

## สารบัญ

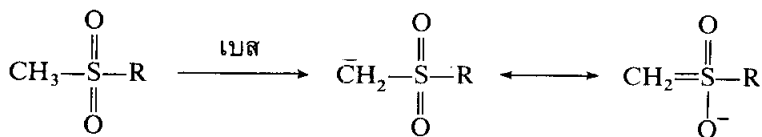
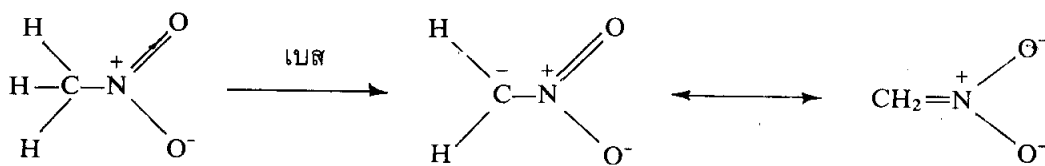
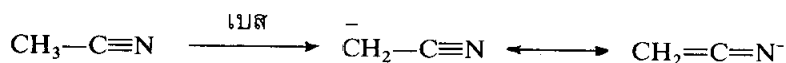
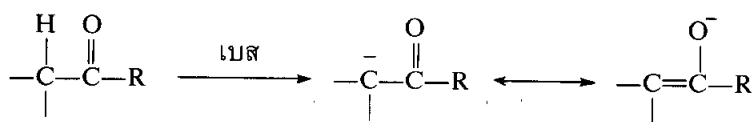
บทที่ 4	อัลคิลเลชันของคาร์บอน	หน้า
4.1	ข้อเปรียบเทียบระหว่างอินอลกับอินอเลต	109
4.2	การเกิดอินอเลตแบบบังคับด้วยโคเนติกและบังคับด้วยเทอร์โมไดนามิก	112
4.3	อัลคิลเลชันของอินอเลตเกิดที่คาร์บอนหรือออกซิเจน	114
4.4	การสังเคราะห์กรดคาร์บอกซิลิกจากมาโลนิคเอสเตอ์	115
4.5	การสังเคราะห์คีโตนจากเบตาคีโตเอสเตอ์	117
4.6	ปฏิกิริยาดีคาร์บอกซิเลชันของกรดเบตาคีโตและกรดมาโลนิค	120
4.7	อัลคิลเลชันโดยผ่านอินามีน	122
4.8	อัลคิลเลชันโดยวิธีเพิ่มเข้าแบบ 1, 4 (1, 4-addition)	125
	แบบฝึกหัดท้ายบท	128



## บทที่ 4

### อัลคิลเลชันของคาร์บอน

ปฏิกิริยาอัลคิลเลชัน (alkylation) โดยมีคาร์บอนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ (ในที่นี้จะเรียกว่า คาร์บอนนิวคลีโอไฟล์) เป็นปฏิกิริยาที่มีประโยชน์มากในการสังเคราะห์สารทางเคมีอินทรีย์ วิธีทั่วไปในการสังเคราะห์คาร์บอนนิวคลีโอไฟล์ทำได้โดยการใช้เบสดึงโปรตอนออกจากคาร์บอนนั้น ๆ ทำให้เกิดคาร์เบนไอออนขึ้นมา การดึงโปรตอนออกจากคาร์บอนจะเกิดได้ง่ายขึ้น ถ้าคาร์บอนนั้นอยู่ติดกับหมู่เกาะชนิดที่ดึงอิเล็กตรอนเข้าหาตัว (electron withdrawing group) เช่น  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COR}$  ฯลฯ จึงอาจกล่าวได้ว่า โปรตอนพวกนี้มีความเป็นกรดสูงกว่าโปรตอนหรือไฮโดรเจนอื่นทั่วไป หนังสือบางเล่มเรียกไฮโดรเจนชนิดนี้ว่า แอกทีฟไฮโดรเจน (active hydrogen) แอกทีฟไฮโดรเจนเมื่อทำปฏิกิริยากับเบสจะให้คาร์เบนไอออนออกมา



การที่หมู่ฟังก์ชันเหล่านี้ไปช่วยเพิ่มความเป็นกรดให้แก่ไฮโดรเจนข้างเคียง มีสาเหตุสองประการด้วยกัน ประการแรก เป็นเพราะหมู่ฟังก์ชันเหล่านี้มีความสามารถในการดึงอิเล็กตรอนเข้าหาตัวทำให้คาร์บอนข้างเคียงขาดอิเล็กตรอนพร้อมที่จะเกิดคาร์เบนไอออน ส่วนอีกประการหนึ่งคือ คาร์เบนไอออนที่เกิดขึ้นสามารถเคลื่อนย้ายประจุไปยังหมู่ฟังก์ชันเหล่านั้นได้ด้วย จึงเป็นเหตุให้ไฮโดรเจนที่อยู่ข้างเคียงกับหมู่ฟังก์ชันเหล่านี้มีความเป็นกรดสูงกว่าปกติ

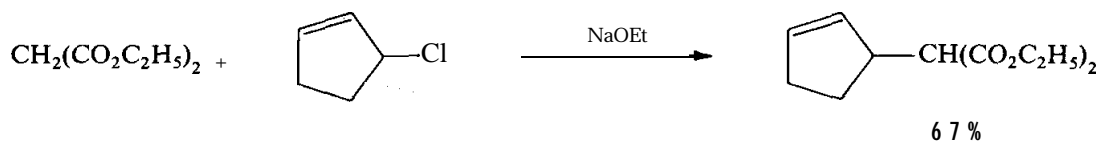
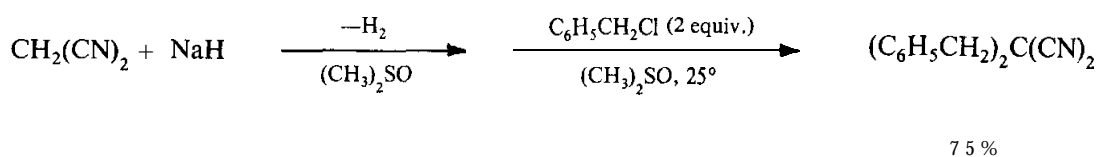
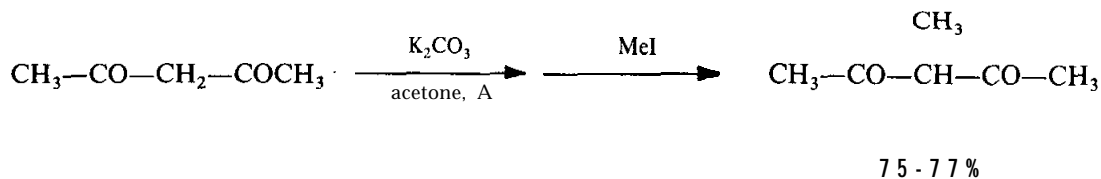
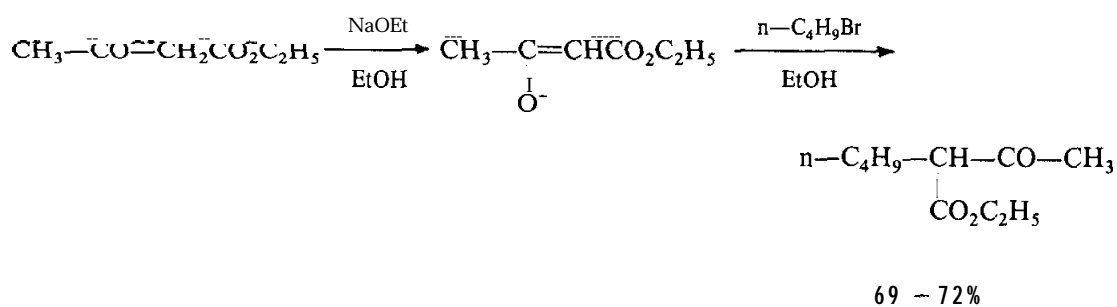
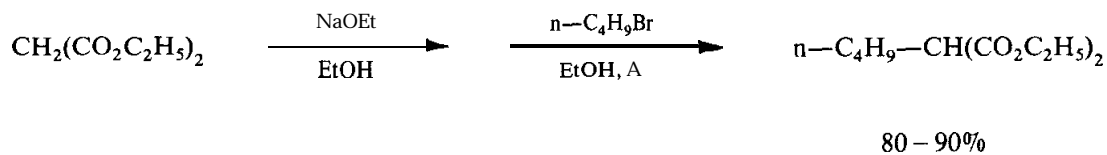
ถ้ามีหมู่ฟังก์ชันเหล่านี้มากกว่าสองหมู่ขึ้นไป ความเป็นกรดของไฮโดรเจนยิ่งสูงขึ้น การดึงโปรตอนออกก็ใช้เพียงเบสอ่อนกว่าในกรณีที่มีหมู่ฟังก์ชันข้างเคียงเพียงหมู่เดียว

เมื่อเปรียบเทียบความเป็นกรดของไฮโดรเจนของหมู่เมทิล เมทิลีน (methylene) และหมู่เมทิล (methinyl) ที่เกาะติดกับหมู่ฟังก์ชันชนิดต่าง ๆ กับโปรตอนของสารอื่น จะปรากฏให้เห็นได้ดังตารางที่ 4.1

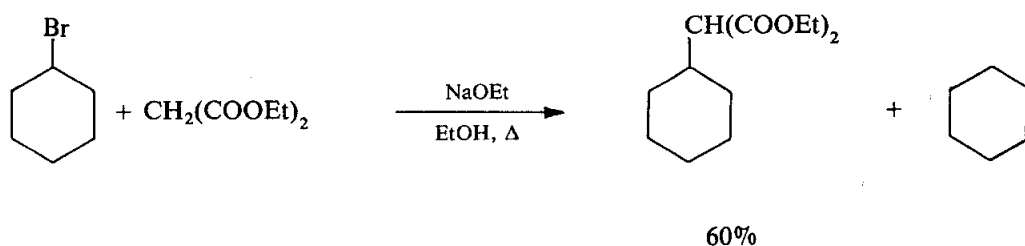
สารประกอบ	pK <sub>a</sub>	สารประกอบ	pK <sub>a</sub>
CH <sub>2</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	10
CH <sub>3</sub> COOH	5		
$\begin{array}{c} \text{CN} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	9	$\begin{array}{c} \text{COCH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{COOEt} \end{array}$	11
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NO <sub>2</sub>	9	$\begin{array}{c} \text{COCH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{CH} \\   \\ \text{COCH}_3 \end{array}$	11
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> NH <sup>+</sup>	10	$\begin{array}{c} \text{COOEt} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{COOEt} \end{array}$	13
PhOH	10	CHOH	16-18

ตารางที่ 4.1 ค่า pK<sub>a</sub> ของสารที่มีแอกทีฟไฮโดรเจนเมื่อเทียบกับสารอื่น (ค่าเหล่านี้เป็นค่าโดยประมาณ เนื่องจากยังไม่สามารถที่จะวัดค่าเหล่านี้ในตัวทำละลายชนิดเดียวกันได้โดยตลอด)

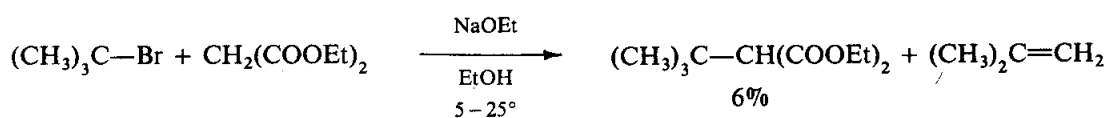
เบสที่ใช้ดึงโปรตอนออกเป็นได้ตั้งแต่เบสแก่ไปจนถึงเบสอ่อน ตัวอย่างเช่น lithium diisopropylamide  $[(CH_3)_2CH]_2 NLi$ , sodium hydride NaH, โลหะอัลคอกไซด์, alkali metal hydroxide และ alkali metal carbonate การจะเลือกใช้เบสตัวใดขึ้นอยู่กับความเป็นกรดของไฮโดรเจนที่อยู่ข้างหมู่ฟังก์ชันนั้น ๆ ดังตัวอย่างการทำอัลคิเลชันโดยใช้เบสแตกต่างกันไป



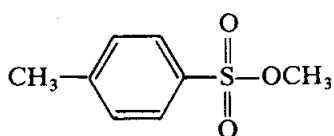
อัลคิลเลตติ้งเอเจนต์ที่ใช้ในการทำปฏิกิริยากับอีโนเลตโดยทั่วไปเป็นพวกอัลคิลเฮไลด์ อัลคิลเฮไลด์ปฐมภูมิจะให้ผลผลิตดีที่สุด อัลคิลเฮไลด์ทุติยภูมิจะเกิดปฏิกิริยาแข่งขันกับอัลคิลเลชันควบคู่ไปด้วย ปฏิกิริยานั้นคือ ปฏิกิริยาขจัดออกของอัลคิลเฮไลด์ซึ่งเกิดขึ้นในเบสเช่นกัน ดังตัวอย่าง



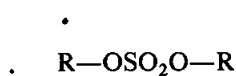
ส่วนอัลคิลเฮไลด์ตติยภูมิที่มีเบตาไฮโดรเจนนั้น แทบจะไม่ใช้ในการทำอัลคิลเลชันเลย เพราะมักเกิดปฏิกิริยาขจัดออกเสียมากกว่าปฏิกิริยาอัลคิลเลชัน



อัลคิลเลตติ้งเอเจนต์อีกกลุ่มหนึ่งที่น่าสนใจคือ พวกซัลโฟเนตและซัลเฟต เช่น methyl-p-toluenesulfonate, dimethyl sulfate และ diethyl sulfate มักใช้แทน MeI หรือ EtI ซึ่งมีจุดเดือดต่ำระเหยได้ง่าย ไม่นิยมทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิสูง



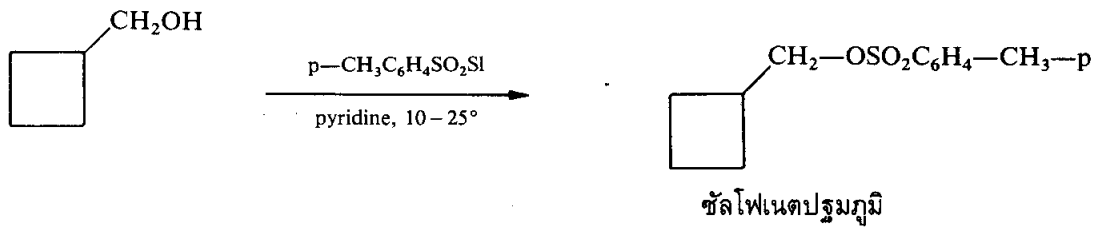
methyl p-toluenesulfonate



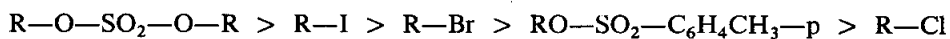
R = CH<sub>3</sub> dimethyl sulfate

R = Et diethyl sulfate

สารประกอบพวก alkyl p - toluenesulfonate นั้น มีประโยชน์ในการใช้เป็นอัลคิลเลตติ้งเอเจนต์อย่างกว้างขวาง ทั้งนี้มีได้เฉพาะแต่ methyl - p - toluenesulfonate เท่านั้น แต่เราสามารถใช่มุ้อัลคิลอื่นแทนหมู่เมทิลได้ หมู่อัลคิลที่ว่าสามารถสังเคราะห์ได้จากแอลกอฮอล์มากมายที่มีอยู่ โดยนำมาทำปฏิกิริยากับ p - toluenesulfonyl chloride ดังสมการ

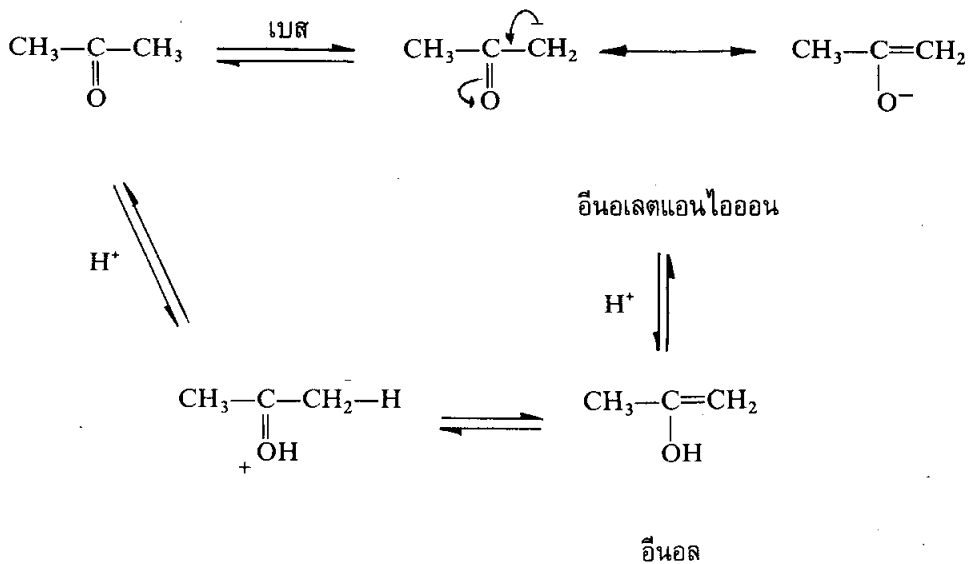


เมื่อเปรียบเทียบลำดับความว่องไวของปฏิกิริยาของอัลคิลเลตติ้งเอเจนต์ต่าง ๆ ดังกล่าวแล้วจากมากไปหาน้อยจะเป็นดังนี้



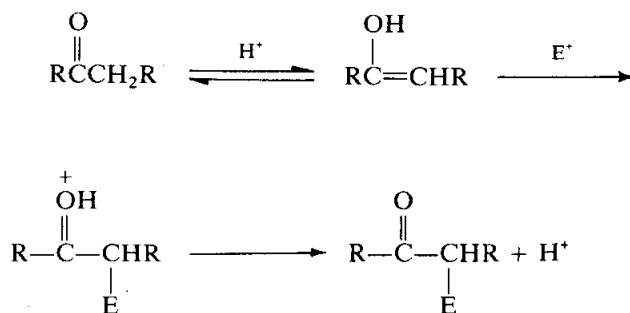
#### 4.1 ข้อเปรียบเทียบระหว่างอินอลกับอินอเลต

คาร์แบนไอออนที่เกิดจากการดึงโปรตอนในตำแหน่งอัลฟา กับหมู่คาร์บอนิลออกไป เรามักเรียกว่า อินอเลตแอนไอออน (enolate anion) อินอเลตแอนไอออนแตกต่างกับอินอลทอโทเมอร์ (enol tautomer) ของสารพวกคาร์บอนิล คือ อินอลเกิดจากการทอโทเมอร์ไรส์ของสารพวกคาร์บอนิลในกรด แต่อินอเลตแอนไอออนเป็นคาร์แบนไอออนที่เกิดจากการที่โปรตอนในตำแหน่งอัลฟา กับหมู่คาร์บอนิลถูกดึงออกไป ดังสมการ



อินอลจะว่องไวต่อปฏิกริยาน้อยกว่าอินอเลตแอนไอออน ทั้งนี้เป็นเพราะอินอลมีไฮโดรเจนเกาะอยู่ที่ออกซิเจนในขณะที่อินอเลตไม่มี ตามสภาวะโดยทั่วไปสารพวกที่มีหมู่คาร์บอนิลเพียงหมู่เดียวนั้นมักจะอยู่ในรูปของคีโตนมากกว่าอินอล แต่ถ้ามีหมู่คาร์บอนิลเพิ่มขึ้นในตำแหน่งเบตา เช่น เป็นสารพวกเบตาไดคาร์บอนิลจำนวนของสารที่อยู่ในรูปของอินอลจึงเพิ่มขึ้นบ้าง (> 50%)

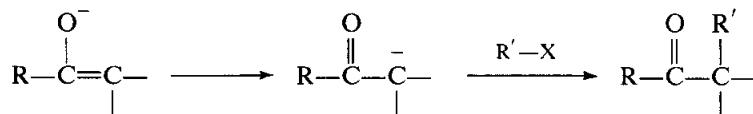
อาจกล่าวได้ว่า ทั้งอินอลและอินอเลตทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ได้เช่นกัน เพียงแต่อยู่ในสภาวะที่ต่างกันและความว่องไวต่อปฏิกริยาต่างกันด้วย เมื่อสารพวกคาร์บอนิลอยู่ในกรดตัวที่ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ คือ อินอลโทโทเมอร์ แต่ถ้าสารพวกคาร์บอนิลอยู่ในด่างตัวที่ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์คือ อินอเลตแอนไอออน



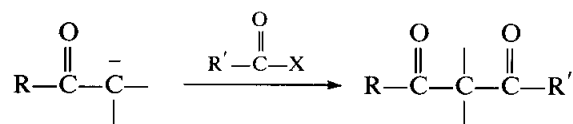


ประโยชน์ที่สำคัญอันหนึ่งของอินอเลตแอนไอออนคือ ปฏิกริยาที่ทำให้เกิดการสร้างพันธะระหว่างคาร์บอน-คาร์บอน ซึ่งพอจำแนกชนิดของปฏิกริยาออกได้ดังนี้

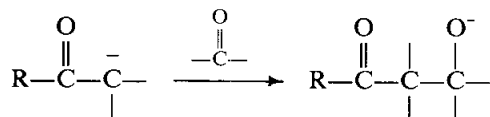
1) ปฏิกริยาระหว่างอินอเลตกับอัลคิลเฮไลด์และรีเอเจนต์อื่นที่คล้ายคลึงกัน ดังได้กล่าวถึงในบทที่ 4 นี้



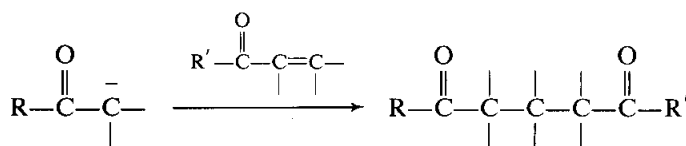
2) ปฏิกริยาระหว่างอินอเลตกับอะซิลเลตติ้งเอเจนต์ (acylating agent) เช่น เอสเตอร์กรดคาร์บอกซิลิก แอซิดแอนไฮไดรด์ และ แอซิดคลอไรด์ (กล่าวถึงในบทที่ 5)



3) ปฏิกริยาเพิ่มเข้าที่ตำแหน่ง 1, 2 (1, 2-addition) ของคาร์บอนิลของอัลดีไฮด์และคีโตน เช่น ปฏิกริยาในกลุ่มของอัลดอลคอนเดนเซชัน (Aldol condensation) ซึ่งจะกล่าวถึงในบทที่ 6

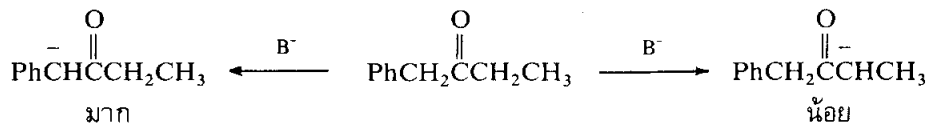
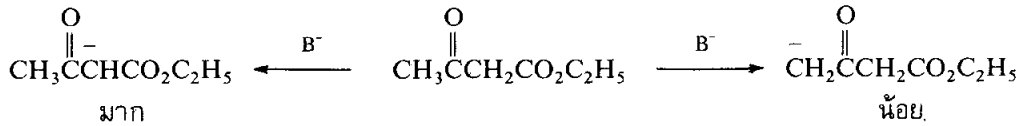


4) ปฏิกริยาเพิ่มเข้าที่ตำแหน่ง 1, 4 (1, 4-addition) ของสารไม่อิ่มตัวที่ตำแหน่งอัลฟา-เบตา ( $\alpha, \beta$ -unsaturated compound) กล่าวถึงในหัวข้อ 4.9

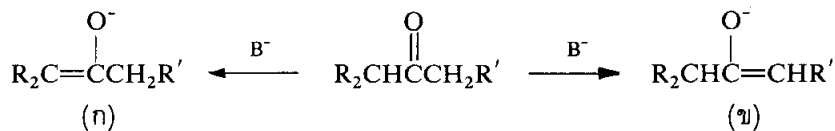


## 4.2 การเกิดอินอเลตแบบบังคับด้วยไคเนติกและบังคับด้วยเทอร์โมไดนามิก

เมื่อหมู่เมธิลหรือหมู่เมธิลอยู่ระหว่างหมู่ฟังก์ชันัลที่ดึงอิเล็กตรอนเข้าหาตัวถึงสองหมู่ด้วยกันแล้วนั้น ไฮโดรเจนจะถูกดึงออกด้วยเบสได้ดีกว่าเมื่ออยู่ข้างหมู่ฟังก์ชันัลนั้นเพียงหมู่เดียว คาร์เบนไอออนที่เกิดขึ้นย่อมเสถียรกว่าด้วย เพราะสามารถเคลื่อนที่ไปยังหมู่ฟังก์ชันัลข้างเคียงได้ถึงสองหมู่ด้วยวิธีเรโซแนนซ์



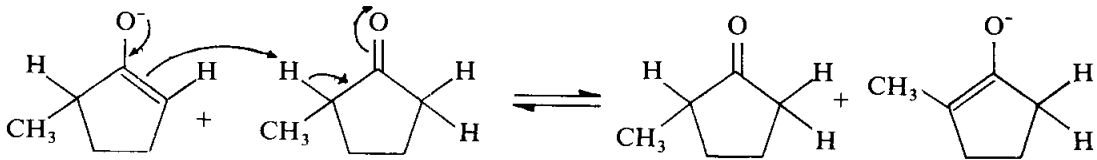
กรณีไคโตนที่ไม่สมมาตร คือ มีหมู่อัลคิลที่เกาะอยู่ทั้งสองข้างไม่เหมือนกันนั้น จากการศึกษาการเกิดอินอเลตพบว่า ขึ้นอยู่กับสถานะที่ใช้ทำปฏิกิริยาเป็นอันมาก ตัวอย่างเช่น เมื่อสถานะที่ใช้บังคับด้วยไคเนติก (kinetic control) อินอเลตแอนไอออนที่เกิดขึ้นจะมาจากการดึงโปรตอนออกจากอัลฟาคาร์บอนตัวที่มีไฮโดรเจนเกาะอยู่มากที่สุด (ข)



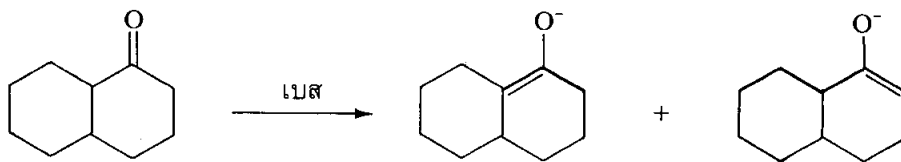
เมื่อต้องการบังคับด้วยไคเนติกนั้น ส่วนมากมักใช้เบสแก่และตัวทำละลายที่ไม่มีโปรตอนและไม่มีไคโตนเหลืออยู่มากมายในปฏิกิริยา วิธีนี้ทำได้โดยหยดไคโตนลงในเบสแก่ในสารละลายที่ไม่มีโปรตอนอย่างช้า ๆ ด้วยวิธีนี้ไคโตนที่ลงไปจะถูกดึงโปรตอนทันที ไม่มีไคโตนเหลือจำนวนมากมายในปฏิกิริยาตามที่ต้องการ การเกิดอินอเลตด้วยวิธีนี้อาศัยองค์ประกอบสองอย่าง อย่างแรกคือ จำนวนโปรตอน ข้างใดมีโปรตอนมากกว่าจะมีโอกาสถูกดึงออกได้ง่ายกว่า ส่วนอย่างที่สองคือ ความกะกะของหมู่เกาะข้างเคียงอัลฟาคาร์บอนนั้น เพราะถ้ามีหมู่เกาะ

เกาะกะโอกาสที่เบสจะเข้าไปดึงโปรตอนนุ่มนวลมากขึ้น ด้วยวิธีนี้จะเห็นว่าสารอื่นอเลตที่ควรได้จะเป็น (ข) มากกว่า (ก)

ในทางตรงกันข้ามถ้าอีนอเลต (ก) และ (ข) สามารถแลกเปลี่ยนไปมาระหว่างกันได้แล้วนั้น ก็จะเกิดสมดุลขึ้นระหว่างอีนอเลตแอนไอออนทั้งสอง ซึ่งพบว่าอีนอเลตที่เสถียรกว่าคือมีหมู่เกาะมากกว่า (ก) จะมีปริมาณมากกว่านั่นเอง สภาวะที่ใช้กรณีนี้นิยมทำโดยเติมคีโตนจำนวนมาก ๆ ลงในอ่าง หรืออาจเติมลงในคีโตนแล้วปล่อยให้เกิดสมดุลของปฏิกิริยา ที่สมดุลของปฏิกิริยาอีนอเลตแอนไอออนที่เสถียรกว่าย่อมเกิดได้มากกว่า ปฏิกิริยานี้นิยมทำในตัวทำละลายที่มีโปรตอน ซึ่งมีส่วนช่วยให้เกิดการเปลี่ยนไปมาระหว่างอีนอเลตทั้งสอง หรือกรณีไม่มีโปรตอนในตัวทำละลาย ก็เชื่อว่าจะมีการเปลี่ยนจากอีนอเลตหนึ่งไปเป็นตัวที่เสถียรกว่าได้ โดยดึงโปรตอนจากสารคีโตนตั้งต้น ดังสมการ



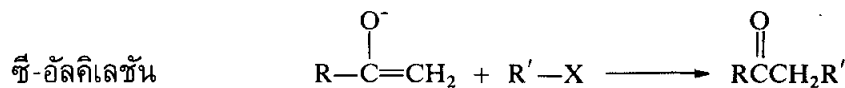
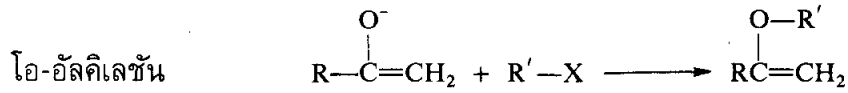
สภาวะที่บังคับใช้เพื่อให้เกิดสมดุลของปฏิกิริยานี้ เราเรียกว่า **บังคับด้วยเทอร์โมไดนามิก** จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นจะเห็นได้ว่า การใช้สภาวะที่แตกต่างกันเพียงเล็กน้อยอาจมีผลทำให้ปริมาณของอีนอเลตแอนไอออนทั้งสองในปฏิกิริยาแตกต่างกันได้ ดังจะเห็นได้ชัดเจนตัวอย่างข้างล่างนี้



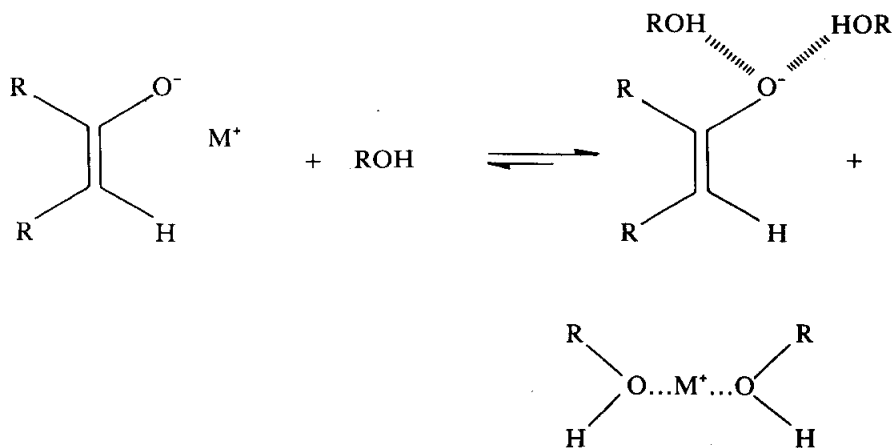
สภาวะของปฏิกิริยา	อัตราส่วนของอีนอเลต	
ก) ค่อย ๆ เติมคีโตนลงไปเบสจำนวนมาก (บังคับด้วยไคเนติก)	10	90
ข) ใส่เบสลงไปในคีโตนจำนวนมาก (บังคับด้วยเทอร์โมไดนามิก)	66	34

### 4.3 อัลคิเลชันของอินอเลตเกิดที่คาร์บอนหรือออกซิเจน

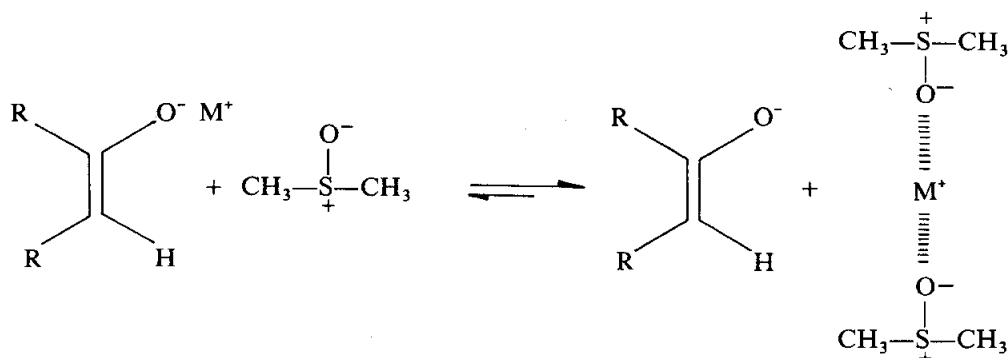
พิจารณาตัวอินอเลตแอนไอออนพบว่า สามารถทำอัลคิเลชันได้สองแห่งด้วยกัน คือ ที่ออกซิเจนและที่คาร์บอน นิวคลีโอไฟล์ประเภทที่มีตำแหน่งที่เข้าทำปฏิกิริยามากกว่าหนึ่งตำแหน่ง เช่นนี้มักเรียกกันว่า แอมบิเดนท์นิวคลีโอไฟล์ (ambident nucleophile) ในกรณีที่เกิดอัลคิเลชันที่ออกซิเจนจะเรียกว่า โอ-อัลคิเลชัน (O-alkylation) และถ้าเกิดที่คาร์บอนเรียกว่า ซี-อัลคิเลชัน (C-alkylation)



ด้วยเหตุที่ออกซิเจนมีอิเล็กโตรเนกาติวิตีสูงกว่าคาร์บอน ประจุลบจึงมีแนวโน้มที่จะอยู่ที่ออกซิเจนมากกว่าคาร์บอน แต่เราสามารถเลือกให้เกิด โอ- หรือ ซี-อัลคิเลชันได้ โดยอาศัยอิทธิพลของตัวประกอบอื่นมาเกี่ยวข้อง ตัวประกอบสำคัญอันหนึ่งคือตัวทำละลาย ถ้าเราต้องการให้เกิด ซี-อัลคิเลชัน เราต้องใช้ตัวทำละลายที่มีขั้วและเป็นแหล่งของโปรตอน (polar protic solvent) เช่น แอลกอฮอล์ ในตัวทำละลายชนิดนี้ด้านที่เป็นลบของตัวทำละลายจะไปล้อมรอบโลหะแคตไอออนของอินอเลต ส่วนออกซิเจนของอินอเลตก็สร้างพันธะไฮโดรเจนกับตัวทำละลาย จึงทำให้ประจุลบที่ออกซิเจนนั้นถูกบดบังไป ปฏิกิริยาอัลคิเลชันจึงไปเกิดที่คาร์บอน



ในทางตรงกันข้าม ถ้าเราต้องการให้เกิด โอ-อัลคิลเลชัน จึงต้องทำให้ประจุลบที่ออกซิเจนไม่ถูกบดบังและกำจัดแคตไอออนที่ล้อมรอบออกซิเจนของอินอเลตแอนไอออนออกได้ โดยใช้ตัวทำละลายพวกที่มีขั้ว แต่ไม่เป็นแหล่งของโปรตอน (polar aprotic solvent) เช่น dimethyl sulfoxide (DMSO), dimethylformamide (DMF) หรือ hexamethylphosphoramide (HMPA)



วิธีนี้ด้านเป็นลบของตัวทำละลายไปล้อมรอบแคตไอออนของอินอเลตทิ้งให้ประจุลบของออกซิเจนไม่ถูกบดบัง แม้ว่าด้านที่เป็นบวกของตัวทำละลายจะเหลืออยู่ แต่ก็ไม่สามารถไปล้อมรอบหรือบดบังออกซิเจนของอินอเลตได้ เพราะด้านเป็นบวกของตัวทำละลายนี้ถูกบดบังด้วยหมู่เมธิลข้างเคียง

อีกตัวประกอบหนึ่งซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการที่จะทำให้เกิด โอ- หรือ ซี-อัลคิลเลชันก็คือ ตัวอัลคิลดีนเจเนต พบกันว่าถ้าอัลคิลดีนเจเนตที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ที่แรงปฏิกริยามักเกิด โอ-อัลคิลเลชัน เมื่อเรียงลำดับอัลคิลดีนเจเนตที่จะทำให้เกิด ซี-อัลคิลเลชันได้จากมากไปหาน้อยได้ดังนี้ RI > R-Br > R-Cl > R-O-SO<sub>2</sub>OR

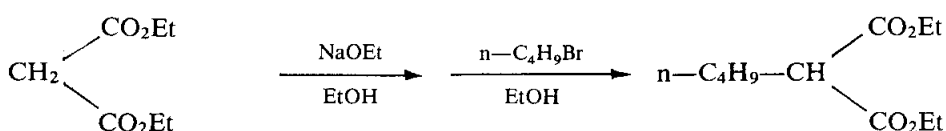
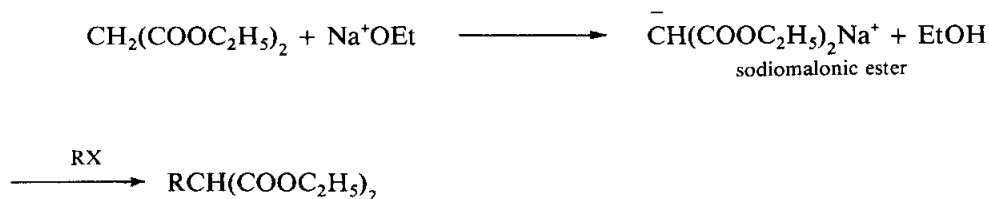
#### 4.4 การสังเคราะห์กรดคาร์บอกซิลิกจากมาโลนิคเอสเตอร์

ปฏิกริยาอัลคิลเลชันที่จัดว่าสำคัญและมีประโยชน์อยู่มากก็คือ ปฏิกริยาอัลคิลเลชันของสารพวกเบตาดีไฮโดเอสเตอร์ (ในหัวข้อ 4.5) และสารพวกมาโลนิคเอสเตอร์ (malonic ester)

พบว่าสามารถดึงโปรตอนของสารพวกนี้ออกได้โดยใช้เบสพวกโลหะอัลคอกไซด์ อินอเลตที่ได้มาจากการดึงโปรตอนที่เกิดอยู่บนคาร์บอนที่อยู่ระหว่างหมู่คาร์บอนิลทั้งสอง ปฏิกริยามักทำในแอลกอฮอล์ที่ปราศจากน้ำ โดยที่แอลกอฮอล์และโลหะอัลคอกไซด์ที่ใช้มักเป็นชนิดเดียวกันกับหมู่อัลคอกซีของสารเอสเตอร์ตั้งต้น เช่น

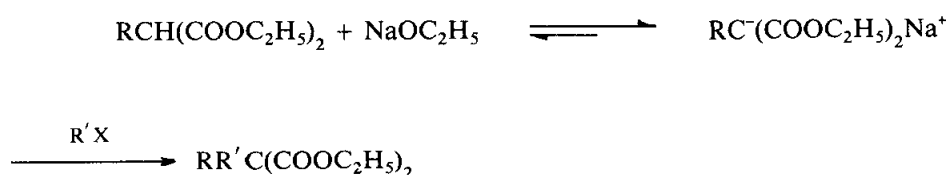
ใช้ NaOMe ใน MeOH เมื่อสารตั้งต้นเป็นพวกเมธิลเอสเตอร์  
 NaOEt ใน EtOH เมื่อสารตั้งต้นเป็นพวกเอทิลเอสเตอร์

วิธีสังเคราะห์กรดคาร์บอกซิลิกจากมาโลนิคเอสเทอร์ จัดได้ว่าเป็นวิธีหนึ่งที่ยิยมใช้มาก เนื่องจากมาโลนิคเอสเทอร์  $\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$  มีอัลฟาไฮโดรเจนอยู่ระหว่างหมู่เอสเทอร์ถึงสองหมู่ด้วยกัน จึงสามารถดึงเอาแอกทีฟไฮโดรเจนนี้ออกมาได้ด้วยเบสพวก  $\text{NaOEt}$  ใน  $\text{EtOH}$  ได้เกลือโซเดียมมาโลนิคเอสเทอร์ (sodium malonic ester) ซึ่งจะทำปฏิกิริยากับอัลคิลเฮไลด์ได้ สารพวกอัลคิลมาโลนิคเอสเทอร์



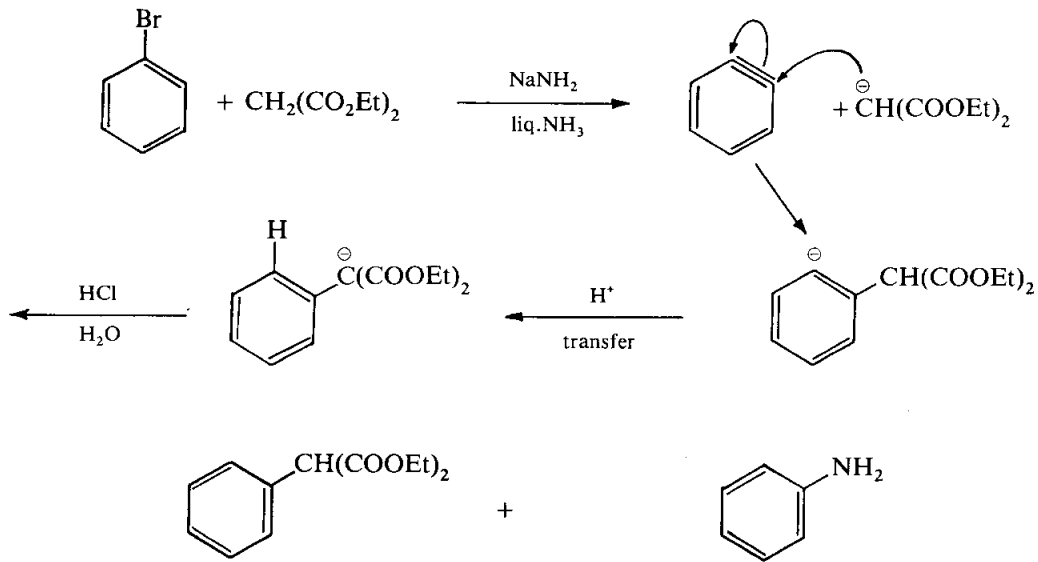
ปฏิกิริยาเป็นปฏิกิริยาแทนที่ฮาไลด์ด้วยนิวคลีโอไฟล์  $\overset{-}{\text{C}}\text{H}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$  และปฏิกิริยาจะเกิดได้ดีกับพวกอัลคิลเฮไลด์ปฐมภูมิทุติยภูมิ สำหรับพวกตติยภูมิและอะริลเฮไลด์เกิดได้ไม่ดี

จากสารผลิตภัณฑ์อัลคิลมาโลนิคเอสเทอร์ที่ได้จะเห็นว่า ยังมีแอกทีฟไฮโดรเจนในตำแหน่งอัลฟาเหลืออยู่อีก ดังนั้นเมื่อให้ทำปฏิกิริยากับ  $\text{NaOEt}$  อีก แล้วตามด้วยอัลคิลเฮไลด์ ก็จะได้ไดอัลคิลมาโลนิคเอสเทอร์ (dialkylmalonic ester)



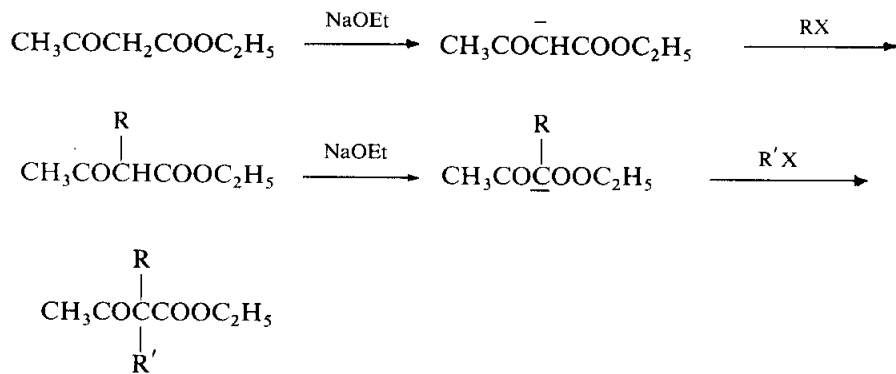
สารพวกอัลคิลมาโลนิคเอสเทอร์หรือไดอัลคิลมาโลนิคเอสเทอร์เมื่อนำมาไฮโดรไลส์แล้วตามด้วยดีคาร์บอกซิเลต (decarboxylate) จะได้กรดคาร์บอกซิลิก ดังจะได้กล่าวถึงในหัวข้อ 4.6 เมื่อสังเกตดูจะเห็นว่าเป็นวิธีที่ดีวิธีหนึ่งที่ใช้ในการสังเคราะห์กรดคาร์บอกซิลิกที่มีหมู่เกาะที่ตำแหน่งอัลฟา

ถ้าอัลคิลเฮไลด์ที่ใช้เป็นพวกเอริลเฮไลด์ การทำปฏิกิริยาต้องใช้สภาวะที่รุนแรงกว่าพวกอัลคิลเฮไลด์ เช่น ใช้ต่างแก่มากขึ้นพวก Na/liq. NH<sub>3</sub> หรือ NaNH<sub>2</sub> (sodamide) นั้นเอง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นผ่านสารมัธยันตร์เบนไซม์ (benzylme)

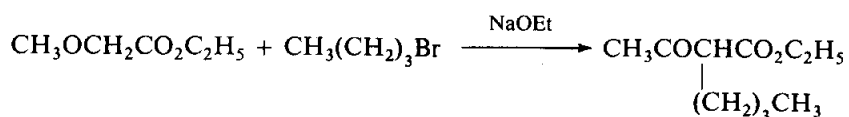
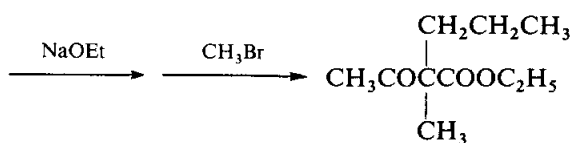
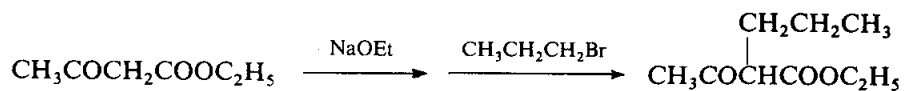


#### 4.5 การสังเคราะห์คีโตนจากเบตาคีโตเอสเทอร์

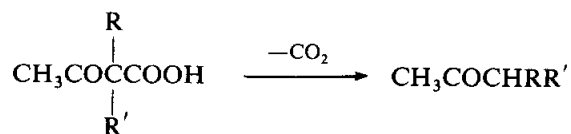
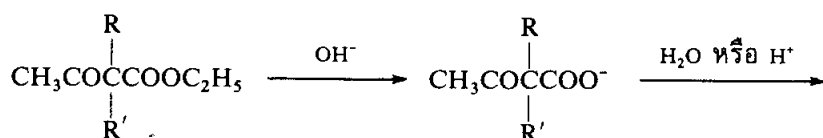
เบสที่ใช้ดึงโปรตอนจากเบตาคีโตเอสเทอร์จะเป็นเบสพวกโลหะอัลคอกไซด์เช่นเดียวกับของมาโลนิคเอสเทอร์ เบตาคีโตเอสเทอร์ที่ใช้มากในที่นี้คือ อะซีโตอะซีติกเอสเทอร์ (acetoacetic ester) CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ปฏิกิริยาเกิดขึ้นคล้ายกับมาโลนิคเอสเทอร์ คือ อะซีโตอะซีติกเอสเทอร์ทำปฏิกิริยากับ NaOEt ได้โซดิโออะซีโตอะซีติกเอสเทอร์ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยากับอัลคิลเฮไลด์ได้อัลคิลอะซีโตอะซีติกเอสเทอร์ กรณีทำอัลคิลเลชันสองครั้งจะได้ไดอัลคิลอะซีโตอะซีติกเอสเทอร์เช่นเดียวกัน ปฏิกิริยาพวกนี้ทำในเอทานอล



ตัวอย่าง

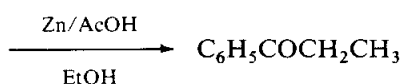
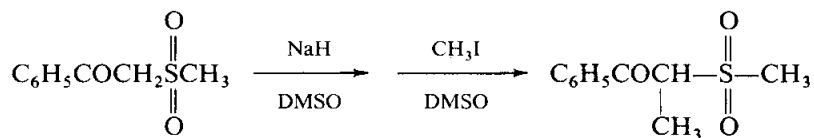
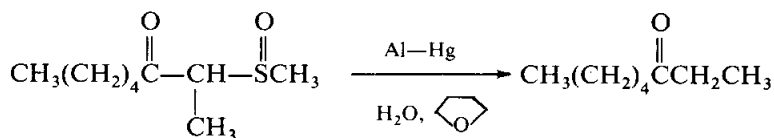
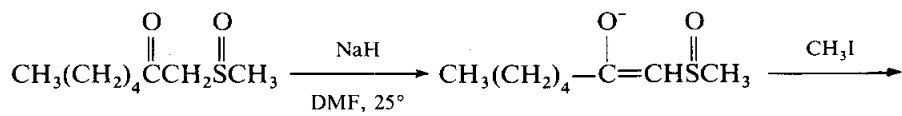


สารผลิตภัณฑ์เหล่านี้เมื่อนำมาดีคาร์บอกซิเลตตามวิธีในหัวข้อ 4.6 แล้ว เราจะได้คีโตนออกมา

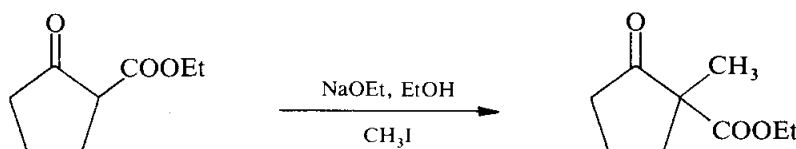


อัลคิลเลชันยังเกิดขึ้นได้กับสารพวกเบตาคีโตซัลโฟน ( $\beta$ -ketosulfone) และเบตาคีโตซัลฟอกไซด์ ( $\beta$ -ketosulfoxide) ปฏิกริยานี้ใช้ในการสังเคราะห์คีโตน โดยที่หลังจากทำอัลคิลเลชัน แล้วตามด้วยการรีดิวซ์หมู่ฟังก์ชันนัลพวกซัลโฟนหรือซัลฟอกไซด์ด้วยโลหะสังกะสีหรือโลหะผสมของอะลูมิเนียมกับปรอท ก็จะได้ไฮโดรเจนไปแทนที่หมู่ซัลโฟนและซัลฟอกไซด์นั้น ๆ

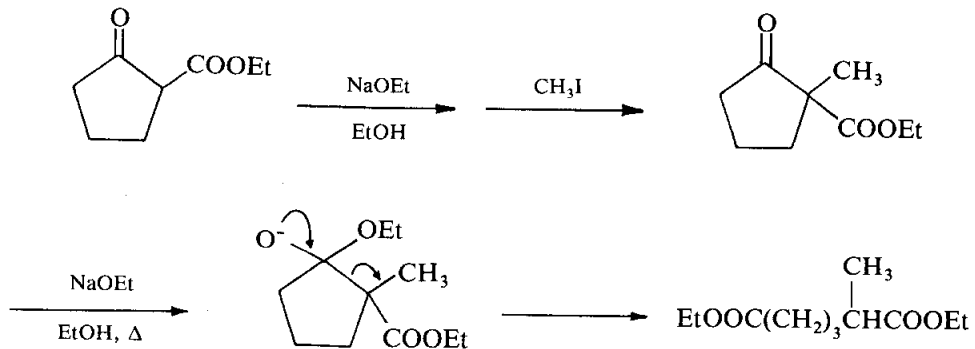
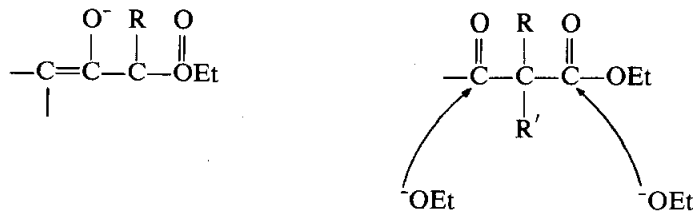




ในการทำอัลคิเลชันของสารเบตาคีโตเอสเทอร์ที่เป็นวง ไฮโดรเจนที่อยู่ระหว่างคาร์บอนิลทั้งสองหมู่จะถูกดึงออกจากโมเลกุลได้ด้วยเบสพวกโลหะอัลคอกไซด์เช่นเดียวกัน และอัลคิเลชันจะเกิดขึ้นที่คาร์บอนที่มีแอกทิฟไฮโดรเจนนี้

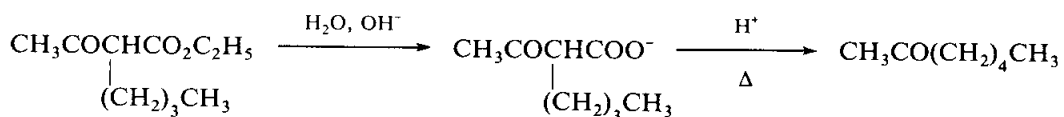
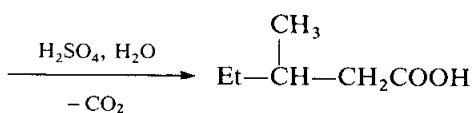
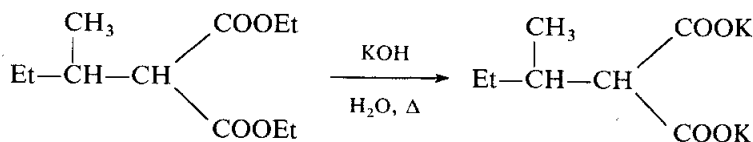


บ่อยครั้งที่พบว่า ระหว่างอัลคิเลชันของสารเบตาคีโตเอสเทอร์นั้น จะเกิดการแตกหักที่หมู่คาร์บอนิลของคีโตนอันเป็นผลมาจากเบสเข้าทำปฏิกิริยาที่หมู่คาร์บอนิลของสารผลิตภัณฑ์ การแตกหักมักเกิดขึ้นเมื่อสารผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นพวกที่มีหมู่เกาะที่ตำแหน่งอัลฟาสองหมู่ ทั้งนี้เป็นเพราะว่าเมื่อมีหมู่เกาะที่ตำแหน่งอัลฟาเพียงหมู่เดียว สารผลิตภัณฑ์ที่ได้จะอยู่ในรูปของเกลืออินอเลตที่เสถียร ยากที่จะเกิดปฏิกิริยาที่หมู่คาร์บอนิล

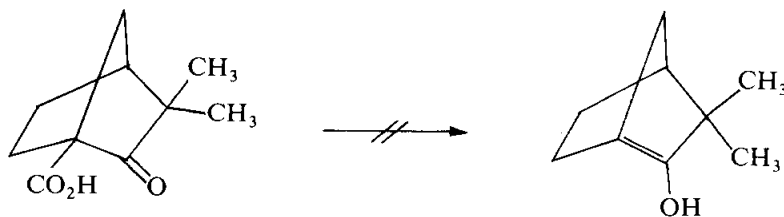
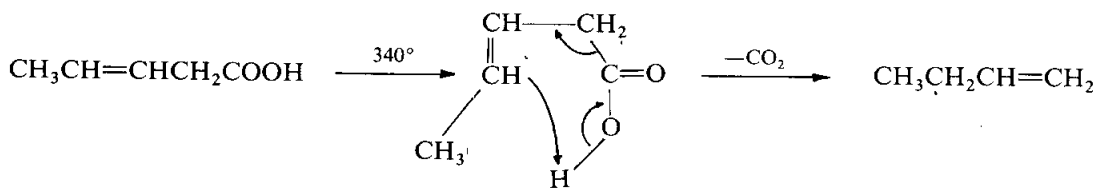
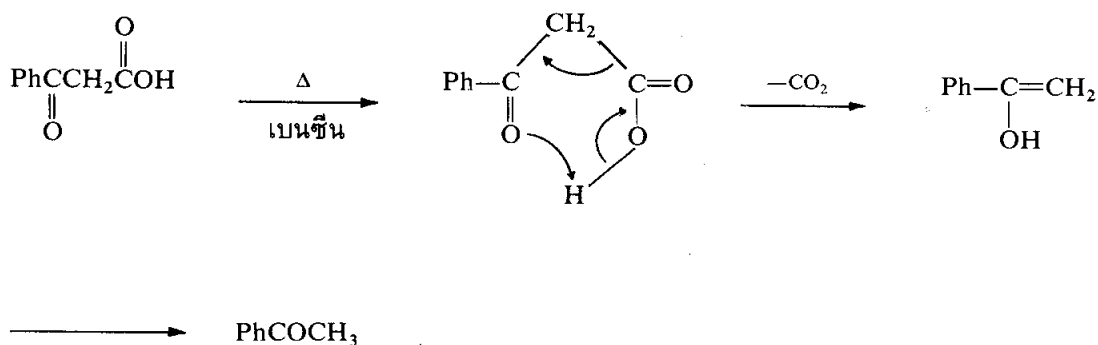


#### 4.6 ปฏิกริยาดีคาร์บอกซิเลชันของกรดเบตาคีโตและกรดมาโลนิค

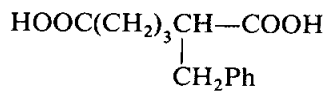
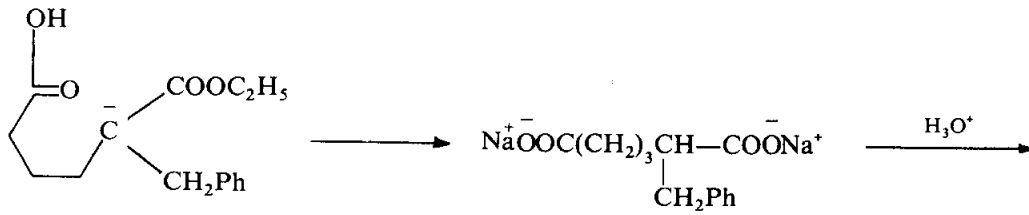
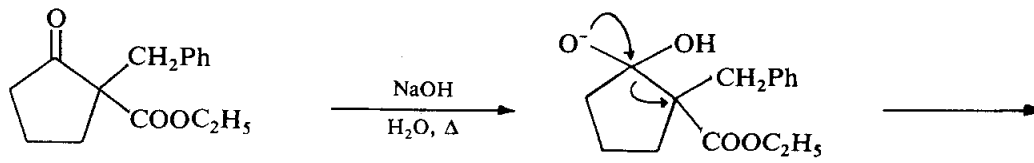
เมื่อพิจารณาสูตรผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการทำอัลคิเลชันของมาโลนิคเอสเทอร์หรือของเบตาคีโตเอสเทอร์ พบว่าเมื่อนำมาไฮโดรไลส์แล้ว ดีคาร์บอกซิเลตก็จะได้กรดคาร์บอกซิลิกและคีโตนตามลำดับ



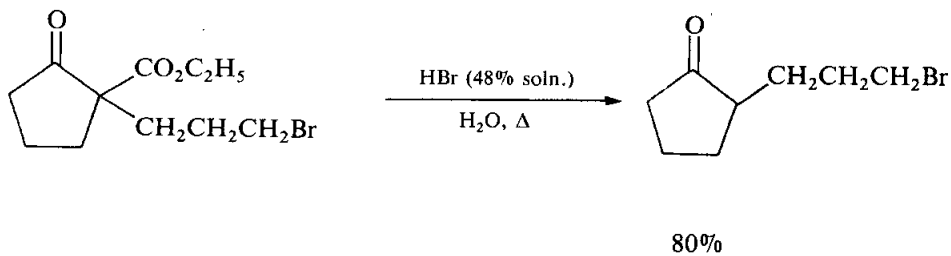
กลไกการเกิดปฏิกิริยาคีร์บอกลีตเชื่อว่าเกิดผ่านสภาวะทรานสิชันที่เป็นรูปวงแหวนหกเหลี่ยม ซึ่งพบว่าสารพวกคีร์บอกลีตที่ไม่อิมตัวในตำแหน่งเบตาและแกมมา ( $\beta, \gamma$ -unsaturated acid) ซึ่งสามารถจัดตัวให้ผ่านสภาวะทรานสิชันดังกล่าว ก็เกิดการคีร์บอกลีตได้เช่นกัน แต่ต้องใช้ความร้อนสูง แต่ถ้าสารเบตาคีโตนแอซิดที่จะนำมาทำคีร์บอกลีตมีโครงสร้างไม่เหมาะสมก็ไม่สามารถเกิดการสูญเสียคาร์บอนไดออกไซด์ได้



โดยทั่วไปการไฮโดรไลส์หมู่เอสเตอรืนิยมทำในด่าง แต่การไฮโดรไลส์หมู่เอสเตอรืของสารประกอบพวกเบตาคีโตนเอสเตอรืนั้นไม่นิยมทำในด่าง ทั้งนี้เนื่องจากอาจเกิดปฏิกิริยาแข่งขัันอันเนื่องมาจากหมู่  $\text{OH}^-$  ซึ่งนอกจากจะทำปฏิกิริยาที่หมู่คาร์บอนิลของเอสเตอรืแล้ว ยังเข้าทำปฏิกิริยาที่หมู่คาร์บอนิลของคีโตนได้ด้วยเช่นกัน ทำให้เกิดการแตกหักของพันธะคาร์บอน-คาร์บอน ไม่ได้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

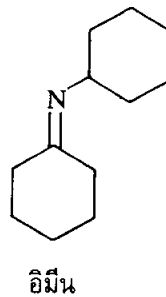
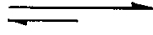
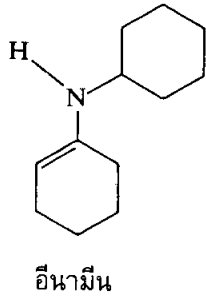
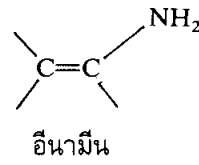
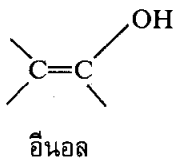


ด้วยเหตุนี้เขาจึงนิยมทำไฮโดรไลซิสในกรด และวิธีนี้มีข้อได้เปรียบเพราะจะเกิดปฏิกิริยาคาร์บอกซิเลชันควบคู่ไปด้วย

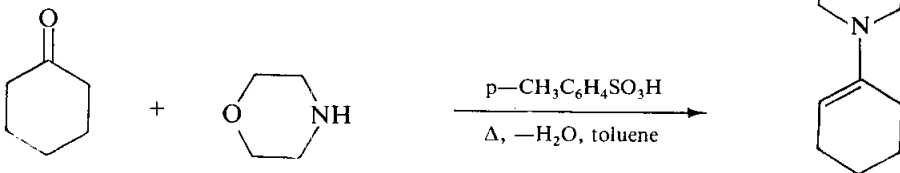
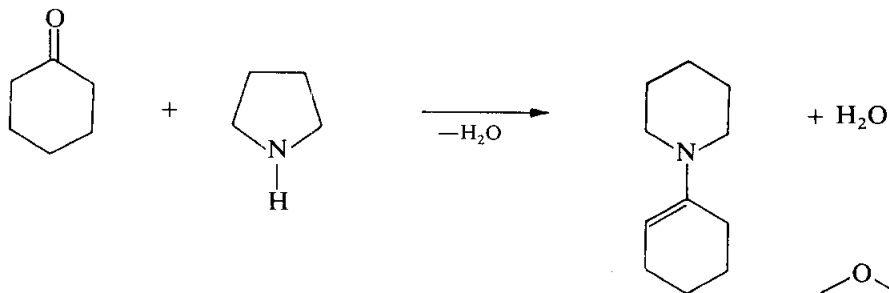
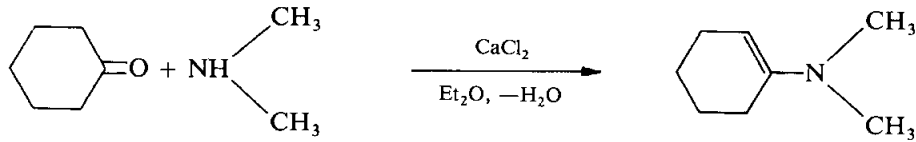


#### 4.7 อัลคิเลชันโดยผ่านอีนามีน

อีนามีน (enamine) เป็นสารที่มีโครงสร้างเป็น  $\text{C}=\text{C}-\text{N}$  และที่เรียกว่าอีนามีนเพราะมาจากโครงสร้างที่เป็นอัลคีน + เอมีน อีนามีนมีโครงสร้างคล้ายอินอล มีคุณสมบัติไม่เสถียรสามารถเปลี่ยนไปเป็นอีกทอโทเมอร์ (tautomer) หนึ่ง คือ อิมีน (imine) ได้

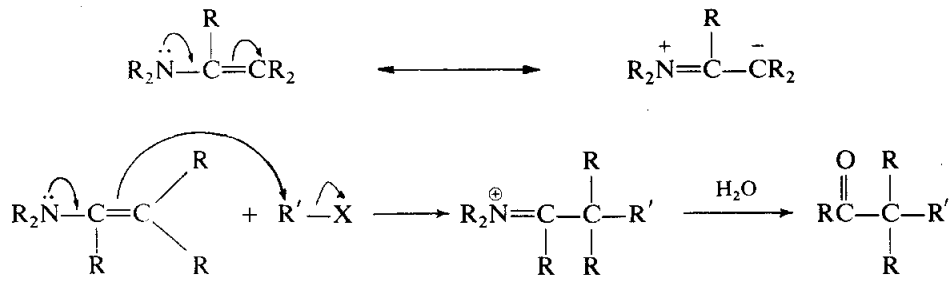


เมื่อไนโตรเจนของอินามีนเป็นพวกตติยภูมิก็ไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็นอิมีนได้ อินามีนชนิดตติยภูมิจึงค่อนข้างเสถียร ง่ายต่อการแยกออกมา อินามีนชนิดนี้เตรียมได้จากปฏิกิริยาของเอมีนทุติยภูมิกับอัลดีไฮด์หรือคีโตนโดยมีกรดเป็นตัวเร่ง ปฏิกิริยาเป็นปฏิกิริยาควบน้ำเพื่อให้โมเลกุลของน้ำออกมา เอมีนทุติยภูมิที่ใช้เป็นได้ตั้งแต่เอมีนที่เป็นเส้นตรง เช่น ไดเมทิลเอมีน ไคเอธิลเอมีน, เอมีนที่เป็นวง เช่น pyrrolidene, morpholine ฯลฯ ส่วนกรดที่ใช้เป็นตัวเร่งอาจเป็นพวก พาราทอลูอินซัลโฟนิก (p-toluenesulfonic acid)

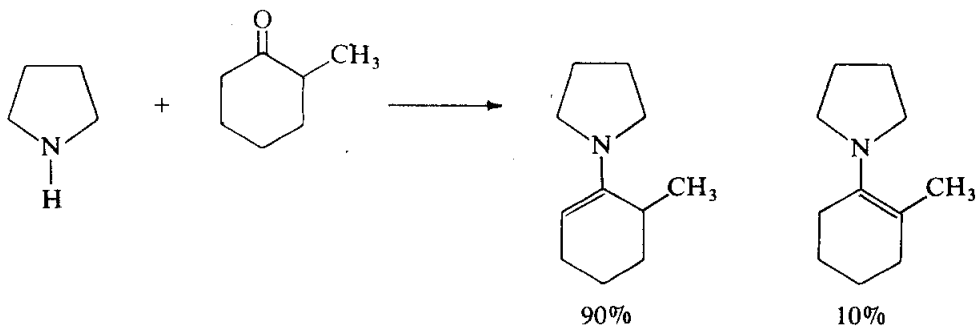


๒๖  
 ๒๖  
 ๒๖

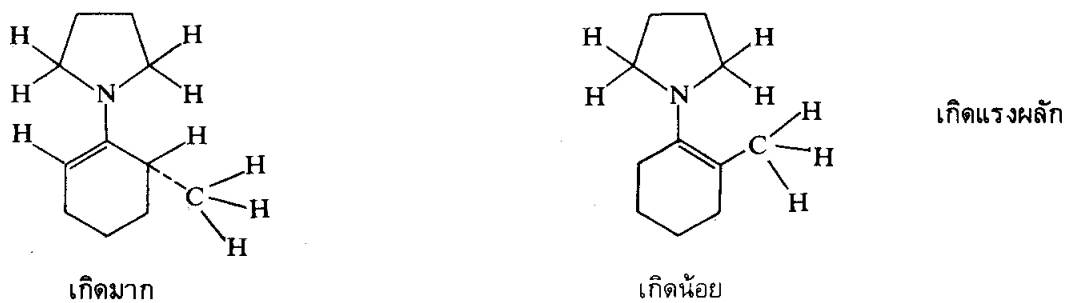
พบว่าเบตาคาร์บอนของอีนามีนจะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ได้ เนื่องจากคอนจูเกตกับไนโตรเจน ดังสมการ ดังนั้นเบตาคาร์บอนของอีนามีนจึงทำปฏิกิริยาอัลคิเลชันได้ดังตัวอย่าง



อีนามีนที่น่าสนใจก็คือ อีนามีนที่สังเคราะห์มาจากไซโคลเฮกซาโนนที่มีหมู่เกาะอยู่แล้ว หนึ่งหมู่ทำปฏิกิริยากับเอมีนพวก pyrrolidene สารผลิตภัณฑ์อีนามีนหลักที่ได้เป็นอีนามีนที่มีหมู่เกาะที่พันธะคู่อย่างน้อยที่สุด



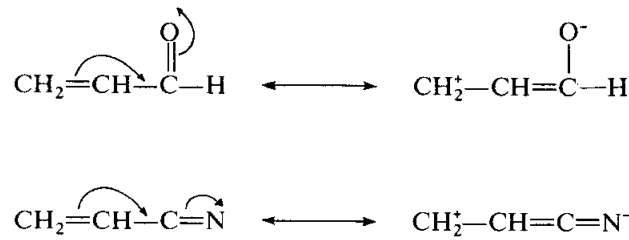
สาเหตุที่ได้อีนามีนหลักเป็นอีนามีนที่มีหมู่เกาะอยู่น้อย ก็เพราะว่าถ้าพันธะคู่อยู่ด้านเดียวกับหมู่เกาะบนไซโคลเฮกซาโนนแล้วนั้น วงแหวนทั้งสองจะต้องบิดออกจากระนาบเดียวกันเพื่อหลีกเลี่ยงการกระทบกันระหว่างหมู่ที่เกาะบนไซโคลเฮกซาโนนกับไฮโดรเจนบนวง pyrrolidene เมื่อวงแหวนทั้งสองไม่สามารถอยู่ในระนาบเดียวกันได้แล้วนั้น ทำให้อิเล็กทรอนิกส์ของไนโตรเจนกับพันธะพายไม่สามารถเกิดคอนจูเกตกันได้ดี โครงสร้างนี้จึงเกิดน้อย



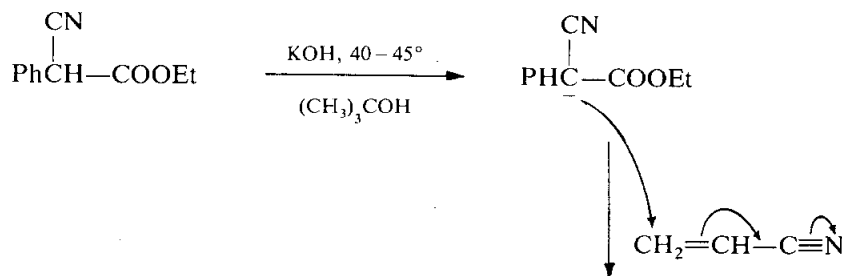
จากการที่ได้โอนามีนหลักเป็นอินามีนที่มีหมู่เกาะน้อย เมื่อเกิดอัลคิลเลชันจึงเข้าไปที่ไซโคลเฮกซาโนนด้านที่มีหมู่เกาะน้อยเช่นกัน การทำอัลคิลเลชันโดยผ่านอินามีนจึงนิยมใช้ในกรณีเมื่อต้องการทำอัลคิลเลชันที่ตำแหน่งอัลฟากับหมู่คาร์บอนิลทางด้านที่ไม่มีหมู่เกาะเกาะอยู่เลย สำหรับการทำอัลคิลเลชันของคีโตนถ้าต้องการให้เกิดตรงตำแหน่งเดียวกันกับที่มีหมู่เกาะเกาะอยู่นั้น จะใช้อีกวิธีหนึ่งซึ่งจะกล่าวถึงในบทที่ 5 ในหัวข้อ 5.1

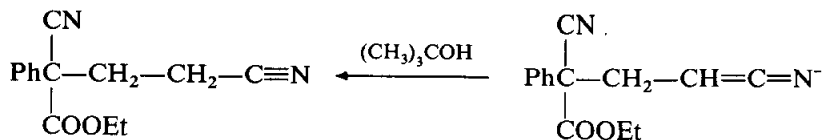
#### 4.8 อัลคิลเลชันโดยวิธีเพิ่มเข้าแบบ 1, 4 (1, 4-addition)

ปฏิกิริยาเพิ่มเข้าแบบ 1, 4 หรือเรียกอีกอย่างว่า conjugate addition อัลคิลเลติงเอเจนต์ก็คือ สารพวกที่ไม่อิ่มตัวที่ตำแหน่งอัลฟา-เบตา ซึ่งบางครั้งเรียกว่า Michael acceptor ซึ่งอาจเป็น  $\alpha, \beta$ -unsaturated aldehyde หรือ  $\alpha, \beta$ -unsaturated ketone หรือ  $\alpha, \beta$ -unsaturated nitrile หรือ  $\alpha, \beta$ -unsaturated acid และสารอนุพันธ์ สารพวกนี้จะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ได้ดี เนื่องจากเมื่อเขียนโครงสร้างอีกแบบหนึ่งดูแล้วจะพบว่า ที่คาร์บอนตำแหน่งเบตานั้นจะขาดอิเล็กตรอนดังตัวอย่าง

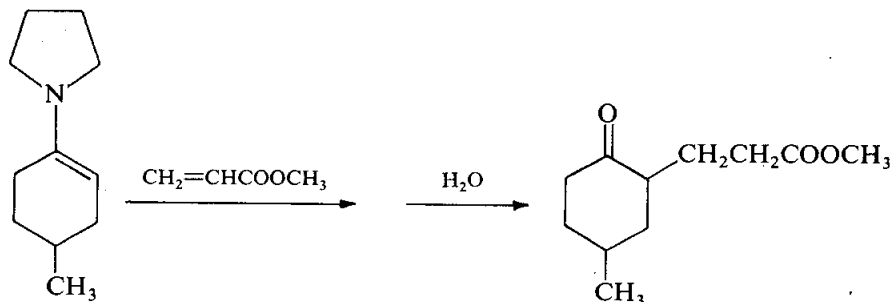


ดังนั้น เมื่อเรามีอินอเลตหรืออินามีนจะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าทำปฏิกิริยากับสารพวกนี้ได้ทันที ปฏิกิริยามักมีเบสเป็นตัวเร่งและทำในตัวทำละลายที่ให้โปรตอน (protic solvent) เช่น แอลกอฮอล์ ซึ่งจะทำหน้าที่ให้โปรตอนแก่สารมัธยันตร์ที่เกิดขึ้น

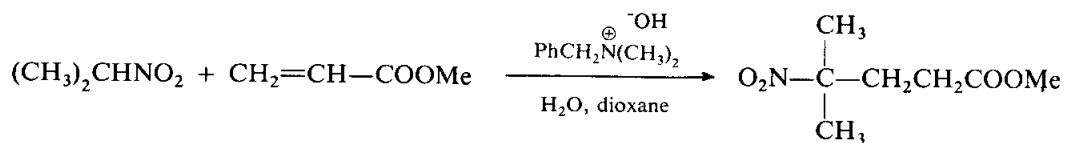




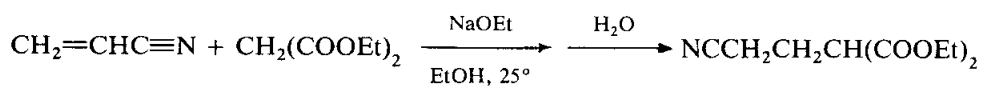
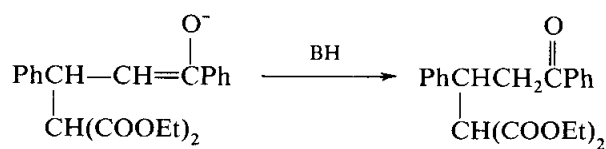
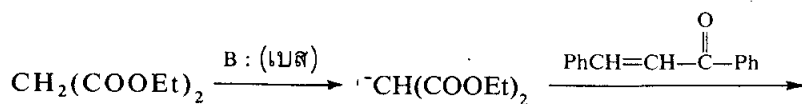
หรือ



หรือ

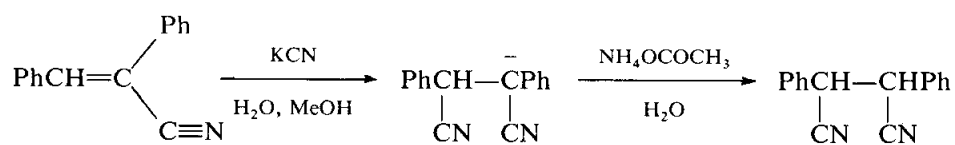


ปฏิกิริยาพวกนี้นิยมเรียกว่า Michael reaction ที่พบเห็นบ่อยส่วนมากมักเป็นนิวคลีโอไฟล์พวกอินอเลตของมาโลเนตเอสเทอร์หรือเบตาคีโตเอสเทอร์



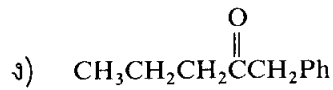
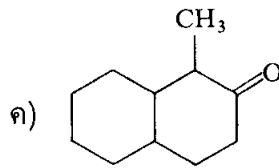
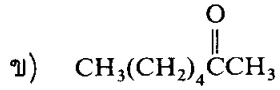
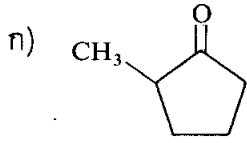


ส่วนนิวคลีโอไฟล์อื่นที่นอกเหนือจากนี้ อาจเป็นพวกอัลคอกไซด์ เอมีน หรือไซยาไนด์-ไอออน เมื่อนิวคลีโอไฟล์เป็นพวกไซยาไนด์ไอออนจะเรียกปฏิกิริยาพวกนี้ว่า เป็นปฏิกิริยา hydrocyanation

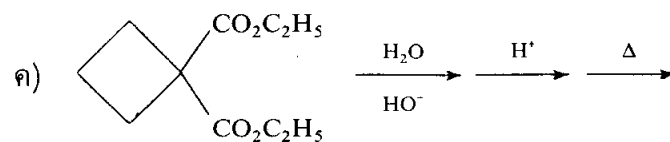
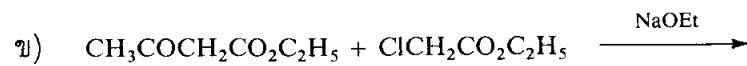
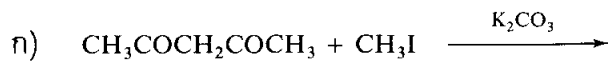


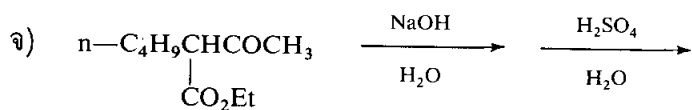
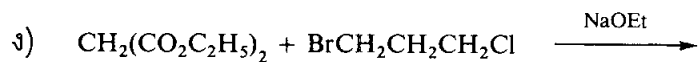
## แบบฝึกหัด

4.1 จงเขียนอินอเลตแอนไอออนที่เกิดขึ้นเมื่อทำปฏิกิริยาแบบบังคับด้วยโคเนติกและแบบบังคับด้วยเทอร์โมไดนามิก

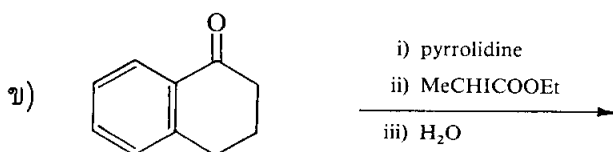
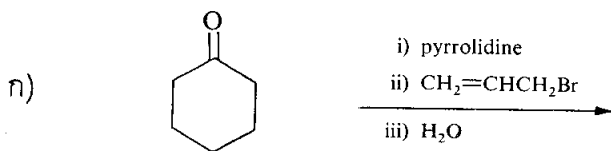


4.2 จงเขียนสารผลิตภัณฑ์หลักที่ควรได้จากปฏิกิริยาข้างล่างนี้

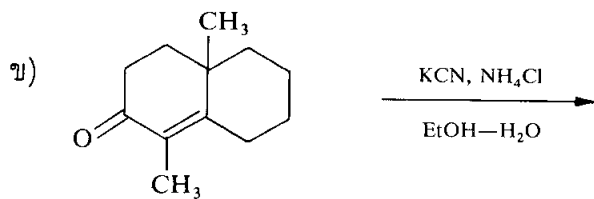
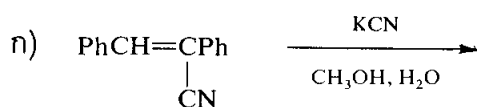




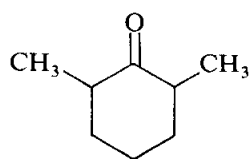
4.3 จงเขียนสารผลิตภัณฑ์หลักจากการทำอัลคิเลชันโดยผ่านอินามีน



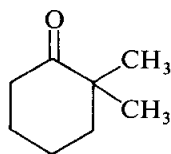
4.4 จงเขียนสารผลิตภัณฑ์หลักจากการทำปฏิกิริยาเพิ่มเข้าแบบ 1, 4



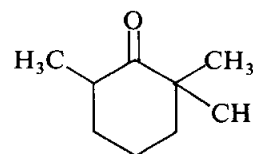
4.5 เมื่อนำ 2-methylcyclohexanone มาทำปฏิกิริยากับ potassium t-butoxide ในจำนวนโมลเท่ากัน จากนั้นเติม methyl iodide ใน t-butyl alcohol พบว่าจะได้สารผลิตภัณฑ์หลายอย่างในปริมาณต่าง ๆ กัน จงอธิบาย



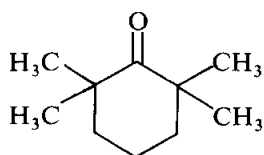
(9%)



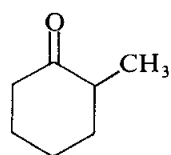
(41%)



(21%)



(6%)



(23%)