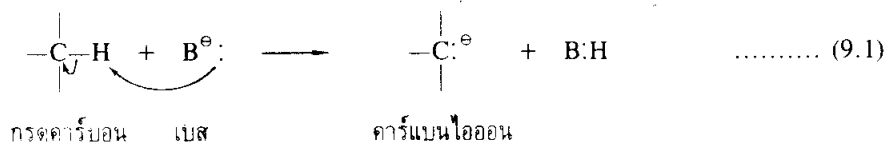


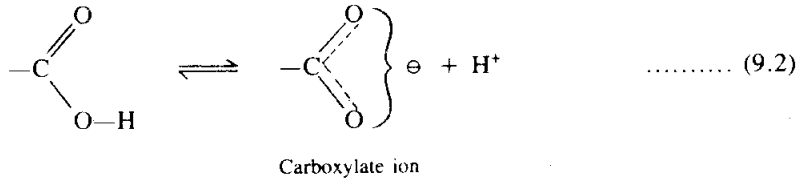
บทที่ 9

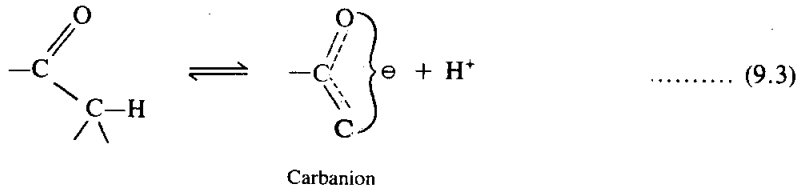
คาร์แบนไอออน

เมื่อพูดถึงกรด เรามักจะนึกถึงกรดแร่ (mineral acid) ในวิชาเคมีอินทรีย์ หรือนึกถึงกรดคาร์บอกซิลิกในวิชาเคมีอินทรีย์ อันที่จริงยังมีสารอินทรีย์อีกหลายชนิดที่จัดว่าเป็นกรด เพราะมีพันธะระหว่างคาร์บอนและไฮโดรเจนเป็นพันธะที่อ่อนแอ กรดชนิดนี้เรียกว่า **กรดคาร์บอน (carbon acid)** ในบทนี้เราจะได้ศึกษาถึงปฏิกิริยาของกรดคาร์บอนบางชนิดซึ่งเกิดจากการแตกหักของพันธะระหว่างคาร์บอนกับไฮโดรเจน ทำให้โปรตอนหลุดออกมาเป็นอิสระ เบสจะทำหน้าที่หักพันธะระหว่างคาร์บอนกับไฮโดรเจน ผลผลิตที่ได้จากการที่ไฮโดรเจนหลุดออกจากคาร์บอนในสารอินทรีย์ เรียกว่า **คาร์แบนไอออน (carbanion)** ซึ่งเป็นคำสนธิมาจากคำว่า carbon anion

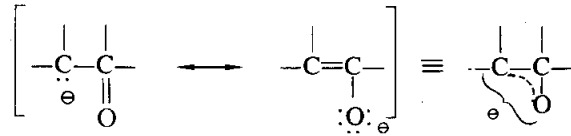


ไฮโดรเจนที่เกาะกับคาร์บอนอะตอมมักมีสภาพกรดไม่แรงนัก ดังนั้นจึงต้องใช้เบสที่แรงในการหักพันธะระหว่างไฮโดรเจนกับคาร์บอน แต่ถ้าเป็นไฮโดรเจนที่เกาะกับคาร์บอนอะตอมที่อยู่ติดกับหมู่คาร์บอนิลด้วยแล้ว ไฮโดรเจนชนิดนี้จะมีสภาพกรดมากขึ้น ไฮโดรเจนชนิดนี้เรียกว่า แอลฟาไฮโดรเจน (α -hydrogen) หมู่คาร์บอนิลทำให้แอลฟาไฮโดรเจนเป็นกรดเช่นเดียวกับที่หมู่คาร์บอนิลทำให้กรดคาร์บอกซิลิกเป็นกรด เพราะช่วยรับประจุลบของแอนไอออนไว้ได้ ดังสมการ 9.2 และ 9.3



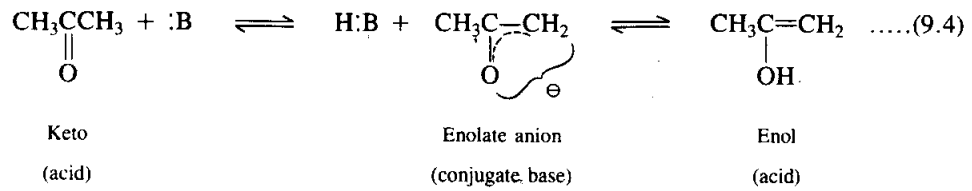


คาร์เบนไอออนในสมการ 9.3 เป็นเรโซแนนซ์ไฮบริดของโครงสร้างเรโซแนนซ์สองแบบดังต่อไปนี้

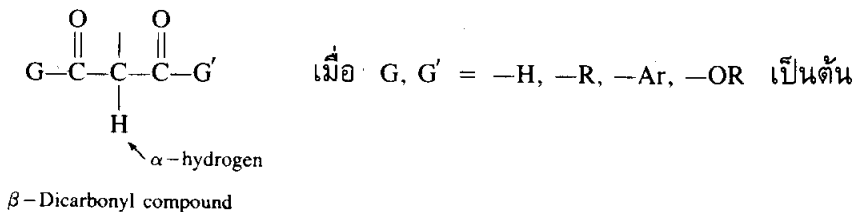


เรโซแนนซ์ดังกล่าวข้างต้นไม่สามารถเกิดขึ้นได้ในคาร์เบนไอออนที่เกิดจากการแตกตัวเป็นไอออนของเบตาไฮโดรเจนหรือแกมมาไฮโดรเจนของสารประกอบคาร์บอนิลอิ่มตัว แสดงว่าหมู่คาร์บอนิลมีส่วนทำให้แอลฟาไฮโดรเจนเป็นกรด

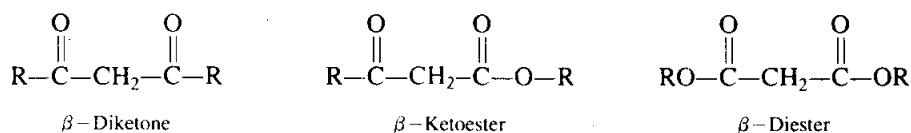
คาร์เบนไอออนมีเสถียรภาพเพราะหมู่คาร์บอนิลที่อยู่ติดกัน คาร์เบนไอออนที่อยู่ติดกับหมู่คาร์บอนิลมีชื่อเรียกโดยเฉพาะว่า **อินอเลตแอนไอออน (enolate anion)** เพราะแอนไอออนชนิดนี้นอกจากจะเป็นคู่เบส (conjugate base) กับสารประกอบคาร์บอนิลแบบคีโตนแล้ว ยังเป็นคู่เบสของอินอล (enol) ด้วย ดังสมการ 9.4



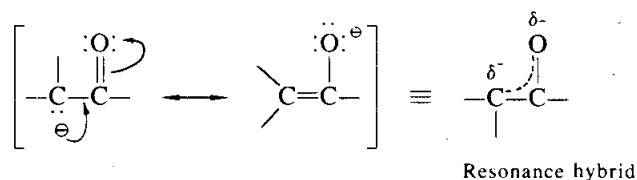
นอกจากแอลฟาไฮโดรเจนในแอลดีไฮด์ คีโตน และเอสเทอร์ซึ่งมีหมู่คาร์บอนิลเพียงหมู่เดียวแล้ว ยังมีแอลฟาไฮโดรเจนที่ถูกขนาบด้วยหมู่คาร์บอนิลถึงสองหมู่อีกด้วย แอลฟาไฮโดรเจนชนิดหลังนี้จะมีสภาพกรดแรงขึ้น ดังนั้นจึงถูกดึงให้หลุดออกได้ง่ายกว่าด้วยเบสที่อ่อนกว่า สารอินทรีย์ที่มีแอลฟาไฮโดรเจนขนาบทั้งสองข้างด้วยหมู่คาร์บอนิลสองหมู่เรียกว่า สารประกอบเบตาไดคาร์บอนิล (β -dicarbonyl compound) ซึ่งมีสูตรทั่วไปดังนี้



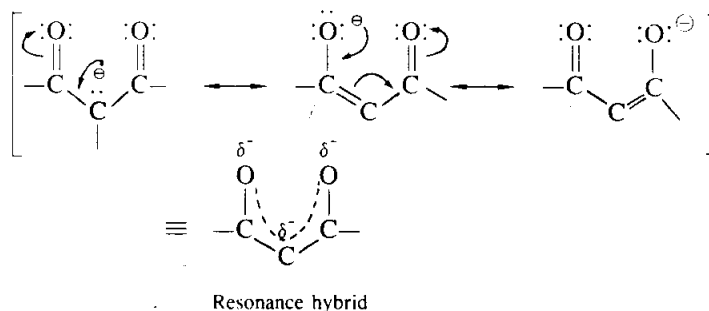
ตัวอย่างสารประกอบเบตาไดคาร์บอนิลได้แก่ เบตาไดคีโตน (β -diketone) เบตาคีโทเอสเทอร์ (β -keto-ester) เบตาไดเอสเทอร์ (β -diester) เป็นต้น ซึ่งมีสูตรทั่วไปดังนี้



คาร์เบนไอออนที่เกิดจากการดึงแอลฟาไฮโดรเจนออกจากสารประกอบเบตาไดคาร์บอนิลจะเสถียรกว่าคาร์เบนไอออนที่เกิดจากการดึงแอลฟาไฮโดรเจนออกจากแอลดีไฮด์ คีโตน และเอสเทอร์ ขอให้เปรียบเทียบโครงสร้างเรโซแนนซ์ของคาร์เบนไอออนทั้งสองชนิด สำหรับคาร์เบนไอออนของสารประกอบมโนคาร์บอนิลจะมีโครงสร้างเรโซแนนซ์ได้สองแบบดังต่อไปนี้



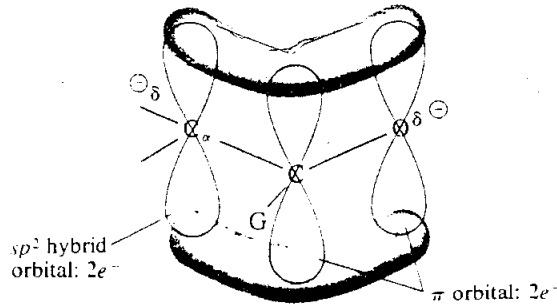
สำหรับคาร์เบนไอออนของสารประกอบเบตาไดคาร์บอนิลมีโครงสร้างเรโซแนนซ์ได้สามแบบซึ่งแสดงว่ามีการกระจายของประจุลบไปยังอะตอมต่าง ๆ ในแอนไอออนได้มากกว่าดังต่อไปนี้



เนื่องจากเสถียรภาพของแอนไอออนจะเพิ่มขึ้น ถ้าอิเล็กตรอนเคลื่อนที่ได้กว้างไกลขึ้น ดังนั้นคาร์เบนไอออนของสารประกอบเบตาไดคาร์บอนิลซึ่งมีประจุลบที่สามารถกระจายไปได้ถึงสามอะตอมจึงเสถียรกว่าคาร์เบนไอออนของแอลดีไฮด์ คีโตน และเอสเทอร์ ซึ่งมีประจุลบที่กระจายไปได้เพียงสองอะตอมเท่านั้น

9.1 โครงสร้างของคาร์เบนไอออน

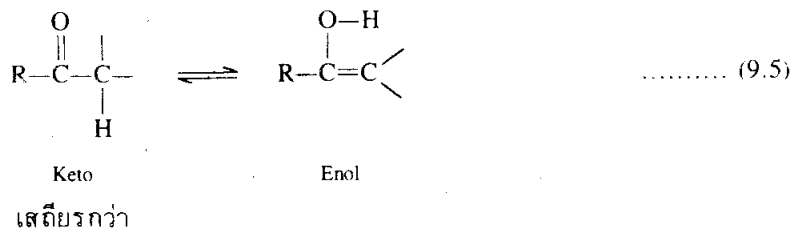
ภาพ 9.1 แสดงอะตอมมีกอร์บิทัลต่าง ๆ ของคาร์เบนไอออนซึ่งจะช่วยให้เราเข้าใจการกระจายของอิเล็กตรอนในคาร์เบนไอออนได้ดียิ่งขึ้น แอลฟาคาร์บอนอะตอมที่มีประจุลบเป็นอะตอมชนิด sp^2 -ไฮบริไดส์ และมี p-ออร์บิทัลซึ่งขนานและซ้อนทับกับ p-ออร์บิทัลในหมู่คาร์บอนิล ดังนั้นอิเล็กตรอนใน p-ออร์บิทัลของแอลฟาคาร์บอนจึงสามารถเคลื่อนที่ไปยังหมู่คาร์บอนิลได้



ภาพ 9.1 อะตอมมีกอร์บิทัลของอินอเลตแอนไอออน

9.2 สมดุลระหว่างคีโตกับเอนอล

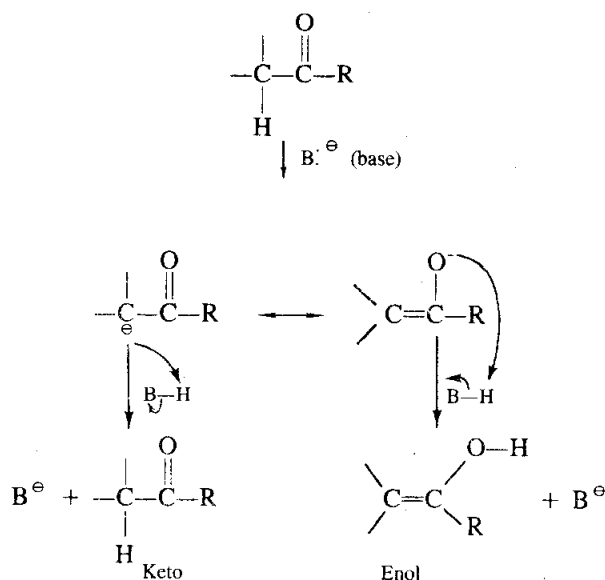
9.2.1 สมดุลระหว่างคีโตกับเอนอลในเบส สารประกอบคาร์บอนิลที่มีแอลฟาไฮโดรเจนที่เป็นกรดเมื่ออยู่ในสารละลายของเบสแล้วจะเกิดการเปลี่ยนแปลงดังสมการ 9.5



สารประกอบส่วนใหญ่จะอยู่ในสภาพคีโตเพราะเสถียรกว่าสภาพเอนอล ดังนั้นในภาวะสมดุลปฏิกิริยาจึงค่อนข้างน้อย คืออยู่ในสภาพคีโตมากกว่า กลไกของปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงจากคีโตเป็นเอนอลก็คือ แอลฟาไฮโดรเจนในสารประกอบคาร์บอนิลจะถูกเบสดึงหลุดออกมา ทำให้สารประกอบคาร์บอนิลกลายเป็นคาร์เบนไอออน คาร์เบนไอออนนี้จะมีทางเลือกต่อไปได้สองทางคือ

- (1) มีโปรตอนมาเกาะกับแอลฟาคาร์บอน ทำให้คาร์บอนไอออนกลับคืนเป็นสารตั้งต้นอีก หรือ

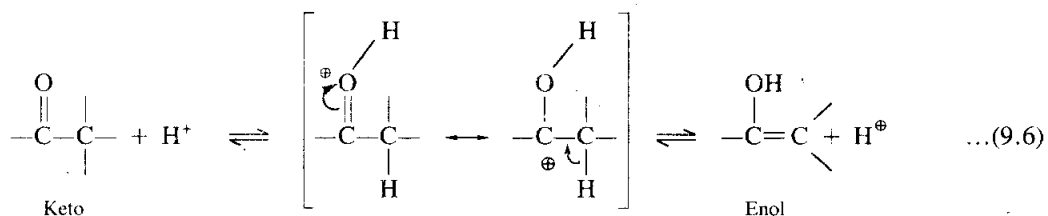
(2) มีโปรตอนมาเกาะกับออกซิเจนอะตอม ทำให้คาร์บอนไอออนกลายเป็นอินอล ดังแผนปฏิกิริยา 9.1



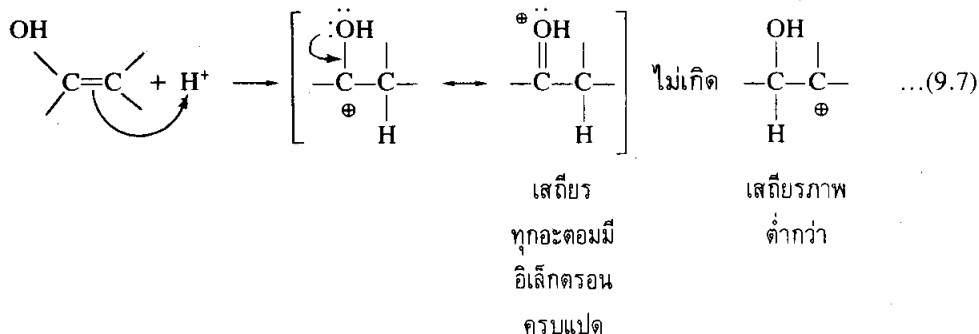
แผนปฏิกิริยา 9.1 สมดุลระหว่างคีโตกับอินอลในเบส

จากแผนปฏิกิริยา 9.1 แสดงว่าทั้งคาร์บอนและออกซิเจนต่างก็มีประจุลบและเป็นเบสทั้งคู่ จึงสามารถให้โปรตอนจากตัวทำละลายเข้าเกาะได้ ออกซิเจนอะตอมมีประจุลบมากกว่าคาร์บอนอะตอม จึงควรดึงโปรตอนจากตัวทำละลายได้ดีกว่า อินอลอาจจะเกิดขึ้นก่อนซึ่งเป็นผลผลิตที่ควบคุมโดยจลนพลศาสตร์ ส่วนคีโตซึ่งเสถียรกว่าจะเกิดทีหลังซึ่งเป็นผลผลิตที่ควบคุมโดยอุณหพลศาสตร์

9.2.2 สมดุลระหว่างคีโตกับอินอลในกรด สารประกอบคาร์บอนิลเมื่ออยู่ในสารละลายที่เป็นกรดจะถูกโปรตอนเกาะที่ออกซิเจนอะตอม ต่อจากนั้นอาจจะขจัดโปรตอนที่ออกซิเจนให้หลุดออกไป แล้วกลับคืนเป็นสารประกอบคาร์บอนิลดั้งเดิม หรือขจัดโปรตอนที่แอลฟาคาร์บอนให้หลุดออกไปแล้วกลายเป็นอินอล ดังสมการ 9.6

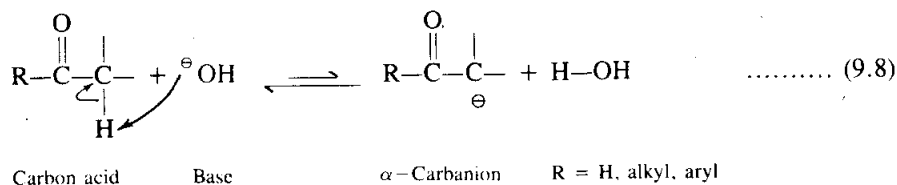


ในภาวะสมดุลปฏิกิริยาในสมการ 9.6 จะค่อนข้างช้า ทำให้ได้คีโตนมากกว่าอินอล ปฏิกิริยาผันกลับซึ่งเปลี่ยนอินอลเป็นคีโตนในสารละลายที่เป็นกรดนั้น เกิดขึ้นโดยที่โปรตอนไปเกาะที่คาร์บอนของอินอล ทำให้อินอลกลายเป็นคาร์โบแคตไอออนที่เสถียร คาร์โบแคตไอออนที่เสถียรในกรณีนี้จะมีประจุบวกที่คาร์บอนอะตอมที่มีออกซิเจนเกาะอยู่ด้วย เพราะประจุบวกที่ออกซิเจนสามารถเคลื่อนที่ไปที่คาร์บอนที่มีประจุบวกได้ทำให้ทุกอะตอมที่มีอิเล็กตรอนครบแปด (octet) ดังสมการ 9.7

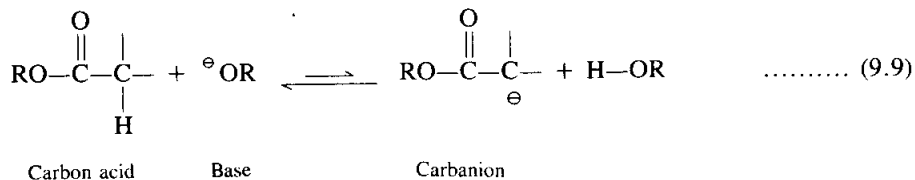


9.3 การเตรียมคาร์เบนไอออน

สารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ในน้ำเป็นเบสเพียงพอที่จะดึงแอลฟาไฮโดรเจนให้หลุดออกจากแอลดีไฮด์หรือคีโตนได้ แต่เมื่ออยู่ในภาวะสมดุลจะมีสารประกอบคาร์บอนิลมากกว่า หรือมีความเข้มข้นของคาร์เบนไอออนน้อยมาก ดังสมการ 9.8



สารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ในน้ำไม่สามารถใช้ดึงแอลฟาไฮโดรเจนให้หลุดจากเอสเทอร์ได้ เพราะโซเดียมไฮดรอกไซด์จะทำให้หมู่เอสเทอร์แยกสลายด้วยน้ำ ดังนั้นจึงต้องใช้แอลคอกไซด์ซึ่งละลายในแอลกอฮอล์เป็นเบสแทน นอกจากนี้แล้วหมู่แอลคิลในแอลคอกไซด์ควรจะเหมือนกับหมู่แอลคิลในแอลกอฮอล์ที่เป็นตัวทำละลายด้วย เมื่ออยู่ในภาวะสมดุลปฏิกิริยาจะค่อนข้างช้าเช่นเดียวกัน หมายความว่า จะมีเอสเทอร์มากกว่าคาร์เบนไอออนดังสมการ 9.9

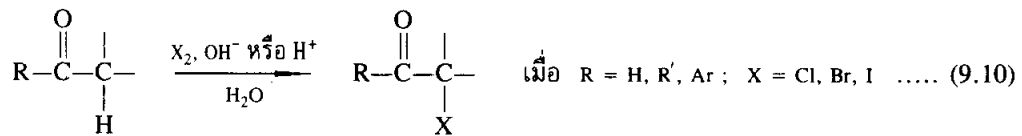


นอกจากจะเตรียมคาร์เบนไอออนได้จากแอลดีไฮด์ คีโตน เอสเทอร์ และสารประกอบเบตาไดคาร์บอนิลแล้ว ถ้าเลือกใช้เบสที่เหมาะสมจะสามารถเตรียมคาร์เบนไอออนจากกรดแอนไฮไดรด์ ไนไทรล์และสารประกอบไนไทรด์ได้ โดยที่สารประกอบเหล่านี้จะต้องมีแอลฟาไฮโดรเจนด้วย เราไม่สามารถเตรียมคาร์เบนไอออนได้จากกรดคลอไรด์ (acid chloride) เพราะว่าแทนที่จะเกิดเป็นคาร์เบนไอออน หมู่ฟังก์ชันนี้มีความว่องไวต่อเบสมาก จึงเลือกที่จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ (nucleophilic acyl substitution) มากกว่า นอกจากนี้แล้วเราไม่สามารถเตรียมคาร์เบนไอออนจากกรดคาร์บอกซิลิกเพราะกรดคาร์บอกซิลิกซึ่งมีโปรตอนที่เป็นกรดเกาะอยู่ในหมู่คาร์บอกซิลเมื่อทำปฏิกิริยากับเบสจะให้คาร์บอกซิเลตแอนไอออน (carboxylate anion) แทนที่จะให้คาร์เบนไอออนเช่นเดียวกับกรณีของกรดคลอไรด์ ไฮโดรเจนที่เกาะกับไนโตรเจนในแอมไนด์ก็เป็นกรดมากกว่าแอลฟาไฮโดรเจนจึงถูกดึงให้หลุดออกไปได้ง่ายกว่า จึงไม่สามารถเตรียมคาร์เบนไอออนจากแอมไนด์ที่ยังมีไฮโดรเจนเกาะอยู่กับไนโตรเจนอะตอมได้

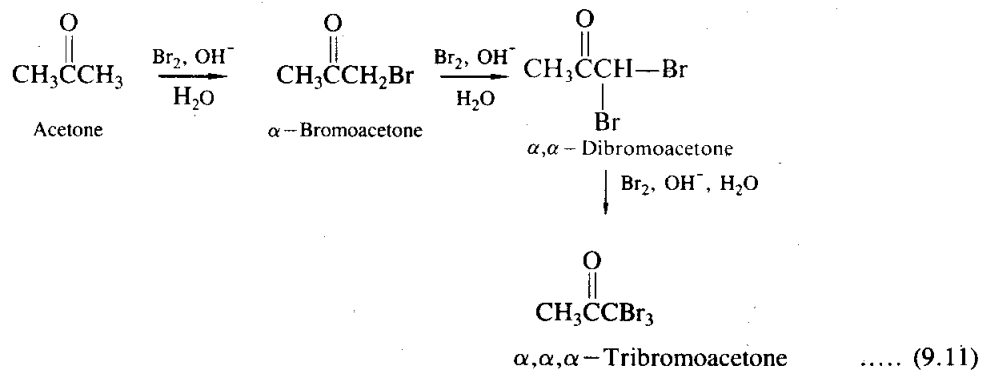
9.4 ปฏิกิริยาของคาร์เบนไอออน

9.4.1 ปฏิกิริยาแอลโลจินัน

9.4.1.1 ปฏิกิริยาของแอลดีไฮด์หรือคีโตนในเบส แอลดีไฮด์หรือคีโตนทำปฏิกิริยาแอลโลจินันได้ทั้งในภาวะที่เป็นกรดหรือด่าง ดังสมการ 9.10



จากปฏิกิริยาแอลโลจินันของแอลดีไฮด์และคีโตน เราได้ข้อสังเกตสองประการ คือ (1) ถ้ามีแอลฟาไฮโดรเจนมากกว่าหนึ่งอะตอม การแทนที่แอลฟาไฮโดรเจนจะดำเนินไปจนกระทั่งแอลฟาไฮโดรเจนทุกอะตอมถูกแทนที่จนหมด ดังสมการ 9.11



ถ้าเลือกภาวะของปฏิกิริยาให้เหมาะสม จะได้ผลผลิตตามต้องการ จงสังเกตว่า α -bromoacetone ให้ α, α -dibromoacetone เพียงอย่างเดียวเท่านั้น ไม่ได้ให้ α, α' -dibromoacetone ($\text{BrCH}_2\text{COCH}_2\text{Br}$) ด้วย ซึ่งจะได้อธิบายในภายหลัง

(2) อัตราการเกิดปฏิกิริยาแฮโลจิเนชันนี้ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของเบสและความเข้มข้นของแอลดีไฮด์หรือคีโตน นั่นคือ

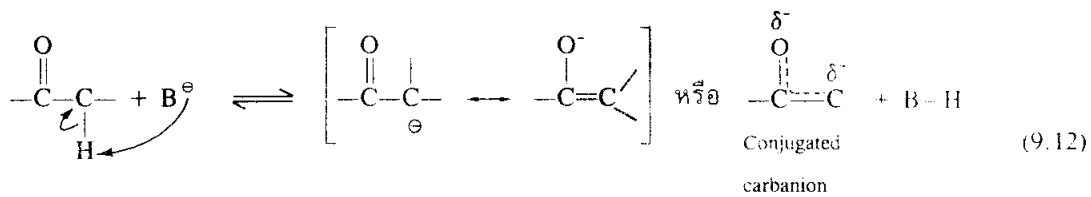
$$\text{อัตราการเกิดปฏิกิริยา} = k[\text{เบส}][\text{แอลดีไฮด์หรือคีโตน}]$$

เมื่อ k คือค่าคงที่ของอัตราการเกิดปฏิกิริยา (rate constant)

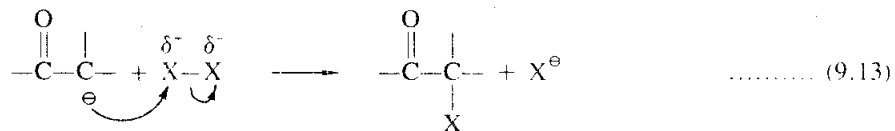
อัตราการเกิดปฏิกิริยาแฮโลจิเนชันไม่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของแฮโลจิเนชันเลย นอกจากนี้อัตราการเกิดปฏิกิริยาแฮโลจิเนชันยังไม่ขึ้นกับชนิดของแฮโลจิเนชันอีกด้วย เพราะคลอรีนโบรมีนและไอโอดีนต่างก็ทำปฏิกิริยาในอัตราเร็วที่เท่ากัน ถ้าใช้แอลดีไฮด์หรือคีโตนและเบสที่มีความเข้มข้นเท่ากัน

จากข้อสังเกตทั้งสองประการข้างต้น เราสามารถทราบกลไกปฏิกิริยาแฮโลจิเนชันในเบสได้โดยใช้วิชาจลนพลศาสตร์เข้าช่วย จากการทดลองที่ค้นพบว่าอัตราการเกิดปฏิกิริยาขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารประกอบคาร์บอนิลและความเข้มข้นของเบสเท่านั้น ทำให้เราทราบว่าสารประกอบคาร์บอนิลและเบสมีส่วนเกี่ยวข้องในขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา (rate-determining step) ซึ่งเป็นขั้นตอนของปฏิกิริยาที่ช้าที่สุด อินเทอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นจะทำปฏิกิริยาต่อไปอย่างรวดเร็วกับแฮโลเจน ทำให้ได้ผลผลิตออกมา กลไกต่อไปนี้จะสอดคล้องกับข้อมูลทางจลนพลศาสตร์ คือ

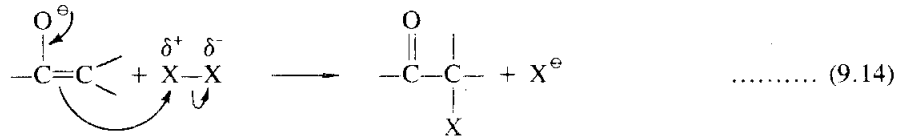
ขั้น 1 การกำเนิดของคาร์เบนไอออน เป็นขั้นตอนที่ช้าและกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา



ขั้น 2 ปฏิกิริยาของคาร์เบนไอออนกับแฮโลเจนเป็นขั้นตอนที่เร็ว



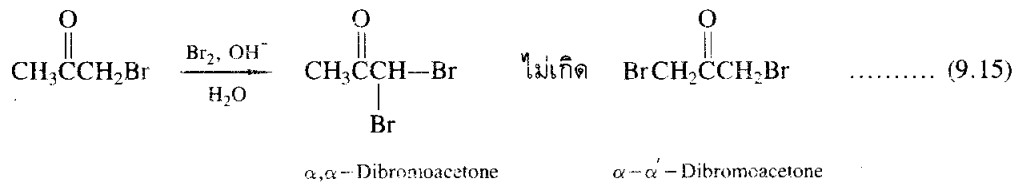
หรือ



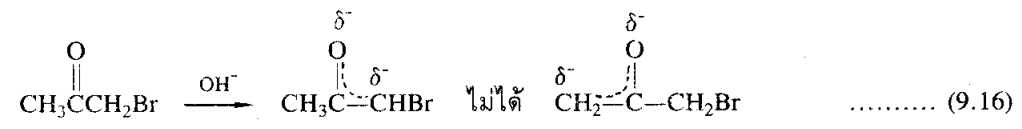
จากสมการข้างต้นจะเห็นได้ว่า ขั้นที่หนึ่งเป็นการให้กำเนิดคาร์เบนไอออนที่เสถียร ขั้นตอนนี้เป็นขั้นตอนที่ช้าที่สุดจึงเป็นขั้นที่กำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา โมเลกุลที่เกี่ยวข้องในขั้นนี้คือแอลดีไฮด์หรือคีโตนกับเบสเท่านั้น

เมื่อคาร์เบนไอออนเกิดขึ้นแล้วก็จะทำปฏิกิริยากับแฮโลเจนทันที กลไกปฏิกิริยาในขั้นนี้มีได้สองวิธี วิธีแรกคือ คาร์บอนที่มีประจุลบจะเข้าเกาะกับโมเลกุลของแฮโลเจนมีซัว ทำให้เกิดเป็น α -halo carbonyl compound และแฮไลด์ไอออน อีกวิธีหนึ่งเป็นการแสดงให้เห็นถึงอิเล็กตรอนที่อยู่บนออกซิเจนอะตอมของอินอลเลตแอนไอออนที่ถูกส่งไปยังพันธะคู่และเข้าเกาะกับปลายข้างบวกของแฮโลเจนโมเลกุล ทั้งสองวิธีในขั้นสองเป็นขั้นที่เร็วมาก ดังนั้นปฏิกิริยาในขั้นสองจึงไม่ขึ้นกับชนิดและความเข้มข้นของแฮโลเจน

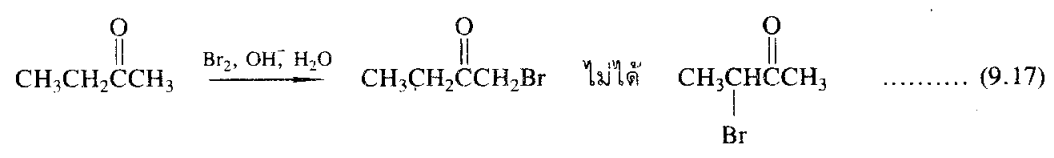
เมื่อแฮโลเจนอะตอมเข้าเกาะกับคีโตนแล้ว แฮโลเจนอะตอมที่สองจะเข้าเกาะกับคาร์บอนอะตอมเดิมและจะไม่เข้าเกาะกับคาร์บอนอะตอมที่อยู่อีกข้างหนึ่งของหมู่คีโตน ดังสมการ 9.15



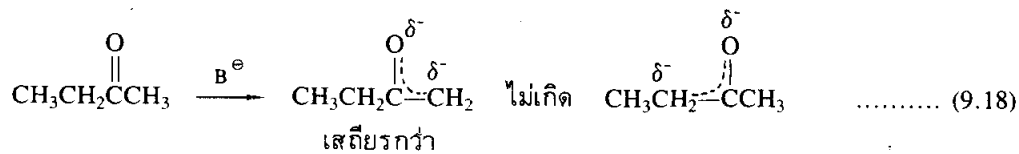
เหตุผลก็คือ ไฮโดรเจนอะตอมทั้งสองที่อยู่ข้างเดียวกันกับโบรมีนเป็นกรดแรงกว่าไฮโดรเจนทั้งสามอะตอมที่อยู่อีกข้างหนึ่ง ไฮโดรเจนที่อยู่ข้างเดียวกันกับโบรมีนเกาะอยู่กับคาร์บอนที่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอนถึงสองหมู่คือหมู่คาร์บอนิลและโบรมีนอะตอม ดังนั้นไฮโดรเจนที่อยู่ข้างเดียวกันกับโบรมีนจึงถูกดึงให้หลุดโดยเบสได้ง่ายกว่า (สมการ 9.16) และทันทีที่เกิดเป็นคาร์เบนไอออนก็จะทำปฏิกิริยากับโบรมีนต่อไปทันที ซึ่งจะให้ผลผลิตคือ α, α -dibromoacetone



นอกจากนี้แล้วโครงสร้างโมเลกุลก็มีอิทธิพลต่อปฏิกิริยาแฮโลจิเนชันด้วย ดังสมการ 9.17

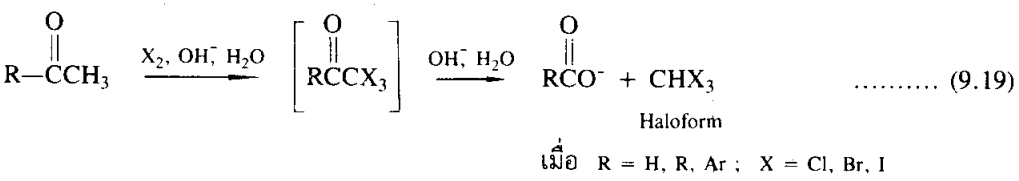


เนื่องจากคาร์เบนไอออนชนิดปฐมภูมิเสถียรกว่าคาร์เบนไอออนชนิดทุติยภูมิ เพราะหมู่แอลคิลเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน ดังนั้นแอลฟาไฮโดรเจนชนิดปฐมภูมิจะให้คาร์เบนไอออนที่เสถียรกว่า ดังสมการ 9.18



คาร์เบนไอออนที่เกิดขึ้นจะทำปฏิกิริยากับแฮโลเจนทันที ผลผลิตที่ได้มีโครงสร้างอะตอมตามที่คาดคิดไว้ จึงเป็นการยืนยันและสนับสนุนความจริงที่ว่า ปฏิกิริยาแฮโลจิเนชันของคีโตนในสารละลายที่เป็นต่างจะเกิดขึ้นโดยที่แฮโลเจนจะเข้าเกาะกับแอลฟาคาร์บอนที่มีไฮโดรเจนมากกว่า

9.4.1.2 ปฏิกิริยาของเมทิลคีโตนหรือเมทิลคาร์บิโนลในเบส ปฏิกิริยาแฮโลจิเนชันของสารประกอบคาร์บอนิลสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในสารประกอบคาร์บอนิลที่เป็นเมทิลคีโตนได้ ดังสมการ 9.19



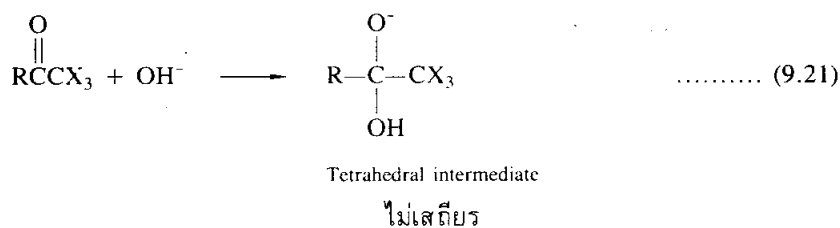
จงสังเกตว่าปฏิกิริยาในสมการ 9.19 เกิดการแตกหักของพันธะระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอน ได้ผลผลิตคือเกลือของกรดคาร์บอกซิลิก เนื่องจากปฏิกิริยานี้ให้แฮโลฟอร์ม (CHX₃) จึงมีชื่อเรียกปฏิกิริยานี้ว่า ปฏิกิริยาแฮโลฟอร์ม (Haloform reaction) ปฏิกิริยานี้ใช้ตรวจสอบหมู่เมทิลคีโตน ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}_3$) โดยเฉพาะ

ในทางปฏิบัติเรามักตรวจสอบหมู่เมทิลคีโตนด้วยไอโอดีนในเบส แฮโลฟอร์มที่เกิดขึ้นจึงเป็นไอโอดีฟอร์ม (CHI₃) ซึ่งเป็นตะกอนสีเหลืองทำให้สังเกตได้ง่าย มีกลิ่นเฉพาะตัว มีจุดหลอมเหลว 119° เหตุผลอีกประการหนึ่งที่นิยมใช้ไอโอดีนตรวจสอบเมทิลคีโตนก็คือไอโอดีนเป็นของแข็ง จึงใช้ได้สะดวกกว่าคลอรีนซึ่งเป็นแก๊สพิษและโบรมีนซึ่งเป็นของเหลวแต่มีไอเป็นพิษ กลไกปฏิกิริยาแฮโลฟอร์มมีขั้นตอนดังนี้

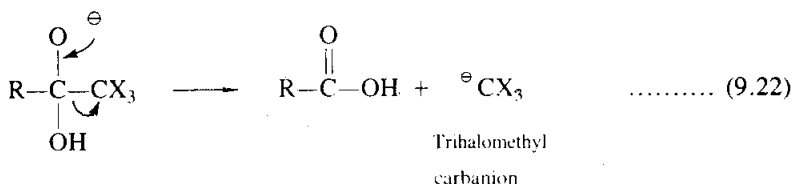
ขั้น 1 ปฏิกริยาแฮโลจีนชันในเบส



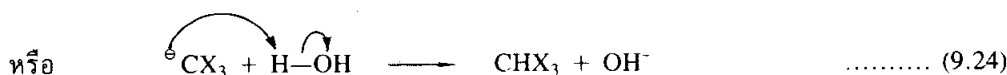
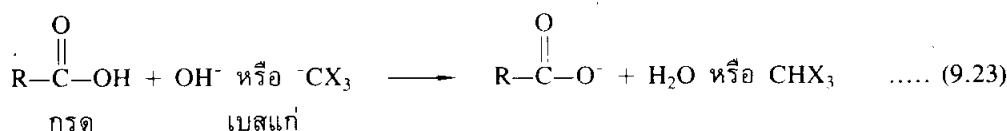
ขั้น 2 ปฏิกริยาการเพิ่มของไฮดรอกไซด์ไอออนในหมู่คาร์บอนิล



ขั้น 3 การสลายของ tetrahedral intermediate



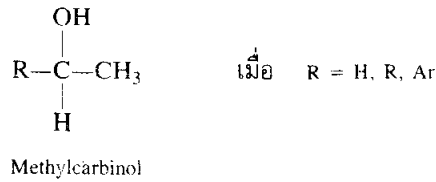
ขั้น 4 ปฏิกริยาการเป็นกลาง



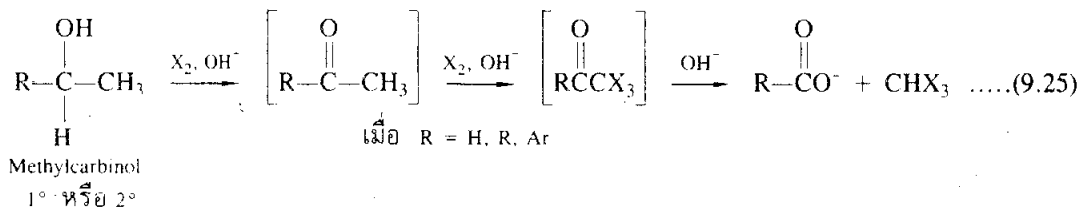
ขั้นแรกเป็นปฏิกริยาแฮโลจีนชันของแอลดีไฮด์หรือคีโตนในสารละลายที่มีฤทธิ์เป็นด่าง กลไกปฏิกริยาเป็นไปตามกลไกปฏิกริยาในหัวข้อ 9.4.1.1 โดยที่มีการแทนที่ด้วยแฮโลเจนสามครั้งจนกระทั่งได้ trihalocarbonyl compound ขั้นที่สองแสดงให้เห็นถึงปฏิกริยาการเพิ่มไฮดรอกไซด์ไอออนเข้าไปในหมู่คาร์บอนิล แรงผลักดันที่ทำให้เกิดปฏิกริยาในขั้นสองก็คือแฮโลเจนทั้งสามอะตอมนี้เองซึ่งสามารถดึงคู่อิเล็กตรอนจากแอลฟาคาร์บอนได้มาก ทำให้เพิ่มประจุบวกที่คาร์บอนของหมู่คาร์บอนิล จึงช่วยให้ไฮดรอกไซด์ไอออนเข้าเกาะได้ว่องไวมากขึ้น ขั้นที่สามแสดงให้เห็นถึงการสลายตัวของ tetrahedral intermediate อันเนื่องมาจากแรงดึงอิเล็กตรอนของแฮโลเจนทั้งสามอะตอม และเมื่อแฮโลเจนทั้งสามอะตอมช่วยดึงให้แอลฟาคาร์บอนหลุดออกมาเป็นแอนไอออนแล้วก็ยังเสถียรมากเพราะสามารถลดประจุที่คาร์บอนได้ ขั้นที่สี่แสดงถึงปฏิกริยา

ต่าง ๆ ที่ทำให้เป็นกลางระหว่างกรดคาร์บอกซิลิกกับเบสแก่ (OH^- และ CX_3^-) นอกจากนี้แล้ว CX_3^- แทนที่จะดึงโปรตอนมาจากกรดคาร์บอกซิลิก อาจจะดึงโปรตอนจากตัวทำละลาย เช่นน้ำก็ได้

นอกจากหมู่เมทิลคีโตนแล้ว หมู่เมทิลคาร์บินอล (methylcarbinol) ก็สามารถเกิดปฏิกิริยาให้แฮโลฟอร์มได้ แต่มีข้อแม้ว่าหมู่เมทิลคาร์บินอลจะต้องมีไฮโดรเจนอย่างน้อยหนึ่งอะตอมเกาะกับคาร์บอนซึ่งมีหมู่ไฮดรอกซิลและหมู่เมทิลเกาะอยู่ด้วย ดังสูตรทั่วไปดังนี้

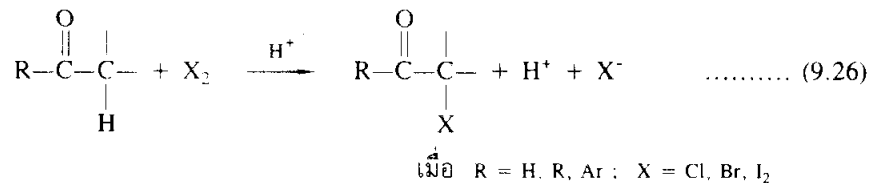


เมทิลคาร์บินอลชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิทำปฏิกิริยากับไฮโปเฮไลต์ (hypohalite) ให้แฮโลฟอร์มได้เช่นเดียวกับเมทิลคีโตน เพราะว่าเมทิลคาร์บินอลถูกออกซิไดซ์กลายเป็นเมทิลคีโตนก่อน แล้วเมทิลคีโตนที่เกิดขึ้นจึงทำปฏิกิริยาต่อไปตามขั้นตอนข้างต้นให้แฮโลฟอร์มและเกลือคาร์บอกซิเลต ขั้นตอนต่าง ๆ ของปฏิกิริยาของเมทิลคาร์บินอลมีดังนี้

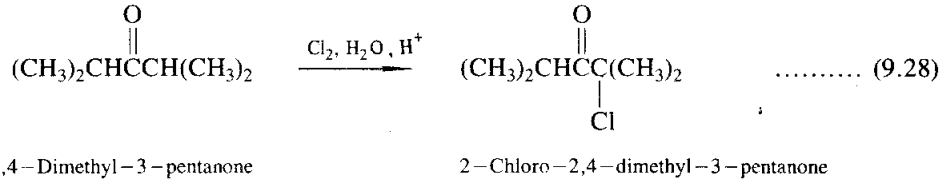
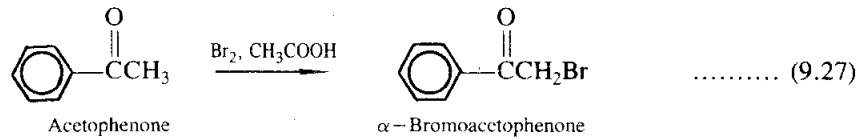


ปฏิกิริยาแฮโลฟอร์มนอกจากจะนิยมใช้ตรวจหาหมู่เมทิลคีโตนและเมทิลคาร์บินอลในห้องทดลองแล้ว ปฏิกิริยานี้ยังมีประโยชน์ใช้เตรียมสารอินทรีย์ที่ต้องการลดจำนวนคาร์บอนลงหนึ่งอะตอมอีกด้วย จากปฏิกิริยาแฮโลฟอร์มเราจะได้เกลือคาร์บอกซิเลตซึ่งเมื่อทำให้เป็นกลางแล้วก็จะกลายเป็นกรดคาร์บอกซิลิก ต่อจากนั้นเราสามารถเปลี่ยนหมู่คาร์บอกซิลของกรดคาร์บอกซิลิกให้เป็นหมู่ฟังก์ชันอื่นได้

9.4.1.3 ปฏิกิริยาของแอลดีไฮด์หรือคีโตนในกรด แอลดีไฮด์และคีโตนที่มีแอลฟาไฮโดรเจนจะเกิดปฏิกิริยาแอลโลจินเนชันในสารละลายที่เป็นกรดได้ ดังสมการ 9.26

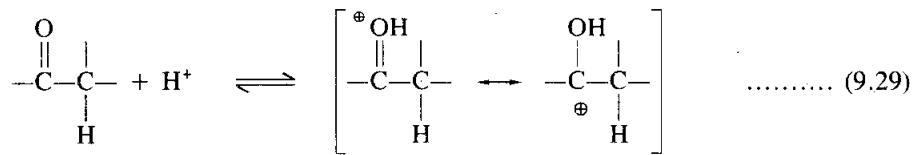


กรดที่นิยมใช้ในปฏิกิริยาแฮโลจิเนชันนี้คือกรดอะซีติก สาเหตุที่นิยมใช้ก็เพราะสารอินทรีย์ส่วนใหญ่ละลายในกรดอะซีติกได้ ดังตัวอย่างสมการ 9.27 และ 9.28

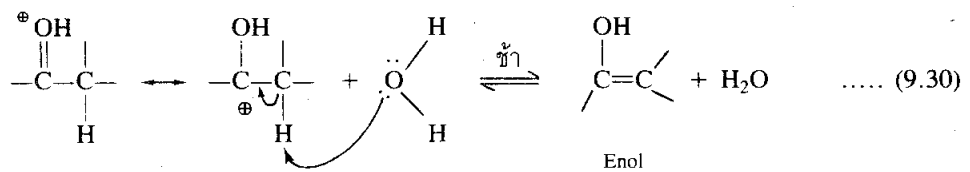


ขั้นตอนต่าง ๆ ต่อไปนี้เป็นกลไกปฏิกิริยาแฮโลจิเนชันของแอลดีไฮด์หรือคีโตนในกรด ซึ่งได้ข้อมูลมาจากการทดลอง

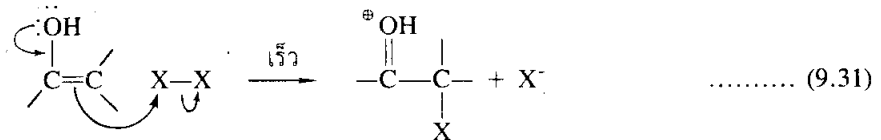
ขั้นที่ 1 การเกาะของโปรตอนที่สารประกอบคาร์บอนิล



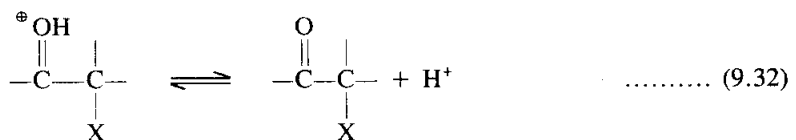
ขั้น 2 การดึงแอลฟาไฮโดรเจนให้หลุดด้วยเบส



ขั้น 3 ปฏิกิริยาของอินอลกับแฮโลเจน



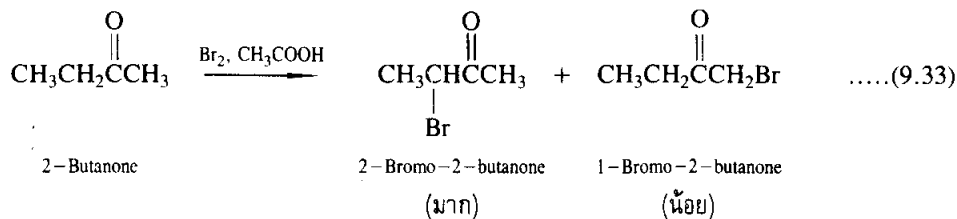
ขั้น 4 การขจัดโปรตอน



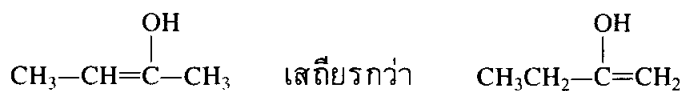
ปฏิกิริยาแฮโลจิเนชันในสารละลายที่เป็นกรดข้างต้นนี้จะดำเนินซ้ำตั้งแต่ขั้นที่หนึ่งถึงขั้นที่สี่อีกเรื่อยไป จนกระทั่งแอลฟาไฮโดรเจนทั้งหมดถูกแทนที่ด้วยแฮโลเจนอะตอม

สำหรับคีโตนอสมมาตร การแทนที่ด้วยแฮโลเจนมีโอกาสเป็นไปได้ทั้งสองข้างของหมู่คาร์บอนิล แต่จะเกิดเป็นผลผลิตอย่างไรอย่างหนึ่งในปริมาณที่มากกว่า ดังตัวอย่างในสมการ

9.33

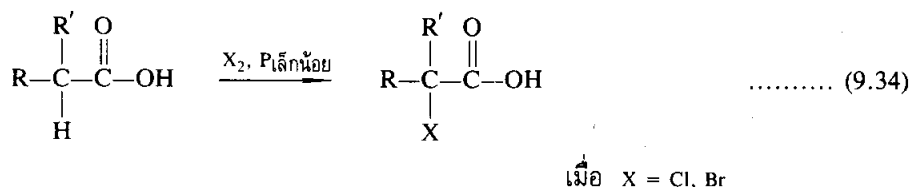


ถ้าดูโครงสร้างของอินอลซึ่งเป็นอินเทอร์มีเดียตของปฏิกิริยาในสมการ 9.33 เราจะอธิบายได้ว่าทำไมการแทนที่จึงเกิดได้ดีข้างใดข้างหนึ่ง จากความจริงที่กล่าวว่าพันธะคู่ที่มีการแทนที่มากกว่าย่อมเสถียรกว่า ถึงแม้ว่าอินอลมีเสถียรภาพต่ำกว่าคีโตน แต่อินอลที่เสถียรกว่าจะเกิดได้มากกว่าอินอลที่เสถียรน้อยกว่า

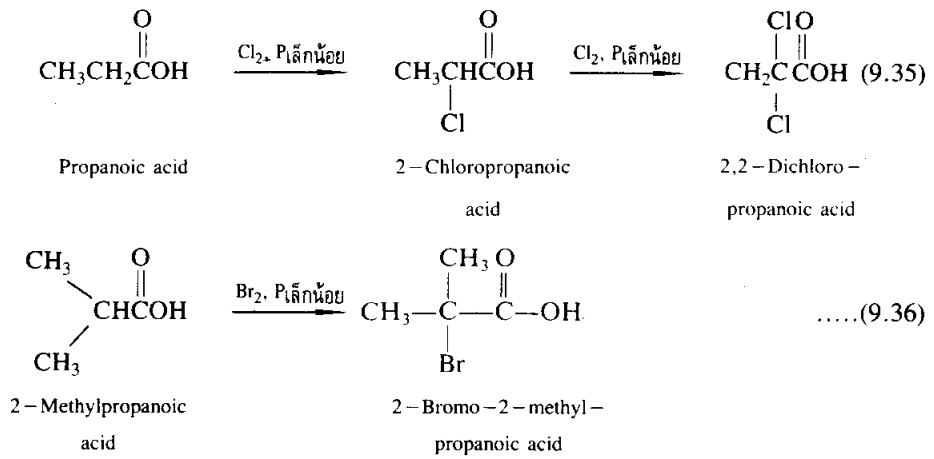


เมื่อเกิดอินอลแล้ว อินอลจะทำปฏิกิริยากับแฮโลเจนทันที โดยสรุปแล้ว ปฏิกิริยาแฮโลจิเนชันของคีโตนอสมมาตรในสารละลายที่เป็นกรดเกิดขึ้นโดยที่แฮโลเจนเข้าเกาะกับแอลฟาคาร์บอนของคีโตนซึ่งมีแอลฟาไฮโดรเจนจำนวนน้อยกว่า ผลผลิตที่ได้จึงแตกต่างจากปฏิกิริยาแฮโลจิเนชันของคีโตนอสมมาตรในสารละลายที่เป็นเบส

9.4.1.4 ปฏิกิริยาเฮลล์-โวลฮาร์ด-เซลินสกี กรดคาร์บอกซิลิกซึ่งมีแอลฟาไฮโดรเจนหนึ่งอะตอมหรือมากกว่าจะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยคลอรีนหรือโบรมีนได้ โดยมีธาตุฟอสเฟอรัสเพียงเล็กน้อยเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ปฏิกิริยานี้เรียกว่า ปฏิกิริยาเฮลล์-โวลฮาร์ด-เซลินสกี (Hell-Volhard-Zelinsky reaction) ซึ่งมีชื่อเรียกย่อ ๆ ว่า ปฏิกิริยา HVZ มีปฏิกิริยาทั่วไปดังสมการ 9.34

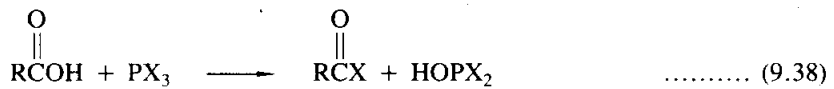


ถ้ามีแอลฟาไฮโดรเจนมากกว่าหนึ่งอะตอม แอลฟาไฮโดรเจนที่เหลือจะถูกแทนที่ด้วย
แฮโลเจนได้อีก ดังตัวอย่างในสมการ 9.35

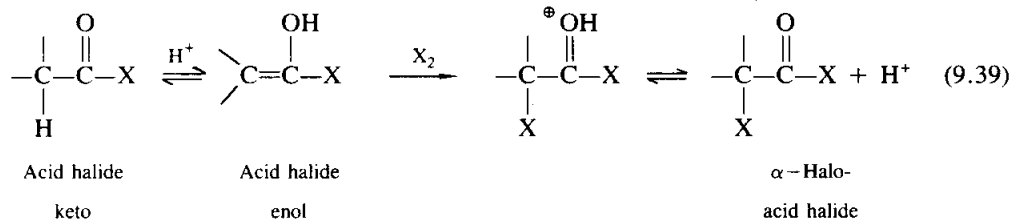


ถ้ามีแอลฟาไฮโดรเจนหลายอะตอม เราสามารถควบคุมปฏิกิริยาให้มีการแทนที่แอลฟา-ไฮโดรเจนเพียงอะตอมเดียวหรือหลายอะตอมก็ได้

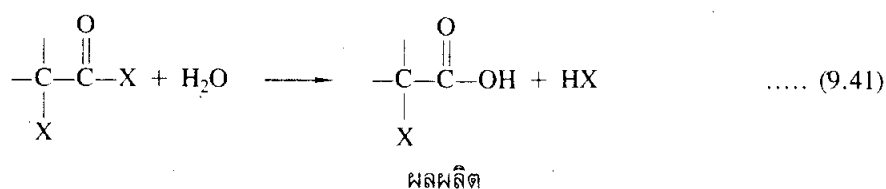
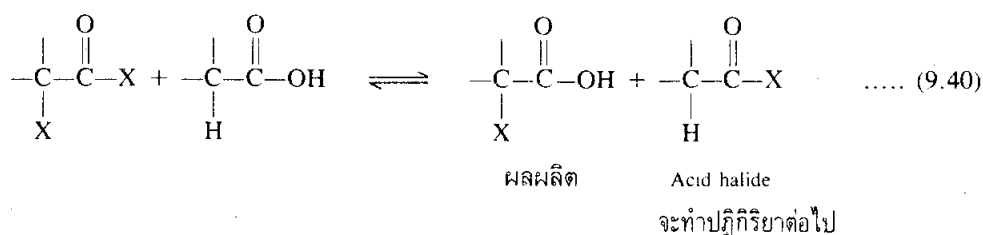
ธาตุฟอสฟอรัสจำนวนเพียงเล็กน้อยที่ใส่ลงไปปฏิกิริยา HVZ จะทำปฏิกิริยากับแฮโลเจนส่วนหนึ่งให้กลายเป็น PX_3 . PX_3 จะทำปฏิกิริยาต่อไปกับกรดคาร์บอกซิลิกเกิดเป็นกรดเฮไลต์ ดังสมการ 9.37 และ 9.38



กรดเฮไลต์ที่เกิดขึ้นจะจัดแอลฟาไฮโดรเจนออกไปทำให้กลายเป็นอินอลได้ ในภาวะสมดุลกรดเฮไลต์ในสภาพของคีโทและอินอลจะเปลี่ยนกลับไปกลับมาได้ กรดเฮไลต์ในสภาพอินอลจะทำปฏิกิริยากับแฮโลเจนเกิดเป็น α -halo acid halide ดังสมการ 9.39



ต่อไปกรดคาร์บอกซิลิกจะทำปฏิกิริยาแฮโลเจเนชันโดยการรับแฮโลเจนจาก α -halo-acid halide ทำให้กรดคาร์บอกซิลิกกลายเป็น α -haloacid (สมการ 9.40) หรือในขณะที่เราทำการชะล้างผลผลิตในขั้นสุดท้ายด้วยน้ำ α -haloacid chloride ก็จะมีการแยกสลายด้วยน้ำกลายเป็น α -haloacid ได้เช่นเดียวกัน (สมการ 9.41) ส่วนแอลฟาแฮโลเจนของ α -haloacid จะไม่ได้รับผลกระทบกระเทือนแต่อย่างใด



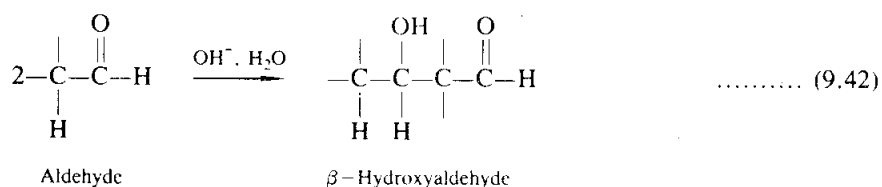
α -haloacid สามารถใช้เตรียมกรดคาร์บอกซิลิกที่มีหมู่แทนที่อย่างอื่นได้ เช่น กรดแอลฟาอะมีโน เป็นต้น

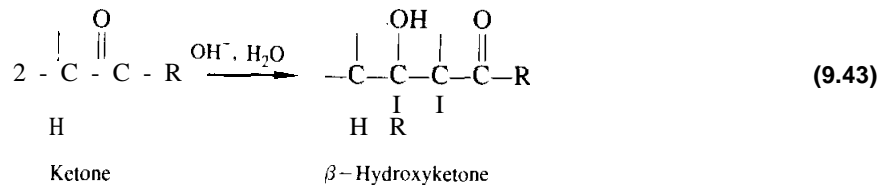
9.4.2 ปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอล ปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลจะให้ผลผลิตสองชนิดคือ

- (1) แอลดีไฮด์หรือคีโตนที่มีหมู่ -OH ที่เบตาคาร์บอน
- (2) แอลดีไฮด์หรือคีโตนไม่อิ่มตัวที่ตำแหน่งแอลฟาและเบตา

9.4.2.1 ปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอล

(1) **ปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอลในเบส** ในสารละลายที่เป็นเบสเจือจาง สารประกอบคาร์บอนิลสองโมเลกุลจะเกิดปฏิกิริยาการควบแน่นกัน ถ้าสารคาร์บอนิลนั้นคือแอลดีไฮด์ ผลผลิตก็คือ β -hydroxyaldehyde แต่ถ้าสารคาร์บอนิลนั้นคือคีโตน ผลผลิตก็คือ β -hydroxyketone ดังสมการ 9.42 และ 9.43

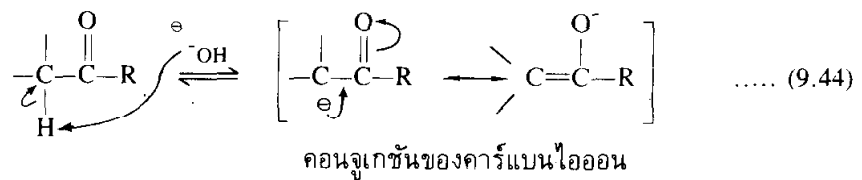




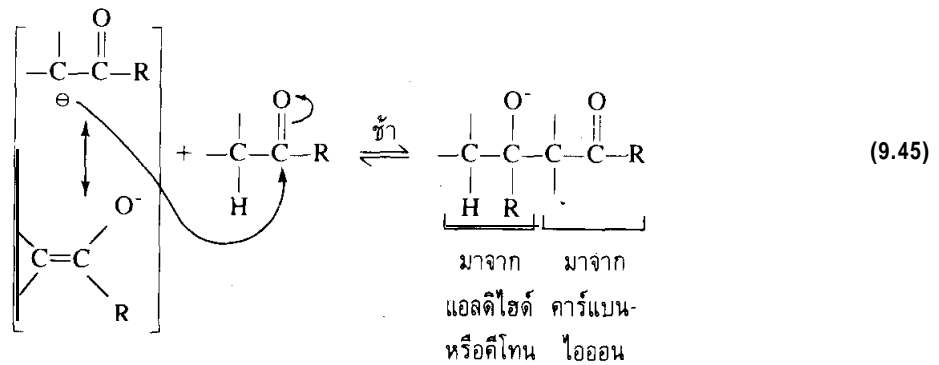
ปฏิกิริยาดังตัวอย่างในสมการ 9.42 และ 9.43 เรียกว่า ปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอล (aldol condensation) สาเหตุที่มีชื่อเรียกเช่นนี้ก็เพราะว่าเมื่อให้แอลดีไฮด์เข้าทำปฏิกิริยากัน ผลผลิตที่ได้จะประกอบด้วยหมู่แอลดีไฮด์และหมู่แอลกอฮอล์ แอลดอลจึงเป็นคำสนธิมาจากคำว่า “แอลดีไฮด์กับแอลกอฮอล์” ถ้าปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลเกิดขึ้นระหว่างโมเลกุลที่เหมือนกัน มีชื่อโดยเฉพาะว่า ปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอล (self aldol condensation)

กลไกปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลดำเนินเป็นขั้นตอนดังต่อไปนี้

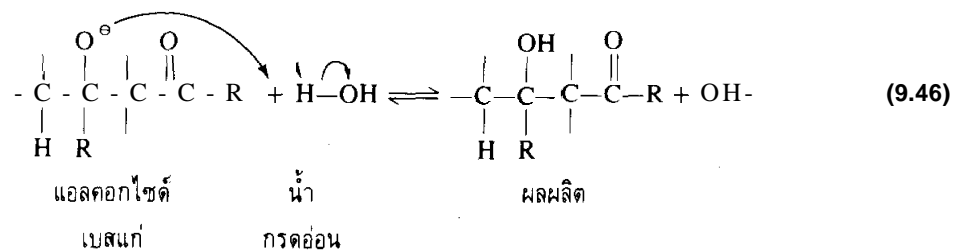
ขั้น 1 การเกิดคาร์เบนไอออน



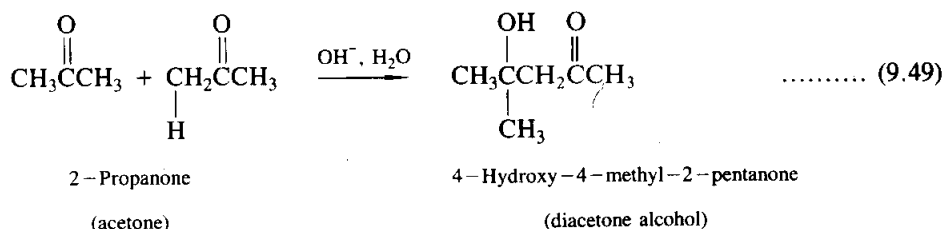
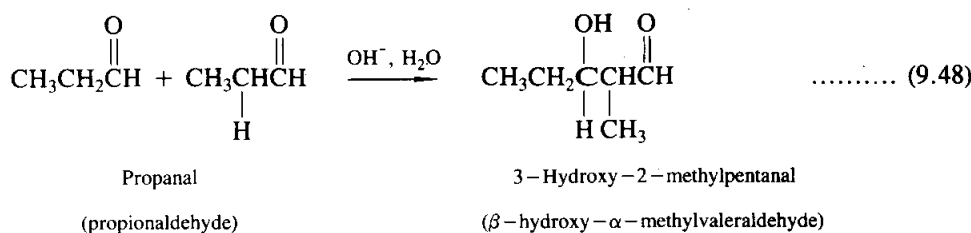
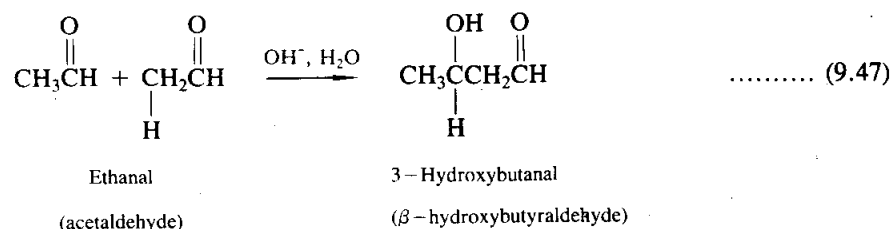
ขั้น 2 ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ของคาร์เบนไอออนที่หมู่คาร์บอนิล



ขั้น 3 การดึงโปรตอนจากน้ำแล้วกลายเป็นผลผลิต

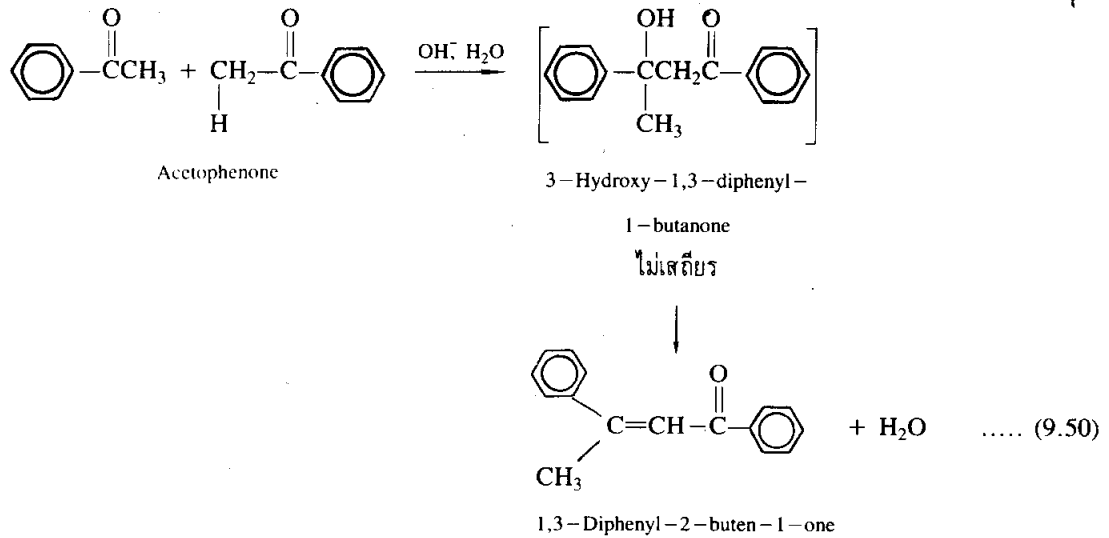


ขั้นแรกแสดงการเกิดของคาร์แบนไฮดรอกไซด์และคอนจูเกชันของคาร์แบนไฮดรอกไซด์ขั้นที่สอง เป็นปฏิกิริยาการเพิ่มของคาร์แบนไฮดรอกไซด์เข้าไปที่สารประกอบคาร์บอนิลอีกโมเลกุลหนึ่ง ขั้นที่สามเป็นปฏิกิริยาระหว่างกรดกับเบสโดยทั่วไปโดยที่แอลคอกไซด์ซึ่งเป็นเบสแก่ทำหน้าที่ดึงโปรตอนจากน้ำซึ่งเป็นการด่อน สมการ 9.47 และ 9.48 เป็นตัวอย่างปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอลของแอลดีไฮด์และคีโตน



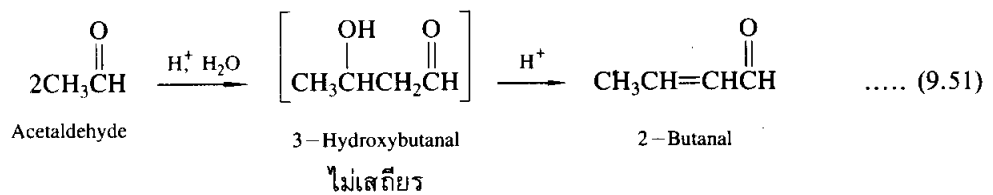
จากกลไกปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลและจากสมการ 9.47-9.49 จะเห็นได้ว่า ผลลัพธ์สุทธิที่เกิดขึ้นคือการเพิ่มของแอลฟาคาร์บอนและแอลฟาไฮโดรเจนเข้าไปที่พันธะคู่ของหมู่คาร์บอนิล

ปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลไม่ได้ให้ผลผลิต "แอลดอล" ทุกปฏิกิริยา ถ้ามีวงเบนซีนเกาะอยู่กับหมู่คาร์บอนิลข้างใดข้างหนึ่งของคีโตน (เฉพาะคีโตนเท่านั้น) จะได้แอลดอลก่อน และจะเกิดการขจัดน้ำได้เอง ให้สารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟาและเบตา (α,β -unsaturated carbonyl compound) ดังสมการ 9.50



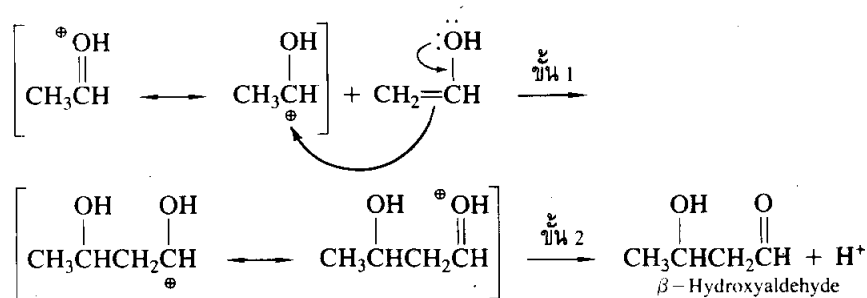
แรงผลักดันที่ทำให้แอลดอลเกิดการขจัดน้ำก็คือ การเกิดเป็นสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟาและเบตาซึ่งเสถียรมาก และพันธะคู่ที่เกิดขึ้นจะคอนจูเกตกับวงเบนซีนที่เกาะติดกับพันธะคู่ได้ วงเบนซีนที่เกาะกับคาร์บอนที่มีหมู่ไฮดรอกซิลในแอลดอลเป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิดการขจัดน้ำอย่างง่ายดาย เพราะวงเบนซีนนี้จะเข้าร่วมในระบบคอนจูเกชันของผลผลิตที่เกิดขึ้นด้วย นอกจากนี้ถ้าหมู่ไฮดรอกซิลเป็นชนิดตติยภูมิด้วยแล้วจะช่วยผลักดันให้มีการขจัดน้ำได้ง่ายยิ่งขึ้น

(2) **ปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอลในกรด** ปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลปกติโดยทั่วไปเกิดขึ้นได้ทั้งในภาวะที่เป็นกรดและเบส เราได้กล่าวถึงปฏิกิริยานี้ในภาวะที่เป็นเบสซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยทั่วไปแล้ว ในหัวข้อนี้จะได้กล่าวถึงปฏิกิริยานี้ในภาวะที่เป็นกรดดังตัวอย่างในสมการ 9.51



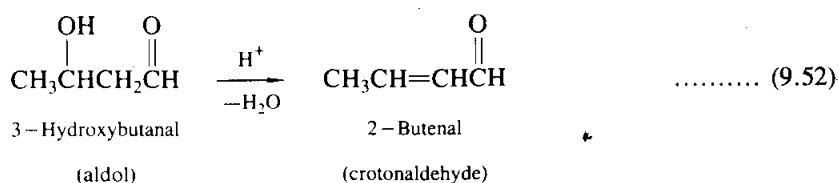
ข้อเสียของปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลโดยใช้กรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาก็ค้ช มักจะเกิดการขจัดน้ำเสมอ ทำให้ได้ผลผลิตคือสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟาและเบตา และถ้าเป็นหมู่ไฮดรอกซิลชนิดตติยภูมิด้วยแล้วจะเกิดการขจัดน้ำอย่างแน่นอน

กลไกปฏิกิริยาการควบแน่นในกรดเชื่อกันว่าทั้งอินอลและสารประกอบคาร์บอนิลที่มีโปรตอนอยู่ที่ออกซิเจน (protonated carbonyl compound) มีส่วนร่วมในปฏิกิริยา ดังแผนปฏิกิริยา 9.2



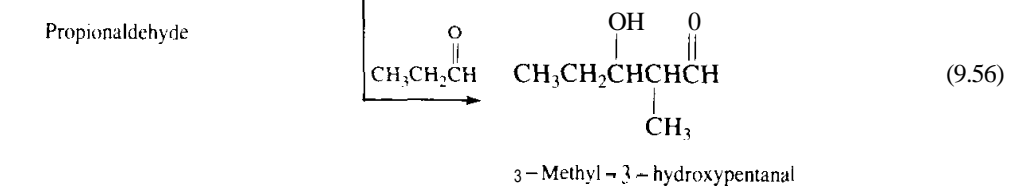
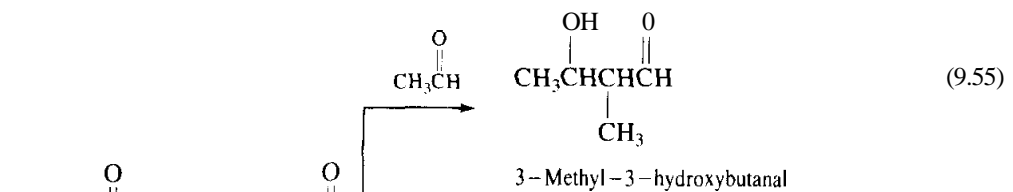
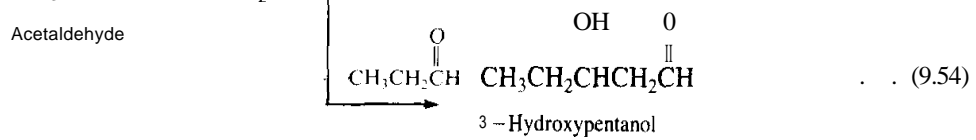
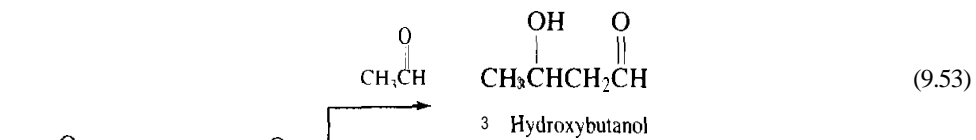
แผนปฏิกิริยา 9.2 กลไกปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอลในกรด

สารประกอบ β -hydroxyaldehyde ที่เกิดขึ้นจะเกิดปฏิกิริยาการขจัดน้ำต่อไป และให้ผลผลิตคือ crotonaldehyde (2-butenal) ดังสมการ 9.52



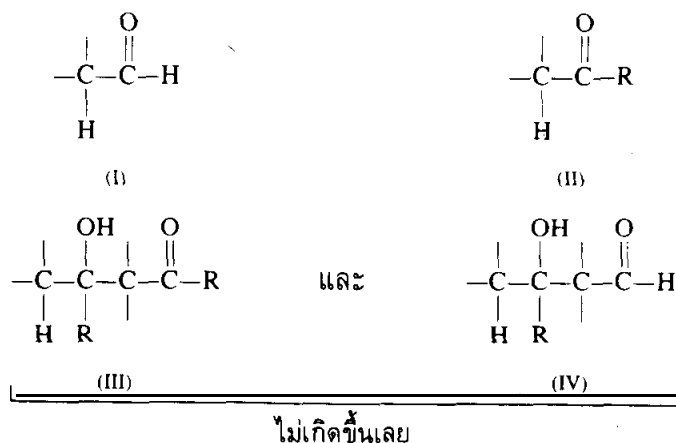
9.4.2.2 ปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบแอลดอล ปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบแอลดอล (crossed aldol condensation) คือ ปฏิกิริยาการควบแน่นระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลต่างชนิดกัน มีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า ปฏิกิริยาการควบแน่นผสมแบบแอลดอล (mixed aldol condensation)

(1) ปฏิกิริยาระหว่างแอลดีไฮด์ต่างชนิดกันซึ่งต่างก็มีแอลฟาไฮโดรเจน โดยทั่วไปแล้ว ปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลที่เกิดจากแอลดีไฮด์ต่างกันสองชนิดและต่างก็มีแอลฟาไฮโดรเจนนั้นไม่ค่อยมีประโยชน์นัก เพราะว่าปฏิกิริยานี้จะให้ผลผลิตหลายชนิด ดังตัวอย่างต่อไปนี้ซึ่งใช้แอซีทัลดีไฮด์ผสมกับ propionaldehyde โดยมีจำนวนโมลเท่ากันทำปฏิกิริยาในสารละลายที่เป็นเบส

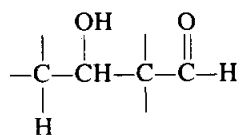


ผลผลิตที่ได้มีสี่ชนิดที่แตกต่างกัน แต่ละชนิดมีผลได้ปานกลางเท่านั้น

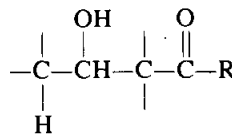
(2) **ปฏิกิริยาระหว่างแอลดีไฮด์กับคีโตนซึ่งต่างก็มีแอลฟาไฮโดรเจน** ปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบแอลดอลซึ่งเกิดจากแอลดีไฮด์กับคีโตนซึ่งต่างก็มีแอลฟาไฮโดรเจน จากผลการทดลองในห้องปฏิบัติการจะได้ผลผลิตบางชนิดเท่านั้น ปฏิกิริยานี้มีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าปฏิกิริยาเคลเซนสมิต (Claisen-Schmidt reaction) ตัวอย่างเช่นปฏิกิริยาการควบแน่นระหว่างแอลดีไฮด์ (I) กับคีโตน (II) ผลผลิต (III) (ที่เกิดจากการควบแน่นกันเองระหว่างคีโตน) และผลผลิต (IV) (ซึ่งเกิดจากการเพิ่มของแอลฟาไฮโดรเจนของแอลดีไฮด์เข้าไปที่คีโตน) จะไม่เกิดขึ้นเลย



ผลผลิต (v) ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองของแอลดีไฮด์จะควบคุมให้มีปริมาณน้อยที่สุดได้โดยการค่อย ๆ เติมแอลดีไฮด์อย่างช้า ๆ ลงไปในส่วนผสมซึ่งประกอบด้วยคีโตนที่มากเกินไปกับเบส



(V)



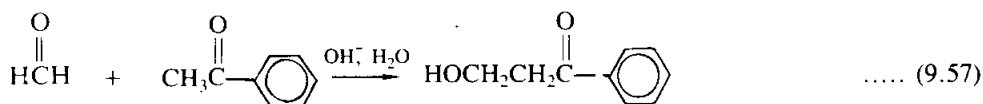
(VI)

ผลผลิตส่วนใหญ่

ผลผลิต (VI) ที่มีผลได้สูงเกิดจากการเพิ่มของแอลฟาไฮโดรเจนของคีโตนเข้าไปที่หมู่คาร์บอนิลในแอลดีไฮด์

ถ้าใช้คีโตนสมมาตร เช่น $\text{RCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$ โดยมีเบสเป็นตัวเร่ง แอลฟาไฮโดรเจนจากหมู่เมทิลจะมีโอกาสถูกดึงให้หลุดออกได้ง่ายกว่าแอลฟาไฮโดรเจนจากหมู่เมทิลีน

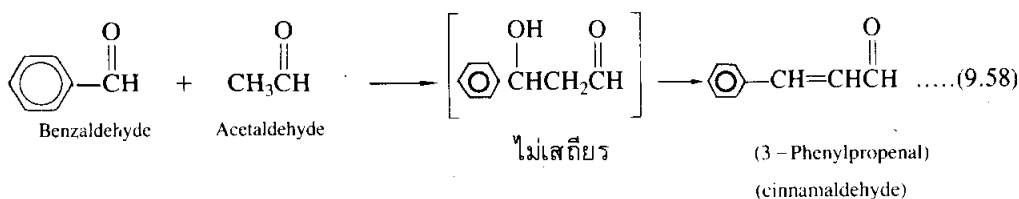
(3) **ปฏิกิริยาระหว่างแอลดีไฮด์หรือระหว่างคีโตนโดยที่ตัวใดตัวหนึ่งไม่มีแอลฟาไฮโดรเจน** ปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบแอลดอลของแอลดีไฮด์หรือของคีโตนโดยที่ตัวหนึ่งมีแอลฟาไฮโดรเจนและอีกตัวหนึ่งไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนนั้น มักจะให้ผลดีกว่าเพราะว่าไม่ค่อยมีปฏิกิริยาแทรกซ้อน สารประกอบที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนก็จะไม่เกิดปฏิกิริยาการควบแน่นกันเอง และปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองของสารประกอบคาร์บอนิลอีกตัวหนึ่งจะทำให้เกิดน้อยที่สุดได้โดยการควบคุมภาวะของปฏิกิริยาไว้ ดังตัวอย่างในสมการ 9.57 และ 9.58



Formaldehyde

Acetophenone

3-Hydroxy-1-phenyl-1-propanone



Benzaldehyde

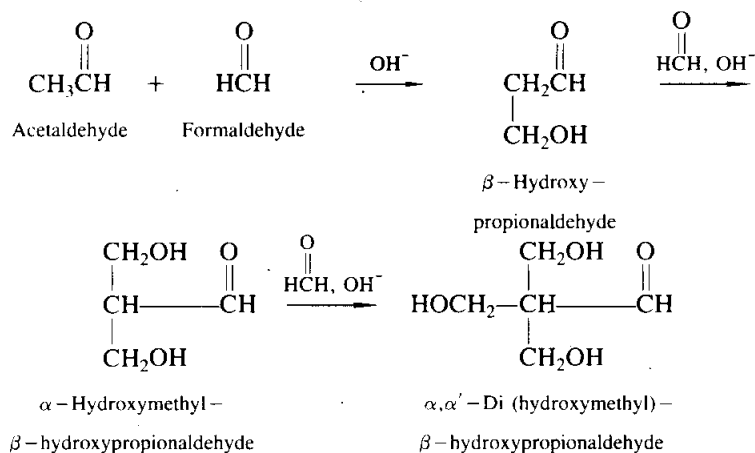
Acetaldehyde

ไมเสถียร

(3-Phenylpropenal)
(cinnamaldehyde)

กลไกปฏิกิริยาการควบแน่นในสมการ 9.57 และ 9.58 เหมือนกับกลไกปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอลในเบสทุกประการ (หัวข้อ 9.4.2.1) การประยุกต์ใช้ปฏิกิริยา

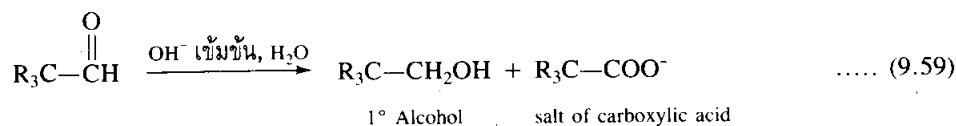
การควบแน่นข้ามแบบแอลดอลจะทำให้ได้โดยใช้ฟอร์มัลดีไฮด์ที่มากเกินไปทำปฏิกิริยากับแอซี-
 แอลดีไฮด์ในสารละลายที่เป็นเบส ปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามก็จะเกิดขึ้น แต่ผลผลิตที่ได้ใน
 ขั้นนี้ยังมีแอลฟาไฮโดรเจนอีกสองอะตอม ดังนั้นการควบแน่นจึงเกิดขึ้นต่อไปได้อีกจนกระทั่ง
 แอลฟาไฮโดรเจนเป็นแอซีแอลดีไฮด์ถูกแทนที่จนหมด ดังแผนปฏิกิริยา 9.2



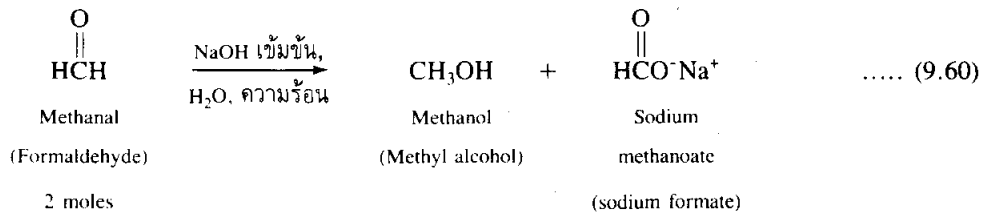
แผนปฏิกิริยา 9.2 ปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามระหว่างแอซีแอลดีไฮด์กับฟอร์มัลดีไฮด์ในเบส

ปฏิกิริยาในแผนปฏิกิริยา 9.2 มีประโยชน์ในทางอุตสาหกรรม เพราะว่าผลผลิตสุดท้าย
 เมื่อถูกรีดิวซ์ต่อไปจะให้ pentaerythritol, C(CH₂OH)₄ ซึ่งใช้กันในอุตสาหกรรมผลิตน้ำยาล้าง
 จานชาม รีดักชันของหมู่แอลดีไฮด์ทำได้หลายวิธี แต่ปฏิกิริยาคันนิตซาโร (Cannizzaro reaction)
 เป็นวิธีที่สะดวกที่สุดและใช้กันแพร่หลายมากที่สุด

(4) **ปฏิกิริยาระหว่างแอลดีไฮด์ซึ่งไม่มีแอลฟาไฮโดรเจน** เราคงจะเดาได้ว่าแอลดีไฮด์
 ที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนคงจะไม่เกิดปฏิกิริยาการควบแน่นในสารละลายที่เป็นเบส แต่ถ้าเป็น
 สารละลายของเบสที่เข้มข้นในน้ำแล้ว แอลดีไฮด์ที่ปราศจากแอลฟาไฮโดรเจนจะเกิดปฏิกิริยาได้
 นั่นคือ ถ้าใช้แอลดีไฮด์ที่ปราศจากแอลฟาไฮโดรเจนจำนวนสองโมลเข้าทำปฏิกิริยากันจะให้
 ผลผลิตคือแอลกอฮอล์ปฐมภูมิจำนวนหนึ่งโมลและเกลือของกรดคาร์บอกซิลิกอีกหนึ่งโมล ดัง
 สมการทั่วไป 9.59

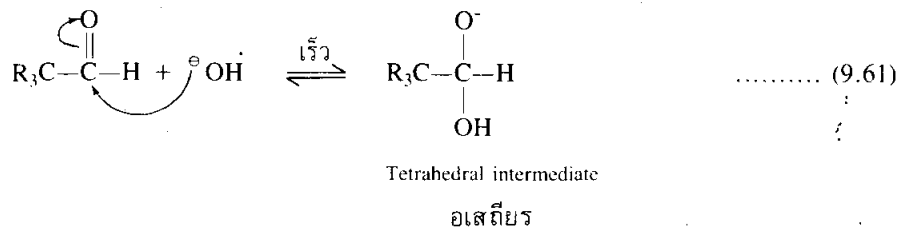


ตัวอย่างเช่น ฟอर्मัลดีไฮด์ในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์เข้มข้นจะเปลี่ยนเป็นเมทิลแอลกอฮอล์และโซเดียมฟอर्मेटได้ ดังสมการ 9.60

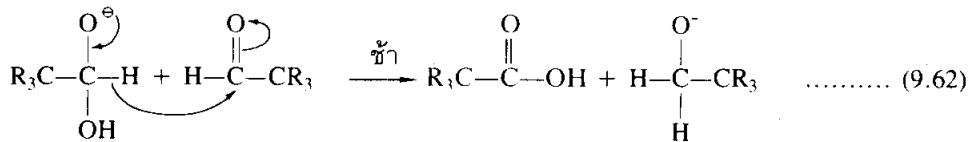


ปฏิกิริยาระหว่างแอลดีไฮด์ที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนมีชื่อเรียกโดยเฉพาะว่า **ปฏิกิริยากันนิซารอ (Cannizzaro reaction)** แอลดีไฮด์จะถูกออกซิไดส์ (กลายเป็นเกลือของกรดฟอร์มิก) และถูกรีดิวซ์ (กลายเป็นเมทิลแอลกอฮอล์) ปฏิกิริยานี้มีชื่อเรียกโดยทั่วไปว่า ปฏิกิริยาออกซิเดชันตัวเอง (auto-oxidation) หรือปฏิกิริยาดิสพรอพอร์ชันเนชัน (disproportionation) กลไกปฏิกิริยากันนิซารอมีดังนี้

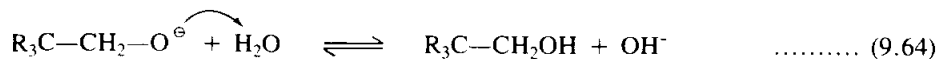
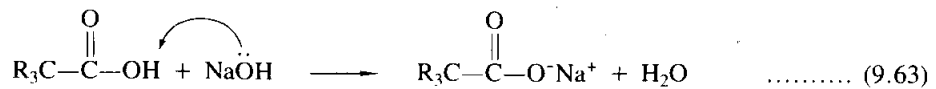
ขั้น 1 การเพิ่มของไฮดรอกไซด์ไอออนซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าไปที่หมู่คาร์บอนิล



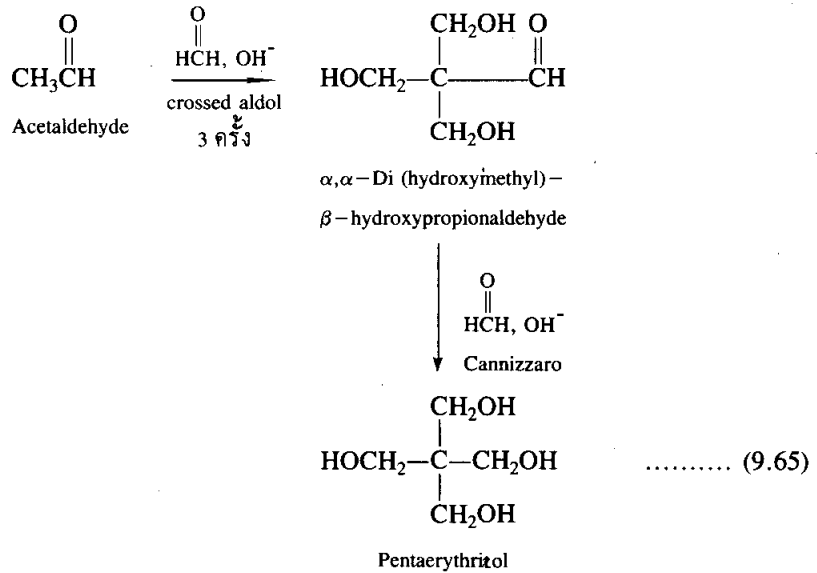
ขั้น 2 การถ่ายโอนไฮไดรด์ไอออนจากโมเลกุลหนึ่งไปยังอีกโมเลกุลหนึ่ง (Intermolecular hydride ion transfer)



ขั้น 3 ปฏิกิริยาระหว่างกรดกับเบสซึ่งจะให้ผลผลิตออกมา

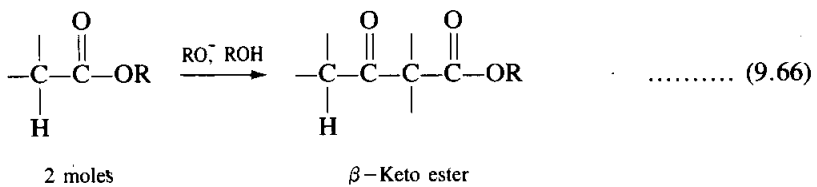


ปฏิกิริยากันนิซารอมีประโยชน์ในทางอุตสาหกรรมใช้ในการสังเคราะห์ pentaerythritol ซึ่งเป็นอินเทอร์มีเดียตในการผลิตน้ำตาลล้างจานขาว ซึ่งมีขั้นตอนที่สำคัญดังต่อไปนี้

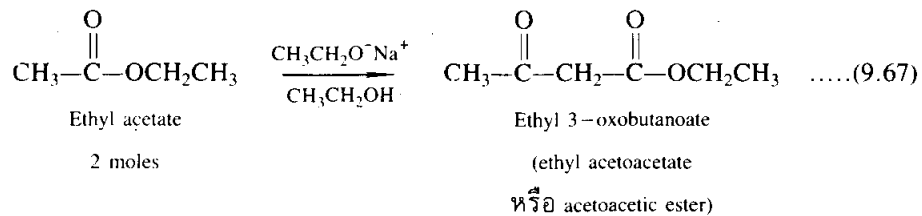


9.4.3 ปฏิริยาการควบแน่นแบบเคลเซน ปฏิริยาการควบแน่นแบบเคลเซนจะให้ผลผลิตประเภทเอสเทอร์ที่มีหมู่คีโทที่ตำแหน่งเบตา (β -keto ester, $\text{RCH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{R}'$)

9.4.3.1 ปฏิริยาการควบแน่นกันเองแบบเคลเซน นอกจากแอลดีไฮด์และคีโตนซึ่งเกิดปฏิริยาการควบแน่นได้แล้ว เอสเทอร์ก็เกิดปฏิริยาการควบแน่นได้เช่นเดียวกัน ดังนั้นเอสเทอร์ที่มีแอลฟาไฮโดรเจนในเบสแก่ซึ่งเป็นแอลคอกไซด์จะก่อให้เกิดปฏิริยาการควบแน่นกันเองของเอสเทอร์ ดังสมการ 9.66

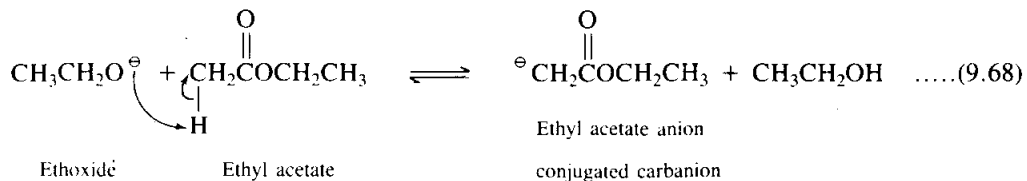


ปฏิริยาดังเช่นในสมการ 9.66 เรียกว่า ปฏิริยาการควบแน่นแบบเคลเซน (Claisen condensation) ซึ่งจะผลิตสารประกอบประเภทเบตาคีโทเอสเทอร์ (β -keto ester) ตัวอย่างเช่นเมื่อให้เอทิลแอซิเตตทำปฏิริยากับโซเดียมเอทอกไซด์จะได้ผลผลิตประเภทเบตาคีโทเอสเทอร์ที่มีชื่อว่า ethyl 3-oxobutanoate สารประกอบนี้มีชื่อสามัญว่า ethyl acetoacetate หรือ acetoacetic ester ดังสมการ 9.67

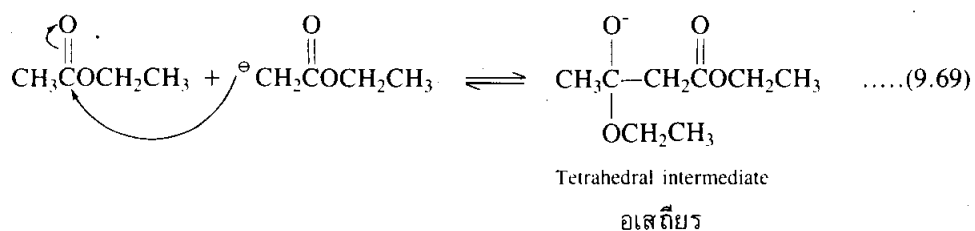


กลไกปฏิกิริยาการควบแน่นแบบคลเซนโดยใช้เอทิลแอซิเตตเป็นตัวอย่าง มีดังนี้

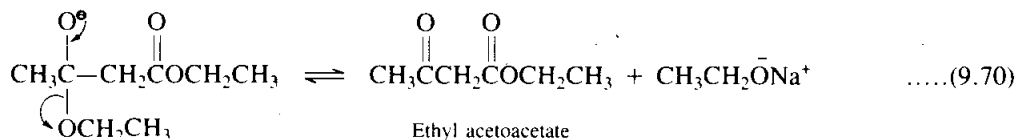
ขั้น 1 การดึงแอลฟาไฮโดรเจนออกจากเอสเทอร์โดยใช้เบสแก่



ขั้น 2 การเพิ่มของคาร์เบนไอออนซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าไปที่เอสเทอร์อีกโมเลกุลหนึ่ง



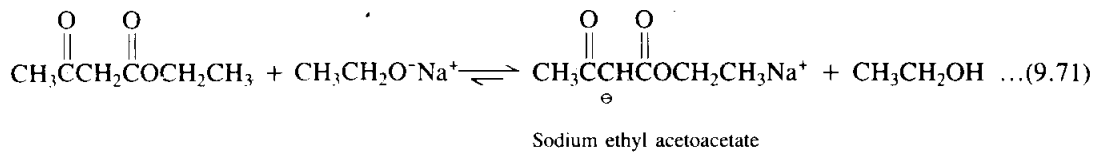
ขั้น 3 การสลายของ tetrahedral intermediate กลายเป็นผลผลิต



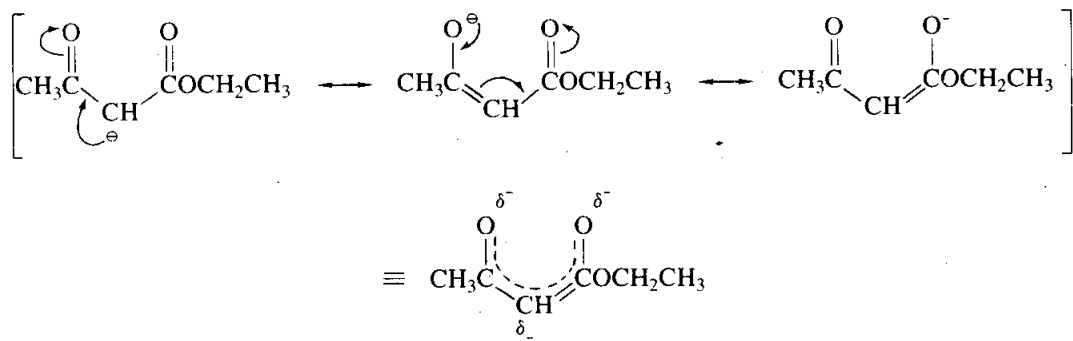
ข้อแตกต่างที่เห็นได้ชัดระหว่างปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองของแอลดีไฮด์หรือคีโตน และปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองของเอสเทอร์ก็คือ ปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองของแอลดีไฮด์หรือคีโตนให้ tetrahedral intermediate ที่เสถียร (ซึ่งเมื่อมีโปรตอนมาเกาะแล้วก็เป็นผลผลิตแบบแอลดอลทันที) แต่ปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองของเอสเทอร์ให้ tetrahedral intermediate ที่ไม่เสถียร ขั้นที่สามแสดงการสลายตัวของ tetrahedral intermediate ที่ไม่เสถียร ซึ่งจะกลายเป็นผลผลิตประเภทเบตาคีโตนเอสเทอร์

กลไกปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองของเอสเทอร์ไม่ได้สิ้นสุดเพียงแค่นั้นที่สามเท่านั้น ผลผลิต ethyl acetoacetate ยังมีแอลฟาไฮโดรเจนเหลืออยู่อีกสองอะตอมซึ่งขนานด้วยหมู่คาร์บอนิล

ทั้งสองข้าง เราทราบแล้วว่าหมู่คาร์บอนิลเพียงหมู่เดียวมีผลทำให้แอลฟาไฮโดรเจนเป็นกรดได้ ดังนั้นหมู่คาร์บอนิลสองหมู่ย่อมทำให้แอลฟาไฮโดรเจนเป็นกรดยิ่งขึ้น ด้วยเหตุนี้ ethyl acetoacetate จึงทำปฏิกิริยาต่อไปกับเอทอกไซด์ไอออนซึ่งเป็นเบส ดังสมการ 9.71

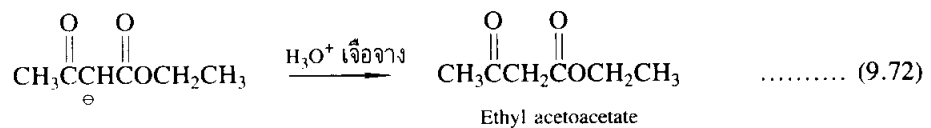


แอนไอออนของ ethyl acetoacetate เสถียรกว่าแอนไอออนของ ethyl acetate เพราะวาประจุลบของแอนไอออนของ ethyl acetoacetate เคลื่อนที่ไปได้หลายอะตอมกว่า ดังโครงสร้างเรโซแนนซ์ต่อไปนี้

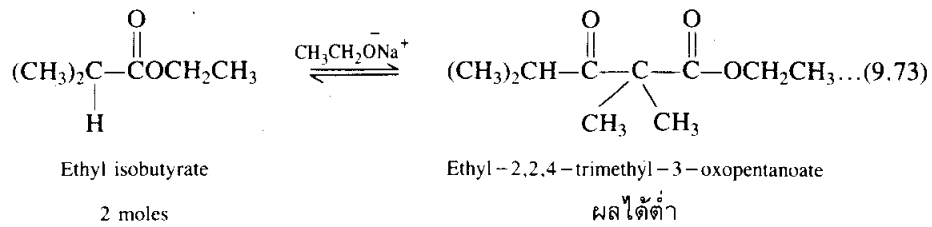


Ethyl acetoacetate anion
resonance hybrid

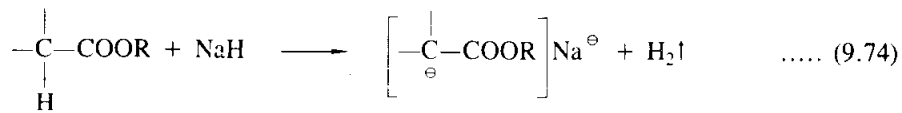
ในสารละลายของปฏิกิริยาการควมแน่นแบบเคลเซนจึงมีสารผสมที่ประกอบด้วยเอทอกไซด์ไอออน (ethoxide ion) และแอนไอออนของ ethyl acetoacetate ในทางปฏิบัติจะมีอีกขั้นตอนหนึ่งคือการทำให้สารละลายเป็นกลางด้วยกรดแร่ซึ่งจะให้โปรตอนไปเกาะที่แอนไอออน ทำให้ได้เบตาดีโทเอสเทอร์กลับคืนมา ดังสมการ 9.72



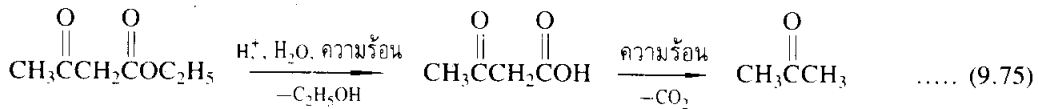
เอสเทอร์ที่มีแอลฟาไฮโดรเจนเพียงอะตอมเดียวจะให้ผลผลิตจากปฏิกิริยาการควมแน่นที่มีผลได้ต่ำมาก เพราะว่าผลผลิตที่ได้ไม่สามารถเกิดเป็นแอนไอออนที่เสถียรได้ ดังตัวอย่างในสมการ 9.73



ถึงแม้ว่าแอลคอกไซด์ไอออนเป็นเบสที่นิยมใช้ในปฏิกิริยาการควบแน่นแบบเคลเซน แต่ยังมีวิธีอื่น ๆ ที่จะเพิ่มผลผลิตของเบตาดีโทเอสเทอร์ด้วย เช่น การขจัดสารระเหย (เช่น การขจัดแอลกอฮอล์ออกจากแอลคอกไซด์ที่เป็นเบส) จะช่วยผลึกภาวะสมดุลให้เกิดเป็นเบตาดีโทเอสเทอร์ได้มากขึ้น การใช้เบสที่แก่กว่าแอลคอกไซด์ เช่น โซเดียมไฮไดรด์ (NaH) ซึ่งจะให้ไฮไดรด์ไอออนทำปฏิกิริยากับแอลฟาไฮโดรเจนกลายเป็นแก๊สไฮโดรเจน ดังนั้นถ้าใช้โซเดียมไฮไดรด์เป็นเบส ปฏิกิริยาการเกิดคาร์บอนไอออนจึงเป็นปฏิกิริยาไม่ผันกลับ ดังสมการทั่วไป 9.74

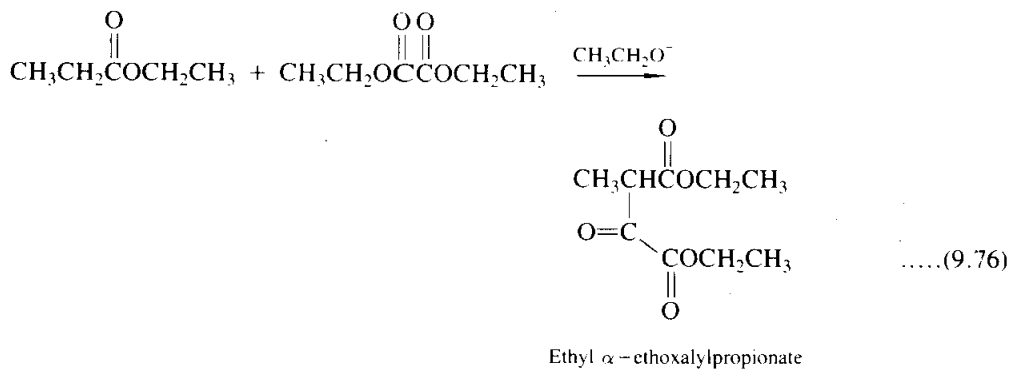


เมื่อแยกสลายเบตาดีโทเอสเทอร์ (ซึ่งเป็นผลผลิตจากปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบเคลเซน) ด้วยน้ำที่เป็นกรด จะเกิดปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ดังสมการ 9.75



9.4.3.2 ปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบเคลเซน

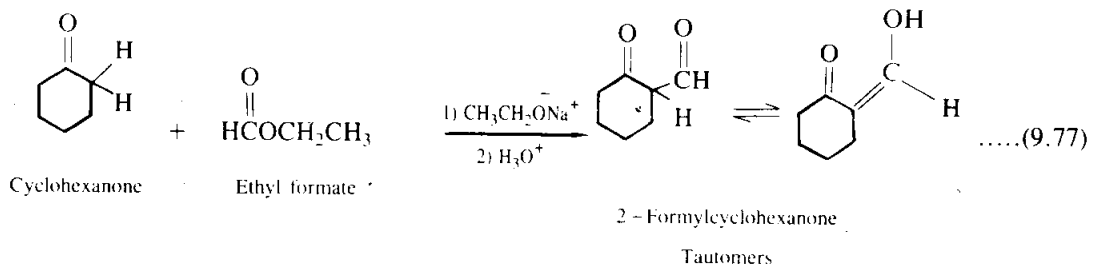
(1) **ปฏิกิริยาระหว่างเอสเทอร์ที่แตกต่างกัน** เนื่องจากสารประกอบคาร์บอนิลที่แตกต่างกันจะทำปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบแอลดอลได้ สารประกอบเอสเทอร์ซึ่งแตกต่างกันก็จะทำปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบเคลเซน (crossed Claisen condensation) ได้เช่นเดียวกัน แต่เพื่อให้ได้ผลได้สูงควรใช้เอสเทอร์ตัวใดตัวหนึ่งที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจน ดังตัวอย่างในสมการ 9.76



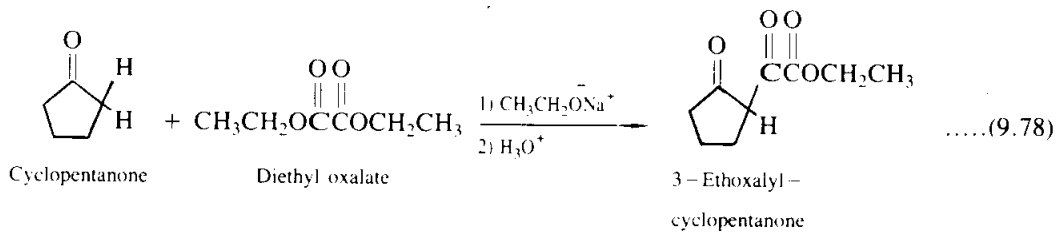
(2) **ปฏิกิริยาระหว่างเอสเทอร์กับคีโตน** ถ้าใช้เอสเทอร์ที่ปราศจากแอลฟาไฮโดรเจน เข้าทำปฏิกิริยาการควบแน่นกับคีโตน จะเกิดการแทนที่ที่หมู่คาร์บอนิลของเอสเทอร์ด้วยหมู่เอซิลของคีโตน เอสเทอร์ที่ปราศจากแอลฟาไฮโดรเจนได้แก่ ฟอर्मेटเอสเทอร์ ออกซะเลต-เอสเทอร์ และคาร์บอนेटเอสเทอร์ เอสเทอร์เหล่านี้มักใช้ในปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบเคลเซน



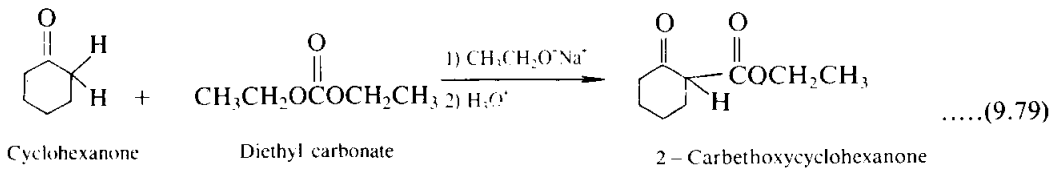
ปฏิกิริยาการควบแน่นระหว่างคีโตนกับฟอर्मेटเอสเทอร์มีผลทำให้หมู่ฟอर्मิล (formyl group, $-\text{CHO}$) เข้าไปเกาะกับโมเลกุลของคีโตน ปฏิกิริยานี้จึงมีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า ปฏิกิริยาฟอर्मิลเลชัน (formylation) ดังตัวอย่างในสมการ 9.77



ในทำนองเดียวกัน ผลลัพธ์จากปฏิกิริยาระหว่างคีโตนกับออกซะเลตเอสเทอร์ในเบสก็คือ หมู่ออกซะลิล (oxalyl group, $-\text{CCOR}$) จะเข้าไปเกาะที่ตำแหน่งแอลฟาของหมู่คาร์บอนิลในคีโตน ปฏิกิริยานี้จึงมีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า ปฏิกิริยาออกซะลิลเลชัน (oxalylolation) ดังตัวอย่างในสมการ 9.78

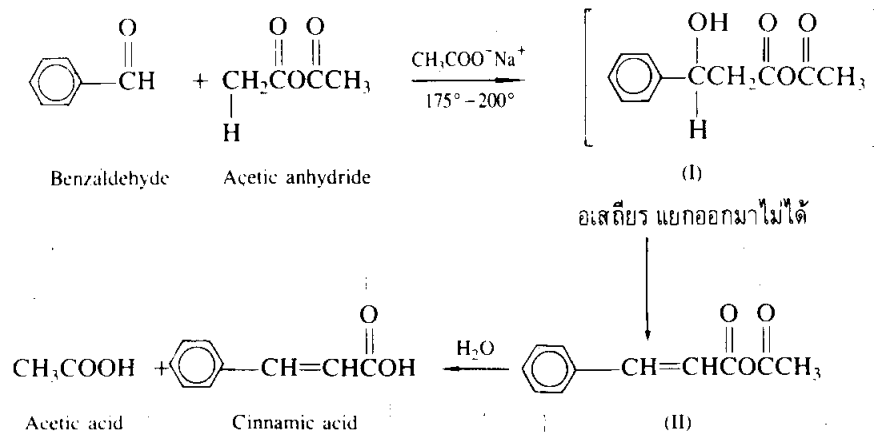


สารประกอบ diethyl carbonate ซึ่งไม่มีแอลฟาไฮโดรเจน ก็ทำปฏิกิริยาการควบแน่นกับคีโตนได้เช่นเดียวกัน โดยที่หมู่คาร์เบทอกซี (carbethoxy group, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$) จะไปเกาะที่คีโตน ดังตัวอย่างในสมการ 9.79



สารประกอบ diethyl carbonate ใช้งาใช้น้อยกว่าฟอร์เมตเอสเทอร์และออกซาลีสเตตเอสเทอร์

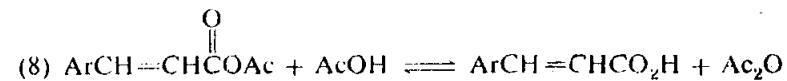
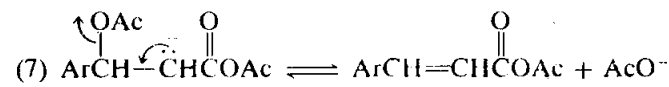
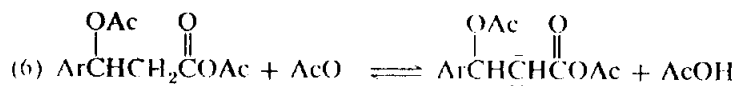
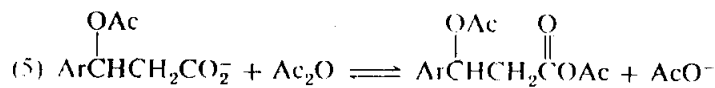
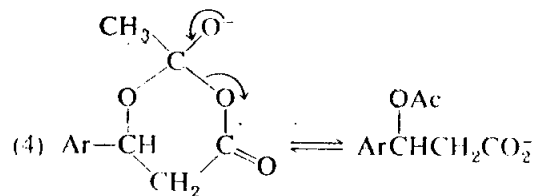
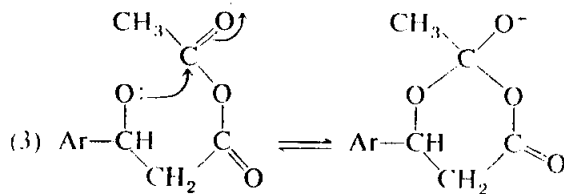
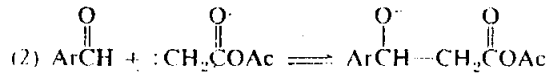
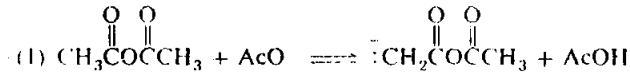
9.4.4 ปฏิกริยาการควบแน่นแบบเพอร์คิน สารประกอบประเภทกรดคาร์บอกซิลิก-แอนไฮไดรด์ ($(\text{RCH}_2\text{CO})_2\text{O}$) เมื่ออยู่ในสารละลายที่เป็นเบสจะทำปฏิกริยาการควบแน่นกับเบนแซลดีไฮด์ (ArCHO) ได้ เบสที่ใช้มักเป็นเกลือคาร์บอกซิเลตซึ่งควรมีสสูตรสอดคล้องกับอนุมูลกรดในแอนไฮไดรด์ คือใช้ RCH_2COOK แทนการใช้แอลคอกไซด์หรือไฮดรอกไซด์เป็นเบสดังเช่นปฏิกริยาการควบแน่นที่แล้วมา ปฏิกริยาชนิดนี้มีชื่อเรียกว่า ปฏิกริยาการควบแน่นแบบเพอร์คิน (Perkin condensation) ปฏิกริยาการควบแน่นแบบเพอร์คินให้ผลผลิตประเภทกรดไม่อิ่มตัวที่ตำแหน่งแอลฟาและเบตา (α, β -unsaturated acid, $\text{ArCH}=\text{CRCOOH}$) ดังตัวอย่างต่อไปนี้



ปฏิกริยาเริ่มต้นโดยการเพิ่มของแอลฟาคาร์บอนและแอลฟาไฮโดรเจนในแอนไฮไดรด์เข้าไปที่พันธะคู่ของหมู่คาร์บอนิลในเบนแซลดีไฮด์ กลไกของปฏิกริยาในขั้นตอนนี้เหมือนกับกลไกปฏิกริยาการควบแน่นแบบแอลดอล แต่ต่างกันตรงที่ปฏิกริยาการควบแน่นแบบเพอร์คินต้องใช้ภาวะรุนแรง (อุณหภูมิ $175^\circ - 200^\circ$) ซึ่งอาจจะเป็นเพราะว่าแอซิเตตไอออนเป็นเบสอ่อนกว่าไฮดรอกไซด์ไอออนและแอลคอกไซด์ไอออนก็เป็นได้ สารประกอบที่เกิดจากปฏิกริยาการเพิ่มในขั้นแรกเป็นอินเทอร์มีเดียต (I) ที่ไม่เสถียร จึงไม่สามารถแยกออกมาได้ แต่อินเทอร์มีเดียต (I) นี้จะเกิดการขจัดน้ำขึ้นเองกลายเป็นสารประกอบ (II) ซึ่งเสถียรมากกว่า เพราะมีคอนจู-

เกษันในโมเลกุลได้ เมื่อเติมน้ำลงไป สารประกอบ II จะกลายเป็นกรดซินแนมิก (cinnamic acid หรือ 3-phenylpropenoic acid) เพราะแอนไฮไดรด์เกิดการแยกสลายด้วยน้ำ วิธีนี้เป็นวิธีเตรียมกรดซินแนมิกในทางอุตสาหกรรม ปฏิกิริยาการเติมไฮโดรเจนในภาวะที่ไม่รุนแรงจะเปลี่ยนกรดซินแนมิกให้เป็นกรดไฮโดรซินแนมิก (hydrocinnamic acid หรือ 3-phenylpropanoic acid) ได้

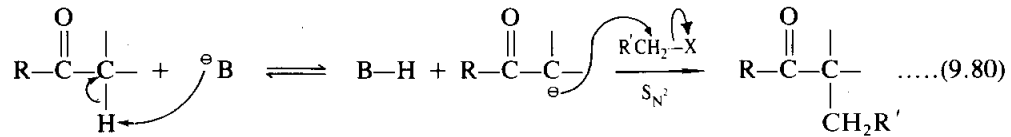
กลไกปฏิกิริยาการควมแน่นแบบเพอร์คินมีขั้นตอนดังต่อไปนี้



ปฏิกิริยาการควมแน่นแบบเพอร์คินจะเกิดขึ้นได้เมื่อใช้แอโรแมทิกแอลดีไฮด์เท่านั้น เพราะแอโรแมทิกแอลดีไฮด์ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนที่จะเกิดปฏิกิริยาการควมแน่นแบบแอลดอลได้

9.4.5 ปฏิกิริยาแอลคิลเลชัน

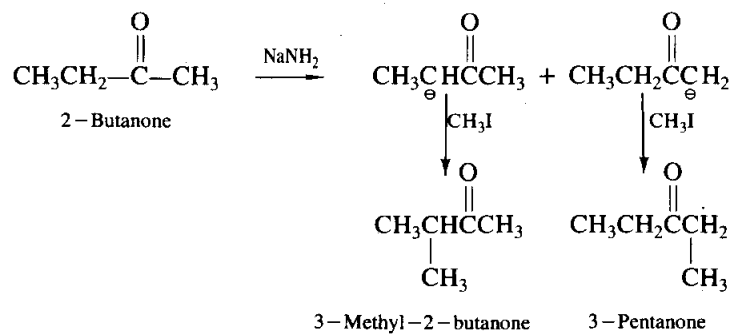
9.4.5.1 ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของคีโตน คาร์เบนไอออนซึ่งเตรียมจากสารประกอบคาร์บอนิลเมื่ออยู่ในสารละลายที่เป็นเบสจะทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์กับแอลคิลเฮไลด์ ดังสมการทั่วไป 9.80



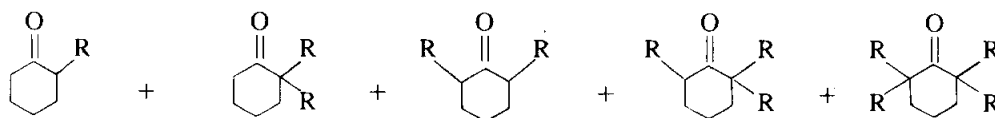
ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันมักใช้เบสแก่เพื่อให้แน่ใจว่าจะทำให้เกิดคาร์เบนไอออนที่มีปริมาณความเข้มข้นที่มากเกินพอ เบสแก่ที่นิยมใช้ได้แก่ *tert*-butoxide ((CH₃)₃CO⁻K⁺) และโซเดียม-แอมไนด์หรือโซเดียมไซด์ (sodium amide หรือ sodamide, NaNH₂) แต่เบสแก่เหล่านี้มีข้อเสียคือทำให้แอลคิลเฮไลด์ชนิดทุติยภูมิและตติยภูมิเกิดปฏิกิริยาดีไฮโดรแฮโลเจนเนชัน ทำให้แอลคิลเฮไลด์กลายเป็นแอลคีน ในทางปฏิบัติแอลคิลเฮไลด์ที่ให้ผลดีที่สุดแก่ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันคือ เมทิลเฮไลด์และแอลลิลเฮไลด์ (allyl halide, CH₂=CHCH₂X)

ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของคีโตนมีข้อเสียสามประการ คือ

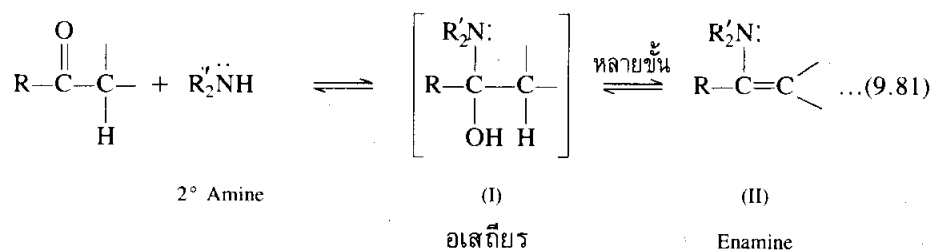
- (1) แอลดีไฮด์หรือคีโตนในเบสแก่จะเกิดปฏิกิริยาแทรกซ้อนคือปฏิกิริยาการควบแน่นกันเอง
- (2) คีโตนอสมมาตรในเบสแก่จะเกิดเป็นคาร์เบนไอออนได้สองชนิด ซึ่งจะเกิดเป็นผลผลิตจากปฏิกิริยาแอลคิลเลชันได้สองชนิด ดังตัวอย่างต่อไปนี้



(3) คีโตนในเบสแก่มักจะเกิดปฏิกิริยาพอลิแอลคิเลชัน (polyalkylation) ซึ่งจะทำให้ได้ผลผลิตหลายชนิดซึ่งยากต่อการแยกออกจากกันเป็นสารบริสุทธิ์ เพราะต่างก็มีสมบัติทางกายภาพที่คล้ายคลึงกัน ตัวอย่างเช่น ปฏิกิริยาแอลคิเลชันของไซโคลเฮกซาโนนโดยใช้ RX และ โซเดียมไซไนด์ ให้ผลผลิตต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

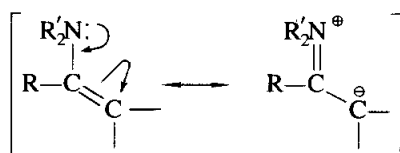


จากปัญหาทั้งสามข้อที่กล่าวมา จึงมีการคิดค้นปฏิกิริยาแอลคิเลชันขึ้นใหม่ วิธีใหม่นี้ให้สารประกอบคาร์บอนิลทำปฏิกิริยากับอะมีนทุติยภูมิ (R_2NH) ก่อน ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์เข้าไปที่หมู่คาร์บอนิลและมีการขจัดน้ำออกในภายหลัง ดังสมการทั่วไป 9.81



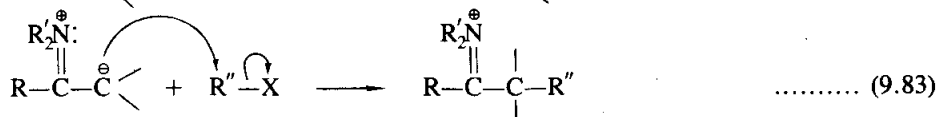
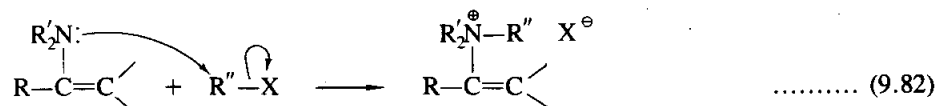
ปฏิกิริยาการเพิ่มของอะมีนทุติยภูมิเข้าไปที่หมู่คาร์บอนิล มีกลไกปฏิกิริยาเช่นเดียวกับปฏิกิริยาการเพิ่มของอิมโมเนียหรืออะมีนปฐมภูมิเข้าไปที่คาร์บอนิล (หัวข้อ 4.1.7.4) ปฏิกิริยาการเพิ่มของอะมีนส่วนใหญ่เป็นปฏิกิริยาที่ใช้กรดเป็นตัวเร่งและต้องมีการควบคุมความเข้มข้นของกรดด้วย อะมีโนแอลกอฮอล์ซึ่งเป็นอินเทอร์มีเดียต (I) ที่เกิดขึ้นจะขจัดน้ำต่อไปเกิดเป็นพันธะคู่ขึ้น ผลผลิต (II) เรียกว่า เอนะมีน (enamine) เมื่อ "en" หมายถึงพันธะคู่ (alkene) และ "amine" หมายถึงหมู่ R'_2N ที่เกาะอยู่กับคาร์บอนของพันธะคู่

เอนะมีนมีสมบัติเป็นนิวคลีโอไฟล์และทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic substitution) กับแอลคิลเฮไลด์ได้ อิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะที่ไนโตรเจนของหมู่อะมีนสามารถเคลื่อนที่ไปยังพันธะคู่ได้ ดังนี้

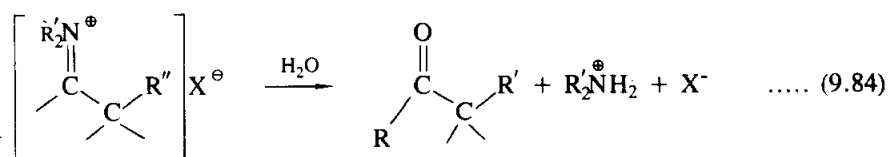


เอเนมีนเกิดปฏิกิริยาแอลคิเลชันได้สองแห่งคือ

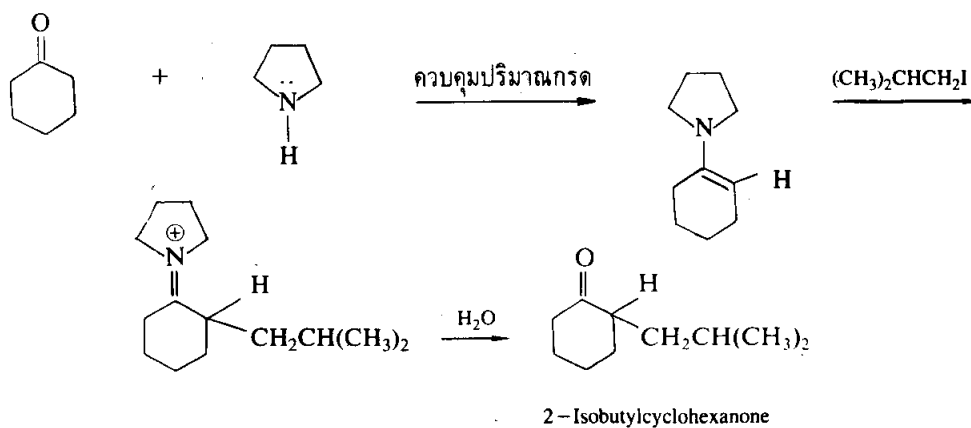
- (1) ที่ไนโตรเจน ซึ่งเรียกว่า ไนโตรเจนแอลคิเลชัน (N-alkylation) ดังสมการ 9.82
- (2) ที่คาร์บอน ซึ่งเรียกว่า คาร์บอนแอลคิเลชัน (C-alkylation) ดังสมการ 9.83



ถึงแม้ว่าปฏิกิริยาแอลคิเลชันจะเกิดได้ทั้งที่ไนโตรเจนและคาร์บอนก็ตาม แต่คาร์บอนแอลคิเลชันจะเกิดได้ดีกว่าซึ่งเป็นข้อดี เพราะแอลคิเลชันที่ไนโตรเจนแทบจะไม่มีประโยชน์ในทางสังเคราะห์เลย แต่ผลผลิตจากปฏิกิริยาแอลคิเลชันที่คาร์บอนมีประโยชน์ในทางสังเคราะห์ เพราะเมื่อนำไปแยกสลายด้วยน้ำแล้วจะกลายเป็นสารประกอบคาร์บอนิลที่มีแอลคิลเกาะที่แอลฟา คาร์บอน ดังสมการ 9.84



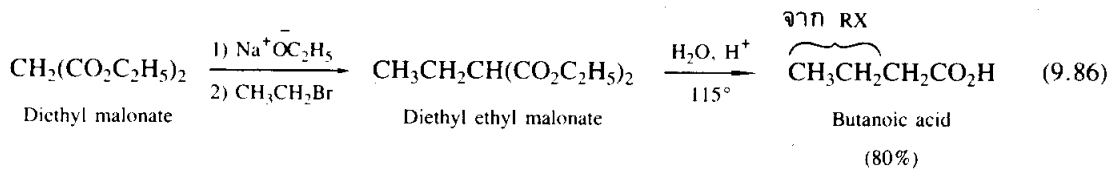
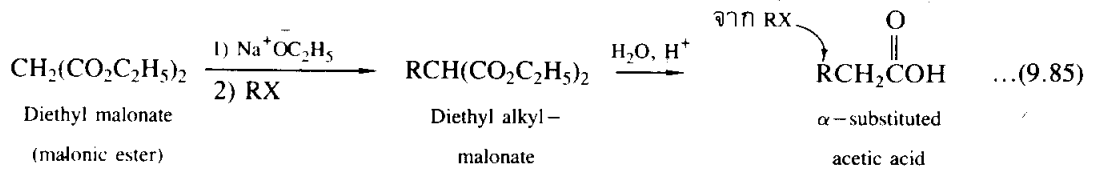
อะมีนทุติยภูมิที่นิยมใช้ในการเตรียมเอเนมีนก็คือ พีโรลิดีน (pyrrolidine) ดังแผนปฏิกิริยา 9.3



แผนปฏิกิริยา 9.3 การใช้พีโรลิดีนในการแก้ปัญหาในปฏิกิริยาแอลคิเลชันของคีโตน

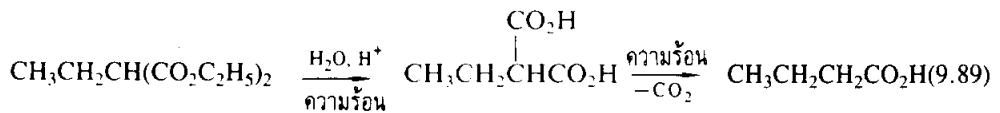
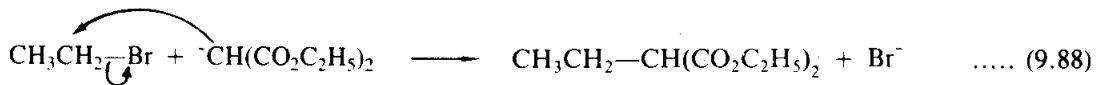
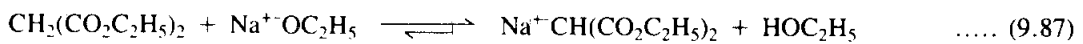
เอเนมีนเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่เลว จึงต้องใช้แอลคิลเฮไลด์ที่ว่องไวมาก เช่น แอลคิล-ไอโอไดด์ เบนซิลเฮไลด์ แอลลิลเฮไลด์ แอลฟาเฮโลคีโตน (XCH_2COR) และแอลฟาเฮโลอีเทอร์ (XCH_2OR)

9.4.5.2 ปฏิกริยาแอลคิเลชันของแมลอนิกเอสเทอร์ ปฏิกริยาแอลคิเลชันของแมลอนิกเอสเทอร์ (alkylation of malonic ester) จะให้ผลผลิตประเภทกรดอะซิติกที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งแอลฟา (α -substituted acetic acid, RCH_2COH) ดังปฏิกริยาทั่วไปในสมการ 9.85 และตัวอย่างในสมการ 9.86



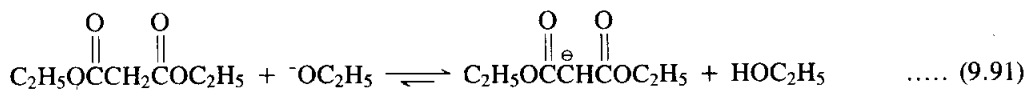
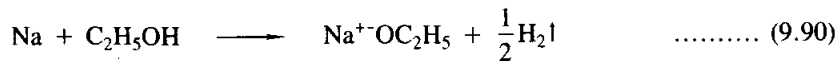
ปฏิกริยาแอลคิเลชันของแมลอนิกเอสเทอร์มีสามขั้นตอน คือ

- (1) การเตรียมอีโนเลต (สมการ 9.87)
- (2) ปฏิกริยาแอลคิเลชัน (สมการ 9.88)
- (3) ปฏิกริยาการแยกสลายด้วยน้ำของเอสเทอร์และปฏิกริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ (decarboxylation) ของกรดเบตาไดคาร์บอกซิลิก (β -dicarboxylic acid) (สมการ 9.89)

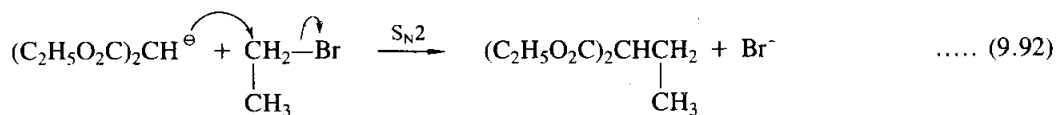


ถึงแม้ว่าในทางทฤษฎีปฏิกริยาแอลคิเลชันของแมลอนิกเอสเทอร์จะมีหลายขั้นตอน แต่ในทางปฏิบัติจะไม่ยุ่งยากเลย เพราะเราจะเติมรีเอเจนต์ที่ละตัวตามลำดับลงไปในช่วงปฏิกริยาไปเดียวกัน และเมื่อปฏิกริยาเสร็จสิ้นแล้วจึงแยกผลผลิตออกมา รายละเอียดของปฏิกริยาแต่ละขั้นตอนจะได้อธิบายในหัวข้อย่อยต่อไปนี้

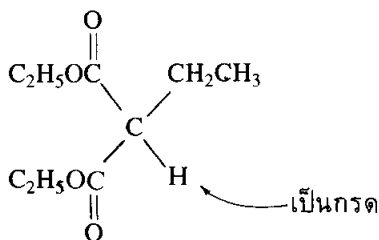
(1) **การเตรียมอีโนเลต** อีโนเลตของแมลลอนิกเอสเทอร์เตรียมจากปฏิกิริยาระหว่างเอสเทอร์กับโซเดียมเอทอกไซด์ โดยการละลายโลหะโซเดียมในเอทานอลที่ปราศจากน้ำ (ห้ามใช้ 95% เอทานอล) ดังสมการ 9.90 เอทานอลที่เหลือจากปฏิกิริยาจะทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายต่อไปจึงเติม diethyl malonate ลงไปในสารละลายของอีโนเลต เนื่องจากเอทอกไซด์ไอออนเป็นเบสที่แก่กว่าอีโนเลตแอนไอออน ดังนั้นเมื่อถึงภาวะสมดุลปฏิกิริยาจะค่อนข้างไปทางขวา คือมีอีโนเลตแอนไอออนมากกว่า ดังสมการ 9.91



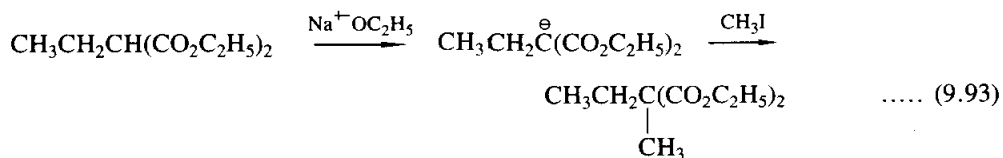
(2) **ปฏิกิริยาแอลคิลเลชัน** ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของแมลลอนิกเอสเทอร์เป็นแบบฉบับของปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์แบบ S_N2 (สมการ 9.91) ดังนั้นเมทิลเฮไลด์และแอลคิลเฮไลด์ปฐมภูมิจะให้ผลได้สูงสุด แอลคิลเฮไลด์ทุติยภูมิจะให้ผลได้ต่ำกว่าเพราะเกิดปฏิกิริยาการขจัดด้วยส่วนแอลคิลเฮไลด์ตติยภูมิจะเกิดปฏิกิริยาการขจัดอย่างเดี่ยวเท่านั้น และแอริลเฮไลด์ไม่เกิดปฏิกิริยาแบบ S_N2 แต่อย่างใด



ผลผลิตจากปฏิกิริยาแอลคิลเลชันยังคงมีไฮโดรเจนที่เป็นกรดเหลืออยู่อีกหนึ่งอะตอม

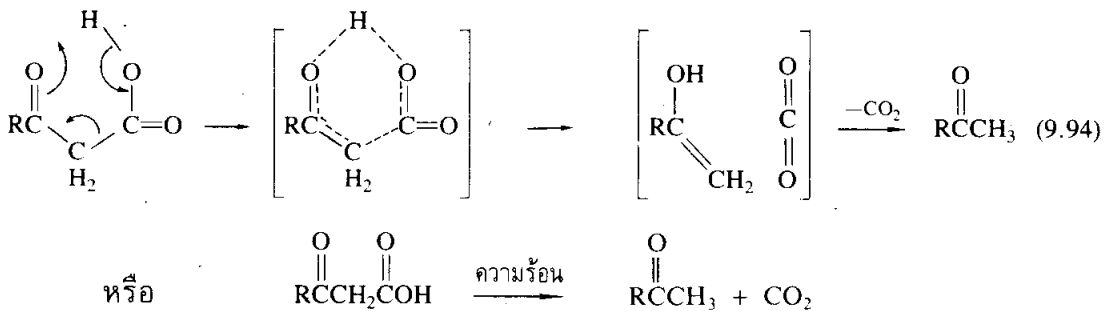


ไฮโดรเจนอะตอมที่สองนี้ใช้เบสดึงให้หลุดออกไปได้และจะมีหมู่ -R อีกตัวหนึ่งมาแทนที่หมู่ -R ตัวที่สองนี้อาจเหมือนหรือไม่เหมือนหมู่แอลคิลตัวแรกก็ได้ ดังตัวอย่างในสมการ 9.93

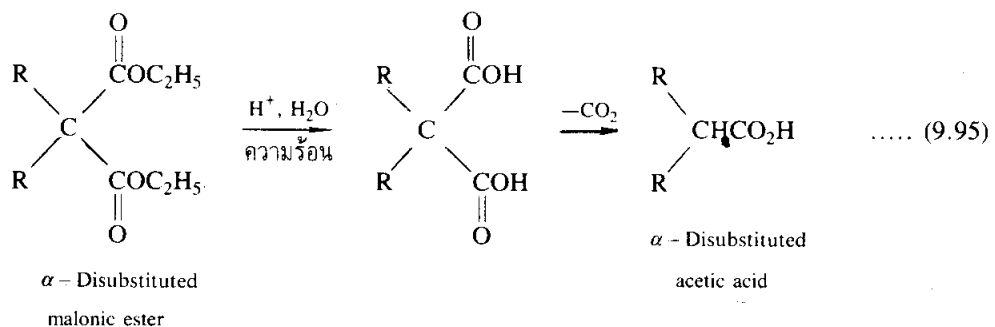


Diethyl ethylmethylmalonate

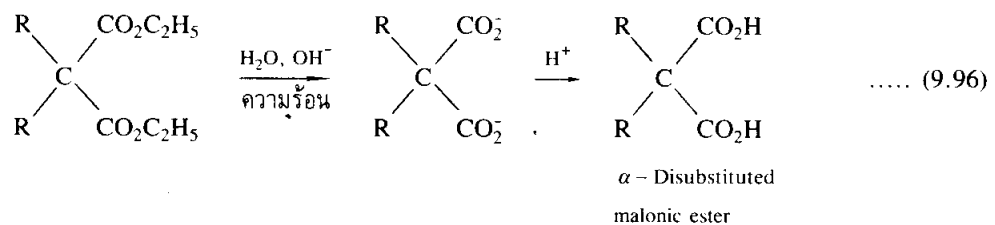
(3) ปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำและปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ สารประกอบที่มีหมู่คาร์บอกซิลซึ่งอยู่ที่ตำแหน่งเบตาของหมู่คาร์บอนิลเมื่อได้รับความร้อนจะเกิดปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ ดังกลไกปฏิกิริยาในสมการ 9.94.



ถ้าแอลกอฮอล์แยกสลายด้วยน้ำที่มีฤทธิ์เป็นกรดและร้อน จะเกิดเป็น β -diacid ซึ่งอาจจะเกิดปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ต่อไปได้ ดังสมการ 9.95 บางครั้งปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์อาจจะไม่เกิดขึ้นจนกว่าจะถึงขั้นการกลั่นจึงจะเกิดเป็น β -diacid ได้

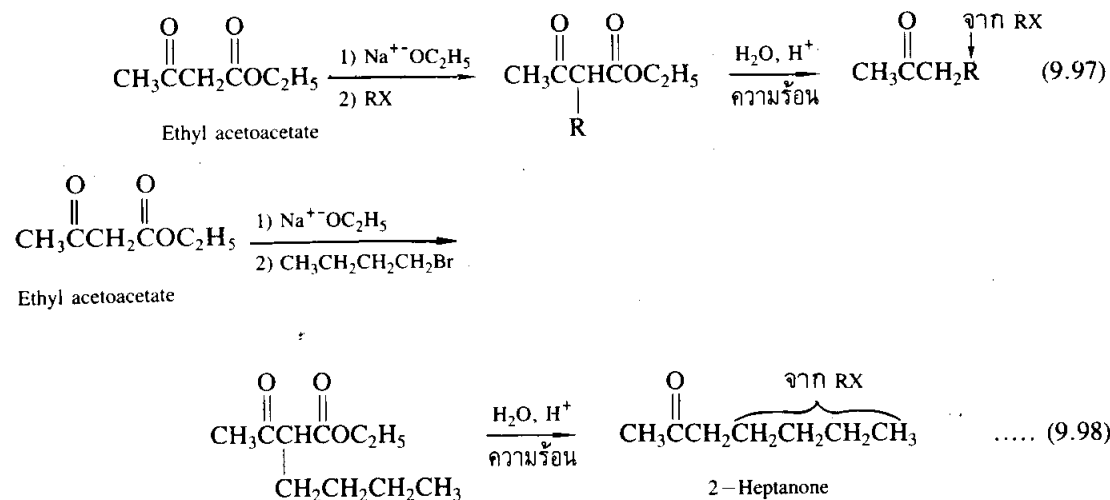


ถ้าเราไม่ต้องการให้เกิดปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ เพราะต้องการสารประกอบไดแอซิด (diacid) เป็นผลผลิต เราสามารถเตรียมไดแอซิดได้โดยปฏิกิริยาสะพอนิฟิเคชันของไดเอสเทอร์ในเบสก่อน แล้วจึงทำให้สารละลายเป็นกรดภายหลัง ถ้าใช้วิธีนี้กรดคาร์บอกซิลิกจะไม่ได้รับความร้อน จึงไม่เกิดปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ ดังสมการ 9.96



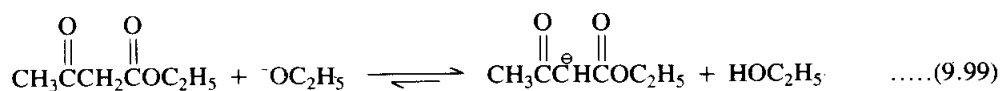
9.4.5.3 ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของอะซีโตอะซีติกเอสเทอร์ ปฏิกิริยาแอลคิลเลชันไม่ได้จำกัดอยู่กับอินอเลตของ diethyl malonate เท่านั้น อินอเลตอื่น ๆ ก็สามารทำปฏิกิริยาแอลคิลเลชันแบบ S_N2 กับเมทิลเฮไลด์หรือแอลคิลเฮไลด์ได้ ทำให้ได้ผลผลิตที่มีหมู่แอลคิลมาเกาะเพิ่มขึ้น ดังนั้นอินอเลตของอะซีโตอะซีติกเอสเทอร์เช่น ethyl acetoacetate เมื่อให้ทำปฏิกิริยาแอลคิลเลชันจะให้ผลผลิตประเภทแอซีโทนที่มีหมู่แอลคิลแทนที่ตำแหน่งแอลฟา (α-substituted acetone) ซึ่งอาจจะแทนที่ด้วยหมู่แอลคิลเพียงหมู่เดียว (CH₃C(=O)CH₂R) หรือสองหมู่ (CH₃C(=O)CH(R)²)

ก็ได้ ดังสมการทั่วไป 9.97 และตัวอย่างในสมการ 9.98

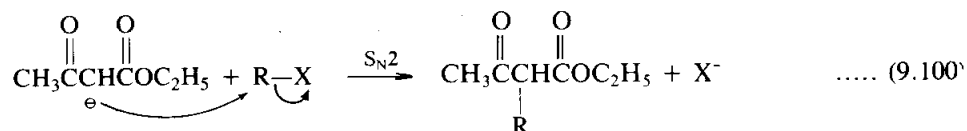


ขั้นตอนของปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของอะซีโตอะซีติกเอสเทอร์ก็เหมือนกับขั้นตอนของปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของแมลอนิกเอสเทอร์ ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนดังต่อไปนี้

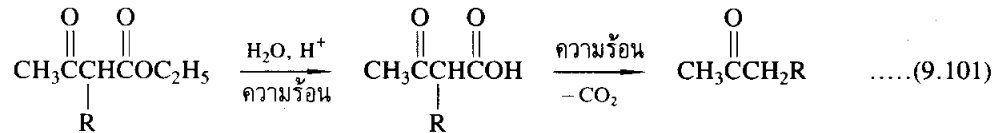
(1) การเตรียมอินอเลต



(2) ปฏิกิริยาแอลคิลเลชัน

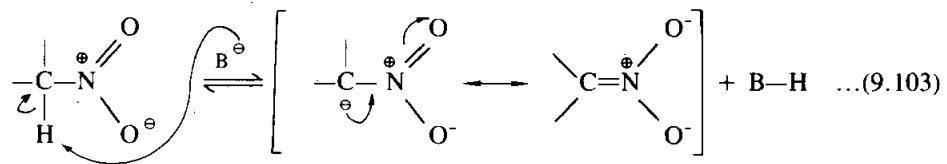
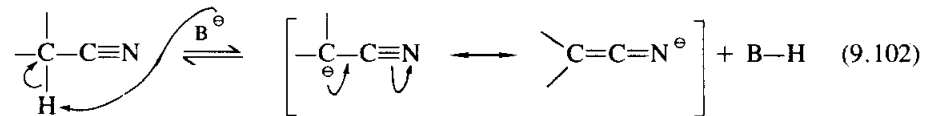


(3) ปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำและปฏิกิริยาการจัดคาร์บอนไดออกไซด์

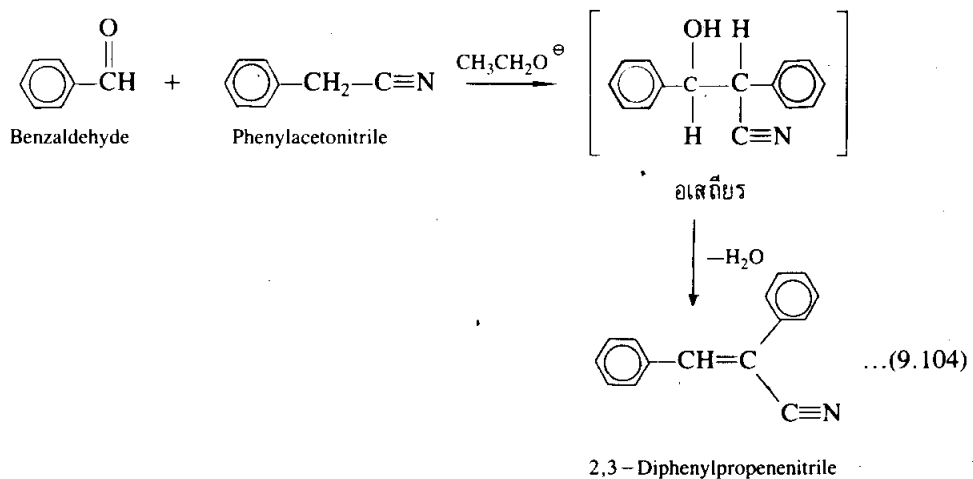


9.5 คาร์แบนไอออนอื่น ๆ

หมู่ไซแอนโน (cyano group, $-\text{C}\equiv\text{N}$) และหมู่ไนโตร (nitro group, $-\text{NO}_2$) สามารถดึงคู่อิเล็กตรอนทำให้แอลฟาไฮโดรเจนเป็นกรดได้ คาร์แบนไอออนที่เกิดขึ้นจะเกิดเรโซแนนซ์ได้ จึงมีเสถียรภาพดังสมการ 9.102 และ 9.103



ดังนั้นสารประกอบไนไตรล์และสารประกอบไนโตรจึงทำปฏิกิริยาการควบแน่นกับแอลดีไฮด์ (หรือบางทีกับคีโตน) ซึ่งไม่มีแอลฟาไฮโดรเจน (เช่น เบนแซลดีไฮด์) ได้ ดังตัวอย่างต่อไปนี้



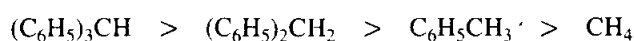
คำถามบทที่ 9

9.1 คาร์เบนไอออนที่มีโครงสร้างแบบใด (I หรือ II) ที่มีเสถียรภาพมากกว่า เพราะเหตุใด

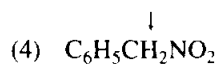
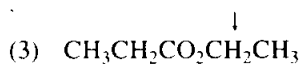
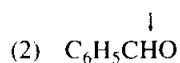
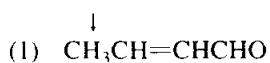


9.2 ทำไม 2,4-pentanedione จึงเป็นกรดเทียบเท่าฟีนอล และเป็นกรดแก่กว่าแอซิโตน ไฮโดรเจนอะตอมใดที่เป็นกรดแก่ที่สุด

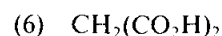
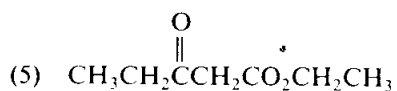
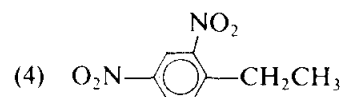
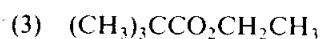
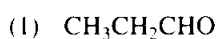
9.3 ทำไมสารประกอบต่อไปนี้จึงมีสภาพกรดที่แตกต่างกันเรียงตามลำดับ ดังนี้



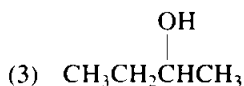
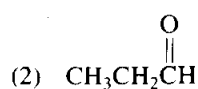
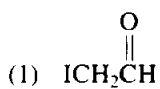
9.4 ไฮโดรเจนที่มีลูกศรชี้ตัวใดที่เป็นกรด



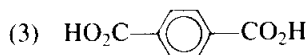
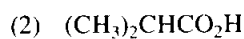
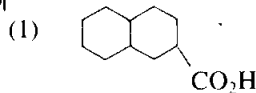
9.5 จงเขียนสมการเคมีแสดงปฏิกิริยาประเภทกรดกับเบสของสารประกอบต่อไปนี้ กับโซเดียมเอทอกไซด์ (เฉพาะปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้)



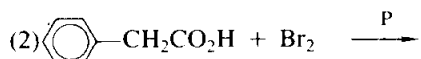
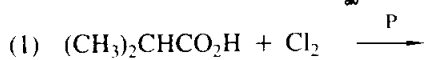
9.6 สารประกอบใดต่อไปนี้ที่เกิดปฏิกิริยาไอโอโดฟอร์มได้



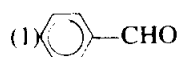
9.7 สารตั้งต้นเมทิลคีโตนควรมีสสูตรโครงสร้างอย่างไร จึงจะใช้เตรียมกรดคาร์บอกซิลิกต่อไปนี้ได้



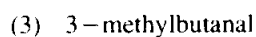
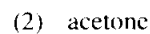
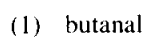
9.8 จงเขียนผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



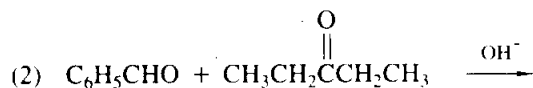
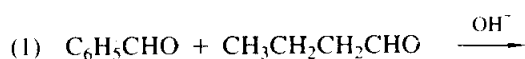
9.9 แอลดีไฮด์ใดต่อไปนี้ที่เกิดปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอลได้



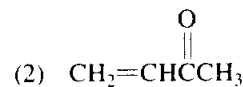
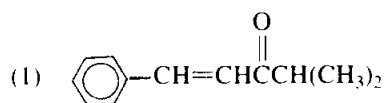
9.10 จงเขียนสูตรโครงสร้างของผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอลของสารประกอบต่อไปนี้



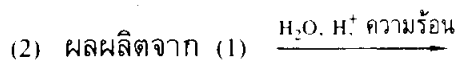
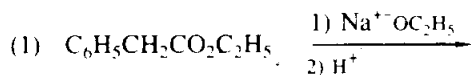
9.11 จงเขียนสูตรโครงสร้างของผลผลิตอินทรีย์ส่วนใหญ่จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



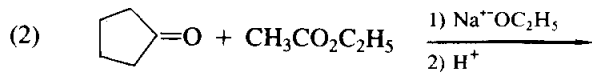
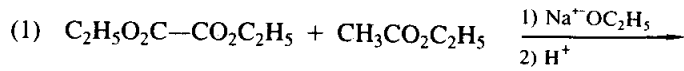
9.12 จงเตรียมคีโตนต่อไปนี้โดยปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบแอลดอล



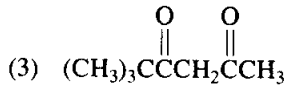
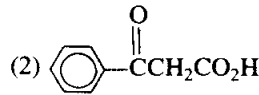
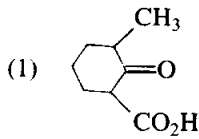
9.13 จงเติมสูตรโครงสร้างของผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาต่อไปนี้




9.14 จงเติมผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

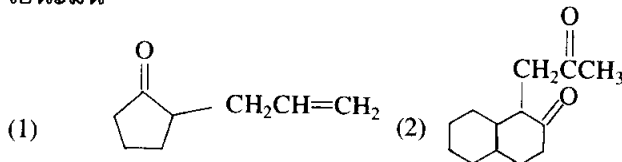


9.15 จงเขียนสมการเคมีแสดงการเตรียมสารประกอบต่อไปนี้

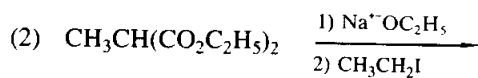
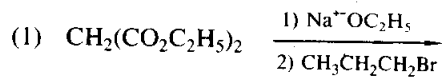


9.16 จงแสดงวิธีเตรียม *p*-chlorocinnamic acid ($\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CHCOOH}$) โดยปฏิกิริยาการควบแน่นแบบเพอร์คีน

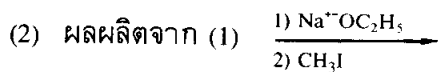
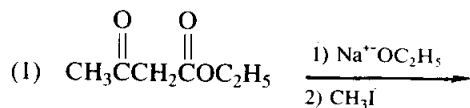
9.17 จงเตรียมคีโตนต่อไปนี้ จากเอะมีนซึ่งใช้ piperidine () เป็นอะมีนในการเตรียมเอะมีน

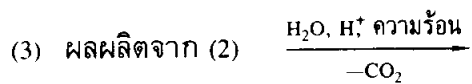


9.18 จงเขียนสูตรโครงสร้างของผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

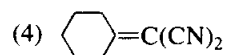
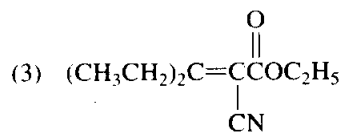
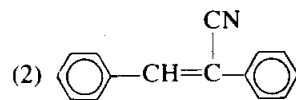
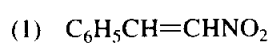


9.19 จงเขียนสูตรโครงสร้างของผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาต่อไปนี้





9.20 จงแสดงวิธีเตรียมสารประกอบต่อไปนี้



☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆