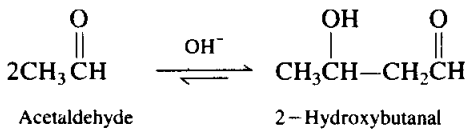
(6) ปฏิกิริยากับซัลเฟอร์อิลลิด ซัลเฟอร์อิลลิดทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับคาร์บอนีลคาร์บอนของแอลดิไฮด์หรือคีโทนให้บีทะอีนก่อน แล้วจึงสลายตัวต่อไปให้**อิพอกไซด์** ดังสมการ 12.134



..... (12.134)

(ดูรายละเอียดของซัลเฟอร์อิลลิดในบทที่ 3)

(7) ปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอล แอลดิไฮด์ที่มีแอลฟาไฮโดรเจนในสารละลายที่เป็นเบสจะให้อีนอเลตไอออน อีนอเลตไอออนจะเข้าไปเกาะกับคาร์บอนีลคาร์บอนของแอลดิไฮด์อีกโมเลกุลหนึ่งในสารละลายเดียวกัน ปฏิกิริยานี้จึงเป็นการเพิ่มแอลดิไฮด์โมเลกุลหนึ่งไปยังแอลดิไฮด์ที่เหมือนกันอีกโมเลกุลหนึ่ง ซึ่งเรียกว่าปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอล (self aldol condensation) ให้ผลผลิตที่เรียกว่า **แอลดอล (aldol)** ดังสมการ 12.135

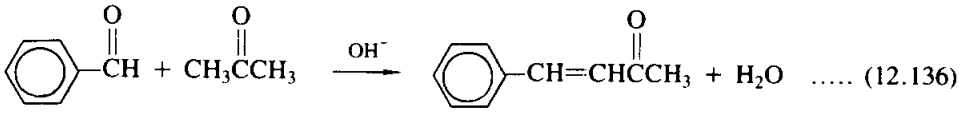


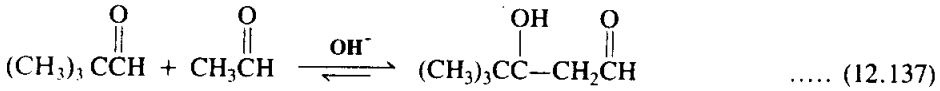
..... (12.135)

คีโทนเกิดปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลได้เช่นเดียวกับแอลดิไฮด์ แต่เกิดปฏิกิริยาได้ช้ากว่าและผลได้ต่ำ จึงไม่มีประโยชน์ต่อการสังเคราะห์

แอลดอลที่เป็น α–hydroxy carbonyl compound จะเกิดปฏิกิริยาการขจัดน้ำได้ง่าย เพราะพันธะคู่ที่เกิดขึ้นสามารถคอนจูเกตกับพันธะคู่ในหมู่คาร์บอนิลได้ ดังนั้นปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลจึงมักให้ผลผลิตเป็น α, β–**unsaturated carbonyl compound**

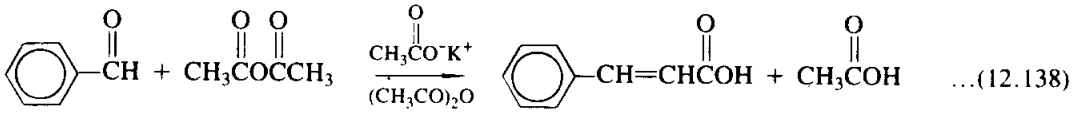
แอลดิไฮด์ที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนจะไม่เกิดปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอล แต่ถ้าให้แอลดิไฮด์ที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนผสมกับแอลดิไฮด์ที่มีแอลฟาไฮโดรเจนก็จะเกิดปฏิกิริยาการควบแน่นระหว่างแอลดิไฮด์ทั้งสองชนิดได้ ปฏิกิริยานี้เรียกว่า ปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบแอลดอล (crossed aldol condensation) ดังสมการ 12.136


..... (12.136)


..... (12.137)

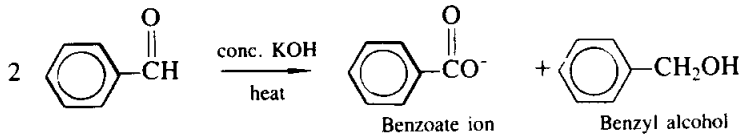
(ดูรายละเอียดปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลในบทที่ 9)

(8) ปฏิกิริยาแบบเพอร์คิน ปฏิกิริยาที่คล้ายกับปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลคือปฏิกิริยาแบบเพอร์คิน ปฏิกิริยาแบบเพอร์คินเป็นปฏิกิริยาระหว่างแอโรแมทิกแอลดิไฮด์ (ArCHO) กับกรดคาร์บอกซิลิกแอนไฮไดรด์ ($(RCH_2CO)_2O$) ให้**ผลผลิตเป็น** α, β–**unsaturated acid (ArCH=CRCOOH)** ตัวเร่งปฏิกิริยาที่ใช้กันคือเกลือโพแทสเซียมของกรดคาร์บอกซิลิก (RCH_2COOK) หรือเกลือโซเดียมของกรดคาร์บอกซิลิก (RCH_2COONa) ดังตัวอย่างต่อไปนี้

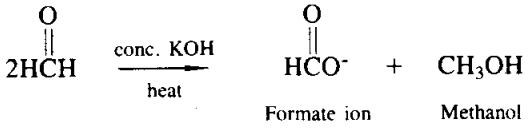

...(12.138)

(ดูรายละเอียดของปฏิกิริยาแบบเพอร์คินในบทที่ 9 และ 10)

(9) ปฏิกิริยาแบบคันนีดซาโร แอลดิไฮด์ที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนเมื่อต้มกับสารละลายไฮดรอกไซด์ที่เข้มข้นจะเกิดปฏิกิริยาดิสพรอพอร์ชันเนชัน (disproportionation) กล่าวคือ แอลดิไฮด์จำนวนครึ่งหนึ่งจะ **ถูกออกซิไดส์เป็นกรดคาร์บอกซิลิก** และแอลดิไฮด์อีกครึ่งหนึ่งจะ **ถูกรีดิวส์เป็นแอลกอฮอล์** ปฏิกิริยานี้เรียกว่า ปฏิกิริยาแบบคันนีดซาโร (Cannizzaro reaction) ดังตัวอย่างต่อไปนี้



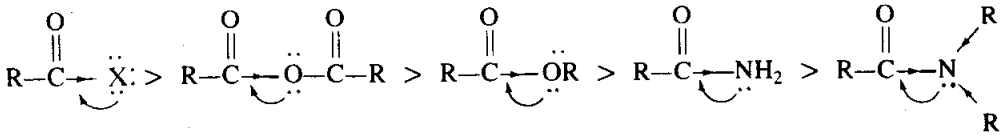
..... (12.139)



..... (12.140)

12.2.2.2 ปฏิกิริยาการเพิ่มที่หมู่คาร์บอนีลของอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก อนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิกมีหมู่เอซิล (acyl group, $R\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$) เกาะกับหมู่หลุด แต่แอลดิไฮด์และคีโทนไม่มีหมู่หลุด จึงทำปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์เท่านั้น ส่วนอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิกจะทำปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ตามด้วยปฏิกิริยาการขจัด

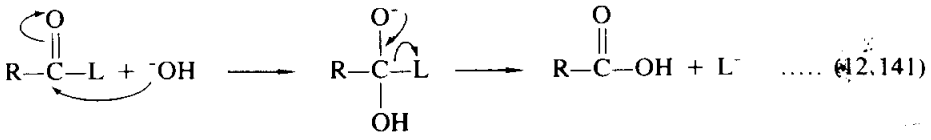
ความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ของอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิกเป็นไปตามลำดับ ดังนี้



อนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิกมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มแตกต่างกัน เพราะแฮโลเจน ออกซิเจน และไนโตรเจนอะตอมต่างก็สามารถดึงดูดอิเล็กตรอนออกจากคาร์บอนีลคาร์บอนได้ และต่างก็มีอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะซึ่งสามารถเคลื่อนที่เข้าไปในหมู่คาร์บอนีลได้ การเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะเข้าไปในหมู่คาร์บอนีลทำให้ประจุบวกที่คาร์บอนีลคาร์บอนลดลง ซึ่งมีผลทำให้นิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับคาร์บอนีลคาร์บอนได้ช้าลง การเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะเข้าไปในหมู่คาร์บอนีลเป็นไปตามลำดับความสามารถดังนี้

$$-NR_2 > -NH_2 > -OR > -O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R > X$$

ตัวอย่างปฏิกิริยาของอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิกซึ่งประกอบด้วยปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ตามด้วยปฏิกิริยาการขจัดก็คือ ปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ ซึ่งมีกลไกปฏิกิริยาโดยทั่วไป ดังนี้

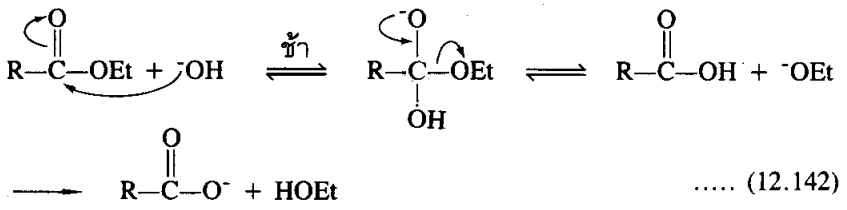


..... (12.141)

เนื่องจากคาร์บอนิลคาร์บอนในสารตั้งต้นซึ่งเป็น sp^2-ไฮบริไดส์ เปลี่ยนเป็นอินเทอร์-มีเดียตซึ่งเป็น sp^3-ไฮบริไดส์ ถ้าหมู่แอลคิลมีขนาดใหญ่เกะกะจะเป็นอุปสรรคต่อปฏิกิริยาการเพิ่มเป็นอย่างมาก ตัวอย่างเช่น $R_3CC(=O)OEt$ เกิดปฏิกิริยาการเพิ่มได้ยากมาก

12.2.2.2.1 กลไกปฏิกิริยา กลไกปฏิกิริยาการเพิ่มของอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิกมีสองแบบตามชนิดของปฏิกิริยา คือ ปฏิกิริยาที่เร่งด้วยเบส และปฏิกิริยาที่เร่งด้วยกรด

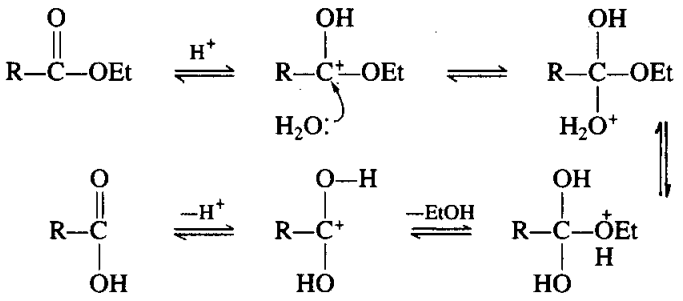
(1) ปฏิกิริยาที่เร่งด้วยเบส กลไกปฏิกิริยาโดยใช้เอสเทอร์เป็นตัวอย่างเป็นไปตามลำดับดังนี้



..... (12.142)

ขั้นตอนที่ช้าที่สุดคือขั้นตอนที่ ^-OH เข้าเกาะกับเอสเทอร์ ปฏิกิริยารวมเป็นปฏิกิริยาไม่ผันกลับ เนื่องจาก $R-C(=O)-O^-$ ไม่ยอมให้ EtOH หรือ ^-OEt เข้าเกาะ

(2) ปฏิกิริยาที่เร่งด้วยกรด กลไกปฏิกิริยาโดยใช้เอสเทอร์เป็นตัวอย่าง เป็นไปตามลำดับดังนี้



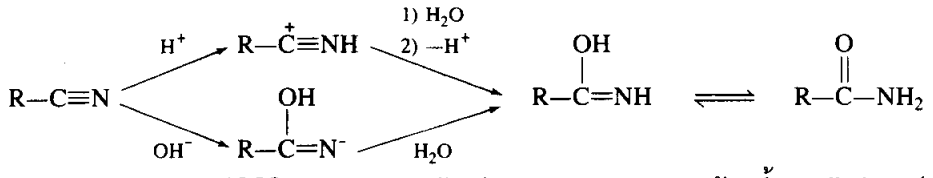
..... (12.143)

ปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของเอสเทอร์เริ่มต้นด้วยการเกาะของโปรตอนที่คาร์บอนีลออกซิเจน ตามด้วยการเกาะของ H_2O ซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์ และในที่สุดก็มีการแตกพันธะระหว่างหมู่เอซิลและออกซิเจนอะตอม ปฏิกิริยารวมเป็นปฏิกิริยาผันกลับ ดังนั้นในการเตรียมเอสเทอร์จากกรดคาร์บอกซิลิกจึงเริ่มด้วยการเกาะของโปรตอน ตามด้วยการเกาะของ ROH ซึ่งมักจะมีปริมาณมากเกินพอ และขั้นสุดท้ายเป็นการแตกหักของพันธะระหว่างหมู่เอซิลและออกซิเจนอะตอม

12.2.2.3 ปฏิกิริยาการเพิ่มที่หมู่ไนไทรล์ ไนไทรล์ทำปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้เช่นเดียวกับสารประกอบคาร์บอนีลเนื่องจากสภาพมีขั้วดังนี้

$$-C\equiv N: \longleftrightarrow -\overset{+}{C}= \overset{-}{N}:$$

ไนไทรล์ทำปฏิกิริยาการเพิ่มโดยที่ต้องมีกรดหรือเบสเป็นตัวเร่ง ดังตัวอย่างปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำดังต่อไปนี้



แผนปฏิกิริยา 12.5 *กลไกปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของไนไทรล์*

แอไมด์ที่เกิดจากปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของไนไทรล์มักแยกออกมาไม่ได้ เพราะแอไมด์จะทำปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำต่อไปได้กรดหรือได้เกลือของกรดคาร์บอกซิลิก

นอกจากนี้แล้วไนไทรล์ยังทำปฏิกิริยาการเพิ่มกับไฮโดรเจนได้อะมีนปฐมภูมิ ดังสมการ 12.144

$$\underset{\text{Acetonitrile}\\\text{(Ethanenitrile)}}{CH_3C\equiv N} + 2H_2 \xrightarrow{Pt} \underset{\text{Ethylamine}}{CH_3CH_2NH_2} \qquad \text{..... (12.144)}$$

12.3 ปฏิกิริยาการขจัด

ปฏิกิริยาการขจัด (Elimination reaction) คือ ปฏิกิริยาที่อะตอมหรือหมู่อะตอมสองหมู่หลุดออกจากอะตอมสองอะตอมซึ่งอยู่ข้างเคียงกันและเกิดเป็นพันธะคู่ (หรือพันธะสาม) ระหว่างอะตอมทั้งสองนั้น ดังสมการทั่วไป 12.145

$$-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}- \longrightarrow -\overset{|}{C}=\overset{|}{C}- \qquad \text{..... (12.145)}$$

(Y, Z)

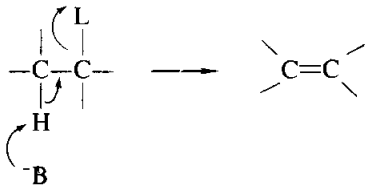
ปฏิกิริยาการขจัดในสมการ 12.145 มีชื่อเรียกโดยเฉพาะว่า ปฏิกิริยาการขจัดแบบเบตา (β−elimination) โดยที่อะตอมหนึ่งซึ่งเรียกว่าแอลฟาอะตอมมีหมู่หลุดเกาะอยู่ และอีกอะตอมหนึ่งซึ่งมักเป็นอะตอมที่มี H เป็นหมู่หลุดเกาะอยู่เป็นเบตาอะตอม

ปฏิกิริยาการขจัดแบบเบตาแบ่งออกเป็นสองประเภท ประเภทแรกคือปฏิกิริยาการขจัดในสารละลาย มีกลไกแบบ E2, E1 และ E1cB ประเภทที่สองคือปฏิกิริยาการขจัดในสภาวะไอ ซึ่งมีชื่อเรียกว่า ปฏิกิริยาการขจัดด้วยความร้อน (pyrolytic elimination) มีกลไกแบบเป็นวง (cyclic pathway)

12.3.1 ปฏิกิริยาการขจัดในสารละลาย

12.3.1.1 กลไกปฏิกิริยา

(1) กลไกการขจัดแบบ E2 กลไกการขจัดแบบ E2 เป็นการขจัดชนิดสองโมเลกุล (bimolecular elimination) กล่าวคือ อะตอมหรือหมู่อะตอมทั้งสองจะหลุดออกไปพร้อมกันโดยมีเบสช่วยดึงโปรตอนให้หลุดออกไป ดังสมการ 12.146



..... (12.146)

กลไกแบบ E2 เกิดขึ้นขั้นตอนเดียว ในทางจลนพลศาสตร์จัดว่าเป็นปฏิกิริยาอันดับสอง กล่าวคือ เป็นอันดับหนึ่งของสารตั้งต้นและอันดับหนึ่งของเบส ดังนั้นกลไกแบบ E2 จึงคล้ายกับกลไกแบบ S_N2 และกลไกทั้งสองนี้มักจะเป็นคู่แข่งกันเสมอ

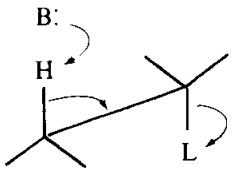
ข้อมูลที่แสดงว่าปฏิกิริยามีกลไกแบบ E2 คือ

1. เป็นปฏิกิริยาอันดับสอง

อัตราการเกิดปฏิกิริยา $= k\,[R{-}L]\,[B]$ ..... (12.147)

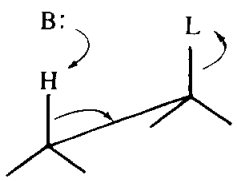
2. มีปรากฏการณ์ไอโซโทป (isotope effect) ซึ่งมีค่า $\frac{k_H}{k_D}$ ประมาณ 3–8 ซึ่งเป็นตัวเลขที่แสดงว่ามีการแตกพันธะ C—H ในขั้นกำหนดอัตราเร็วปฏิกิริยา

3. อะตอมทั้งห้า (รวมทั้งเบสด้วยแล้ว) จะต้องอยู่ในระนาบเดียวกันทั้งหมด ซึ่งมีได้สองแบบคือ แบบ ก. ซึ่งเป็นแบบที่ H และ L อยู่ตรงข้ามกันเป็นมุม 180° และแบบ ข. ซึ่งเป็นแบบที่ H และ L อยู่ข้างเดียวกันเป็นมุม 0° ดังนั้นในแบบ ก. H และ L จะหลุดออกไปในทิศทางตรงข้ามกัน ซึ่งเรียกว่า **การขจัดแบบแอนไท (anti elimination)** ส่วนในแบบ ข. H และ L จะหลุดออกไปในทิศทางเดียวกัน ซึ่งเรียกว่า **การขจัดแบบซิน (syn elimination)**



แบบ ก.

(Anti elimination)

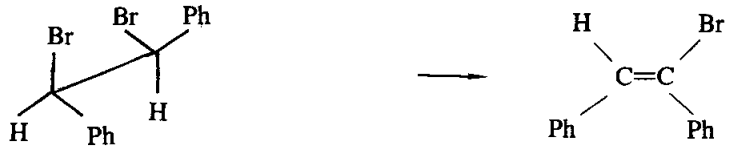


แบบ ข.

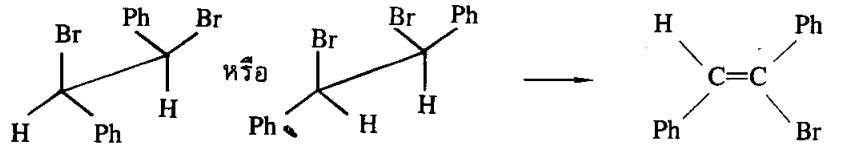
(Syn elimination)

ปฏิกิริยาใดก็ตามที่สารตั้งต้นต้องอยู่ในสภาพที่มีสเตอรีโอไอโซเมอร์ได้แบบเดียวและเกิดเป็นผลผลิตที่มีสเตอรีโอไอโซเมอร์ได้แบบเดียวเท่านั้น ปฏิกิริยานั้นจัดว่าเป็น **ปฏิกิริยาสเตอรีโอจำเพาะ (stereospecific reaction)** ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 นับว่าเป็นปฏิกิริยาสเตอรีโอจำเพาะ ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 ส่วนใหญ่มักมีกลไกแบบแอนไท ซึ่งอาจจะเป็นเพราะว่าโครงรูปแบบ ก. นั้นอะตอมหรือหมู่อะตอมอยู่เหลื่อมกัน ทำให้อยู่ห่างกันมากกว่าแบบ ข. ซึ่งอยู่ในลักษณะซ้อนกัน ดังนั้นในสภาวะแทรนซิชัน โครงรูปแบบ ก. จึงมีพลังงานต่ำกว่าหรือมีเสถียรภาพสูงกว่า

ตัวอย่างปฏิกิริยาการขจัดแบบแอนไทคือ ปฏิกิริยาการขจัด HBr ออกจาก *meso*-1,2-dibromo-1,2-diphenylethane ให้ผลผลิตคือ *cis*-2-bromostibene ส่วน dl-1,2-dibromo-1,2-diphenylethane ให้ผลผลิตคือ *trans*-2-bromostilbene

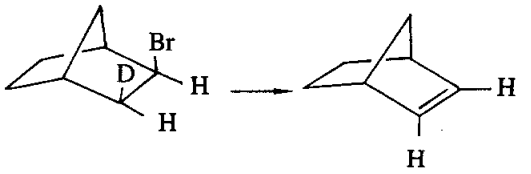


..... (12.148)



..... (12.149)

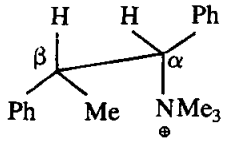
ปฏิกิริยาการขจัดแบบซินพบในโมเลกุลซึ่ง H และ L ไม่สามารถอยู่ในทิศตรงข้ามกันได้ เช่น norbornyl bromide จะพบว่า Br ไม่อยู่ในทิศตรงข้ามกับ H ซึ่งเกาะกับคาร์บอนอะตอมถัดไป แต่ทำมุมกัน 120° ดังนั้น Br จึงหลุดออกไปพร้อม D ซึ่งทำมุมกัน 0° โดยกลไกการขจัดแบบซิน

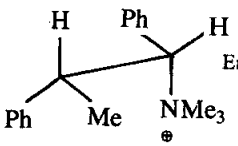


..... (12.150)

ในกรณีของ (1,2-diphenylpropyl) trimethylammonium ion ถ้าเป็นทรีโอไอโซเมอร์ (threo isomer) จะให้ผลผลิตเป็นแทรนส์แอลคีน ถ้าเป็นอิริโทรไอโซเมอร์ (erythro isomer) จะให้ผลผลิตเป็นซิสแอลคีน

Threo isomer



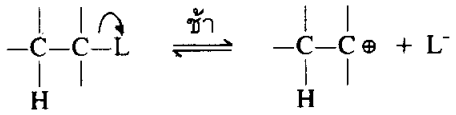


Erythro isomer

แสดงว่าไอโซเมอร์ทั้งสองต่างก็มีกลไกการขจัดแบบแอนไท แต่ทรีโอไอโซเมอร์เกิดปฏิกิริยาได้เร็วกว่าอิริโทรไอโซเมอร์ถึง 57 เท่า เหตุผลก็คือ ทรีโอไอโซเมอร์มีหมู่เฟนิลที่เบตาคาร์บอนซึ่งอยู่ตรงข้ามกับหมู่เฟนิลที่แอลฟาคาร์บอน ส่วนอิริโทรไอโซเมอร์มีหมู่เฟนิลทั้งสองหมู่อยู่ข้างเดียวกันและเกือบซ้อนกัน อิริโทรไอโซเมอร์จึงมีพลังงานในสภาวะแทรนซิชันที่สูงกว่าของทรีโอไอโซเมอร์ ดังนั้นทรีโอไอโซเมอร์จึงทำปฏิกิริยาการขจัดได้เร็วกว่าอิริโทรไอโซเมอร์

(2) กลไกการขจัดแบบ E1 กลไกการขจัดแบบ E1 มีสองขั้นตอน ขั้นแรกเป็นขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยาซึ่งเป็นขั้นที่หมู่หลุดออกไปจากสารตั้งต้น ทำให้สารตั้งต้นกลายเป็นคาร์โบแคตไอออน ขั้นที่สองคาร์โบแคตไอออนจะให้โปรตอนแก่เบสอย่างรวดเร็ว เบสของกลไกแบบนี้คือตัวทำละลาย

ขั้น 1 :



..... (12.151)

ขั้น 2 :

..... (12.152)

เนื่องจากปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 และปฏิกิริยาการแทนที่แบบ S_N2 มีความคล้ายกันและเป็นปฏิกิริยาคู่แข่งกัน ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E1 และปฏิกิริยาการแทนที่แบบ S_N1 ก็เป็นปฏิกิริยาที่คล้ายกันและเป็นคู่แข่งกันเช่นเดียวกัน กล่าวคือ ในขั้นแรกทั้ง E1 และ S_N1 มีกลไกเหมือนกันทุกประการ ส่วนในขั้นที่สองจะแตกต่างกันตรงที่ในกลไกแบบ E1 ตัวทำละลายจะดึงเบตาโปรตอนให้หลุดออกมา แต่ในกลไกแบบ S_N1 ตัวทำละลายจะเข้าเกาะกับคาร์บอนที่มีประจุบวก

ข้อมูลที่แสดงว่าปฏิกิริยามีกลไกแบบ E1 มีดังนี้

1. อัตราการเกิดปฏิกิริยาเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งของสารตั้งต้น ไม่เกี่ยวข้องกับความเข้มข้นของตัวทำละลายแต่อย่างใด เราสามารถทดสอบได้โดยเติมคู่เบส (conjugate base) ของตัวทำละลายลงไปเล็กน้อย ถ้ามีกลไกแบบ E1 แล้ว อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะไม่เร็วขึ้นเลย

$$\text{อัตราการเกิดปฏิกิริยา} = k[R{-}L] \qquad \text{..... (12.153)}$$

2. ถ้าใช้สารตั้งต้นสองชนิดซึ่งมีหมู่หลุดแตกต่างกัน เช่น *tert*−BuCl และ *tert*−$BuS^{+}Me_2$ ทำปฏิกิริยาแบบ E1 อัตราการเกิดปฏิกิริยาของสารตั้งต้นทั้งสองชนิดจะแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด เพราะอัตราการเกิดปฏิกิริยาขึ้นอยู่กับความสามารถในการหลุดออกไปของหมู่หลุด

3. ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E1 จะให้ผลผลิตที่เป็นแอลคีนที่เสถียรกว่า ซึ่งเป็นแอลคีนที่มีหมู่แทนที่มากกว่าเสมอ ซึ่งเรียกว่า **กฎของเซย์เซฟ (Saytseff's rule)**

4. เนื่องจากปฏิกิริยาการขจัดแบบ E1 ให้อินเทอร์มีเดียตเป็นคาร์โบแคตไอออน ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E1 จึงอาจให้ผลผลิตพลอยได้ที่เกิดจากการจัดตัวใหม่ของคาร์โบแคตไอออนด้วย

(3) กลไกการขจัดแบบ E1cB เนื่องจากกลไกการขจัดแบบ E1 เป็นกลไกที่หมู่หลุดออกไปก่อนโปรตอน ส่วนกลไกการขจัดแบบ E2 เป็นกลไกที่หมู่หลุดและโปรตอนหลุดออกไปพร้อมกัน แต่กลไกการขจัดแบบ E1cB เป็นกลไกที่โปรตอนหลุดออกไปก่อนหมู่หลุด กลไกการขจัดแบบ E1cB (unimolecular elimination, conjugate base) มีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า **กลไกแบบคาร์แบนไอออน (carbanion mechanism)** เพราะมีอินเทอร์มีเดียตเป็นคาร์แบนไอออน กลไกแบบ E1cB มีสองขั้นตอน โดยที่ขั้นตอนแรกโปรตอนจะหลุดออกไปก่อน และต่อมาหมู่หลุดจะออกไปในขั้นที่สอง

ขั้น 1 :

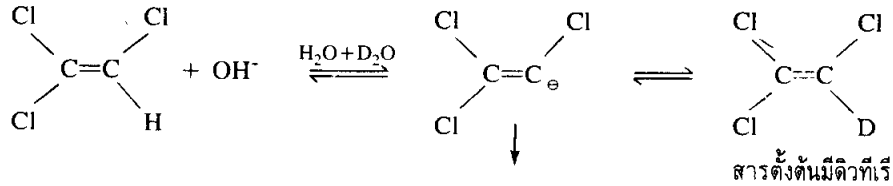
..... (12.154)

ขั้น 2 :

..... (12.155)

ข้อมูลที่แสดงว่าปฏิกิริยามีกลไกแบบ E1cB คือ

1. เนื่องจากขั้นแรกของปฏิกิริยาการขจัดแบบ E1cB เป็นปฏิกิริยาผันกลับ ถ้าใช้ตัวทำละลายที่มีดิวทีเรียมผสมอยู่ด้วย เช่น ใช้ EtOH ผสมกับ EtOD หรือ H_2O ผสมกับ D_2O เป็นตัวทำละลาย แล้วควบคุมให้ปฏิกิริยาหยุดก่อนที่จะเสร็จสิ้นโดยสมบูรณ์ เมื่อสกัดสารตั้งต้นกลับคืนมาจะพบว่ามีดิวทีเรียมเกาะกับสารตั้งต้นด้วย ดังตัวอย่างต่อไปนี้

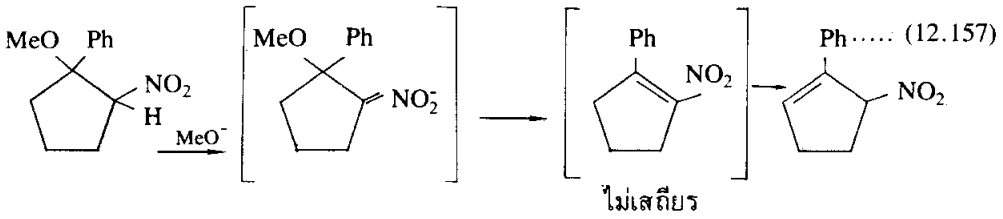


สารตั้งต้นมีดิวทีเรียม

$Cl-C\equiv C-Cl + Cl^-$ ..... (12.156)

ผลผลิตจากปฏิกิริยาการขจัด

2. สารตั้งต้นจะต้องมีเบตาไฮโดรเจนที่มีสภาพกรดที่แรงและมีหมู่หลุดที่เลว สารตั้งต้นที่จะเกิดปฏิกิริยาการจัดแบบ E1cB มีสูตรทั่วไปคือ ZCH_2CH_2L โดยที่ Z เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่แรง เช่น $-NO_2$, $-\overset{+}{S}Me_2$, $-CN$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OR$ เป็นต้น ส่วน L เป็นหมู่หลุดที่เลว เช่น $-OR$, $-OPh$ ดังนั้นกลไกแบบ E1cB จึงไม่พบในสารประกอบแอลคิลเฮไลด์ธรรมดาดังเช่น $PhCH_2CH_2Br$ ซึ่งพบว่ามีกลไกการขจัดแบบ E2 สารตั้งต้นในสมการ 12.157 เป็นตัวอย่างของสารประกอบที่มีสูตรดังกล่าวข้างต้นซึ่งมีกลไกแบบ E1cB

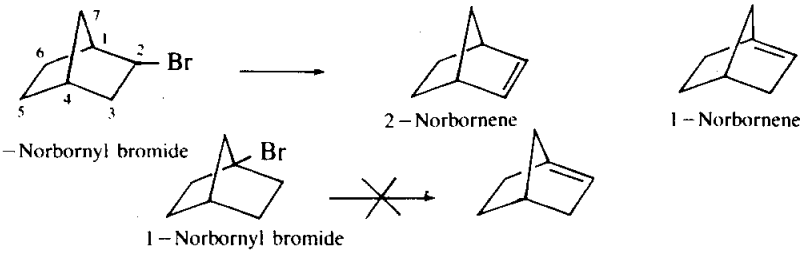


(12.157)

กลไกปฏิกิริยาการขจัดทั้งสามแบบซึ่งได้แก่ E1, E2 และ E1cB มีความคล้ายคลึงกันมาก เพราะกลไกแต่ละแบบจะมีหมู่หลุดซึ่งพาอิเล็กตรอนคู่หนึ่งติดตัวไปด้วย และมีหมู่หลุดอีกหมู่หนึ่ง (มักจะเป็นไฮโดรเจน) ซึ่งไม่พาอิเล็กตรอนไปด้วย กลไกปฏิกิริยาทั้งสามต่างกันเพียงลำดับขั้นตอนการจากไปของหมู่หลุดทั้งสองนี้เท่านั้น กล่าวคือ กลไกแบบ E1 หมู่หลุดจะออกไปก่อนโปรตอน กลไกแบบ E2 หมู่หลุดจะออกไปพร้อม ๆ กับโปรตอน และกลไกแบบ E1cB หมู่หลุดจะออกไปหลังโปรตอน จะเห็นได้ว่ากลไกแบบ E1 มีพฤติกรรมตรงข้ามกับกลไกแบบ E1cB ส่วนกลไกแบบ E2 อยู่กลางระหว่างแบบ E1 และแบบ E1cB ถ้านำกลไกปฏิกิริยาทั้งสามมาเรียงลำดับความเปลี่ยนแปลง จะมีลำดับดังนี้ E1–E2–E1cB ซึ่งจะเรียกว่า ลำดับกลไกปฏิกิริยา E1–E2–E1cB (E1–E2–E1cB spectrum)

12.3.1.2 ตำแหน่งพันธะคู่ สารตั้งต้นบางชนิดมีเบตาไฮโดรเจนที่คาร์บอนแห่งเดียว จึงให้แอลคีนจากปฏิกิริยาการขจัดเพียงชนิดเดียวเท่านั้น เช่น $PhCH_2CH_2Br$ ให้ $PhCH{=}CH_2$ เป็นผลผลิตอย่างเดียวเท่านั้น แต่มีสารตั้งต้นบางชนิดที่ให้แอลคีนที่เป็นไปได้มากกว่าหนึ่งชนิด เมื่อเป็นเช่นนี้จึงต้องอาศัยกฎต่อไปนี้เป็นแนวทางในการพิจารณาว่าผลผลิตส่วนใหญ่จะเป็นแอลคีนชนิดใด

1. ไม่ว่าปฏิกิริยาการขจัดจะมีกลไกแบบใด พันธะคู่จะไม่เกิดที่คาร์บอนหัวสะพาน (bridgehead carbon) เป็นอันขาด ยกเว้นในกรณีที่เป็นวงขนาดใหญ่เท่านั้น ข้อความนี้คือ **กฎของเบรดต์ (Bredt's rule)** ดังตัวอย่างของนอร์บอนีลโบรไมด์

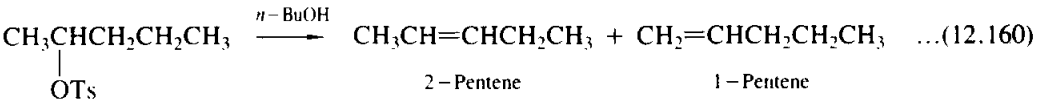


.....(12.158)

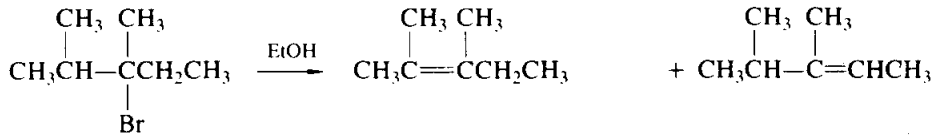
.....(12.159)

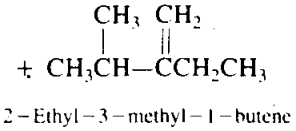
2. ไม่ว่าปฏิกิริยาการขจัดจะมีกลไกแบบใด พันธะคู่ใหม่จะเลือกเกิดในทิศทางที่สามารถคอนจูเกตกับพันธะคู่ (C=C หรือ C=O) เดิมที่มีอยู่ก่อนแล้วได้เท่านั้น

3. ถ้าปฏิกิริยาการขจัดมีกลไกแบบ E1 พันธะคู่จะเกิดขึ้นในทิศทางที่จะให้แอลคีนที่เสถียรกว่าแอลคีนตัวอื่น ๆ เสมอตามกฎของเซย์เซฟซึ่งกล่าวว่า พันธะคู่จะเกิดไปทางคาร์บอนที่มีหมู่แทนที่มากที่สุด ดังนั้นกฎของเซย์เซฟจึงทำนายว่าแอลคีนส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นจะมีหมู่แอลคิลที่คาร์บอนของ C=C จำนวนมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ดังตัวอย่างต่อไปนี้



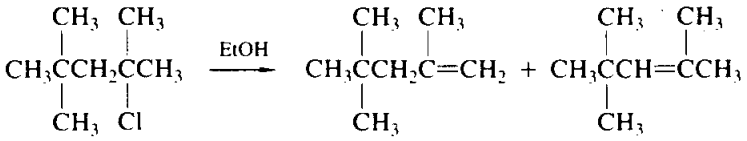
...(12.160)





..... (12.161)

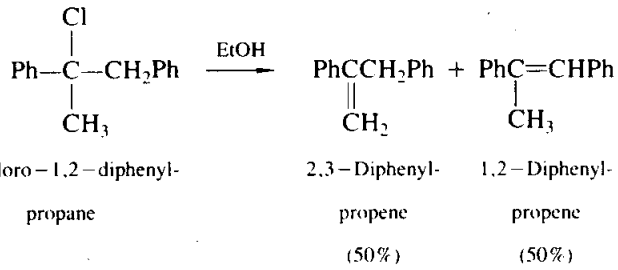
อนึ่ง กฎของเซย์เซฟจะใช้ไม่ได้ผลเมื่อผลผลิตที่ไม่เดินตามกฎของเซย์เซฟเสถียรกว่าผลผลิตตามกฎของเซย์เซฟอันมีสาเหตุมาจากความเกะกะ ดังตัวอย่างต่อไปนี้



(12.162)

จะเห็นได้ว่า 2,4,4-trimethyl-2-pentene เสถียรน้อยกว่า เพราะหมู่ *tert*-butyl และหมู่เมทิลอยู่ข้างเดียวกันทำให้เกะกะต่อกัน

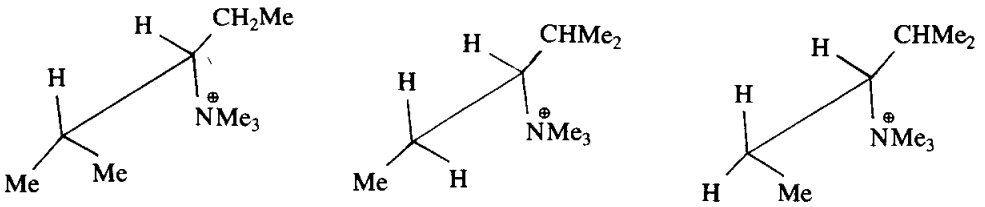
อีกตัวอย่างหนึ่งคือ 2-chloro-1,2-diphenylpropane เกิดปฏิกิริยาการขจัดแบบ E1 ให้ผลผลิตที่ไม่เป็นไปตามกฎเซย์เซฟคือ 2,3-diphenyl-1-propene ถึง 50% ทั้ง ๆ ที่ผลผลิตตามกฎของเซย์เซฟคือ 1,2-diphenyl-1-propene มีพันธะคู่ ซึ่งสามารถคอนจูเกตกับวงเบนซีนได้ถึงสองวงก็ตาม แต่เนื่องจากความเกะกะที่มีต่อกันระหว่างหมู่เฟนิลสองหมู่หรือระหว่างหมู่เฟนิลกับหมู่เมทิลจึงทำให้เสถียรน้อยลง



..... (12.163)

4. สำหรับปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 ที่มีกลไกการขจัดแบบแอนไท ถ้ามีเบตาไฮโดรเจนที่คาร์บอนได้มากกว่าหนึ่งแห่งแล้ว การขจัดจะเป็นไปได้สองแบบคือ แบบเซย์เซฟและแบบฮอฟมันน์ ซึ่งขึ้นอยู่กับสารตั้งต้นและหมู่หลุด เกณฑ์ทั่วไปที่จะใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาว่าผลผลิตจะเป็นแบบเซย์เซฟหรือแบบฮอฟมันน์ก็คือ ไม่ว่าสารตั้งต้นจะเป็นอย่างไร ถ้ามีหมู่หลุดที่ไม่มีประจุ (เมื่อหมู่หลุดชนิดนี้หลุดออกไปจะกลายเป็นไอออนลบ) ผลผลิตจะเป็นไปตามกฎของเซย์เซฟเช่นเดียวกับปฏิกิริยาการขจัดแบบ E1 แต่ถ้าสารตั้งต้นเป็นสารประกอบไม่เป็นวงและมีหมู่หลุดเป็นชนิดมีประจุ เช่น $-\overset{\oplus}{N}R_3$, $-\overset{\oplus}{S}R_3$ (หมู่หลุดชนิดนี้เมื่อหลุดออกไปจะกลายเป็นโมเลกุลที่ไม่แสดงอำนาจไฟฟ้า) ผลผลิตจะเป็นไปตาม **กฎของฮอฟมันน์ (Hofmann's rule)** ซึ่งกล่าวว่าพันธะคู่จะเกิดไปทางคาร์บอนที่มีหมู่แทนที่จำนวนน้อยที่สุด แต่ถ้าสารตั้งต้นเป็นวงขนาดหกอะตอมและมีหมู่หลุดที่มีประจุแล้ว ผลผลิตจะเป็นไปตามกฎของเซย์เซฟ H.C. Brown ได้อธิบายถึงสาเหตุแห่งความแตกต่างของทิศทางการเกิดพันธะคู่ไว้ว่ามีสาเหตุมาจากความเกะกะนั่นเอง ดังนั้นเมื่อเปรียบเทียบขนาดของหมู่หลุดแล้ว หมู่หลุดที่มีประจุจะมีขนาดใหญ่กว่าหมู่หลุดที่ไม่มีประจุ หมู่ $-CH_3$ มีโอกาสถูกเข้าทำปฏิกิริยาได้ง่ายกว่าหมู่ $-CH_2R$ และหมู่ $-CHR_2$ มีโอกาสถูกเข้าทำปฏิกิริยาได้ยากที่สุด นอกจากนี้แล้วถ้าสารตั้งต้นมีโซ่กิ่งมากขึ้น ปรากฏการณ์อุปราคา (eclipsing effect) ก็จะมีบทบาทสำคัญยิ่งขึ้นด้วย ตัวอย่างเช่น $Me_2CHCH(\overset{+}{N}Me_3)CH_2Me$ ถ้าเกิดปฏิกิริยาการขจัดแบบเซย์เซฟโดยมีไฮโดรเจนอยู่ตรงข้ามกับหมู่หลุด จะมีโครงรูปแบบเดียวเท่านั้นคือแบบ ก. แต่โครงรูปแบบ ก. ไม่ใช่โครงรูปที่เสถียร

ที่สุด เพราะว่าหมู่เมทิล (แทนที่จะเป็นไฮโดรเจน) อยู่ระหว่างหมู่ขนาดใหญ่สองหมู่ คือ $-CH_2Me$ และ $-\overset{\oplus}{N}Me_3$ แต่ถ้าเป็นปฏิกิริยาการขจัดแบบฮอฟมันน์แล้วจะมีโครงรูปได้สองแบบ คือ แบบ ข. และแบบ ค. เมื่อเปรียบเทียบเสถียรภาพระหว่างโครงรูปแบบ ข. และแบบ ค. แล้วจะเห็นว่าแบบ ข. เสถียรที่สุด เพราะว่าหมู่ $-CHMe_2$ อยู่ระหว่างไฮโดรเจนสองอะตอม ดังนั้นผลผลิตส่วนใหญ่จึงเกิดจากปฏิกิริยาการขจัดของโครงรูปแบบ ข.



(ก) (ข) (ค)

H.C. Brown ได้พิสูจน์ให้เห็นว่าผลผลิตแบบฮอฟมันน์จะเพิ่มขึ้นเมื่อหมู่หลุดมีขนาดใหญ่ขึ้น โดยทำการทดลองกับสารตั้งต้นซึ่งมีสูตรทั่วไปคือ $CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{C}}HCH_3$ เมื่อ X คือหมู่หลุดและมีขนาดใหญ่ขึ้นตามลำดับ ซึ่งให้ผลผลิตแบบฮอฟมันน์ดังต่อไปนี้

Br, 31%; I, 30%; OTs, 48%; $\overset{\oplus}{S}Me_2$, 87%; SO_2Me, 89%; $\overset{\oplus}{N}Me_3$, 98%

นอกจากขนาดของหมู่หลุดแล้ว เบสที่มีขนาดใหญ่ขึ้นก็มีผลทำให้ผลผลิตแบบฮอฟมันน์มีปริมาณมากขึ้นเช่นเดียวกัน

5. สำหรับปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 ที่มีกลไกการขจัดแบบซินนั้น ยังไม่ทราบตำแหน่งทิศทางการเกิดพันธะคู่อย่างแน่นอน แต่เท่าที่ได้ศึกษากันมาได้พบว่าการเกิดพันธะคู่ส่วนใหญ่จะเป็นไปตามกฎฮอฟมันน์

6. ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E1cB มักจะไม่มีปัญหาในการพิจารณาว่าตำแหน่งพันธะคู่จะเกิดในทิศทางใด เพราะโดยทั่วไปแล้วตำแหน่งพันธะคู่จะอยู่ระหว่างคาร์บอนที่มีหมู่หลุดและคาร์บอนที่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอนเสมอ

12.3.1.3 อิทธิพลของโครงสร้างของสารตั้งต้น ในปฏิกิริยาการขจัดเราจะเรียกคาร์บอนที่มีหมู่หลุดเกาะอยู่ว่าแอลฟาคาร์บอน และเรียกคาร์บอนที่โปรตอนหลุดออกไปว่าเบตาคาร์บอน

(1) ผลกระทบต่อลำดับกลไกปฏิกิริยา E1–E2–E1cB หมู่แอลคิลและหมู่แอริลที่แอลฟาคาร์บอนจะเอื้ออำนวยต่อปฏิกิริยาการขจัดแบบ E1 เพราะว่าหมู่แอลคิลและหมู่แอริลจะช่วยเพิ่มเสถียรภาพให้กับคาร์โบแคตไอออน นั่นคือหมู่แอลคิลและหมู่แอริลที่แอลฟาคาร์บอนจะช่วย

เบนปฏิกิริยาไปทาง E1 นอกจากนี้แล้วหมู่แอลคิลที่เบตาคาร์บอนก็จะช่วยเบนปฏิกิริยาไปทาง E1 ด้วย เพราะหมู่แอลคิลช่วยลดสภาพกรดของไฮโดรเจน แต่หมู่แอริลที่เบตาคาร์บอนจะช่วยเบนปฏิกิริยาไปอีกทางหนึ่งคือไปทาง E1cB เพราะหมู่แอริลจะช่วยเพิ่มเสถียรภาพให้กับคาร์แบนไอออน นอกจากนี้แล้วหมู่ดึงอิเล็กตรอนทั้งหลายที่เบตาคาร์บอนจะช่วยเบนปฏิกิริยาไปทาง E1cB ด้วย

(2) ผลกระทบต่อการแข่งขันระหว่างปฏิกิริยาการขจัดและปฏิกิริยาการแทนที่ที่แอลฟา-คาร์บอน ในสภาวะปฏิกิริยาที่เป็นปฏิกิริยาอันดับสอง (อัตราการเกิดปฏิกิริยาขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารตั้งต้นและเบส ซึ่งหมายถึง E2 และ S_N2) การเพิ่มโซ่กิ่งที่แอลฟาคาร์บอนจะเพิ่มปฏิกิริยาการขจัด และถ้าเพิ่มโซ่กิ่งที่แอลฟาคาร์บอนจนทำให้แอลฟาคาร์บอนกลายเป็นคาร์บอนตติยภูมิแล้ว จะเกิดปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 เป็นส่วนใหญ่ (ตาราง 12.3) การที่ปฏิกิริยาการขจัดเกิดได้ดีกว่ามีสาเหตุสองประการ ประการแรกเกี่ยวกับสถิติจำนวนไฮโดรเจนอะตอม กล่าวคือ เมื่อโซ่กิ่งที่แอลฟาคาร์บอนเพิ่มขึ้นจะทำให้จำนวนเบตาไฮโดรเจนเพิ่มมากขึ้นด้วย ซึ่งเป็นการเพิ่มโอกาสให้กับเบสที่จะจับไฮโดรเจน เหตุผลประการที่สองคือ การแตกโซ่กิ่งเพิ่มขึ้นที่แอลฟาคาร์บอน เป็นการสร้างความเกะกะซึ่งเป็นอุปสรรคต่อการเข้าเกาะของนิวคลีโอไฟล์ที่แอลฟาคาร์บอนในปฏิกิริยาการแทนที่

ตาราง 12.3 *อิทธิพลของโซ่กิ่งที่แอลฟาและเบตาคาร์บอนของแอลคิลโบรไมด์ซึ่งทำปฏิกิริยากับ ^-OEt*

สารตั้งต้น	อุณหภูมิ, °C	% แอลคีน	อัตราปฏิกิริยา E2 $\times 10^5$
CH_3CH_2Br	55	0.9	1.6
$(CH_3)_2CHBr$	25	80.3	0.237
$(CH_3)_3CBr$	25	97	4.17
$CH_3CH_2CH_2Br$	55	8.9	5.3
CH_3CHCH_2Br $\quad\quad\quad

ที่เบตาคาร์บอน การเพิ่มโซ่กิ่งที่เบตาคาร์บอนจะเพิ่มปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 (ลดปฏิกิริยาการแทนที่แบบ S_N2) (ตาราง 12.3) สาเหตุไม่ใช่เพราะว่าปฏิกิริยาการขจัดเกิดได้เร็วกว่า แต่เป็นเพราะว่าปฏิกิริยาการแทนที่แบบ S_N2 เกิดช้ามาก อันเนื่องมาจากความเกะกะ ถ้ามีโซ่กิ่งที่เบตาคาร์บอนและมีหมู่หลุดที่มีประจุ ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 จะเกิดได้ช้าลง ซึ่งมีผลเกี่ยวโยงต่อไปถึงกฎของฮอฟมันน์ด้วย นอกจากนี้หมู่ดึงอิเล็กตรอนที่เบตาคาร์บอน ไม่เพียงแต่จะช่วยทำให้ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 เกิดเร็วขึ้น และช่วยเบนกลไกปฏิกิริยาไปยัง E1cB เท่านั้น แต่ยังช่วยทำให้เกิดปฏิกิริยาการขจัดได้มากกว่าปฏิกิริยาการแทนที่อีกด้วย ส่วนสภาวะปฏิกิริยาอันดับหนึ่งก็เช่นเดียวกัน กล่าวคือ การแตกโซ่กิ่งที่เบตาคาร์บอนจะเกิดปฏิกิริยาการขจัดได้ดีกว่าปฏิกิริยาการแทนที่ซึ่งมีสาเหตุมาจากความเกะกะนั่นเอง

12.3.1.4 อิทธิพลของเบส

(1) ผลกระทบต่อลำดับกลไกปฏิกิริยา E1–E2–E1cB โดยทั่วไปแล้วกลไกปฏิกิริยาแบบ E1 ไม่ต้องการเบส แต่ใช้ตัวทำละลายทำหน้าที่เป็นเบสแทน ดังนั้นถ้าเติมเบสลงไปกลไกจะเปลี่ยนไปเป็น E2 การใช้เบสแก่และเข้มข้นขึ้นจะเบนกลไกปฏิกิริยาไปทางขวาของลำดับกลไกปฏิกิริยา E1–E2–E1cB ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 จะเกิดขึ้นได้โดยใช้เบสต่อไปนี้ : H_2O, NR_3, OH^-, OAc^-, OR^-, OAr^-, NH_2^-, CO_3^{2-}, $LiAlH_4$, I^-, CN^- และเบสอินทรีย์ต่าง ๆ แต่ในการสังเคราะห์สารอินทรีย์ เบสที่ใช้กันมากในปฏิกิริยาการขจัดคือ OH^-, OR^- และ NH_2^- โดยผสมกับคู่กรดซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายซึ่งได้แก่ H_2O, ROH และ NH_3

(2) ผลกระทบต่อการแข่งขันระหว่างปฏิกิริยาการขจัดและปฏิกิริยาการแทนที่ เบสแก่ไม่เพียงแต่เอื้ออำนวยให้เกิดปฏิกิริยา E2 ได้ดีกว่าปฏิกิริยาแบบ E1 เท่านั้น แต่ยังช่วยให้เกิดปฏิกิริยาการขจัดได้ดีกว่าปฏิกิริยาการแทนที่อีกด้วย ดังนั้นเบสแก่ที่มีความเข้มข้นมากในตัวทำละลายที่ไม่แตกตัวเป็นไอออน (nonionizing solvent) จะเอื้ออำนวยต่อปฏิกิริยาอันดับสองและทำให้เกิดปฏิกิริยา E2 ได้ดีกว่าปฏิกิริยาแบบ S_N2 ถ้าใช้เบสที่มีความเข้มข้นต่ำหรือไม่ใช้เบสเลย และใช้ตัวทำละลายที่แตกตัวได้จะเอื้ออำนวยให้เกิดปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง และกลไกแบบ S_N1 จะเกิดได้ดีกว่ากลไกแบบ E1

12.3.1.5 อิทธิพลของหมู่หลุด

(1) ผลกระทบต่อความว่องไวของปฏิกิริยาการขจัด หมู่หลุดในปฏิกิริยาการขจัดเหมือนกับหมู่หลุดในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 จะใช้หมู่หลุด

ต่อไปนี้คือ $-\overset{\oplus}{N}R_3$, $-\overset{\oplus}{P}R_3$, $-\overset{\oplus}{S}R_2$, $-\overset{\oplus}{O}HR$, $-SO_2R$, $-OSO_2R$, $-O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R$, $-OOH$, $-OOR$, F, Cl, Br, I และ CN (ไม่ใช้ $\overset{+}{O}H_2$) ส่วนปฏิกิริยาการขจัดแบบ E1 จะใช้หมู่หลุดต่อไปนี้ คือ $-\overset{\oplus}{N}R_3$, $-\overset{\oplus}{S}R_2$, $-\overset{\oplus}{O}H_2$, $-\overset{\oplus}{O}HR$, $-OSO_2R$, $-O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R$, Cl, Br, I และ $N_2^{\oplus}$ แต่หมู่หลุดที่สำคัญที่ใช้กันในงานสังเคราะห์คือ $\overset{\oplus}{O}H_2$ (ในปฏิกิริยา E1) และ Cl, Br, I และ $\overset{\oplus}{N}R_3$ (ในปฏิกิริยา E2)

(2) ผลกระทบต่อลำดับกลไกปฏิกิริยา E1–E2–E1cB หมู่หลุดที่ดีจะเบนปฏิกิริยาไปทาง E1 เพราะว่าหมู่หลุดที่ดีจะหลุดออกไปง่าย ในทางตรงกันข้ามหมู่หลุดที่เลวและหมู่หลุดที่มีประจุบวกจะเบนกลไกปฏิกิริยาไปทาง E1cB เพราะว่าหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่แรงจะช่วยเพิ่มสภาพกรดให้กับเบตาไฮโดรเจน

(3) ผลกระทบต่อการแข่งขันระหว่างปฏิกิริยาการขจัดและปฏิกิริยาการแทนที่ ในปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง หมู่หลุดไม่มีอิทธิพลต่อปฏิกิริยาการขจัดหรือปฏิกิริยาการแทนที่เพราะว่าหมู่หลุดได้จากไปก่อนที่จะรู้ว่าจะเกิดปฏิกิริยาการขจัดหรือปฏิกิริยาการแทนที่ แต่ในปฏิกิริยาอันดับสอง ถ้าหมู่หลุดเป็นพวกเฮไลด์ อัตราส่วนระหว่างปฏิกิริยาการขจัดกับปฏิกิริยาการแทนที่มักจะไม่แตกต่างกันมากนัก แต่จะเกิดปฏิกิริยาการขจัดได้ดีกว่าตามลำดับดังนี้คือ I > Br > Cl ถ้าหมู่หลุดเป็น —OTs จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่เป็นส่วนใหญ่ ในทางตรงกันข้ามถ้าหมู่หลุดมีประจุไฟฟ้าบวก ปฏิกิริยาการขจัดจะเพิ่มขึ้น

12.3.1.6 อิทธิพลของตัวกลาง

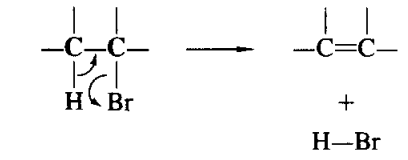
(1) อิทธิพลของตัวทำละลายที่มีต่อลำดับกลไกปฏิกิริยา E1–E2–E1cB ปฏิกิริยาใดก็ตามถ้าสารละลายมีสภาพขั้วเพิ่มขึ้นจะช่วยเร่งปฏิกิริยาที่เกิดผ่านไอออนิกอินเทอร์มีเดียตให้เกิดได้เร็วขึ้น สำหรับหมู่หลุดที่ไม่มีประจุนั้นการเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายและเพิ่มความแรงของไอออน (ionic strength) จะทำให้กลไกแบบ E1 และ E1cB เกิดได้ดีขึ้น

(2) อิทธิพลของตัวทำละลายที่มีต่อการแข่งขันระหว่างปฏิกิริยาการขจัดและปฏิกิริยาการแทนที่ การเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายจะเอื้ออำนวยต่อปฏิกิริยาการแทนที่แบบ S_N2 ในขณะเดียวกันปฏิกิริยาการขจัดก็จะลดน้อยลงไปด้วย ตัวอย่างเช่น KOH ในตัวทำละลายแอลกอฮอล์จะใช้ในปฏิกิริยาการขจัด แต่ KOH ในน้ำซึ่งเป็นตัวทำละลายที่มีสภาพขั้วแรงกว่าจะใช้ในปฏิกิริยาการแทนที่

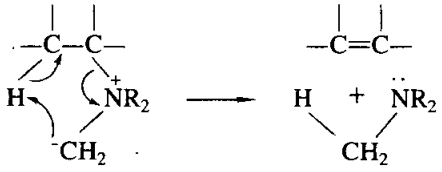
(3) อิทธิพลของอุณหภูมิ ถ้าอุณหภูมิสูงขึ้น ปฏิกิริยาการขจัดจะเกิดได้ดีกว่าปฏิกิริยาการแทนที่ ไม่ว่ากลไกปฏิกิริยาจะเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งหรืออันดับสองก็ตาม

12.3.2 ปฏิกิริยาการขจัดในสภาวะไอ

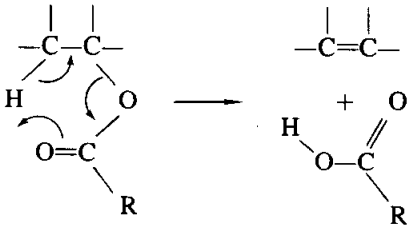
12.3.2.1 กลไกการขจัดแบบ E_i ปฏิกิริยาประเภทนี้มักเกิดกับเอสเทอร์โดยเฉพาะอย่างยิ่งพวกแอซิเทตที่ร้อนโดยไม่ต้องใช้เบสหรือตัวทำละลายแต่อย่างใด หรืออาจใช้ตัวทำละลายที่เฉื่อยต่อปฏิกิริยาก็ได้ ปฏิกิริยาชนิดนี้มักให้เกิดขึ้นในสภาวะไอ โครงสร้างในสภาวะแทรนซิชันมีลักษณะเป็นวงขนาดสี่ หรือห้า หรือหกอะตอม ผลผลิตที่ได้คือแอลคีน ดังตัวอย่างต่อไปนี้



..... (12.164)



..... (12.165)



..... (12.165)

กลไกปฏิกิริยาการขจัดแบบ E_i นี้ หมู่หลุดจะหลุดออกมาพร้อมกันและการสร้างพันธะก็จะเกิดพร้อมกันด้วย ปฏิกิริยาจะเป็นการขจัดแบบซิน

ข้อมูลที่แสดงว่ากลไกเป็นแบบ E_i คือ

1. ปฏิกิริยาเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง กล่าวคือ สารตั้งต้นเพียงโมเลกุลเดียวเท่านั้นที่เกี่ยวข้องกับกลไกแบบนี้ (ถ้าหากโมเลกุลหนึ่งเข้าทำปฏิกิริยากับอีกโมเลกุลหนึ่งที่เหมือนกันหรือไม่ก็ตาม ปฏิกิริยาจะกลายเป็นปฏิกิริยาอันดับสองทันที)

$$\text{อัตราการเกิดปฏิกิริยา} \propto [\text{สารตั้งต้น}] \qquad \text{..... (12.167)}$$

2. ตัวยับยั้งชนิดฟรีแรดิคัลจะไม่สามารถทำให้ปฏิกิริยาช้าลง ซึ่งแสดงว่ากลไกปฏิกิริยาไม่ใช่แบบฟรีแรดิคัล

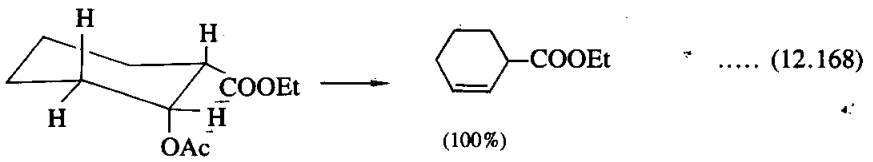
3. กลไกปฏิกิริยาจะเป็นการขจัดแบบซิน

4. เอนโทรปีที่สภาวะแทรนซิชันมีค่าลดลง แสดงว่าโมเลกุลในสภาวะแทรนซิชันถูกบังคับให้จำกัดอยู่ในโครงรูปแบบใดแบบหนึ่งยิ่งกว่าโมเลกุลของสารตั้งต้น

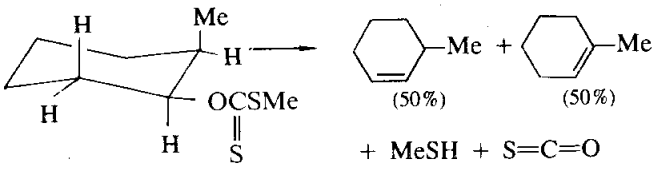
12.3.2.2 ตำแหน่งพันธะคู่ ตำแหน่งพันธะคู่ใช้หลักเกณฑ์เดียวกับหลักเกณฑ์ของกลไกปฏิกิริยาแบบ E1, E2 และ E1cB กล่าวคือ ใช้กฎของเบรดต์ ถ้ามีพันธะคู่อยู่ก่อนแล้ว พันธะคู่ที่เกิดขึ้นใหม่มักจะคอนจูเกตกับพันธะคู่เดิมได้ นอกจากนี้แล้วยังมีหลักเกณฑ์ทั่ว ๆ ไปอีก คือ

1. ทิศทางการเกิดพันธะคู่ขึ้นอยู่กับจำนวนเบตาไฮโดรเจน (ดังนั้นจึงเป็นไปตามกฎของฮอฟมันน์) ตัวอย่างเช่น ปฏิกิริยาการขจัดของ *sec*–butyl acetate ($CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}OCH(CH_3)CH_2CH_3$) จะให้ผลผลิต $CH_2{=}CHCH_2CH_3$ ประมาณ 55–62% และ $CH_3CH{=}CHCH_3$ ประมาณ 38–45% คิดเป็นอัตราส่วนของผลผลิตทั้งสองประมาณ 3 : 2 ซึ่งเท่ากับอัตราส่วนของจำนวนเบตาไฮโดรเจน

2. ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E_i จำเป็นต้องมีเบตาไฮโดรเจนอยู่ข้างเดียวกับหมู่หลุด (*cis*–β–hydrogen) ซึ่งหมายความว่า ในสภาวะแทรนซิชันถ้ามีเบตาไฮโดรเจนอยู่ข้างเดียวกับหมู่หลุดแม้เพียงอะตอมเดียว พันธะคู่จะเกิดไปทางเบตาไฮโดรเจนอะตอมนั้น ในกรณีที่สารตั้งต้นเป็นสารประกอบที่เป็นวงขนาดหกอะตอม เบตาไฮโดรเจนและหมู่หลุดจะอยู่ข้างเดียวกันได้ แต่ไม่อยู่ในระนาบเดียวกันอย่างสมบูรณ์นัก กล่าวคือถ้าหมู่หลุดอยู่ในแนวตั้ง (axial) เบตาไฮโดรเจนจะอยู่ในแนวนอน (equatorial) แต่ก็ยังอยู่ข้างเดียวกันกับหมู่หลุด แต่ถ้าหมู่หลุดอยู่ในแนวนอน หมู่หลุดจะอยู่ในสภาวะแทรนซิชันกับเบตาไฮโดรเจนซึ่งอยู่ในแนวตั้ง (ซึ่งอยู่ข้างเดียวกันของระนาบตามแนวนอน) หรือกับเบตาไฮโดรเจนซึ่งอยู่ในแนวนอน (ซึ่งอยู่คนละข้างของระนาบตามแนวนอน) ก็ได้ จากตัวอย่างในสมการ 12.168 ซึ่งมีหมู่หลุดอยู่ในแนวตั้ง จะไม่เกิดพันธะคู่ไปทางหมู่คาร์เบทอกซิล (carbethoxyl group) ถึงแม้ว่าพันธะคู่เก่าและใหม่จะคอนจูเกตถึงกันได้ก็ตาม เหตุผลก็คือไม่มีเบตาไฮโดรเจนในแนวนอนที่อยู่ข้างเดียวกันนั่นเอง ดังนั้นพันธะคู่จึงเกิดไปอีกทางหนึ่งซึ่งให้ผลผลิตถึง 100% ส่วนตัวอย่างในสมการ 12.169 นั้น หมู่หลุดอยู่ในแนวนอน จึงให้ผลผลิตได้ทั้งสองแบบ อย่างละ 50% ถึงแม้ว่าผลผลิต 1–methylcyclohexene จะเกิดจากการขจัดของหมู่หลุดและเบตาไฮโดรเจนที่อยู่คนละข้างของระนาบก็ตาม



..... (12.168)

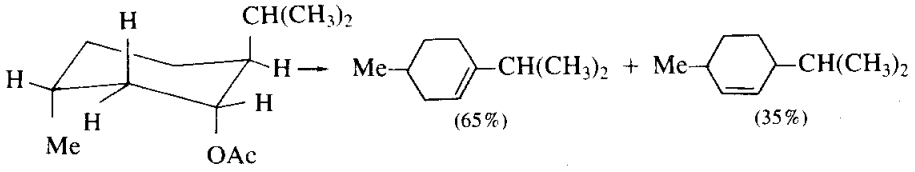


..... (12.169)

3. ในสารประกอบที่เป็นโซ่เปิด ถ้ามีเบตาไฮโดรเจนอยู่ย่อมจะมีโครงสร้างในสภาวะแทรนซิชันอยู่แบบหนึ่งที่ทำให้เบตาไฮโดรเจนอยู่ข้างเดียวกับหมู่หลุด แต่อาจก่อให้เกิดปรากฏการณ์อุปราคาได้ ตัวอย่างเช่น $Me_2CHCHMeOAc$ ให้ผลผลิต $Me_2CHCH{=}CH_2$ (จากแบบ ก.) ประมาณ 80% และ $Me_2C{=}CHMe$ (จากแบบ ข.) ประมาณ 20% เพราะว่าสภาวะแทรนซิชันที่ก่อให้เกิดผลผลิตอย่างแรกมีปรากฏการณ์อุปราคาน้อยกว่าอย่างหลัง

นอกจากนี้แล้วปริมาณผลผลิตทั้งสองยังเป็นไปตามอัตราส่วนของจำนวนเบตาไฮโดรเจน คือ 75 : 25 อีกด้วย ผลที่ได้นี้จึงไม่เป็นไปตามเสถียรภาพของแอลคีน (กฎเซย์เซฟ)

4. มีบางกรณีเท่านั้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในสารประกอบที่เป็นวง ผลผลิตจะเป็นแอลคีนที่เสถียรกว่า นั่นคือเป็นไปตามกฎเซย์เซฟ ตัวอย่างเช่น menthyl acetate จะให้ผลผลิตแบบฮอฟมันน์เพียง 35% แต่ให้ผลผลิตแบบเซย์เซฟถึง 65% ถึงแม้ว่าจะมีเบตาไฮโดรเจนข้างเดียวกับหมู่แอซิเทตทั้งสองข้างและมีจำนวนเบตาไฮโดรเจนอีกข้างหนึ่งมากกว่าก็ตาม



(12.170)

12.4 ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่

ในปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ อะตอมหรือหมู่อะตอมจะเคลื่อนย้ายจากอะตอมหนึ่งไปเกาะกับอีกอะตอมหนึ่งในอีกโมเลกุลหนึ่งซึ่งเรียกว่า **ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ระหว่างโมเลกุล (intermolecular rearrangement)** หรือภายในโมเลกุลเดียวกันซึ่งเรียกว่า **ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ภายในโมเลกุล (intramolecular rearrangement)** ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ภายในโมเลกุลเท่านั้น

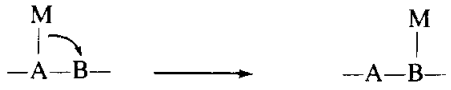
ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ภายในโมเลกุลส่วนใหญ่เป็นการเคลื่อนย้ายจากอะตอมหนึ่งไปยังอีกอะตอมหนึ่งซึ่งอยู่ข้างเคียง ซึ่งเรียกว่า การเลื่อนแบบ 1, 2 (1, 2−shift)

..... (12.171)

ถ้าหมู่เคลื่อนย้าย (migrating group, M) พาอิเล็กตรอนคู่ติดตัวไปด้วย เรียกปฏิกิริยานี้ว่า **ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic rearrangement)** โดยที่หมู่เคลื่อนย้ายเป็นนิวคลีโอไฟล์ ถ้าหมู่เคลื่อนย้ายไม่พาอิเล็กตรอนคู่ไปด้วย เรียกปฏิกิริยานี้ว่า **ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบอิเล็กโทรไฟล์ (electrophilic rearrangement)** โดยที่หมู่เคลื่อนย้ายเป็นอิเล็กโทรไฟล์ และถ้าหมู่เคลื่อนย้ายพาอิเล็กตรอนติดตัวไปเพียงตัวเดียว เรียกปฏิกิริยานี้ว่า **ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัล (free radical rearrangment)** • อะตอม A ในสมการ 12.171 เรียกว่า จุดเริ่มต้นการเคลื่อนย้าย (migration origin) และอะตอม B ในสมการ 12.171 เรียกว่า จุดหมายปลายทางการเคลื่อนย้าย (migration terminus)

12.4.1 ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบนิวคลีโอไฟล์

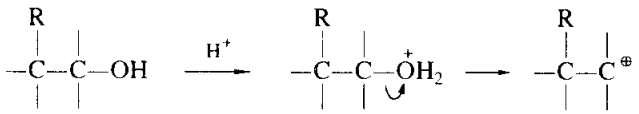
12.4.1.1 กลไกปฏิกิริยา กลไกปฏิกิริยามีทั้งหมดสามขั้นตอน แต่การเคลื่อนย้ายจะเกิดในขั้นที่สอง ดังสมการ 12.172



..... (12.172)

เนื่องจากหมู่เคลื่อนย้ายพาอิเล็กตรอนคู่ไปด้วย จุดหมายปลายทาง B จึงต้องเป็นอะตอมที่มีอิเล็กตรอนวงนอกสุดได้อย่างมากเพียงหกตัวเท่านั้น ดังนั้นในขั้นตอนแรกซึ่งเป็นขั้นตอนก่อนที่จะมีการเคลื่อนย้ายจึงเป็นขั้นตอนที่จะต้องสร้างอะตอม B ให้มีอิเล็กตรอนวงนอกสุดเพียงหกตัวก่อน วิธีสร้างอะตอม B ให้มีอิเล็กตรอนวงนอกสุดเพียงหกตัวมีหลายวิธี แต่วิธีที่สำคัญที่สุดมีสองวิธี คือ

(1) การเตรียมคาร์โบแคตไอออน การเตรียมคาร์โบแคตไอออนมีหลายวิธี แต่วิธีที่นิยมมากที่สุดเพื่อต้องการให้เกิดปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ก็คือ การให้แอลกอฮอล์ทำปฏิกิริยากับกรด ดังสมการ 12.173



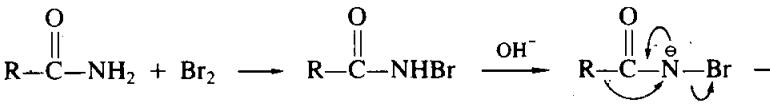
..... (12.173)

*(2) **การเตรียมไนทรีน*** การสลายตัวของเอซิลเอไซด์ (acyl azide) เป็นวิธีหนึ่งในหลายวิธีที่ใช้เตรียมไนทรีน (nitrene)

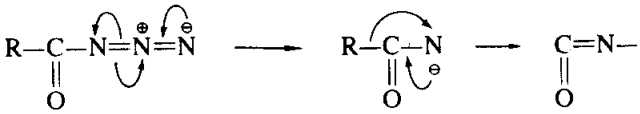
..... (12.174)

หลังจากเกิดการเคลื่อนย้ายในขั้นที่สองแล้ว อะตอม A ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นการเคลื่อนย้ายก็จะมีอิเล็กตรอนวงนอกสุดเหลือเพียง 6 ตัวเท่านั้น ดังนั้นในขั้นตอนที่สามอะตอม A จะต้องแสวงหาอิเล็กตรอนเพิ่มขึ้นอีกหนึ่งคู่เพื่อให้มีอิเล็กตรอนวงนอกสุดครบแปด ดังนั้นในกรณีที่ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่เกิดผ่านคาร์โบแคตไอออน ในขั้นตอนที่สามจะมีนิวคลีโอไฟล์มาเกาะที่อะตอม A (ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ตามด้วยปฏิกิริยาการแทนที่) หรือเกิดการทิ้งโปรตอนไปหนึ่งอะตอม (ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ตามด้วยปฏิกิริยาการขจัด)

12.4.1.2 สมรรถภาพการเคลื่อนย้าย ถ้ามีหมู่เคลื่อนย้ายเพียงหมู่เดียวย่อมทราบได้ทันทีว่าหมู่ใดเป็นหมู่เคลื่อนย้าย ดังเช่นปฏิกิริยาแบบฮอฟมันน์ (Hofmann reaction) ในสมการ 12.175 และปฏิกิริยาแบบเคอร์เชียส (Curtius reaction) ในสมการ 12.176

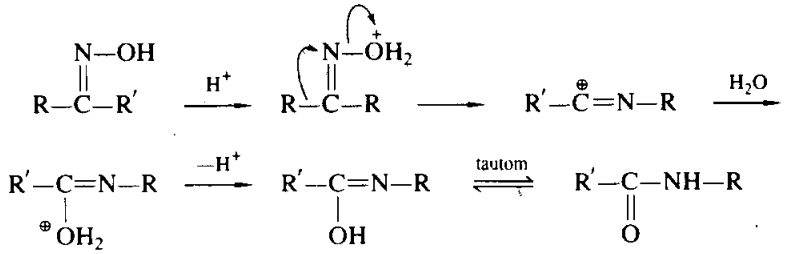


.....(12.175)



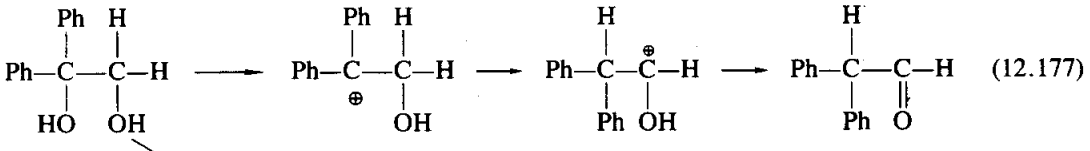
..... (12.176)

ถ้ามีหมู่เคลื่อนย้ายมากกว่าหนึ่งหมู่ การพิจารณาจากโครงสร้างโมเลกุลอาจจะหาคำตอบได้ว่าหมู่ใดจะเป็นหมู่เคลื่อนย้าย เช่น ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบเบกมันน์ (Beckmann rearrangement) จะเห็นได้ว่าหมู่อะตอมที่อยู่ตรงข้ามกับหมู่ —OH เท่านั้นที่จะเป็นหมู่เคลื่อนย้าย



แผนปฏิกิริยา 12.6 *ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบเบกมันน์*

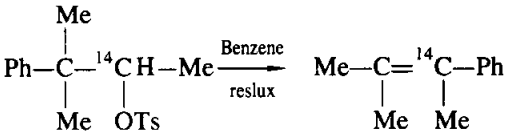
ในกรณีที่พิจารณาจากโครงสร้างโมเลกุลแล้ว หมู่เคลื่อนย้ายอาจเป็นไปได้มากกว่าหนึ่งหมู่ ดังนั้นถ้ามีหมู่หลุดมากกว่าหนึ่งหมู่ดังเช่นปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ของพินะคอล (pinacol rearrangement) จะเห็นได้ว่าหมู่เคลื่อนย้ายอาจเป็น Ph หรือ H ก็ได้ เมื่อเป็นเช่นนี้จะต้องพิจารณาต่อไปว่าหมู่ใดจะเป็นหมู่หลุด การพิจารณาว่าหมู่ใดเป็นหมู่หลุดจะต้องพิจารณาว่าหมู่หลุดใดให้คาร์โบแคตไอออนที่เสถียรกว่า ดังนั้นจะเห็นได้ว่า หมู่ —OH ที่เกาะกับคาร์บอนที่มีหมู่เฟนิลเกาะอยู่จะเป็นฝ่ายหลุดออกไป เพราะให้เบนซิลิกคาร์โบแคตไอออนที่เสถียร (สมการ 12.177) ส่วนคาร์โบแคตไอออนปฐมภูมินั้นเกิดขึ้นไม่ได้ (สมการ 12.178) เมื่อทราบว่าคาร์โบแคตไอออนเกิดขึ้นที่เบนซิลิกคาร์บอนแล้ว ก็จะทราบได้ทันทีว่า H จะเป็นหมู่เคลื่อนย้ายในปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ของพินะคอล

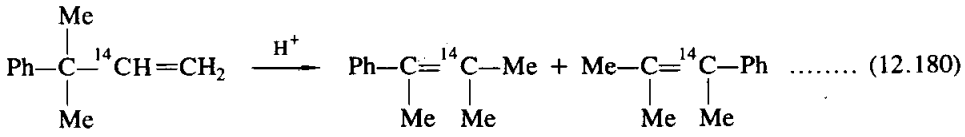

(12.177)

.....(12.178)

นอกจากนี้แล้วสมรรถภาพการเคลื่อนย้ายยังขึ้นอยู่กับความช่วยเหลือของหมู่ข้างเคียง (anchimeric assistance ซึ่งเป็นภาษากรีก ประกอบด้วย anchi+meros = adjacent parts)

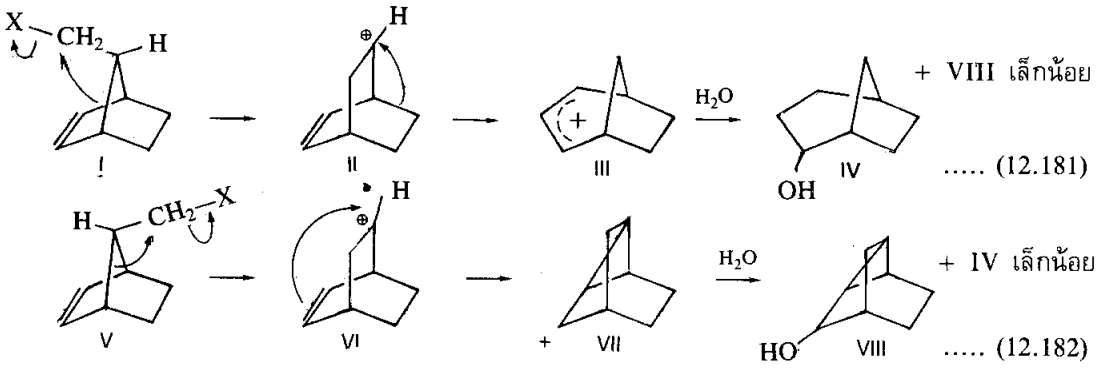
ตัวอย่างที่แสดงว่ามีความช่วยเหลือของหมู่ข้างเคียงคือ การสลายตัวของทอซิเลตในสมการ 12.179 โดยมีหมู่เฟนิลเป็นหมู่เคลื่อนย้าย แต่ถ้าเป็นแอลคีนในกรดดังสมการ 12.180 ทั้งหมู่เมทิลและหมู่เฟนิลต่างก็เป็นหมู่เคลื่อนย้ายได้ ปฏิกิริยาทั้งสองต้องใช้ ^{14}C เพื่อตรวจสอบว่าหมู่ใดเป็นหมู่เคลื่อนย้าย ปฏิกิริยาในสมการ 12.179 และ 12.180 ให้คาร์โบแคตไอออนเหมือนกัน แต่ต่างกันตรงที่สมการ 12.179 มีหมู่เฟนิลช่วยผลักหมู่ —OTs ให้หลุดออกไปเร็วขึ้น แต่ในสมการ 12.180 ไม่มีหมู่หลุดจึงไม่ต้องการความช่วยเหลือจากหมู่เฟนิล


..... (12.179)

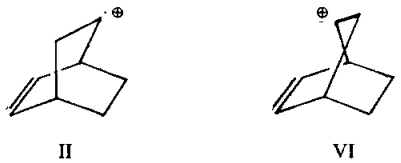

..... (12.180)

โดยทั่วไปแล้วสมรรถภาพการเคลื่อนย้ายจะเป็นไปตามลำดับดังนี้ แอริล > แอลคิล แต่อาจมีการยกเว้นได้ในบางกรณี และในบรรดาหมู่แอริลด้วยกันแล้ว ถ้ามีหมู่ให้อิเล็กตรอนเกาะที่ตำแหน่งเมตาหรือพารา จะช่วยเพิ่มสมรรถภาพการเคลื่อนย้าย แต่ถ้าหมู่ให้อิเล็กตรอนเกาะที่ตำแหน่งออร์โทแล้วจะลดสมรรถภาพการเคลื่อนย้ายลง นอกจากนี้แล้วหมู่ดึงอิเล็กตรอนไม่ว่าจะเกาะที่ตำแหน่งออร์โท เมตา หรือพาราก็ตาม จะทำให้สมรรถภาพการเคลื่อนย้ายลดลงไป

12.4.1.3 ปรากฏการณ์ความทรงจำ ปฏิกิริยาซอลวอลิซิส (solvolysis) ของสารตั้งต้น I (เมื่อ X = —ONs หรือ —OSO_2—C$_6$H$_4$—NO_2) ให้ผลผลิตเป็น bicyclic allylic alcohol (IV) และ tricyclic alcohol (VIII) เล็กน้อย (สมการ 12.181) แต่สารตั้งต้น V ซึ่งเป็นไอโซเมอร์กับ I ให้ผลผลิตส่วนใหญ่คือ VIII กับ IV อีกเล็กน้อย (สมการ 12.182) จะเห็นได้ว่าสารตั้งต้นทั้งสองซึ่งเป็นไอโซเมอร์กัน แต่ให้ผลผลิตในอัตราส่วนที่แตกต่างกันทั้ง ๆ ที่เกิดผ่านคาร์โบแคตไอออนที่ดูแล้วคล้ายกันมาก (II และ VI) ในกรณีที่เกิดผ่านคาร์โบแคต-ไอออน II จะเกิดปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ต่อไปโดยเลื่อนพันธะซิกมาระหว่าง C_1 กับ C_7 ไปที่คาร์บอนที่มีประจุบวก ส่วนในกรณีของคาร์โบแคตไอออน VI คาร์บอนที่มีประจุบวกจะให้พันธะเข้ามาเกาะ เนื่องจากคาร์โบแคตไอออนทั้งสองมีพฤติกรรมต่างกัน จึงทำให้ดูคล้ายกับว่าคาร์โบแคตไอออน II และ VI ต่างก็จดจำความเป็นมาของตัวเองได้ จึงทำปฏิกิริยาต่อไปอย่างแตกต่างกัน ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า ปรากฏการณ์ความทรงจำ (memory effect)



สาเหตุของปรากฏการณ์ความทรงจำยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าสาเหตุประการหนึ่งก็คือ คาร์โบแคตไอออนที่เกิดขึ้นอาจมีโครงสร้างบิดเบี้ยวแตกต่างกันดังต่อไปนี้



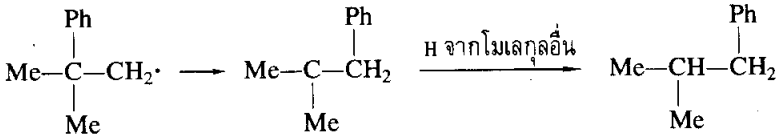
จะเห็นได้ว่าโครงสร้างบิดเบี้ยว VI มีคาร์บอนที่มีประจุบวกอยู่ใกล้พันธะคู่มากกว่าโครงสร้างบิดเบี้ยว II นอกจากนี้แล้วยังได้ค้นพบเพิ่มเติมอีกว่า การเปลี่ยนแปลงจาก I→II →III และ V→VI→VII เกิดขึ้นพร้อมกันในขั้นตอนเดียว ดังนั้น II และ VI จึงไม่มีตัวตนปรากฏ

12.4.2 ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัล ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัลโดยการเลื่อนแบบ 1, 2 ไม่ค่อยพบเห็นมากเท่ากับปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบนิวคลีโอไฟล์

12.4.2.1 กลไกปฏิกิริยา กลไกปฏิกิริยามีทั้งหมดสามขั้นตอนเช่นเดียวกัน ขั้นตอนแรกเป็นการเตรียมฟรีแรดิคัล ขั้นที่สองเป็นการเคลื่อนย้ายของหมู่เคลื่อนย้ายโดยพาอิเล็กตรอนติดตัวไปเพียงตัวเดียวดังสมการ 12.183 ในขั้นสุดท้ายฟรีแรดิคัลที่เกิดขึ้นใหม่จะทำปฏิกิริยาตามปกติต่อไป สาเหตุที่มีการเคลื่อนย้ายก็เพื่อต้องการเป็นฟรีแรดิคัลที่เสถียรกว่าเดิม นั่นคือฟรีแรดิคัลจะเปลี่ยนจากปฐมภูมิเป็นทุติยภูมิ หรือจากทุติยภูมิเป็นตติยภูมิ

..... (12.183)

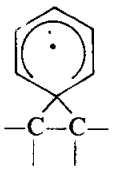
การเตรียมฟรีแรดิคัลสำหรับปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัลมีวิธีเตรียมโดยใช้แอลดิไฮด์ การขจัดหมู่คาร์บอนีลในแอลดิไฮด์จะทำให้ได้ฟรีแรดิคัล ตัวอย่างเช่น $PhCMe_2CH_2CHO$ เมื่อให้ทำปฏิกิริยากับ $(CH_3)_3COOC(CH_3)_3$ (di–*tert*–butyl peroxide) ให้ผลผลิตสองอย่าง อย่างแรกเป็นผลผลิตที่ปราศจากการเคลื่อนย้ายคือ $PhCMe_2CH_3$ อย่างที่สองคือผลผลิตที่มีการเคลื่อนย้ายของหมู่เฟนิลคือ Me_2CHCH_2Ph ดังสมการ 12.184



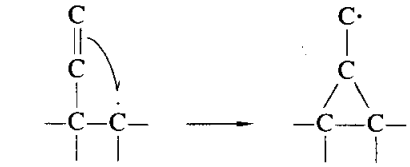
.....(12.184)

ตัวอย่างในสมการ 12.184 มีการเคลื่อนย้ายประมาณ 50% เท่านั้น ซึ่งแตกต่างจากการเคลื่อนย้ายแบบนิวคลีโอไฟล์ที่เกิดได้มากกว่า และจากตัวอย่างในสมการ 12.184 จะสังเกตได้ว่าไม่มีการเคลื่อนย้ายของหมู่เมทิล ซึ่งเป็นความจริงที่พบในปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัลว่าจะไม่มีการเคลื่อนย้ายของหมู่เมทิลเลย นอกจากนี้แล้วก็จะไม่พบการเคลื่อนย้ายของไฮโดรเจนแบบ 1, 2 ในปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัลอีกด้วย

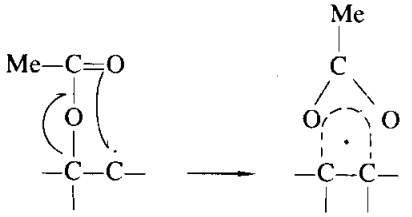
การที่หมู่เฟนิลสามารถเคลื่อนย้ายแบบฟรีแรดิคัลได้ เชื่อว่าเป็นเพราะมีสภาวะแทรนซิชัน (ซึ่งไม่ใช่อินเทอร์มีเดียต) ดังต่อไปนี้



นอกจากหมู่เฟนิลแล้ว หมู่ไวนิลและหมู่อะเซทอกซี (acetoxy group) ก็สามารถเคลื่อนย้ายได้เช่นเดียวกัน โดยที่หมู่ไวนิลขณะเคลื่อนย้ายมีโครงสร้างเป็น cyclopropylcarbinyl radical ซึ่งเป็นอินเทอร์มีเดียต (สมการ 12.185) ส่วนหมู่อะเซทอกซีในขณะเคลื่อนย้ายมีสภาวะแทรนซิชันเป็นวงขนาดห้าอะตอม (สมการ 12.186)

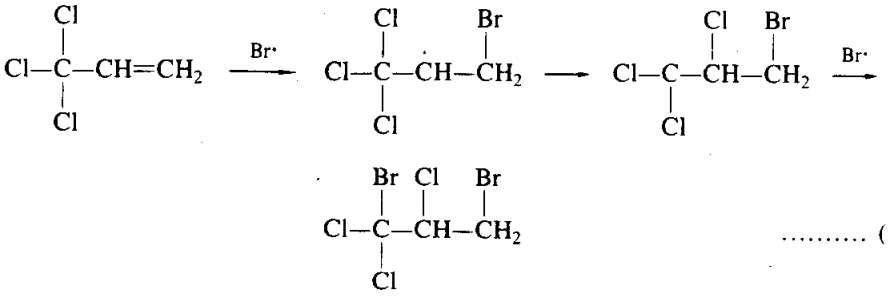


..... (12.185)

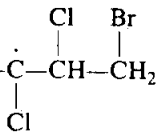


..... (12.126)

นอกจากนี้แล้วยังมีการเคลื่อนย้ายของคลอรีน (และโบรมีนบ้างเล็กน้อย) อีกด้วย ตัวอย่างเช่น $Cl_3CCH{=}CH_2$ กับ Br_2 ที่มีเพอร์ออกไซด์ผสมอยู่ด้วย ให้ผลผลิตสองอย่าง อย่างแรกเป็นผลผลิตที่เกิดจากปฏิกิริยาการเพิ่มคือ $Cl_3CCHBrCH_2Br$ ประมาณ 47% อย่างที่สองเป็นผลผลิตที่เกิดจากปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่คือ $BrCCl_2CHClCH_2Br$ ประมาณ 53% ดังสมการ 12.187



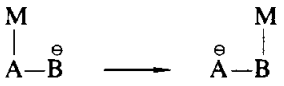
..... (12.187)

แรงผลักดันที่ทำให้คลอรีนเกิดการเคลื่อนย้ายในสมการ 12.187 ก็คือ อิเล็กตรอนเดี่ยวใน  สามารถเคลื่อนที่เข้าไปใน d-ออร์บิทัลที่ว่างในคอลรีนได้

โดยสรุปแล้วการเคลื่อนย้ายแบบฟรีแรดิคัลแบบ 1, 2 ไม่ค่อยพบเห็นมากเท่ากับการเคลื่อนย้ายแบบนิวคลีโอไฟล์ หมู่เคลื่อนย้ายแบบฟรีแรดิคัลที่สำคัญคือ หมู่เฟนิล ไวนิล อะเซทอกซี และหมู่ธาตุ่แฮโลเจน

12.4.3 ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบอิเล็กโทรไฟล์ ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบอิเล็กโทรไฟล์ซึ่งเป็นการเคลื่อนย้ายของอะตอมหรือหมู่อะตอมโดยที่ไม่พาอิเล็กตรอนไปด้วยเลย จะหาปฏิกิริยาแบบนี้ได้ยากมาก และยากกว่าปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัลเสียอีก

12.4.3.1 กลไกปฏิกิริยา ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบอิเล็กโทรไฟล์มีกลไกปฏิกิริยาสามขั้นตอน ขั้นตอนแรกเป็นการเตรียมคาร์แบนไอออน ขั้นตอนที่สองเป็นการเคลื่อนย้ายที่ไม่พาอิเล็กตรอนไปด้วย (สมการ 12.188) ผลลัพธ์หลังจากการเคลื่อนย้ายแล้วอาจเป็นผลผลิตที่เสถียร หรือถ้าไม่เสถียรก็จะทำปฏิกิริยาต่อไป



..... (12.188)

คำถามบทที่ 12

12.1 รีเอเจนต์แต่ละคู่ต่อไปนี้ ตัวใดเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่า

(1) NH_2^- กับ NH_3 (2) RS^- กับ RSH

(3) PH_3 กับ NH_3

12.2 ปฏิกิริยาต่อไปนี้ใช้ตัวทำละลายผสมซึ่งประกอบด้วยน้ำกับเอทานอล ถ้าเพิ่มความเข้มข้นของน้ำในตัวทำละลายผสม จะทำให้อัตราการเกิดปฏิกิริยาเร็วขึ้นหรือช้าลง

(1) $NH_3 + CH_3CH_2I \xrightarrow[EtOH]{H_2O} CH_3CH_2NH_3^+ + I^-$

(2) $CN^- + CH_3Br \xrightarrow[EtOH]{H_2O} CH_3CN + Br^-$

(3) $(CH_3)_3CBr + OH^- \xrightarrow[EtOH]{H_2O} (CH_3)_3COH + (CH_3)_2OC_2H_5 + Br^-$

12.3 จากปฏิกิริยาระหว่างแอลคิลเฮไลด์กับ NaOH ในตัวทำละลายผสมซึ่งประกอบด้วยน้ำกับเอทานอล จงเขียนตารางเพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลไกปฏิกิริยาแบบ S_N2 และแบบ S_N1 เกี่ยวกับพฤติกรรมต่อไปนี้

(1) สเตอรีโอเคมี

(2) อันดับปฏิกิริยา

(3) ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่

(4) เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง CH_3X, C_2H_5X, *iso*$-C_3H_7X$, *tert*$-C_4H_9X$

(5) เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง RCl, RBr และ RI

(6) ผลกระทบต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น

(7) ผลกระทบต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาเมื่อความเข้มข้นของ RX เพิ่มเป็นสองเท่า

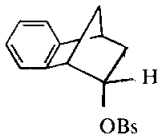
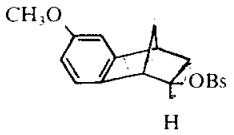
(8) ผลกระทบต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาเมื่อความเข้มข้นของ OH^- เพิ่มเป็นสองเท่า

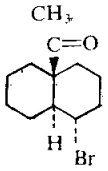
(9) ผลกระทบต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของน้ำ

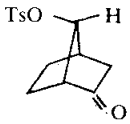
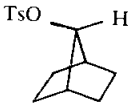
(10) ผลกระทบต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของแอลกอฮอล์

12.4 เมื่อให้ 1–โบรโมโพรเพนทำปฏิกิริยากับ $HC\equiv C^-$ ซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงในตัวทำละลายอีเทอร์ จะได้ผลผลิตอินทรีย์อะไรและกลไกปฏิกิริยาแบบใด

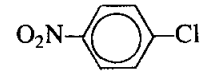
12.5 สารประกอบแต่ละคู่ต่อไปนี้ ตัวใดทำปฏิกิริยาได้เร็วกว่า เพราะเหตุใด

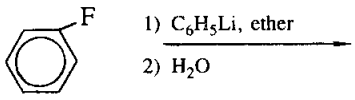
(1) ทำปฏิกิริยากับกรดอะซีติก  หรือ 

(2) ทำปฏิกิริยากับกรดอะซีติก $(CH_3)_3CBr$ หรือ 

(3) ทำปฏิกิริยากับกรดอะซีติก  หรือ 

12.6 ปฏิกิริยาต่อไปนี้ให้ผลผลิตอินทรีย์อะไร และกลไกปฏิกิริยาเป็นแบบใด

(1) 

(2) 

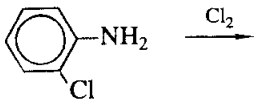
12.7 ปฏิกิริยาต่อไปนี้ให้ผลผลิตอินทรีย์อะไร

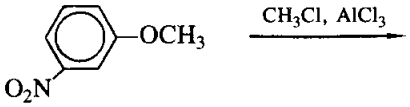
(1) $C_6H_5Cl \xrightarrow{HNO_3,\ H_2SO_4}$

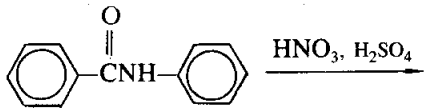
(2) $C_6H_5NO_2 \xrightarrow{Br_2,\ FeBr_3}$

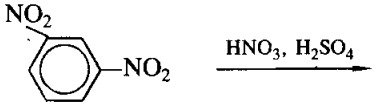
(3) $C_6H_5OH \xrightarrow{SO_3,\ H_2SO_4}$

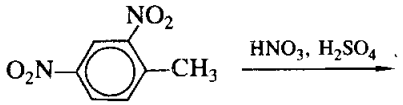
(4) $C_6H_5CH_3 \xrightarrow[AlCl_3,\ HCl]{CH_2=CH_2}$

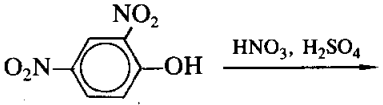
(5) 

(6) 

(7) 

(8) 

(9) 

(10) 

12.8 ปฏิกิริยาต่อไปนี้ให้ผลผลิตอินทรีย์อะไร

(1) $CH_3CH_2CH{=}CH_2 + H_2O \xrightarrow{H^+}$

(2) $(CH_3)_3CCH{=}CH_2 + H_2O \xrightarrow{H^+}$

(3) $(CH_3)_2CHCH{=}CH_2 + H_2SO_4 \longrightarrow$

(4) $CH_3CH{=}CHCH_3 + Br_2 \longrightarrow$

(5) $(CH_3)_2C{=}CH_2 + Br_2 \longrightarrow$

(6) $(CH_3)_2C{=}CHCH_3 + Br_2 \longrightarrow$

12.9 จงเขียนโครงสร้างของสภาวะแทรนซิชันและของผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาระหว่าง 1−methyl−1−cyclohexene กับ Br_2

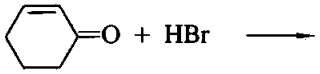
12.10 (1) จงเขียนโครงสร้างทั้งหมดของคาร์โบแคตไอออนอินเทอร์มีเดียตที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง HI (1 โมล) กับ 2,4−hexadiene

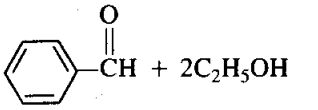
(2) โครงสร้างของอินเทอร์มีเดียตใดที่เกิดได้เร็วกว่า

(3) จงเขียนผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาข้างต้น

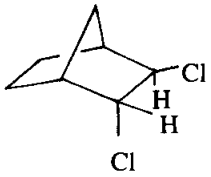
12.11 จงเขียนผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

(1) $CH_3CH{=}CHC(=O)CH_3 + H_2O \xrightarrow{H^+}$

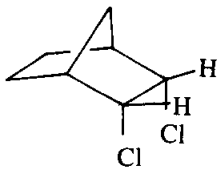
(2)  $+ HBr \longrightarrow$

(3)  $+ 2C_2H_5OH \xrightarrow{\text{dry HCl}}$

12.12 จากปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 ของ A และ B โดย $n-C_5H_{11}ONa/n-C_5H_{11}OH$ ต่างก็ให้ผลผลิตเป็น 2−chloronorbornene ปรากฏว่า A ทำปฏิกิริยาได้เร็วกว่า B ถึง 100 เท่า ทำไมจึงเป็นเช่นนั้น



A



B

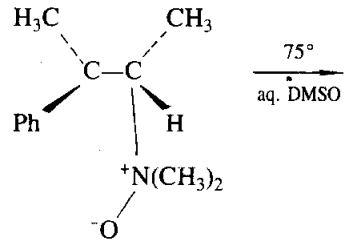
12.13 เมื่อต้ม 2−methyl−3−pentyl tosylate ในตัวทำละลาย $n-BuOH$ โดยไม่มีเบสแต่อย่างใดจะได้ผลผลิตเป็นแอลคีนต่าง ๆ ที่มีอัตราส่วนแตกต่างกันดังต่อไปนี้ : 2−methyl−2−pentene (80%), 4−methyl−2−pentene (11%), 2−methyl−1−pentene (9%) อยากทราบว่า

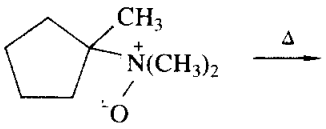
(1) แอลคีนต่าง ๆ เหล่านี้เกิดได้อย่างไร

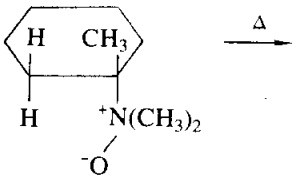
(2) ทำไมแอลคีนเหล่านี้จึงมีอัตราส่วนแตกต่างกัน

(3) ทำไม 4−methyl−2−pentene จึงเป็นไอโซเมอร์แบบแทรนส์ได้แบบเดียว

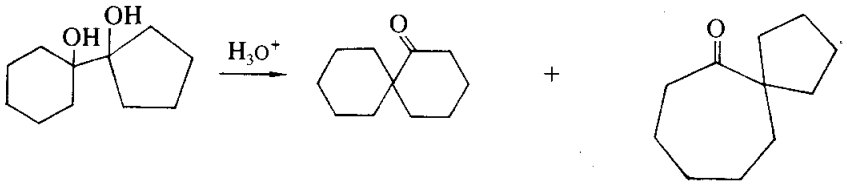
12.14 จงเขียนผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

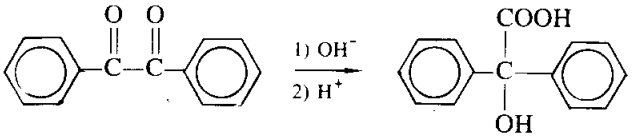
(1) 

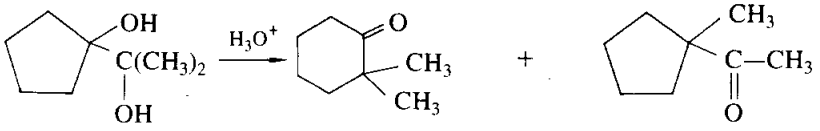
(2) 

(3) 

12.15 จงเขียนกลไกปฏิกิริยาของผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ต่อไปนี้

(1) 

(2) 

(3) 

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆