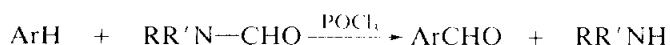


บทที่ 8

ปฏิกิริยาไรเมอร์-ทิมาน (Reimer – Tiemann Reaction)

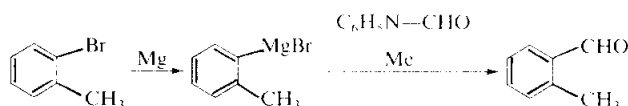
ปฏิกิริยาไรเมอร์-ทิมานเป็นปฏิกิริยาที่ใช้เตรียมอะโรแมติกอัลดีไฮด์ โดยการเติมหมู่ฟอร์มิล (—CHO) ในวงเบนซีน (formylation) ปฏิกิริยาการเติมหมู่ฟอร์มิลในวงเบนซีนนั้นมีหลายปฏิกิริยา เช่น

1. Vilsmeier reaction



ปฏิกิริยานี้ใช้ได้กับสารประกอบอะโรแมติกซึ่งมีหมู่แทนที่เป็นหมู่ที่ผลลัทธิอิเล็กตรอนหรือหมู่ก่อกัมมันต์ เช่น เอมีน หรือฟีนอล และสารประกอบ heterocyclic รีเอเจนต์ที่ใช้คือ N-methylformanilide หรือ disubstituted formamide และ phosphoryl chloride ปฏิกิริยานี้จะไม่เกิดกับสารอะโรแมติกไฮโดรคาร์บอน ยกเว้นแอนทราซีน กลไกของปฏิกิริยาเป็นแบบ electrophilic aromatic substitution โดยมี $[\text{RR}'\text{N-}\overset{\ominus}{\text{C}}\text{HCl} < > \text{RR}'\text{N}=\overset{\oplus}{\text{C}}\text{HCl}]$ เป็นอิเล็กโตรไฟล์

นอกจากนี้ N-methyl formanilide และ disubstituted formamide ยังสามารถทำปฏิกิริยากับกริญาร์รีเอเจนต์ ให้อัลดีไฮด์ได้ เช่น



2. Gattermann – Koch aldehyde synthesis



ปฏิกิริยานี้เป็นการเตรียมอะโรแมติกอัลดีไฮด์โดยใช้ส่วนผสมของคาร์บอนมอนอกไซด์และไฮโดรเจนคลอไรด์ ซึ่งทำหน้าที่เหมือนกับเป็นฟอร์มิลคลอไรด์ ปฏิกิริยานี้มีอะลูมิเนียมคลอไรด์และคิวปริลคลอไรด์เป็นตัวเร่ง กลไกของปฏิกิริยาน่าจะมี formyl cation เป็นอิเล็กโตรไฟล์



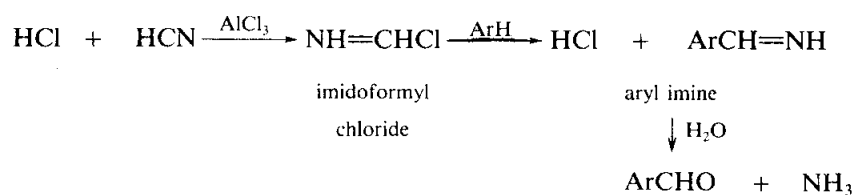
การสังเคราะห์วิธีนี้ใช้ได้กับเบนซีนและอัลคิลเบนซีน

3. Gattermann aldehyde synthesis

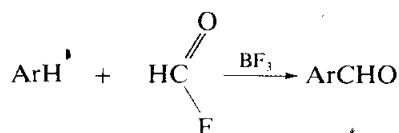


การสังเคราะห์วิธีนี้มี zinc cyanide และกรดไฮโดรคลอริกเป็นรีเอเจนต์ ปฏิกิริยานี้เกิดได้ดีกับฟีนอล phenolic ethers และสารประกอบ heterocyclic แต่ใช้ไม่ได้กับไนโตรเบนซีนหรือเอมีน

นอกจากรีเอเจนต์ดังกล่าวแล้ว อาจใช้ไฮโดรเจนไซยาไนด์กับไฮโดรเจนคลอไรด์และอะลูมิเนียมคลอไรด์ สารมัธยันตร์ของปฏิกิริยาคือ imidoformyl chloride

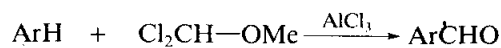


4. ใช้ formyl fluoride



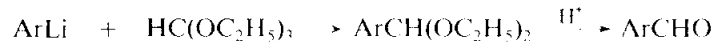
formyl fluoride มีเสถียรภาพพอที่จะใช้ในปฏิกิริยานี้ได้โดยมีโบรอนไตรฟลูออไรด์เป็นตัวเร่ง ปฏิกิริยานี้ใช้ได้กับเบนซีน อัลคิลเบนซีน คลอโรเบนซีน ฟลูออโรเบนซีน และแนฟทาลีน กลไกของปฏิกิริยามีลักษณะแบบ Friedel-Crafts acylation

5. ใช้ dichloromethyl methyl ether



dichloromethyl methyl ether และอะลูมิเนียมไตรคลอไรด์ใช้เป็นรีเอเจนต์ ในปฏิกิริยาการเติมหมู่ฟอร์มิลในวงเบนซีนได้ สารมัธยันตร์ที่เกิดขึ้นคือ $\text{ArCH}(\text{OMe})\text{Cl}$

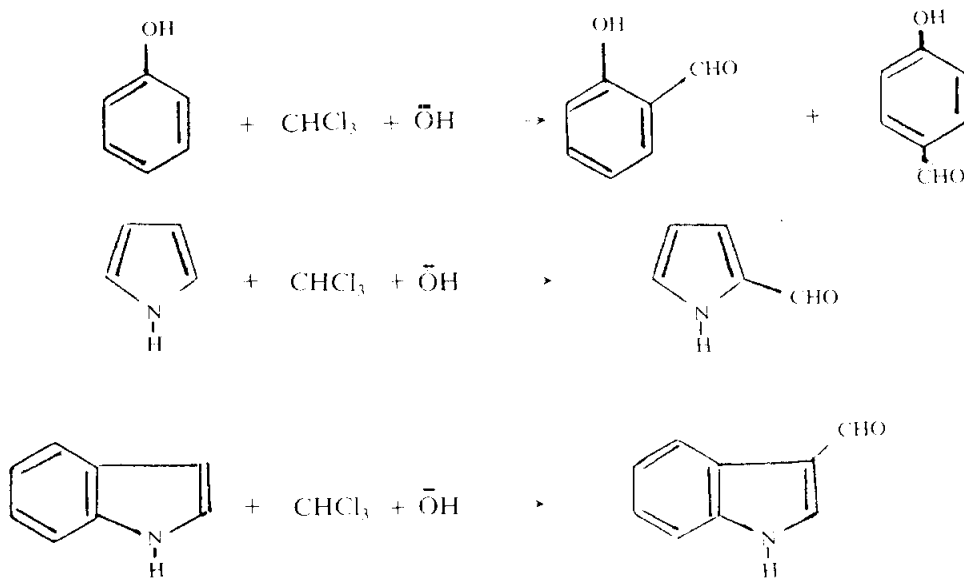
6. เตรียมจากสารประกอบ organolithium



สารประกอบ phenyllithium ทำปฏิกิริยากับ ethyl orthoformate หรือ N-methylformanilide เมื่อให้ความร้อน สารมัธยันตร์ที่เกิดขึ้นเมื่อเติมกรดจะ hydrolyse ให้อะโรแมติก-อัลดีไฮด์

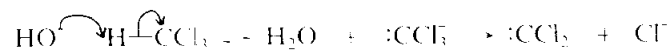
7. ปฏิกิริยาไรเมอร์-ทิมาน

ปฏิกิริยานี้ใช้ได้กับสารตั้งต้นที่เป็น phenols, pyrroles หรือ indoles เท่านั้น เป็นปฏิกิริยาการเติมหมู่ฟอร์มิลในวงเบนซีนปฏิกิริยาเดียวที่ทำในเบส โดยมีคลอโรฟอร์มในเบสแก่เป็นรีเอเจนต์

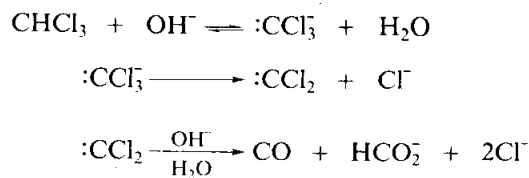


กลไกของปฏิกิริยาไรเมอร์-ทิมาน

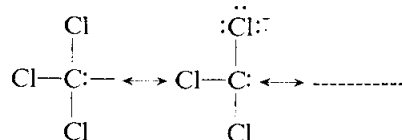
ปฏิกิริยานี้มีกลไกเป็นแบบการแทนที่ของอิเล็กโตรไฟล์ในสารประกอบอะโรแมติก อิเล็กโตรไฟล์ในปฏิกิริยา คือ dichlorocarbene ($:\text{CCl}_2$) ซึ่งมาจากปฏิกิริยาของคลอโรฟอร์มและเบสแก่ ดังนี้



กลไกการเกิด dichlorocarbene นี้ เป็นผลมาจากการวิจัยของ Jack Hine เมื่อประมาณปี ค.ศ. 1950-1957 เขาได้เสนอกลไกของปฏิกิริยา alkaline hydrolysis ของคลอโรฟอร์ม ดังนี้



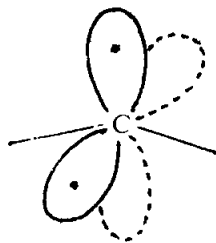
และเรียกกลไกนี้ว่า alpha-elimination mechanism การที่เบสแก่สามารถดึงโปรตอนจากคลอโรฟอร์มได้นั้น เนื่องจาก inductive effect (-I effect) ของคลอรีนซึ่งเป็นอะตอมที่ดึงอิเล็กตรอนและ :CCl_3 ที่เกิดขึ้นนั้นมีเสถียรภาพ เนื่องมาจากการเกิด resonance



คลอรีนมีออร์บิทัล d จึงสามารถขยายการรับอิเล็กตรอนในวงนอกออกเป็น 10 (decet) ได้ การเกิด resonance ชนิดนี้เรียกว่า d-orbital resonance

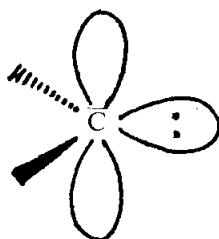
dichlorocarbene ที่เกิดจากการหลุดออกของคลอไรด์ไอออนจาก :CCl_2 นั้น ไม่มีประจุคาร์บอนของคาร์บีน มีจำนวนอิเล็กตรอนในวงนอกเป็น 6 มีโครงสร้างได้ 2 แบบ คือ

1. Triplet carbene



คาร์บอนเป็น sp hybrid อิเล็กตรอนทั้งสองแยกกันอยู่ในออร์บิทัลต่างกัน แต่สปินในทิศทางเดียวกัน

2. Singlet carbene

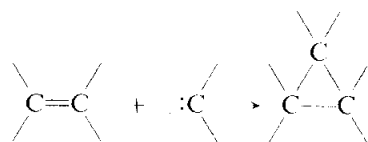


คาร์บอนเป็น sp^3 hybrid อิเล็กตรอนทั้งสองอยู่คู่กันในออร์บิทัลเดียวกัน ส่วนออร์บิทัล p นั้นว่างเปล่า

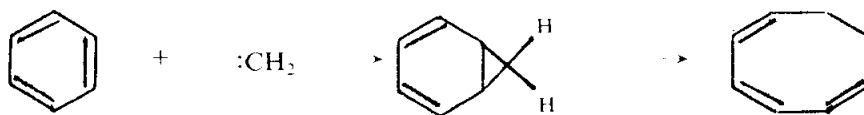
การศึกษาทางอินฟราเรดสเปกตรัมที่อุณหภูมิต่ำ พบว่า dichlorocarbene ในสภาวะปกติจะเป็น singlet

คาร์บีนมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาสูง สามารถเกิดปฏิกิริยาได้ 2 แบบใหญ่ ๆ คือ

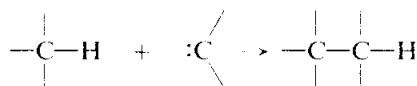
1. Addition



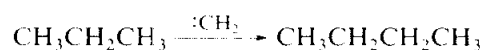
คาร์บีนสามารถเกิดปฏิกิริยาการเติมกับพันธะคู่หรือพันธะสาม นอกจากนี้ยังเกิดปฏิกิริยากับสารประกอบอะโรแมติกได้ สารมัธยันตร์ที่เกิดขึ้นมักจะจัดตัวใหม่ ทำให้เกิดการขยายวง เช่น



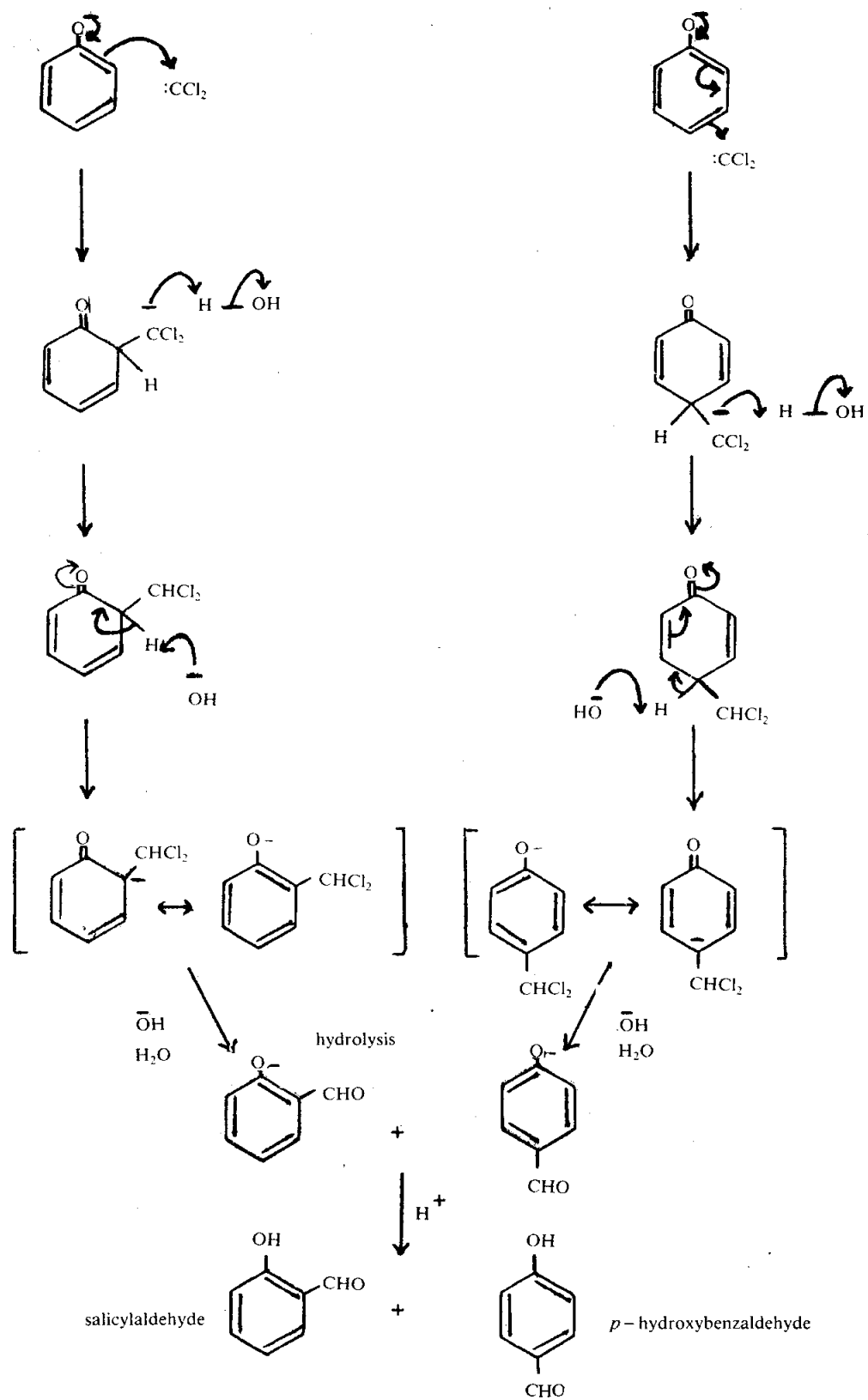
2. Insertion



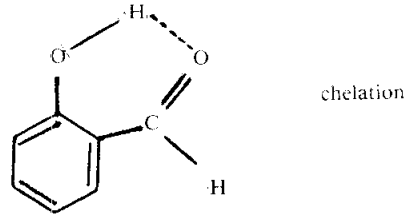
คาร์บีนเกิดปฏิกิริยากับพันธะ C—H โดยแทรกเข้าระหว่างคาร์บอนและไฮโดรเจน เช่น



จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นจึงพอสรุปได้ว่ากลไกของปฏิกิริยาไรเมอร์-ทีมาน มี dichlorocarbene ที่เกิดจากคลอโรฟอร์มและเบสแก่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ที่ว่องไวต่อปฏิกิริยา เนื่องจากคาร์บอนของ dichlorocarbene มีอิเล็กตรอนในวงนอกเป็น 6 จึงต้องการอิเล็กตรอนให้ครบ 8 (octet) dichlorocarbene จึงเข้าทำปฏิกิริยากับ phenoxide ion ดังนี้

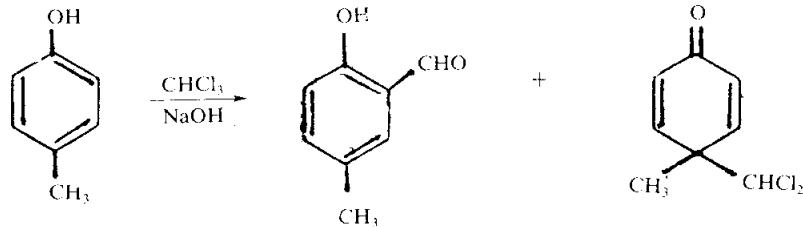


สารผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่จะเป็น salicylaldehyde salicylaldehyde สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุลได้ เรียกว่า chelation หมู่ไฮดรอกซิลไม่ค่อยจะว่องไวต่อปฏิกิริยามากเท่าหมู่ไฮดรอกซิลในเมตาและพาราไอโซเมอร์ ทำให้มีแรงดึงดูดระหว่างโมเลกุลน้อยจึงเป็นสารที่ระเหยง่ายเมื่อเทียบกับเมตาและพาราไอโซเมอร์ salicylaldehyde จึงเป็นของเหลวมีจุดเดือดที่ $195^{\circ} - 197^{\circ}\text{C}$

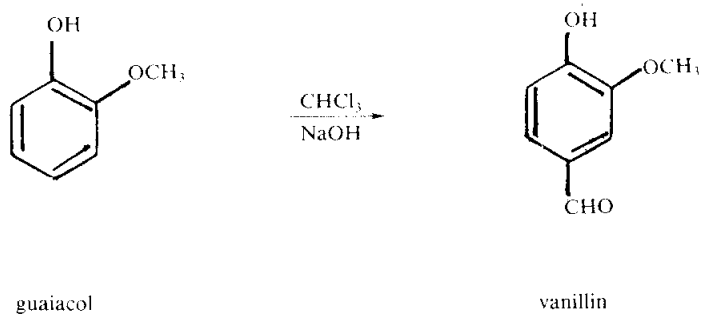


ส่วน *p*-hydroxybenzaldehyde ซึ่งเป็นสารผลิตภัณฑ์ส่วนน้อยของปฏิกิริยานั้น ไม่สามารถเกิด chelation ได้ แต่เกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุล จึงเป็นของแข็งมีจุดหลอมเหลวที่ 116°C

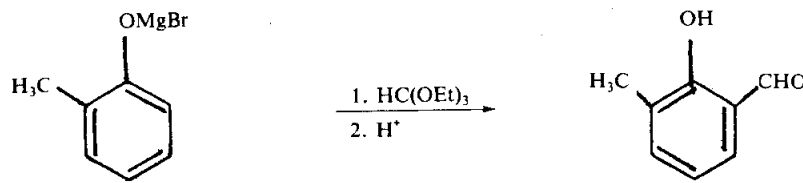
ในกรณีที่สารประกอบฟีนอลมีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งพาราจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นอัลดีไฮด์และ cyclohexadienones เช่น



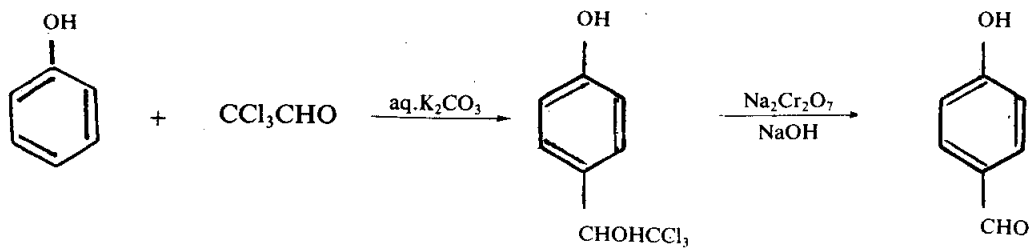
ถ้าสารประกอบฟีนอลมีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งออร์โธ หมู่ฟอร์มิลจะไปอยู่ที่ตำแหน่งพาราเป็นส่วนใหญ่ เช่น



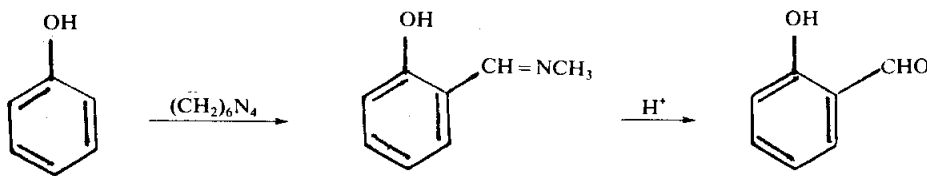
การเจาะจงกำหนดตำแหน่งหมู่ฟอर्मิลที่ตำแหน่งออร์โธของฟีนอลนั้น อาจทำได้โดยใช้ phenoxymagnesium halide กับ ethyl orthoformate เช่น



ถ้าต้องการเจาะจงกำหนดตำแหน่งหมู่ฟอर्मิลที่ตำแหน่งพาราก็สามารถใช้ปฏิกิริยา chloral condensation โดยมี chloral เป็นรีเอเจนต์



ปฏิกิริยาที่มีลักษณะใกล้เคียงกับปฏิกิริยาไรเมอร์-ทิมาน คือ Duff reaction ซึ่งใช้ hexamethylenetetramine, $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ แทนคลอโรฟอร์ม ปฏิกิริยานี้ใช้ได้กับฟีนอลและเอมีนเท่านั้น และให้สารผลิตภัณฑ์ที่เป็นออร์โธไอโซเมอร์ เช่น

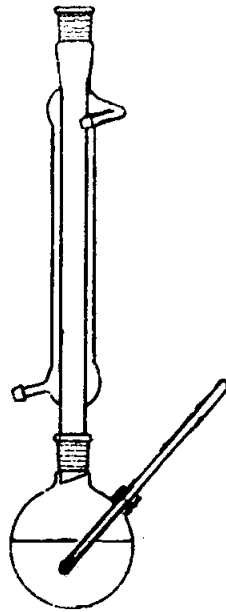


การทดลอง

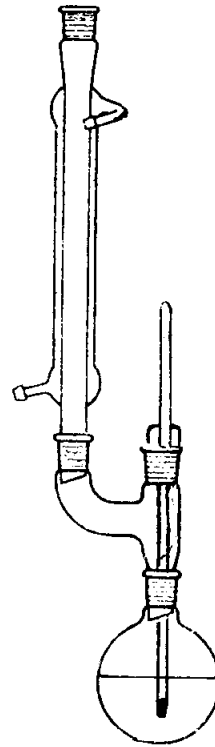
ข้อควรระวังในการทำการทดลอง

1. ระวังอย่าให้ผิวหนังสัมผัสกับฟีนอล เพราะจะทำให้แสบ ร้อน ผิวไหม้ได้
2. ควบคุมอุณหภูมิของปฏิกิริยาอย่าให้สูงเกินไป เพราะจะทำให้ไอของคลอโรฟอร์ม ออกสู่อากาศ คลอโรฟอร์มเป็นยาเสพติด เมื่อสูดดมจะทำให้เกิดอาการมึนงง และอาจเป็นอันตรายต่อตับและไตได้

การเตรียม salicylaldehyde และ *p*-hydroxybenzaldehyde



รูปที่ 8.1

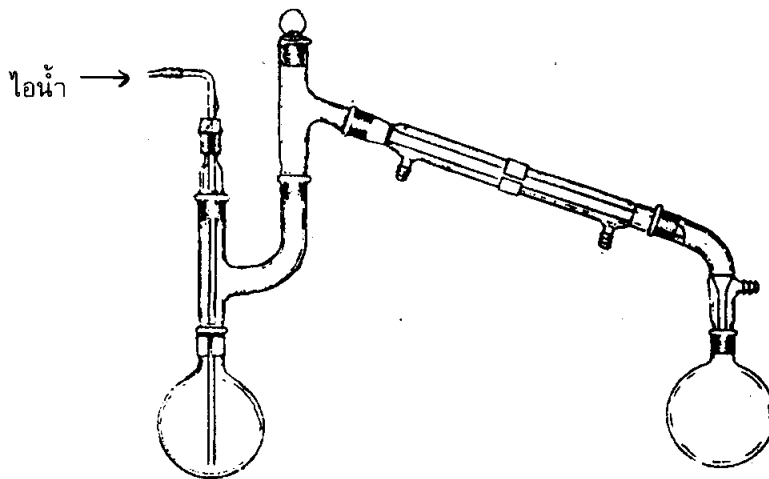


รูปที่ 8.2

1. จัดเครื่องมือดังแสดงในรูปที่ 8.1 หรือ 8.2 โดยใช้ขวดก้นกลมสองคอขนาด 1 ลิตร หรือขวดก้นกลมขนาด 1 ลิตร ต่อกับ claisen adapter เสียบเทอร์โมมิเตอร์โดยให้กระเปาะอยู่ห่างจากก้นขวดประมาณ 2 ซม. ใส่สารละลายไซเตียมไฮดรอกไซด์ 80 กรัมในน้ำ 80 มล. ลงในขวดก้นกลม เติมสารละลายของฟีนอล 25 กรัม (0.266 โมล) ในน้ำ 25 มล. ลงไปแล้วคน (โดยใช้ magnetic stirrer) ปรับอุณหภูมิของของเหลวภายในขวดให้อยู่ระหว่าง 60–65°C โดยอุ่นในเครื่องอังน้ำหรือแช่ในน้ำเย็น ระวังอย่าให้ sodium phenoxide ตกผลึกแยกออกมา แบ่งคลอโรฟอร์ม 60 กรัม (40.5 มล., 0.5 โมล) ออกเป็นสามส่วน แล้วเทลงในขวดทางปลายเครื่องควบแน่นทีละส่วนในเวลาห่างกันประมาณ 15 นาที ควบคุมอุณหภูมิของของเหลวให้อยู่ระหว่าง 60–65°C พร้อมทั้งคนให้เข้ากันตลอดเวลาที่เติมคลอโรฟอร์มจนหมด (ขณะที่เทคลอโรฟอร์มลงในขวดปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นและมีความร้อนสูง อุณหภูมิอาจจะเกิน 65°C ดังนั้น

จึงควรแช่ขวดในน้ำเย็น แต่ขณะรอเวลาที่จะเทคลอโรฟอร์มส่วนต่อไป อุณหภูมิจะลดลงต่ำกว่า 60°C ดังนั้นจึงควรแช่ขวดในน้ำร้อน) เมื่อเติมคลอโรฟอร์มหมดแล้วอุ่นในน้ำเดือดประมาณ 1 ชั่วโมง เพื่อให้ปฏิกิริยาเกิดอย่างสมบูรณ์

กลั่นเอาคลอโรฟอร์มที่เหลือเกินพอกออก โดยการกลั่นแบบธรรมดาบนเครื่องอังน้ำ ทิ้งไว้ให้เย็น นำของเหลวสีส้มในขวดมาทำให้เป็นกรดโดยเติมกรดซัลฟิวริกเจือจางด้วยความระมัดระวัง ทดสอบความเป็นกรดโดยใช้กระดาษลิตมัส นำของเหลวมากลั่นด้วยไอน้ำโดยตั้งเครื่องมือดังแสดงในรูปที่ 8.3



ตะเกียงเบนเสน
หรือ hot plate

รูปที่ 8.3

ทำการกลั่นด้วยไอน้ำจนกระทั่งไม่มีหยดน้ำมันของสารอินทรีย์กลั่นออกมาอีก นำของเหลวที่กลั่นได้มาลัดด้วยอีเธอร์หรือไดคลอโรมีเทนทันที ระเหยเอาตัวทำละลายออกโดยการกลั่นแบบธรรมดาบนเครื่องอังน้ำหรือใช้เครื่อง rotary evaporator นำของเหลวที่เหลือคือ salicylaldehyde ซึ่งมีฟีนอลปนอยู่ด้วยมาใส่ในขวดที่มีจุกปิด เติมสารละลาย sodium metabisulphite ที่อิ่มตัวลงไปประมาณ 2 เท่าของปริมาตรของเหลวที่เหลือ เขย่าขวดหรือคนของเหลวในขวดแรงๆ ประมาณครึ่งชั่วโมง ตั้งทิ้งไว้อีกหนึ่งชั่วโมง กรองตะกอนของเกลือ bisulphite โดย

ใช้เครื่องกรองดูดล้างตะกอนด้วยแอลกอฮอล์ปริมาณเล็กน้อย ตามด้วยอีเทอร์หรือไดคลอโรมีเทน อีกเล็กน้อยเพื่อล้างฟีนอลออก นำเกลือ bisulphite ที่กรองได้มาใส่ในขวดก้นกลมเติมกรดซัลฟิวริกเจือจาง อุณหภูมิห้องอ่างน้ำ ทิ้งไว้ให้เย็น สกัดด้วยอีเทอร์หรือไดคลอโรมีเทน นำสารละลายอินทรีย์มาทำให้แห้งโดยเติม anhydrous magnesium sulphate กรองแล้วระเหยตัวทำละลายออก โดยการกลั่นแบบธรรมดาบนเครื่องอ่างน้ำหรือใช้เครื่อง rotary evaporator หลังจากนั้นทำการกลั่น salicylaldehyde ออกมาได้ประมาณ 12 กรัม เป็นของเหลวใสไม่มีสี มีจุดเดือดที่ 195–197°C (37%)

นำของเหลวที่เหลืออยู่ในขวดกลั่นมากรองขณะร้อนเพื่อแยกเอาส่วนที่เป็นยางเหนียวออก ทิ้งไว้ให้เย็นแล้วนำของเหลวที่กรองได้มาสกัดด้วยอีเทอร์หรือไดคลอโรมีเทน ระเหยตัวทำละลายออกจนได้ของแข็งสีเหลือง นำมาตกผลึกโดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลายจะได้ผลึกไม่มีสีของ *p*-hydroxybenzaldehyde ประมาณ 2–3 กรัม (6–9%) และมีจุดหลอมเหลวที่ 116°C

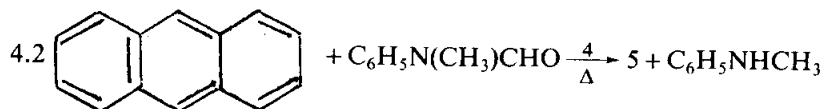
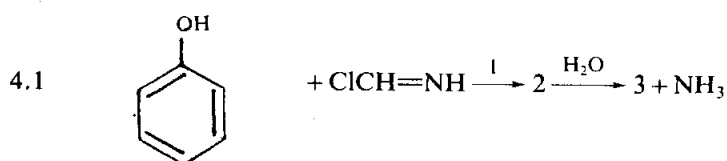
คำถามท้ายบท

1. pyrrole ทำปฏิกิริยากับ potassium hydroxide เมื่อให้ความร้อนได้ potassipyrrole



เมื่อเติมคลอโรฟอร์มจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็น pyrrole-2-aldehyde จงเขียนกลไกของปฏิกิริยานี้

2. indoles ทำปฏิกิริยาไรเมอร์-ที่มันได้ indole-3-aldehyde และ 3-chloroquinoline จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาการเกิดสารผลิตภัณฑ์ทั้งสองชนิด
3. ในการทดลองบทนี้ เมื่อนำของเหลวมากลั่นด้วยไอน้ำ เหตุใดจึงสามารถแยกสารผลิตภัณฑ์ออกจากกันได้ และเหตุใดสารจึงกลั่นออกมาที่อุณหภูมิต่ำกว่าจุดเดือดของมันเอง
4. เติมสารประกอบในสมการต่อไปนี้ให้สมบูรณ์



เอกสารอ้างอิง

1. I.L. Finar, "Organic Chemistry", Vol. 1, 6th ed, London : Longman, 1973.
2. J. March, "Advanced Organic Chemistry" Reactions, Mechanisms and Structures", 3rd ed., New York : John Wiley & Sons, 1985.