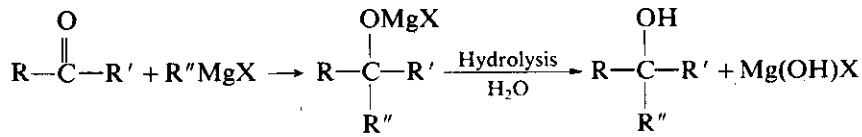
บทที่ 2
ปฏิกิริยากรีญาร์ (Grignard Reaction)

Grignard reaction เป็นปฏิกิริยา addition ของ **Grignard reagent (RMgX) เข้าที่** อัลดีไฮด์หรือคีโทน



Aldehyde or ketone — Grignard reagent — Magnesium alkoxide halide

Grignard Reagent, RMgX เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างอัลคิลแฮไลด์ หรือเอริล-แฮไลด์กับแมกนีเซียมในอีเธอร์ที่ปราศจากน้ำ

$$RX + Mg \xrightarrow{\text{dry ether}} RMgX$$

กลไกการเกิดรีเอเจนต์นี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจเกิดขึ้นโดยเป็นแรดิคัล 2 ขั้นตอนคือ

$$RX + Mg \longrightarrow R^{\cdot} + {}^{\cdot}MgX$$

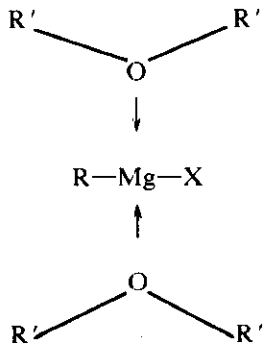
$$R^{\cdot} + {}^{\cdot}MgX \longrightarrow RMgX$$

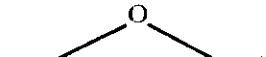
สำหรับโครงสร้างที่แท้จริงของ Grignard reagent นั้นยังไม่ทราบกันแน่นอน จากการศึกษาเชื่อว่าอยู่ในสมดุลระหว่าง alkylmagnesium halide กับ dialkylmagnesium

$$2RMgX \rightleftharpoons R_2Mg + MgX_2$$

อย่างไรก็ตามเพื่อความสะดวกเราใช้สูตร RMgX แทน Grignard reagent

Grignard reagent จะเกิดเป็น complex กับอีเธอร์ซึ่งใช้เป็นตัวทำละลาย การเกิด complex กับอีเธอร์นี้เป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดและเสถียรภาพของรีเอเจนต์ชนิดนี้





อีเธอร์ที่นิยมใช้คือ diethyl ether (Et_2O, จุดเดือด 34°C) และ tetrahydrofuran (THF, จุดเดือด 65°C) นอกจากนี้ยังอาจใช้อีเธอร์อื่น ๆ ที่มีจุดเดือดสูงขึ้นอีก เช่น di – *n* – butyl ether ($(n-Bu)_2O$, จุดเดือด 142°C)

ในการเตรียม Grignard reagent และการให้รีเอเจนต์นี้ทำปฏิกิริยากับสารอื่นนั้น **จะต้องทำในสภาวะที่ปราศจากน้ำ** เพราะน้ำจะขัดขวางไม่ให้เกิดเป็นรีเอเจนต์นี้ และยังทำลายรีเอเจนต์นี้ได้

$$RMgX + H_2O \rightarrow RH + Mg(OH)X$$

นอกจากรีเอเจนต์นี้ทำปฏิกิริยากับน้ำแล้ว ยังอาจเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงอื่น ๆ ได้อีก เช่น

ปฏิกิริยากับออกซิเจน

$$RMgX + O_2 \rightarrow ROOMgX \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{Hydroperoxide}}{ROOH} + Mg(OH)X$$

ปฏิกิริยากับคาร์บอนไดออกไซด์

$$RMgX + CO_2 \rightarrow RCOOMgX \xrightarrow{H_2O} RCOOH + Mg(OH)X$$

สำหรับปฏิกิริยาข้างต้นนี้ เป็นวิธีเตรียมกรดคาร์บอกซิลิกวิธีหนึ่ง

ปฏิกิริยา coupling

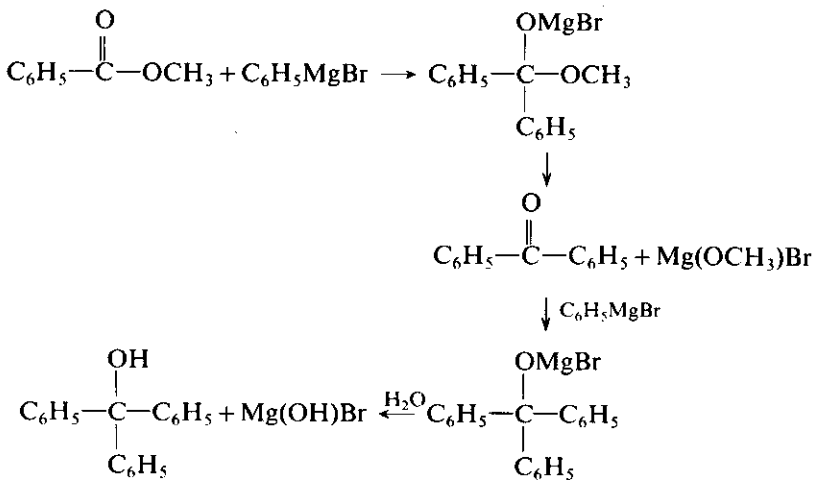
เมื่อมีแสงหรือมีความร้อน Grignard reagent อาจเกิดจาก coupling กับอัลคิลแฮไลด์ที่มีอยู่ในส่วนผสมของปฏิกิริยาได้

$$RMgX + RX \rightarrow R{-}R + MgX_2$$

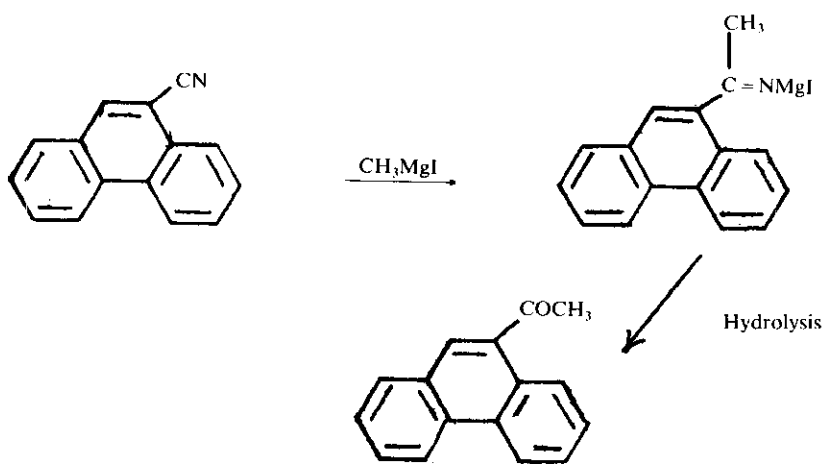
เนื่องจากอากาศมีออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์อยู่จึงอาจทำให้ปริมาณของ Grignard reagent ลดลงได้ แต่โดยทั่วไปแล้ว ปัญหาดังกล่าวนี้จะเกิดขึ้นน้อย เพราะไอของอีเธอร์จะไล่อากาศออกไปจากผิวของส่วนผสมของปฏิกิริยา และไอของอีเธอร์ยังคลุมบริเวณเหนือส่วนผสมของปฏิกิริยา ไม่ให้อากาศเข้าทำปฏิกิริยากับรีเอเจนต์ได้

ถึงแม้ว่าในระยะเริ่มแรกนั้น Grignard reaction เป็นปฏิกิริยาของ Grignard reagent กับอัลดีไฮด์และคีโทนก็ตาม แต่ต่อมาปฏิกิริยานี้สามารถเกิดได้ระหว่าง Grignard reagent กับสารประกอบประเภทต่าง ๆ อีกหลายประเภทเช่น

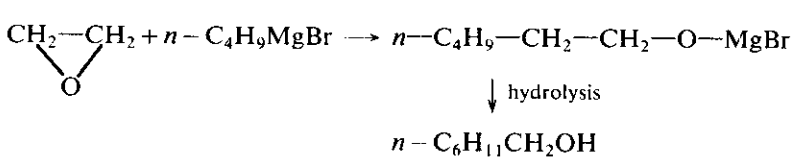
ปฏิกิริยากับเอสเทอร์



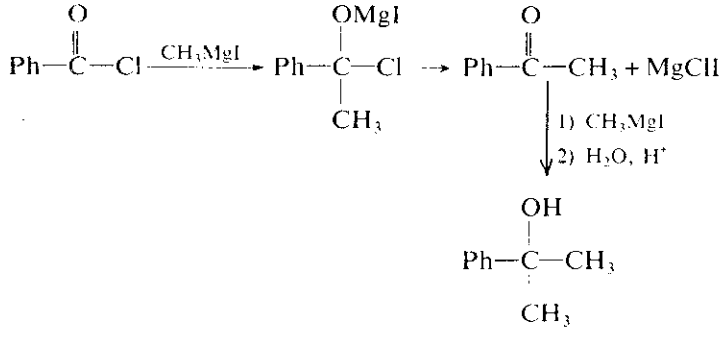
ปฏิกิริยากับไนไทรล์



ปฏิกิริยากับอีพอกไซด์ (epoxide)

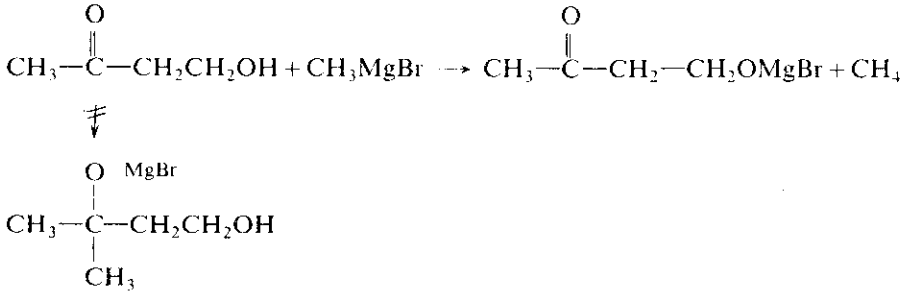


ปฏิกิริยากับแอซิดคลอไรด์ (acid chloride)



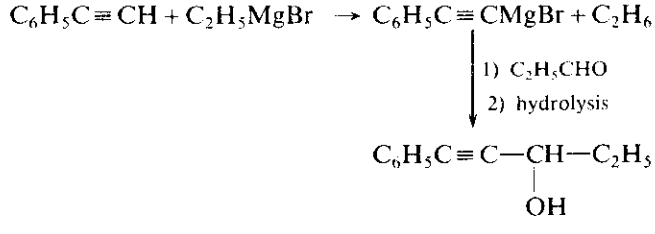
ข้อจำกัดของการใช้ Grignard reagent เป็นเบสที่แรง ฉะนั้นจึงทำปฏิกิริยากับไฮโดรเจนที่มีความเป็นกรด (acidic hydrogen) ได้ เช่น ไฮโดรเจนในหมู่ OH, NH, SH, COOH, SO_3H เป็นต้น

ตัวอย่าง



แม้แต่ไฮโดรเจนของพวกอะเซทิลีนยังมีความเป็นกรดพอที่จะทำปฏิกิริยากับ Grignard reagent ได้ จึงอาจใช้ความจริงข้อนี้เป็นประโยชน์ในการสังเคราะห์ต่อไป

ตัวอย่าง

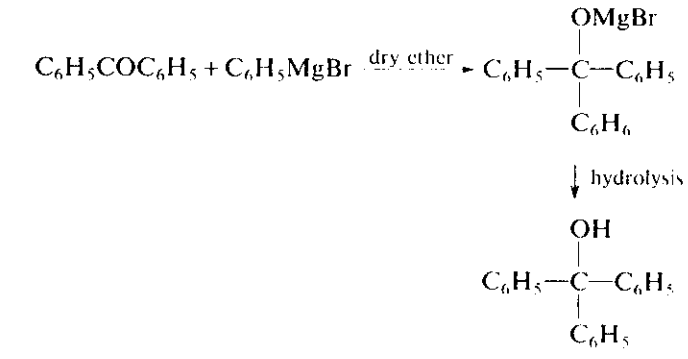


ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องในการทดลอง

1. การเตรียม Phenylmagnesium bromide

$$C_6H_5Br + Mg \xrightarrow{\text{dry ether}} C_6H_5MgBr$$

2. การเตรียม Triphenylmethanol



3. ปฏิกิริยาข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

$$C_6H_5MgBr + C_6H_5Br \xrightarrow{\Delta \text{ or } hv} C_6H_5—C_6H_5 + MgBr_2$$

การทดลอง

ข้อควรระวังในการทดลอง

1. การทดลองนี้ต้องใช้ไดเอธิลอีเธอร์ในปริมาณมาก เนื่องจากตัวทำละลายนี้ไวไฟมาก จึงต้องให้แน่ใจว่าไม่มีเปลวไฟอยู่ในบริเวณใกล้เคียงในขณะที่ใช้อีเธอร์

2. เครื่องแก้วทุกชิ้นที่ใช้ในปฏิกิริยานี้ต้องแห้งสนิท มิเช่นนั้นปฏิกิริยานี้อาจไม่เกิดขึ้น

วิธีทำการทดลอง

การเตรียม Phenylmagnesium bromide

เตรียมจัดอุปกรณ์ซึ่งประกอบด้วยขวดก้นกลมชนิดสามคอ ขนาด 250 มล. คอนเดนเซอร์รีฟลักซ์และกรวยหยดสาร ใช้หลอดกันความชื้น (drying tube) ปิดด้านบนของคอนเดนเซอร์และกรวยหยดสาร

ถ้าไม่มีขวดก้นกลมชนิดสามคอ ให้ใช้ขวดก้นกลมธรรมดาขนาดเดียวกัน และใช้ Claisen head ต่อเข้ากับขวดก้นกลมนี้ แล้วจึงต่อด้วยคอนเดนเซอร์ทางด้านข้าง และกรวยหยดสารทางด้านตรงแนวดิ่ง

เติมแมกนีเซียมขี้กบ (magnesium turnings) ลงไปในขวดก้นกลม 1.7 กรัม และเติมอีเธอร์ที่ปราศจากน้ำลงไป 10 มล. บรรจุสารละลายของโบรโมเบนซีน (bromobenzene) ซึ่งมีโบรโมเบนซีน 10 มล. (ความหนาแน่น 1.49 กรัม/มล.) ในอีเธอร์ที่ปราศจากน้ำ 50 มล. ลงในกรวยหยดสาร ไขสารละลายโบรโมเบนซีนลงมา 5 มล. ให้สังเกตว่าปฏิกิริยาเกิดขึ้นหรือไม่ ถ้าเกิดปฏิกิริยาจะสังเกตเห็นว่าสารละลายจะเริ่มขุ่นและมีสีเทาปนน้ำตาล ถ้ายังไม่เกิดปฏิกิริยาก็ให้ความร้อนแก่ส่วนผสมโดยตั้งไว้บน steam bath เป็นเวลา 2–3 นาที โดยไม่ต้องให้น้ำเดือด ขอให้ระลึกไว้เสมอว่า ถ้ามีไอน้ำเข้าไปในส่วนผสม ปฏิกิริยาจะไม่เกิดขึ้นหรือเกิดยากมาก ถ้าปฏิกิริยายังไม่เกิดภายใน 2–3 นาที ให้เติมผลึกไอโอดีนขนาดเล็ก ๆ ลงไป 1 ชิ้น เมื่อปฏิกิริยาเริ่มเกิดแล้วหยดสารละลายโบรโมเบนซีนลงไป 1–3 หยดต่อวินาที ให้ขั้นตอนนี้ปรกติแล้วไม่ต้องให้ความร้อนแก่ส่วนผสมของปฏิกิริยา เพราะปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นปฏิกิริยาชนิดคายความร้อน และความร้อนที่เกิดขึ้นมีมากพอที่จะทำให้อีเธอร์เดือดจนสังเกตได้ ถ้าปฏิกิริยาเกิดรุนแรง กล่าวคืออีเธอร์เดือดแรงมากจนคอนเดนเซอร์ไม่สามารถทำให้กลั่นตัวลงมาได้ทัน ให้นำขวดก้นกลมแช่ลงในอ่างน้ำแข็ง เมื่อเติมสารละลายโบรโมเบนซีนไปหมดแล้ว ให้รีฟลักซ์ส่วนผสมของปฏิกิริยาอย่างน้อยเป็นเวลา 15 นาที โดยใช้ steam bath

การเตรียม Triphenylmethanol

ในขณะที่กำลังรีฟลักซ์เฟนิลแมกนีเซียมโบรไมด์ (phenylmagnesium bromide) ให้เตรียมสารละลายเบนโซฟีโนน (benzophenone) 12.1 กรัม ในอีเธอร์ที่ปราศจากน้ำ 35 มล. แล้วนำไปใส่ไว้ในกรวยหยดสาร เมื่อรีฟลักซ์ส่วนผสมของปฏิกิริยาข้างต้นเป็นเวลา 15 นาที แล้ว ให้รีบไขสารละลายเบนโซฟีโนนลงไปอย่างรวดเร็ว ถ้าปฏิกิริยามีความร้อนเกิดขึ้นมากจนอีเธอร์ซึ่งกลายเป็นไอแล้วกลั่นตัวลงมาไม่ทัน ให้แช่ขวดก้นกลมในอ่างน้ำแข็ง ขณะที่เติมสารละลายลงไปให้เขย่าขวดก้นกลม เพื่อให้สารต่าง ๆ ผสมเข้ากันดี ทำสารละลายให้เย็นลงถึงอุณหภูมิห้อง เติม HCl เข้มข้น 6 โมลาร์ลงไปอย่างระมัดระวัง โดยค่อย ๆ เติมทีละหยดในช่วงแรก ๆ จนสารละลายมีฤทธิ์เป็นกรดต่อกระดาษลิตมัส โดยใช้แท่งแก้วคน นำสารละลายจากชั้นล่างขึ้นมาทดสอบกับกระดาษลิตมัส เพราะในสารละลายที่ไม่ใช่น้ำ ลิตมัสอาจไม่เปลี่ยนสี ถ้าอีเธอร์มีเหลืออยู่น้อยให้เติมลงไปอีก (การใช้อีเธอร์ตั้งแต่ขั้นตอนนี้เป็นต้นไป ให้ใช้อีเธอร์ชนิดธรรมดาไม่จำเป็นต้องใช้อีเธอร์ชนิดปราศจากน้ำ) เขย่าส่วนผสมในกรวยแยก (separatory funnel) แล้วปล่อยให้เกิดการแยกชั้นกัน เก็บชั้นอีเธอร์ไว้ นำชั้นน้ำมาเขย่าด้วยอีเธอร์อีกประมาณ 25 มล. แยกเอาชั้นอีเธอร์มารวมกับที่เก็บไว้ แล้วนำมาล้างด้วยน้ำ 25

มล. ไขแยกชั้นอีเธอร์มาทำให้แห้งด้วย Na_2SO_4 ที่ปราศจากน้ำ กรองโซเดียมซัลเฟตออก นำสารละลายที่กรองได้ไประเหยเอาอีเธอร์ออกในตู้ควัน จะได้สารมีลักษณะเป็นน้ำมันสีน้ำตาล ซึ่งมี triphenylmethanol อยู่ และมีสารผลิตภัณฑ์ข้างเคียง (by product) เป็น biphenyl สารผลิตภัณฑ์ข้างเคียงดังกล่าวนี้อาจกำจัดออกไปโดยเติมเฮกเซนลงไปประมาณ 75 มล. biphenyl จะละลายในตัวทำละลายนี้ แต่สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการไม่ละลาย กรองเอาผลึกของ triphenylmethanol โดยใช้ Buchner funnel แล้วล้างผลึกด้วยเฮกเซนประมาณ 10 มล. เมื่อผลึกแห้งแล้ว นำไปชั่งเพื่อหาปริมาณของผลผลิต แบ่งมา 0.5 กรัม ตกผลึกในเฮกเซน (จะต้องใช้ตัวทำละลายเป็นปริมาณมากพอควร) อีกวิธีหนึ่งคือตกผลึกในเบนซีนโดยใช้ตัวทำละลายในปริมาณที่น้อยที่สุดและให้ทำในตู้ควัน กรองผลึก ทำให้แห้ง หาจุดหลอมเหลวของสารที่ตกผลึกใหม่นี้ (ค่าจุดหลอมเหลวที่มีผู้รายงานไว้คือ 164°C) หาปริมาณของผลผลิตเป็นเปอร์เซนต์

คำถามท้ายบท

1. ในการเตรียมสารจาก Grignard reaction เหตุใดจึงต้องระมัดระวังไม่ให้มีความชื้นเข้าไปในส่วนผสมของปฏิกิริยา
2. อากาศมีส่วนทำให้ผลผลิตของ Grignard reaction ลดต่ำลงได้หรือไม่ เพราะเหตุใด
3. สารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง *p* – hydroxyacetophenone กับ Grignard reagent คือสารใด

เอกสารอ้างอิง

1. J. March, "Advanced Organic Chemistry : Reactions, Machanisms, and Structure", 3rd ed., New York : John Wiley & Sons, 1985.
2. T.W.G. Solomons, "Organic Chemistry", Revised printing, New York : John Wiley & Sons, 1978.