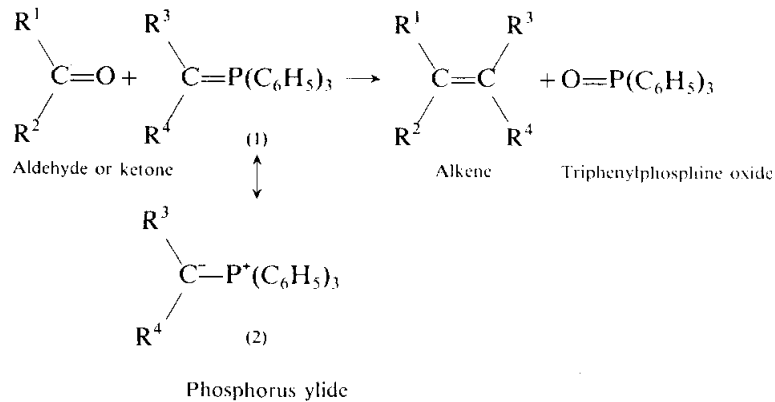


บทที่ 1

ปฏิกิริยาวิตทิก (Wittig Reaction)

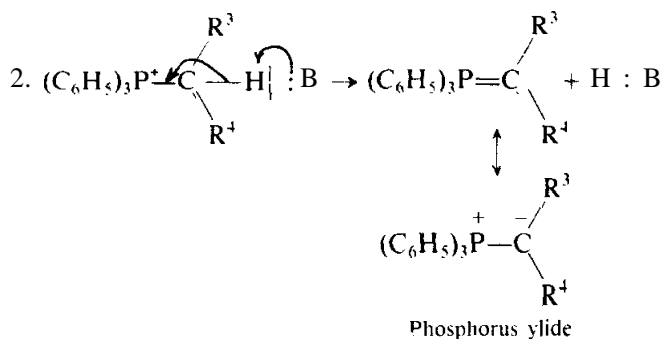
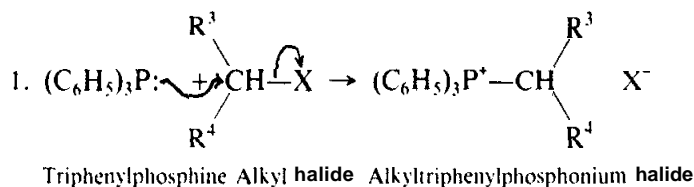
อัลดีไฮด์และคีโตนทำปฏิกิริยากับ phosphorus ylides (หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า phosphoranes) จะได้อัลคีน และ triphenylphosphine oxide ดังสมการ



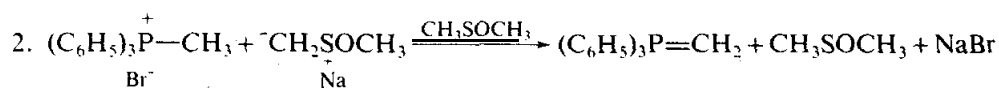
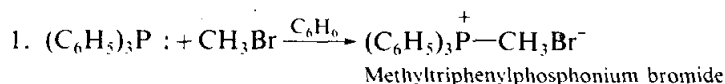
ปฏิกิริยานี้เรียกว่า Wittig reaction โดย Georg Wittig นักเคมีชาวเยอรมัน เป็นผู้ค้นพบเมื่อปี ค.ศ. 1954 และทำให้เขาได้รับรางวัลโนเบลในสาขาเคมีในเวลาต่อมา ปฏิกิริยานี้มีประโยชน์มากในการสังเคราะห์พวกอัลคีน และเป็นปฏิกิริยาที่มีข้อได้เปรียบมากกว่าปฏิกิริยาอื่น ๆ ที่ใช้ในการสังเคราะห์อัลคีน โดยเฉพาะในแง่ที่ว่าเราจะทราบตำแหน่งของพันธะคู่ในสารผลิตภัณฑ์อัลคีนได้อย่างแน่นอนปราศจากข้อสงสัย

phosphorus ylides ซึ่งเป็น hybrids ของสอง resonance structure เตรียมได้โดยนำ phosphonium salt มาทำปฏิกิริยากับเบส สำหรับ phosphonium salt นั้น เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง triphenylphosphine กับอัลคิลแฮไลด์

ปฏิกิริยาทั่วไป



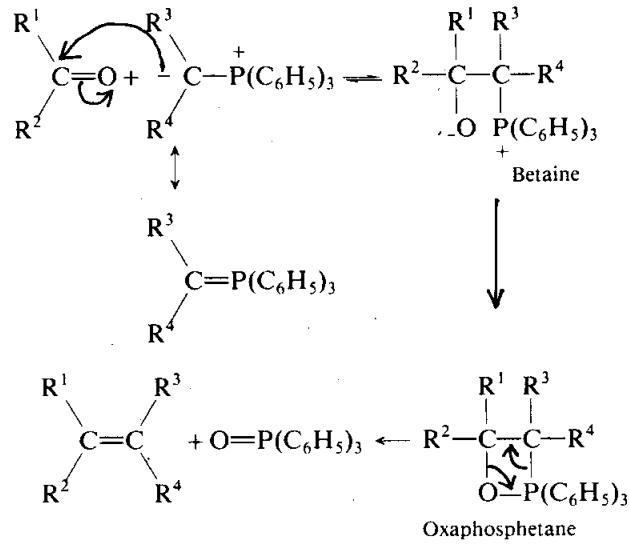
ตัวอย่าง



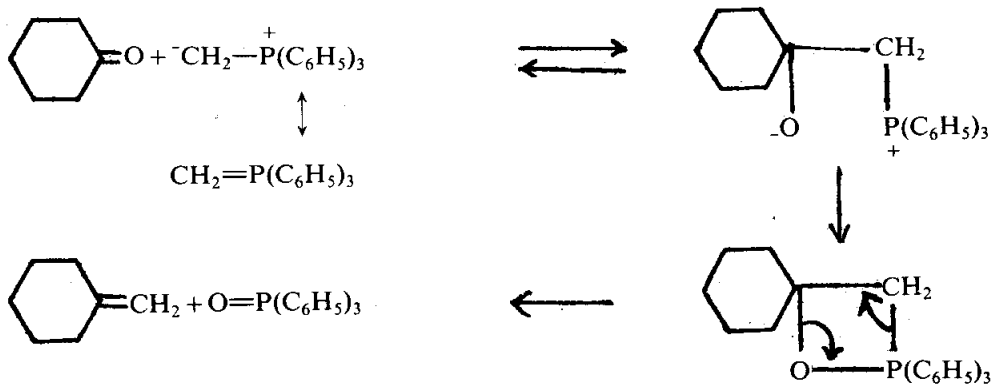
ปฏิกิริยาขั้นที่ 1 เป็นปฏิกิริยา nucleophilic substitution โดย triphenylphosphine ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ และเข้าแทนที่ halide ion ในอัลคิลเฮไลด์ได้ alkyltriphenylphosphonium salt ส่วนปฏิกิริยาขั้นที่ 2 เป็นปฏิกิริยากรด-ด่าง โดยทั่วไปแล้วเบสที่ใช้จะเป็นเบสที่แรง (strong base) เช่น butyllithium, sodium amide, sodium hydride หรือ sodium alkoxide ในกรณี que phosphonium salt มีความเป็นกรดมากพอควร (คือโปรตอนถูกดึงออกได้ง่าย) ก็อาจใช้เบสที่มีความแรงน้อยลงมาได้ เช่น $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+]_2\text{CH}_2$ สามารถใช้โซเดียมคาร์บอเนตเป็นเบสได้

จาก canonical forms ทั้งสองของ phosphorus ylide จะเห็นว่าแบบที่ (2) นั้นทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เช่นเดียวกับคาร์เบนไอออน โดยเข้าที่คาร์บอนของหมู่คาร์บอนิล ทำให้ได้ สารมัธยันตร์ (intermediate) ที่เรียกว่า บีเทน (betaine) จากนั้นสารมัธยันตร์จะเกิดการสูญเสีย triphenylphosphine oxide ทำให้ได้อัลดีน การกำจัด triphenylphosphine oxide จากบีเทน อาจเกิดขึ้น 2 ขั้นตอน คือ จากบีเทนไปเป็น oxaphosphetane แล้วจึงเกิดการกำจัดดังกล่าว หรือไม่ก็ทั้ง 2 ขั้นนี้เกิดขึ้นพร้อม ๆ กัน

กลไกของปฏิกิริยา

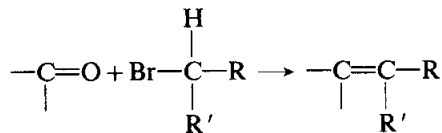


ตัวอย่าง



Methylenecyclohexane

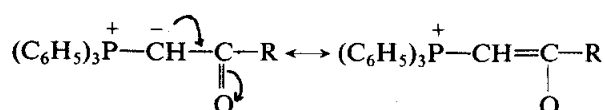
จะเห็นได้ว่า Wittig reaction ทำให้เราได้แอลคีนจากอัลดีไฮด์ หรือคีโตนและอัลคิล-แฮไลด์ซึ่งคาร์บอนที่มีแฮโลเจนเกาะอยู่จะต้องมีไฮโดรเจนอยู่อย่างน้อย 1 อะตอม



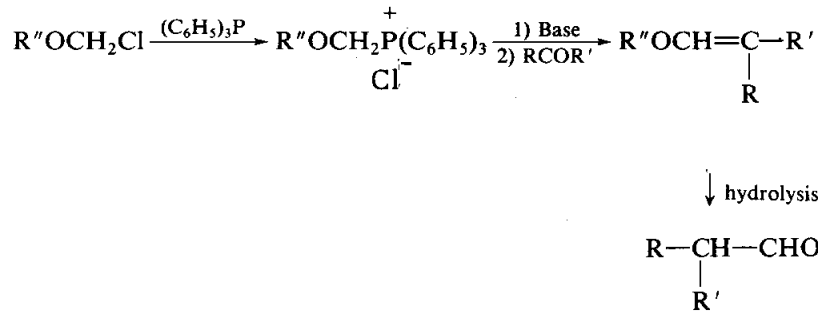
เมื่อเปรียบเทียบปฏิกิริยานี้กับ Reformatsky reaction จะเห็นว่ามีความคล้ายคลึงกัน แต่ Wittig reaction มีข้อได้เปรียบคือ ไม่ต้องมีเอสเทอร์หรือหมู่อื่นอยู่ที่ตำแหน่งแอลฟาต่อแอลโดเจน ข้อได้เปรียบที่สำคัญของ Wittig reaction ก็คือพันธะคู่ที่เกิดขึ้นใหม่นั้น เราจะบอกตำแหน่งได้อย่างแน่นอน ข้อนี้จะต่างไปจาก Reformatsky reaction และปฏิกิริยา condensation ที่ใช้เบสเป็นคะตะลิสต์ (base-catalyzed condensations) ซึ่งพันธะคู่อาจเกิดการเคลื่อนย้ายไปอยู่ที่ตำแหน่งอื่น

อัลดีไฮด์หรือคีโตนอาจเป็นอะลิฟาติก อะลิไซคลิกหรืออะโรแมติก ก็ได้ อาจจะมีพันธะคู่หรือพันธะสามอยู่ในโมเลกุลก็ได้ หรือมีหมู่ฟังก์ชันอื่น ๆ อยู่ด้วย เช่น OH, OR, NR₂, หมู่ aromatic nitro, aromatic halo, acetal หรือแม้แต่หมู่เอสเทอร์ ถึงแม้ว่า phosphorus ylide สามารถทำปฏิกิริยากับเอสเทอร์ได้ แต่ปฏิกิริยาก็เกิดช้ามากจนไม่มีผลต่อปฏิกิริยาพันธะคู่หรือพันธะสามที่คอนจูเกต กับหมู่คาร์บอนิลจะไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยาเป็นอย่างอื่น โดยปฏิกิริยาจะเกิดที่คาร์บอนของหมู่ C=O

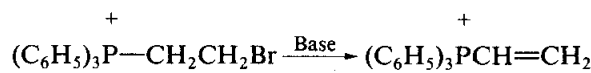
phosphorus ylide อาจมีพันธะคู่หรือพันธะสาม และยังมีหมู่ฟังก์ชันอื่นบางหมู่ได้อีก ylide ที่ง่าย ๆ (คือกรณีที่ R³ และ R⁴ เป็นไฮโดรเจนหรืออัลคิล) จะมีความว่องไวต่อปฏิกิริยามาก สามารถทำปฏิกิริยากับออกซิเจน น้ำ hydrohalic acids และแอลกอฮอล์ เช่นเดียวกับที่จะทำปฏิกิริยากับสารประกอบคาร์บอนิลและเอสเทอร์ ฉะนั้นการทำปฏิกิริยาต้องระมัดระวังไม่ให้มีสารอื่นดังกล่าวยู่ด้วย ถ้ามีหมู่ที่ดึงอิเล็กตรอน เช่น หมู่ COR, CN, COOR, CHO อยู่ที่ตำแหน่งแอลฟา จะทำให้ ylide นั้นเสถียรมากขึ้น โดยการเรโซแนนซ์ ทำให้ความว่องไวต่อปฏิกิริยาลดน้อยลง เช่น



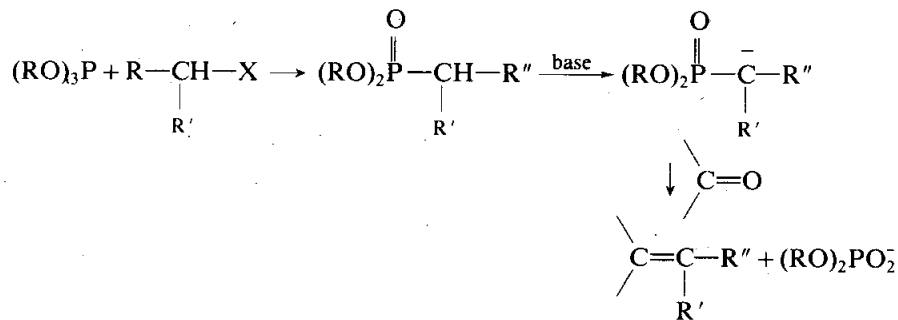
นอกจากนี้ ylide อาจมีแอลโลเจนที่ตำแหน่งแอลฟา (α-halogen) จำนวน 1 หรือ 2 อะตอม หรือมีหมู่ OR หรือ OAr ที่ตำแหน่งแอลฟา สำหรับกรณีหลังนี้ สารผลิตภัณฑ์จะเป็น vinyl ether ซึ่งสามารถจะถูกไฮโดรไลส์ไปเป็นอัลดีไฮด์ ฉะนั้นจึงเป็นการเปลี่ยน RCOR' ไปเป็น RR'CHCHO



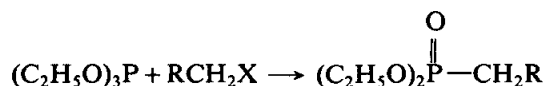
อย่างไรก็ตาม ylide จะต้องไม่มีหมู่ NO₂ ที่ตำแหน่งแอลฟาและจะต้องไม่มีหมู่ที่เป็น leaving group ที่ดีที่ตำแหน่งบีตา เช่น Br หรือ OCH₃ เพราะเมื่อมีเบสอยู่จะเกิด elimination แทนที่จะได้ ylide เช่น



โดยปรกติแล้วเราเตรียม ylide จาก triphenylphosphine อย่างไรก็ตามเราอาจใช้ triarylphosphine, trialkylphosphine และ triphenylarsine แทนได้ Wittig reaction อาจใช้ ylide ชนิดอื่น ๆ ได้ และที่สำคัญที่สุดได้แก่ ylide ที่เตรียมจาก phosphonate



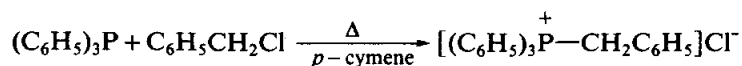
วิธีการนี้บางครั้งเรียกว่า Horner–Emmons reaction และมีข้อได้เปรียบกว่าการใช้ phosphoranes ชนิดอื่น ๆ คือ ylide เหล่านี้จะว่องไวต่อปฏิกิริยามากกว่า phosphoranes ชนิดอื่น ๆ และเมื่อ R' เป็นหมู่ที่ดึงอิเล็กตรอน ylide นี้จะทำปฏิกิริยากับคีโตนที่ไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยากับ phosphoranes ชนิดอื่น ๆ นอกจากนี้สารผลิตภัณฑ์ของฟอสฟอรัสคือ phosphate ester ละลายน้ำได้ (ต่างจาก (C₆H₅)₃PO ซึ่งไม่ละลายน้ำ) ทำให้สามารถแยกออกไปจากสารผลิตภัณฑ์อัลคีนได้ง่าย phosphonates ยังถูกกว่า phosphonium salt จะเตรียมได้ง่ายโดยใช้ Arbuzov reaction



ปฏิกิริยาการเตรียม *trans, trans*-1, 4-Diphenyl-1, 3-butadiene

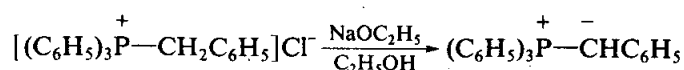
ขั้นที่ 1 การเตรียม Benzyltriphenylphosphonium chloride

เตรียม phosphonium salt หรือ Wittig salt

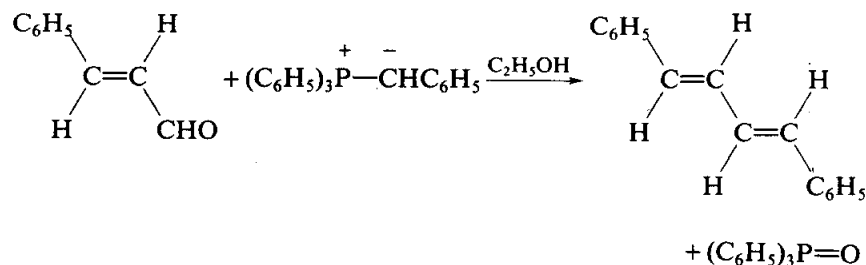


ขั้นที่ 2 การเตรียม *trans, trans*-1, 4-Diphenyl-1, 3-butadiene

เปลี่ยน phosphonium salt ให้เป็น ylide โดยใช้ sodium ethoxide เป็นเบส



จากนั้นจึงให้ ylide ทำปฏิกิริยากับ *trans*-cinnamaldehyde จะได้สารผลิตภัณฑ์ตามต้องการ



การทดลอง

ข้อควรระวังในการทดลอง

1. โลหะโซเดียมทำปฏิกิริยากับน้ำได้อย่างรุนแรง จึงควรระวังอย่าให้สัมผัสกับน้ำ อาจทำให้เกิดติดไฟและ/หรือเกิดระเบิดรุนแรงได้ เวลาตัดโซเดียมต้องสวมแว่นตาด้วย
2. Triphenylphosphine เป็นสารมีพิษ ระวังอย่าให้สัมผัสกับผิวหนัง หรือสูดดมผงสารนี้เข้าไป
3. Benzyl chloride เป็นสารทำให้น้ำตาไหล จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง และดวงหรือซังสารนี้ในตู้ควัน

การเตรียม Benzyltriphenylphosphonium chloride

บรรจุ benzyl chloride 1.9 กรัม triphenylphosphine 5.5 กรัม และ *p*-cymene 30 มล. ลงไปในขวดก้นกลม (round bottom flask) ขนาด 250 มล. และติดตั้งคอนเดนเซอร์รีฟลักซ์ การใช้ขวดก้นกลมขนาดใหญ่ เช่นนี้ เพื่อป้องกันไม่ให้อาร์ตูกูลสูญเสียไปเมื่อเกิดการ bumping เมื่อมีของแข็งเกิดขึ้นขณะทำปฏิกิริยา เติม boiling stone ลงไป แล้วให้ความร้อนแก่ส่วนผสมของปฏิกิริยา โดยใช้ heating mantle หรือตะเกียงเบนเสน ให้ความร้อนแบบรีฟลักซ์เป็นเวลา $2\frac{1}{2}$ ชั่วโมง ถ้าใช้เวลารีฟลักซ์มากกว่านี้ผลผลิตของสารผลิตภัณฑ์จะเพิ่มขึ้น

ทำส่วนผสมของปฏิกิริยาให้เย็นลง และกรอง phosphonium salt ที่เกิดขึ้น โดยใช้ Buchner funnel เนื่องจาก *p*-cymene มีราคาค่อนข้างแพง ให้นักศึกษาเท filtrate ใน suction flask เก็บไว้ในขวดเพื่อนำไปกลั่นใช้ใหม่ เมื่อเท *p*-cymene เก็บไว้แล้วให้จัดเครื่องมือกรองให้อยู่ในลักษณะเดิม แล้วล้างผลึกของ phosphonium salt ด้วยเฮกเซนที่เป็นจำนวนเล็กน้อย เพื่อกำจัด *p*-cymene ที่ยังเหลืออยู่ ให้นำ filtrate ไปรวมกับ *p*-cymene ทำผลึกที่ได้ให้แห้ง ชั่งน้ำหนักและคำนวณหาเปอร์เซ็นต์ของผลผลิต

การเตรียม *trans, trans*-1, 4 Diphenyl-1, 3-butadiene

จัดเตรียมขวดก้นกลมแบบสามคอขนาด 250 มล. โดยมี ring stand รองรับ จัดให้มี คอนเดนเซอร์รีฟลักซ์ และกรวยหยดสาร (dropping funnel) ส่วนคอของขวดก้นกลมอีก 1 คอ ที่เปิดอยู่ให้ปิดด้วย stopper และให้ปิดด้านบนของคอนเดนเซอร์ด้วยหลอดกันความชื้นที่มี CaCl_2 ที่ปราศจากน้ำบรรจุอยู่ ถ้ามีขวดก้นกลมแบบคอเดียวให้ใช้ Claisen head ช่วย

ละลาย benzyltriphenylphosphonium chloride ที่เตรียมไว้ในตอนต้น โดยใช้ absolute ethanol จำนวน 40 มล. แล้วใส่สารละลายที่ได้ไว้ใน funnel ปิดด้านบนของ funnel ไว้ด้วย หลอดกันความชื้นอีกอันหนึ่ง เพื่อป้องกันไม่ให้อาร์ตูกูลสูญเสียไปจากอากาศ ชั่งโลหะโซเดียม 0.40 กรัม แล้วใส่ไว้ในบีกเกอร์ขนาดเล็กที่มี xylene อยู่พอท่วมโลหะโซเดียม ตัดโลหะโซเดียมให้เป็นชิ้นเล็ก ๆ จากนั้นเติม absolute ethanol 40 มล. ลงไปในขวดก้นกลม แล้วค่อย ๆ เติมโลหะโซเดียมลงไปในขวดก้นกลมทีละชิ้น โดยหย่อนผ่านทางคอขวดก้นกลมที่มี stopper ปิดไว้ แต่ครั้งที่เติมโลหะโซเดียมลงไปให้ปิด stopper ทุกครั้ง เติมโลหะโซเดียมลงไปจนหมด อย่าเติมโลหะโซเดียมเร็วเกินไปจนทำให้อาร์ตูกูลเดือดอย่างรุนแรง แต่ถ้าเดือดธรรมดาคือไม่รุนแรงก็ยังคงเติมไปได้เรื่อย ๆ ปล่อยให้สารละลายเย็นลงก่อนทำปฏิกิริยาขั้นต่อไป

เตรียมสารละลาย cinnamaldehyde 1.3 กรัม ใน absolute ethanol 13 มล. แล้วเติม ลงไปในขวดก้นกลม จากนั้นให้ใสสารละลายของ phosphonium salt ลงมาอย่างรวดเร็ว

พอสมควร และให้เขย่าขวดกันกลมในลักษณะคล้ายกับว่าส่วนผสมในขวดกันกลมถูกกวน เราสังเกตได้ว่าเกิด ylide โดยมีสีเหลืองหรือส้มเกิดขึ้นชั่วคราวแล้วก็หายไป เมื่อเติม phosphonium salt แล้วให้ทิ้งส่วนผสมของปฏิกิริยาไว้ 30 นาที จะเห็นว่าสีของสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น กรองผลึกด้วย Buchner funnel โดยใช้วิธีกรองแบบสุญญากาศ ล้างผลึกด้วยเอทานอล 95% ที่เย็นจำนวนเล็กน้อย ปล่อยให้สารผลิตภัณฑ์ที่ได้ให้แห้ง ซึ่งหาน้ำหนักแล้วคำนวณหาเปอร์เซ็นต์ของผลผลิตของ crude product นำ crude product มาตกผลึกใหม่โดยใช้เอทานอล 95% แล้วหาจุดหลอมเหลวของผลึกที่บริสุทธิ์ จุดหลอมเหลวที่มีผู้รายงานไว้คือ 149 – 150°C

คำถามท้ายบท

1. เหตุใดเอทานอลที่ใช้ในปฏิกิริยาตามการทดลองนี้จึงต้องใช้ชนิดปราศจากน้ำ
2. เหตุใด การเตรียม exocyclic olefin จึงนิยมใช้ Wittig reaction
3. ท่านจะเตรียมอัลดีไฮด์โดยใช้ Wittig reaction ได้อย่างไร

เอกสารอ้างอิง

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

