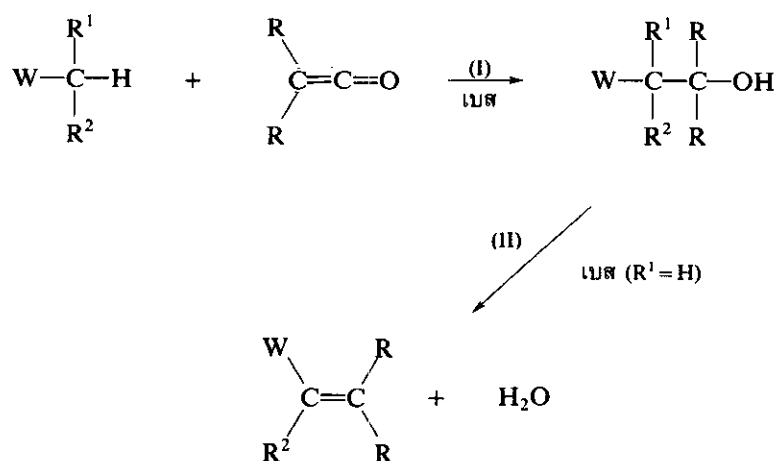


## บทที่ 5

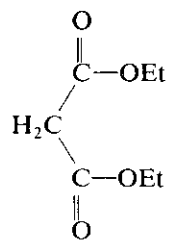
### การสังเคราะห์สาร Coumarin-3-carboxylic acid

ปฏิกิริยาที่เกิดจากการรวมตัวของสองโมเลกุลหรือมากกว่าให้เป็นสารผลิตภัณฑ์ใหม่ โดยที่ระหว่างเกิดปฏิกิริยาเกิดการสูญเสียโมเลกุลเล็ก ๆ เช่น น้ำไปนั้นเราเรียกว่าปฏิกิริยาควบแน่น (condensation reaction) ส่วนมากพวกหมู่คาร์บอนิลจะเกิดปฏิกิริยาควบแน่นได้โดยผ่านกลไกสองขั้นตอน คือ เกิดปฏิกิริยาเพิ่มเข้า (addition reaction) ก่อนแล้วตามด้วยปฏิกิริยาขจัดออก (elimination reaction) โดยทั่วไปมักทำปฏิกิริยาในเบสและวิธีนี้เป็นที่นิยมใช้กันมาก เนื่องจากสามารถสร้างโมเลกุลซับซ้อนจากสารตั้งต้นที่ง่าย ๆ ได้

ตัวอย่างของปฏิกิริยาควบแน่นของหมู่คาร์บอนิล

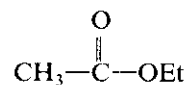


ปฏิกิริยาในขั้นตอนที่ (I) เป็นช่วงการเกิดปฏิกิริยาเพิ่มเข้า ในช่วงนี้เราจำเป็นต้องมีสารตั้งต้นตัวหนึ่งที่มีหมู่คาร์บอนิลอยู่ ส่วนสารตั้งต้นอีกตัวหนึ่งต้องมีไฮโดรเจนที่ว่องไวต่อปฏิกิริยาหรือแอคทีฟไฮโดรเจน (active hydrogen) อยู่ด้วย หมู่เกาะ W ควรจะเป็นหมู่เกาะที่ทำให้ไฮโดรเจนข้างเคียงนั้นเป็นกรดขึ้นคือมีความเป็นแอคทีฟไฮโดรเจนมากขึ้น หมู่เกาะพวกนี้จึงได้แก่ พวกหมู่เกาะที่เป็นหมู่ที่ดึงอิเล็กตรอนเข้าหาตัวเอง (withdrawing group) เช่น หมู่คาร์บอนิล หมู่ไซยาโน (cyano group) หมู่ไนโตร ฯลฯ ในกรณีที่มีหมู่เกาะชนิดนี้เกาะอยู่สองหมู่ (R<sup>1</sup> หรือ R<sup>2</sup> ก็เป็นหมู่ W ด้วย) ไฮโดรเจนในตำแหน่งแอลฟากับหมู่เกาะก็จะยิ่งเป็นกรดมากขึ้น ตัวอย่างเช่น diethyl malonate เป็นกรดมากกว่า ethyl acetate ถึง 10<sup>12</sup> เท่า



Diethyl malonate

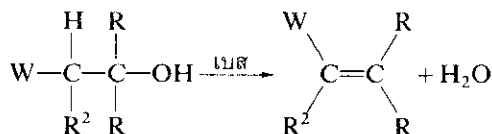
$\text{pK}_a$  13



Ethyl acetate

$\text{pK}_a = 25$

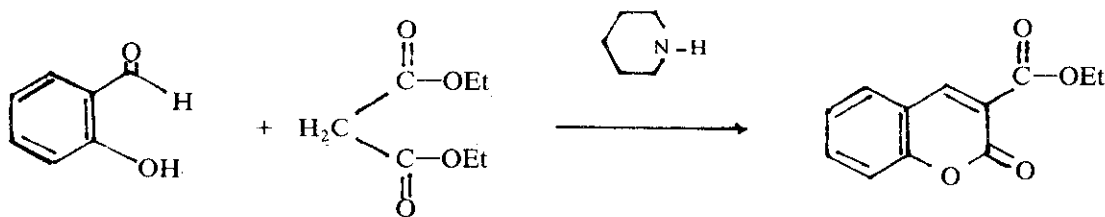
ปฏิกิริยาในขั้นตอนที่ (II) เป็นปฏิกิริยาขจัดออก ซึ่งจะเกิดขึ้นต่อเมื่อสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ในช่วงขั้นตอนที่ (I) มีแอลฟาไฮโดรเจนเหลืออยู่ ( $\text{R}'$  หรือ  $\text{R}^2 = \text{H}$ ) ในขั้นตอนนี้เบสจะไปช่วยทำให้เกิดปฏิกิริยาขจัดออกให้ได้เป็นโอเลฟินกับน้ำ



ปฏิกิริยาในช่วงนี้จะเกิดได้ดี เมื่อพันธะคู่ที่เกิดขึ้นคอนจูเกตกับพันธะสองในหมู่เกาะที่อยู่ข้างเคียง เช่นเมื่อ  $\text{R} =$  หมู่ฟีนิล (phenyl group)

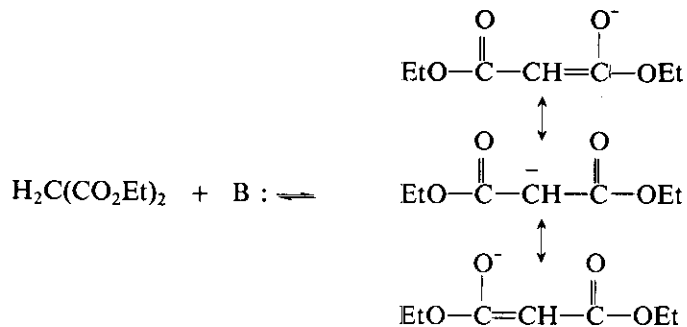
การเลือกเบสที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาพวกนี้สำคัญมากเนื่องจากต้องคำนึงถึงว่าจะเป็นเบสที่อ่อนหรือแก่พอที่จะดึงแอกทีฟไฮโดรเจนออกได้หรือไม่ แต่ก็ไม่ควรจะแก่เกินไปดึงเอาไฮโดรเจนในตำแหน่งแอลฟากับหมู่คาร์บอนิลในสารตั้งต้นอีกตัวออกมาด้วย

ในการทดลองขั้นแรกนี้เราจะเตรียม 3-carbethoxycoumarin จากปฏิกิริยาควมแน่นของ diethyl malonate กับ salicylaldehyde โดยมี piperidine เป็นเบสเสียก่อน

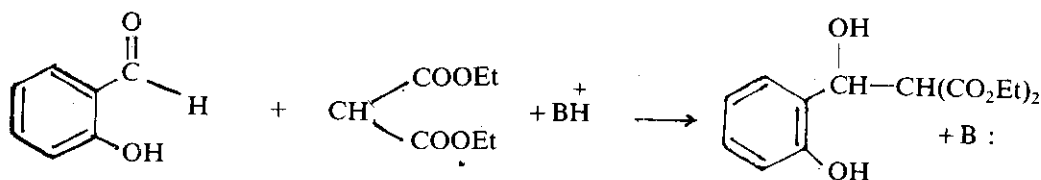


3-carbethoxycoumarin

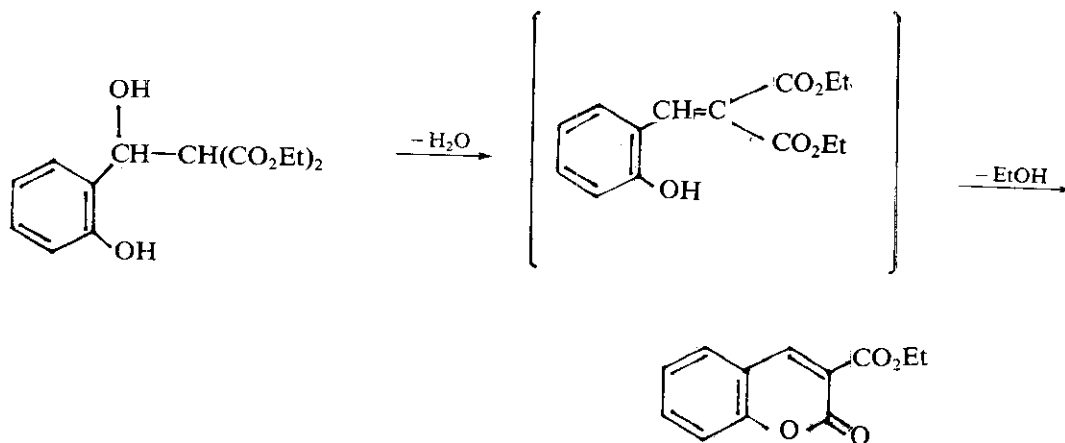
ขั้นตอนแรกของปฏิกิริยา piperidine จะดึงแอกทีฟไฮโดรเจนของ diethyl malonate ออกทำให้เกิดเป็น diethyl malonate anion เสียก่อน แอนไอออนที่เกิดขึ้นค่อนข้างเสถียรเนื่องจากประจุลบสามารถเคลื่อนที่ไปอยู่ที่หมู่คาร์บอนิลข้างเคียงได้



หลังจากนั้น diethyl malonate anion จะเข้าทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลของ salicylaldehyde

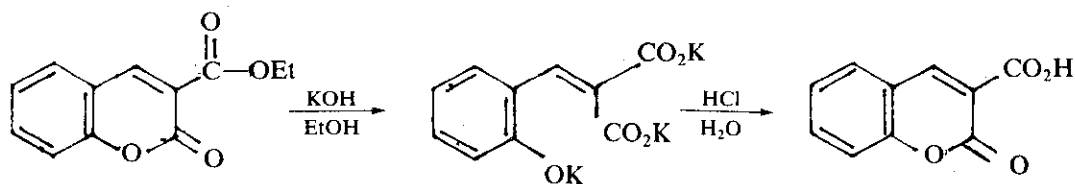


สารมัธยันตร์ที่เกิดขึ้นจะเกิดปฏิกิริยาขจัดออกสูญเสียน้ำออกไป แล้วสร้างวงแหวนขึ้นมาโดยปฏิกิริยาเปลี่ยนหมู่เอสเทอร์ (transesterification) ทำให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ตามต้องการ



3-Carbethoxycoumarin

นำ 3-carbethoxycoumarin มาไฮโดรไลส์โดยวิธีรีฟลักซ์ (reflux) ในสารละลายของโพแทสเซียมไฮดรอกไซด์กับเอทานอลด้วยวิธีนี้ทั้งเอซิลเอสเทอร์ (ethyl ester) และเอสเทอร์ที่เป็นวงจะแตกออกให้เป็นเกลือของโพแทสเซียม



หลังจากทำให้เป็นกรดด้วยกรดเกลือแล้วจะเกิดการสร้างวงขึ้นมาใหม่ให้เราได้ coumarin-3-carboxylic acid ตามต้องการ

สารประกอบที่มี coumarin มีอยู่มากมายในธรรมชาติเช่นมีในน้ำมันหอมระเหย (essential oil) พวก lavender oil และ vanilla

### การทดลอง

#### วิธีเตรียม 3-Carboxycoumarin

ใส่ salicylaldehyde 5.0 กรัม (0.04 โมล), diethyl malonate 7.2 กรัม (0.045 โมล), แอลกอฮอล์สัมบูรณ์ 25 มล. piperidine 0.5 มล. glacial acetic acid 0.02 มล. (หรือหนึ่งหยด), และชิ้นกันเดือดพลุ่ง 3-4 เม็ดลงไปในช่วงก้นกลมที่แห้งมาก ๆ ขนาด 50 มล. ต้อ คอนเดนเซอร์เข้ากับช่วงก้นกลม โดยมีหลอดดูดความชื้นที่มี CaCl<sub>2</sub> บรรจุอยู่เป็นตัวป้องกันไม่ให้ความชื้นเข้าไปในช่วงต้ออยู่บนคอนเดนเซอร์

ต้มกลั่นสารละลายบน steam bath เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นจึงเทสารละลายทั้งหมดลงใน Erlenmeyer flask ขนาด 250 มล. เติมน้ำเย็น 35 มล. และแช่สารละลายในน้ำแข็งจนกระทั่งมีผลึกตกลงมา เมื่อผลึกตกจนหมดแล้วกรองเอาผลึกออกแล้วล้างเอาผลึกออกด้วย 50% เอทานอล-น้ำ 3 มล. 3 ครั้ง เมื่อผลึกแห้งซึ่งน้ำหนัก คำนวณผลได้เป็นร้อยละหาจุดหลอมเหลว และเก็บตัวอย่างผลึกจำนวนเล็กน้อย 100 มิลลิกรัม ส่งพร้อมรายงาน ผลึกที่เหลือจะบริสุทธิ์พอที่จะใช้ในการทดลองต่อไป

#### วิธีเตรียม Coumarin-3-carboxylic acid

ใส่ 3-Carboxycoumarin 4 กรัม (0.018 โมล) เอทานอล 20 มล. น้ำ 10 มล. และ KOH 4 กรัม ลงใน Erlenmeyer flask ขนาด 125 มล. เติมชิ้นกันเดือดพลุ่งลงไปและนำไปอุ่นบน steam bath จนแอสเทอร์ละลายหมด จากนั้นให้อุ่นต่อไปเป็นเวลา 15 นาทีโดยต้มอย่างเบา ๆ

เตรียมสารละลายเจือจางของกรดเกลือโดยเทกรดเกลือที่เข้มข้น 10 มล. ลงไปในน้ำ 50 มล. อย่างช้า ๆ พร้อมกับคนให้ทั่ว เติสารละลายอุ่น ๆ (ไม่ร้อนมาก) ของสารละลายข้างบนที่ถูกไฮโดรไลส์แล้วลงไปในสารละลายเจือจางของกรดเกลือที่เตรียมนี้อย่างช้า ๆ พร้อมคนด้วย แซ่สารละลายที่ได้ให้เย็นในอ่างน้ำแข็งก็จะได้ผลึกออกมา กรองผลึกที่ได้ด้วย Buchner funnel ล้างผลึกด้วยน้ำเย็นจัด 15 มล. ตากให้แห้งซึ่งน้ำหนัก หาจุดหลอมเหลวและคำนวณหาผลผลิตที่ได้เป็นร้อยละ

### คำถามท้ายบท

1. เหตุใดในการเตรียม 3-carbethoxycoumarin เราจึงต้องใช้แอลกอฮอล์สัมบูรณ์ และไม่สามารถใช้ 95% เอทานอล เป็นตัวทำละลายได้
2. ถ้าเรานำสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ในขั้นตอนแรก (3-carbethoxycoumarin) กับสารผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ได้ (coumarin-3-carboxylic acid) มาเข้าเครื่องอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี ท่านคิดว่า จะเห็นความแตกต่างบริเวณใด

### เอกสารอ้างอิง

M.P. Doyl and W. B. Mungall : “Experimental Organic Chemistry”, New York : John Wiley & Sons, 1980, 324.