

สารบัญ

บทที่ 6 ปฏิกริยาในกลุ่มอัลดอลคอนเดนเซชัน	หน้า
6.1 Aldol condensation	157
6.2 Claisen – Schmidt reaction	163
6.3 Knoevenagel reaction	166
6.4 Doebner reaction	167
6.5 Mannich reaction	169
6.6 Perkin reaction	173
6.7 Stobbe condensation	176
6.8 Darzens glycidic ester condensation	177
6.9 Reformatsky reaction	181
6.10 Wittig reaction	184
6.11 ปฏิกริยาของ sulfur ylid	189
แบบฝึกหัดท้ายบท	191



บทที่ 6

ปฏิกิริยาในกลุ่มของ Aldol condensation

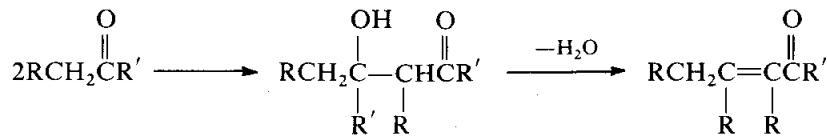
ปฏิกิริยาที่จะกล่าวถึงในบทนี้เกี่ยวข้องกับการสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอน จากปฏิกิริยาของอินอเลตกับหมู่คาร์บอนิลของอัลดีไฮด์และคีโตน ตลอดไปถึงปฏิกิริยาของอินอเลตกับพันธะคู่ระหว่างคาร์บอนกับอะตอมอื่นที่มีลักษณะคล้ายคลึงกัน



มีปฏิกิริยามากมายที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ โดยมีชื่อเรียกแตกต่างกันออกไปตามแต่ชนิดของหมู่คาร์บอนิลตั้งต้น หลังการเกิดปฏิกิริยาเข้าไปที่หมู่คาร์บอนิลแล้ว ก็อาจเกิดปฏิกิริยาอื่น ๆ ต่อไปได้อีกตามแต่ขั้นตอนของปฏิกิริยาที่ทำ อย่างไรก็ตาม ปฏิกิริยาต่าง ๆ ที่จะกล่าวถึงในบทนี้ จะเป็นปฏิกิริยาที่มีประโยชน์ในการสังเคราะห์สารอินทรีย์ทั้งสิ้น และมีแบบฉบับมาจากปฏิกิริยาแรกเริ่มที่รู้จักกันดีในชื่อของอัลดอลคอนเดนเซชัน (Aldol condensation)

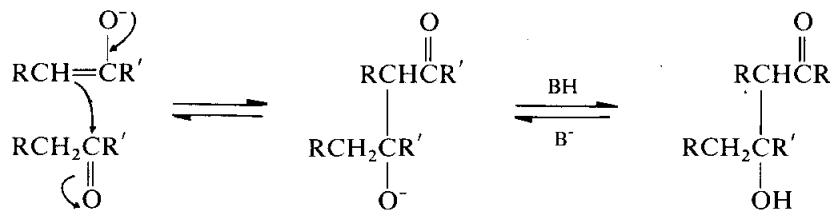
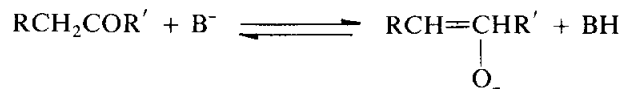
6.1 Aldol condensation

ปฏิกิริยาอัลดอลคอนเดนเซชันเป็นปฏิกิริยาคอนเดนเซชันในตัวเอง (self-condensation) ของอัลดีไฮด์หรือคีโตน โดยมีกรดหรือเบสเป็นตัวเร่ง กรณีที่เกิดคอนเดนเซชันของคีโตนหรืออัลดีไฮด์ต่างชนิดกันก็สามารถทำได้เช่นกัน และจะเรียกว่าเป็นอัลดอลคอนเดนเซชันแบบผสม (mixed aldol condensation) สารผลิตภัณฑ์ที่ได้เมื่ออยู่ภายใต้สภาวะที่ทำให้ปฏิกิริยาจะเกิดการสูญเสียน้ำให้ได้เป็นสารคาร์บอนิลที่ไม่อิ่มตัวในตำแหน่งอัลฟา-เบตา ($\alpha\beta$ -unsaturated carbonyl compound) สำหรับกลไกของปฏิกิริยาขึ้นอยู่กับสภาวะที่ใช้ เช่น อาจทำปฏิกิริยาโดยมีด่างหรือกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยตลอดเขียนรวมได้ดังนี้

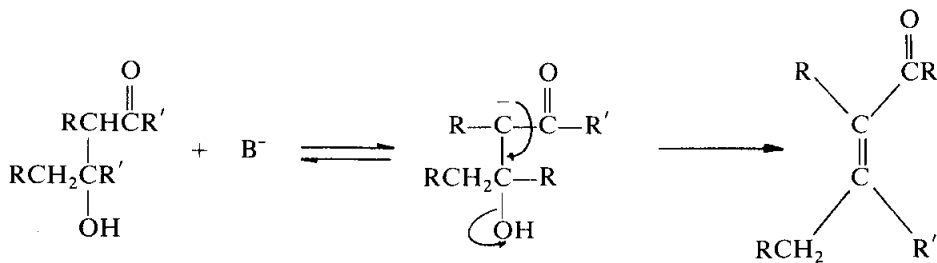


กลไกการเกิดปฏิกิริยาโดยมีตัวเร่ง

1) ชั้นของการเพิ่มเข้า

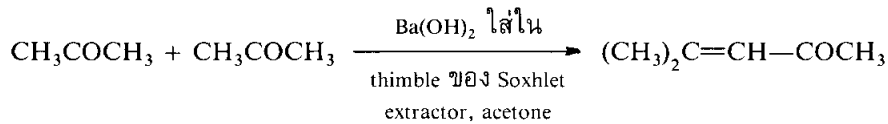
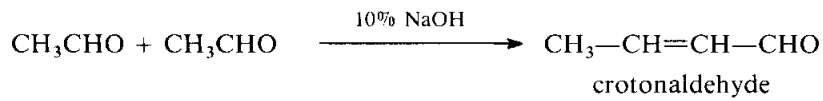


2) ชั้นสูญเสียน้ำ



จากปฏิกิริยาจะเห็นได้ว่าแบ่งออกเป็นสองขั้นตอน คือ ขั้นตอนแรกเป็นช่วงของปฏิกิริยาเพิ่มเข้า และขั้นตอนหลังเป็นช่วงของปฏิกิริยาสูญเสียน้ำ ในช่วงของปฏิกิริยาเพิ่มเข้า ส่วนมากเป็นปฏิกิริยาผันกลับ บางครั้งอาจจำเป็นต้องมีเทคนิคพิเศษในการทำปฏิกิริยาเพื่อให้ปฏิกิริยาดำเนินมาทางขวา ตัวอย่างเช่น ในพวกคีโตนที่ไม่เป็นวง เช่น อะซีโตน เมื่อทำปฏิกิริยาเขาจะใช้ Soxhlet extractor ซึ่งมีแบบเรียบไฮดรอกไซด์บรรจุอยู่ใน thimble เมื่อต้มกลั่นอะซีโตน ไอของอะซีโตนซึ่งขึ้นเข้าไปสู่ Soxhlet extractor จะกลั่นตัวตกลงมาผ่านแบบเรียบ

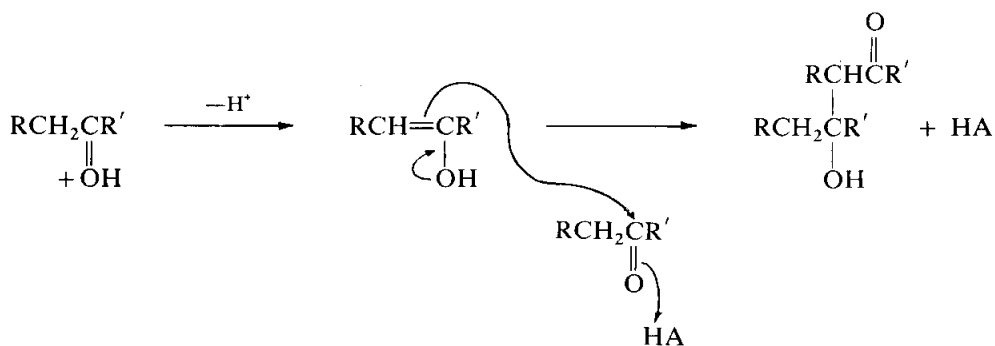
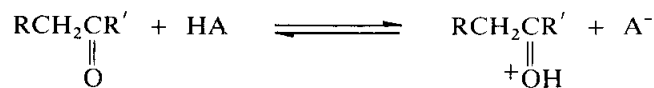
ไฮดรอกไซด์ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวเร่ง ปฏิกริยาเกิดขึ้นในช่วงนี้ และอะซีโตนจะพาเอาสารผลิตภัณฑ์ตกลงไปในขวดก้นกลมที่มีอะซีโตนเหลืออยู่ เนื่องจากสารผลิตภัณฑ์มีจุดเดือดสูงกว่าอะซีโตน ไอที่ระเหยขึ้นไปใหม่ส่วนมากจึงเป็นของอะซีโตนอีก ปฏิกริยาเกิดซ้ำแล้วซ้ำอีกก็จะได้สารผลิตภัณฑ์ในขวดก้นกลมเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ตัวอย่างของปฏิกริยาอัลดอลคอนเดนเซชันเป็นดังนี้



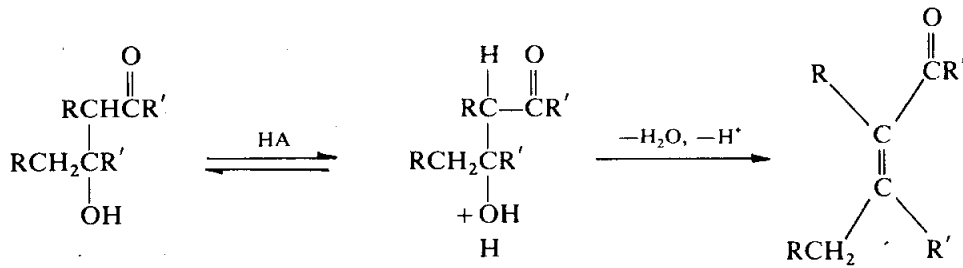
สำหรับช่วงหลังเป็นช่วงสูญเสียน้ำมักเกิดได้ดี เพราะได้สารพวกคาร์บอนิลที่ไม่อิ่มตัวในตำแหน่งอัลฟา-เบตา เป็นสารผลิตภัณฑ์ที่เสถียร

กลไกการเกิดปฏิกริยาโดยมีกรดเป็นตัวเร่ง

1) ขั้นตอนการเพิ่มเข้า

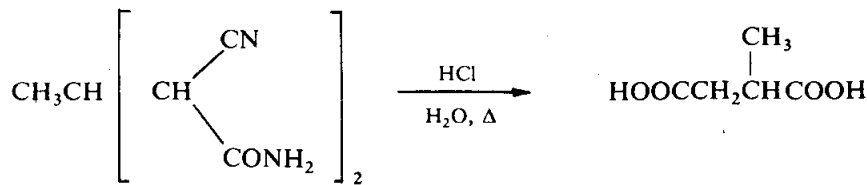
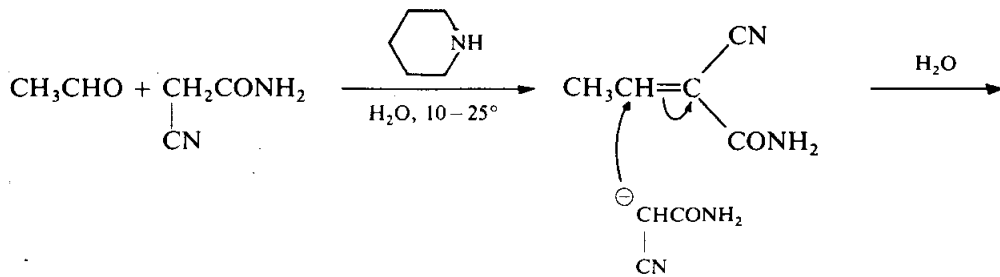


2) ชั้นสูญเสียน้ำ



ปฏิกิริยาในกรดเกิดผ่านโครงสร้างอินอลของอัลดีไฮด์ตั้งต้น จากนั้นอินอลจึงเข้าทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลของอัลดีไฮด์อีกโมเลกุลหนึ่ง สำหรับในขั้นตอนสุดท้ายซึ่งเป็นการสูญเสียน้ำของสารเบตาไฮดรอกซีคาร์บอนิลในสภาวะที่เป็นกรดนั้น ปกติเกิดได้ที่อุณหภูมิห้องอยู่แล้ว จึงไม่เป็นปัญหาในเมื่อเราต้มกลั่นปฏิกิริยานี้

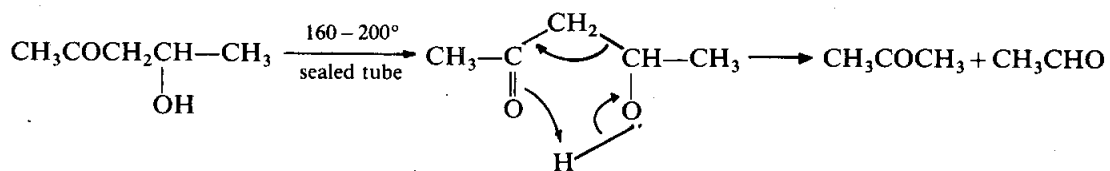
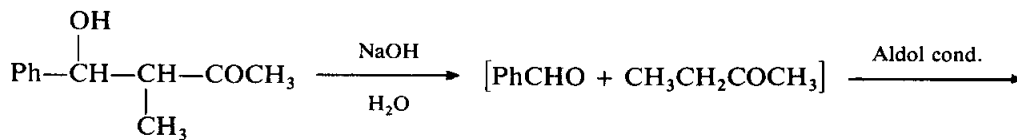
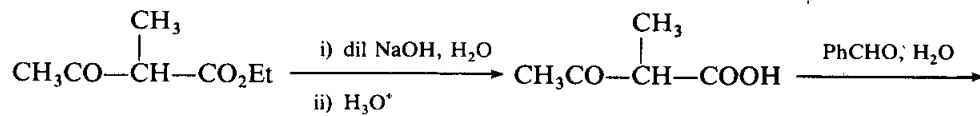
เมื่อสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ในปฏิกิริยาอัลดอลคอนเดนเซชันนี้เป็นสารคาร์บอนิลที่ไม่มีอิมิวที่ตำแหน่งอัลฟา-เบตา สารพวกนี้จึงสามารถทำหน้าที่เป็น Michael acceptor (อ่านบททวนในหัวข้อ 4.9) ทำปฏิกิริยากับอินอเลตตั้งต้นได้อีก นับได้ว่า Michael reaction จัดเป็นปฏิกิริยาข้างเคียงอันหนึ่งของ Aldol condensation ที่ควรคำนึงถึง



80%

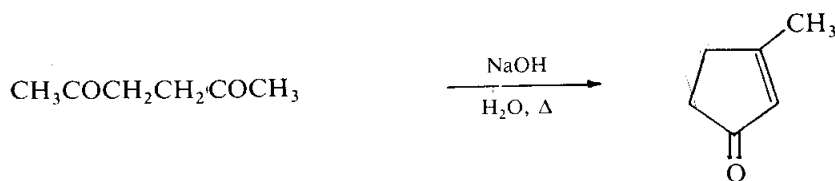
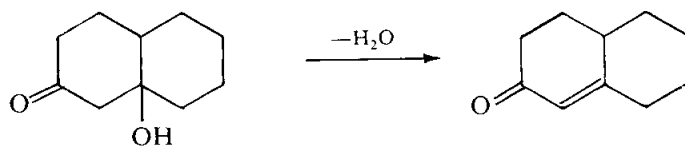
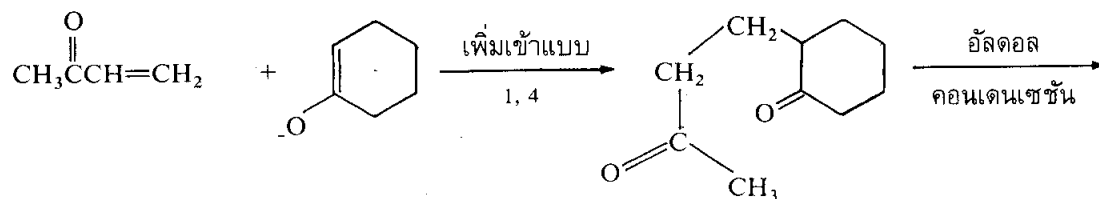
สารมัธยันตร์เบตาไฮดรอกซีคาร์บอนิลที่ได้ระหว่างทำปฏิกิริยานั้น นอกจากจะเกิดการสูญเสียน้ำในขั้นตอนสุดท้ายเพื่อให้ได้สารคาร์บอนิลที่ไม่มีอิมตัวที่ตำแหน่งอัลฟา-เบตาที่เสถียรแล้วนั้น อาจเกิดปฏิกิริยาผันกลับของอัลดอลคอนเดนเซชันอีกก็ได้ ปฏิกิริยาผันกลับนี้ เราเรียกว่า retrograde หรือ retroaldol condensation แต่โดยทั่วไปถ้าเราใช้สารคาร์บอนิลที่เป็นพวกอะโรเมติก เช่น อะโรเมติกอัลดีไฮด์ (ตั้งปฏิกิริยาในหัวข้อ 6.2 Claisen – Schmidt reaction) ส่วนมากจะเกิดการสูญเสียน้ำมากกว่า

อย่างไรก็ตาม พบว่าในการทำคอนเดนเซชันของสารตัวอย่างต่อไปนี้ สามารถเกิดปฏิกิริยา retroaldol condensation ได้ บางปฏิกิริยาสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ในช่วงนี้อาจเกิดคอนเดนเซชันต่อไป แต่บางครั้งไม่เกิด



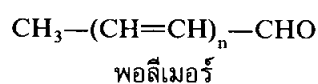
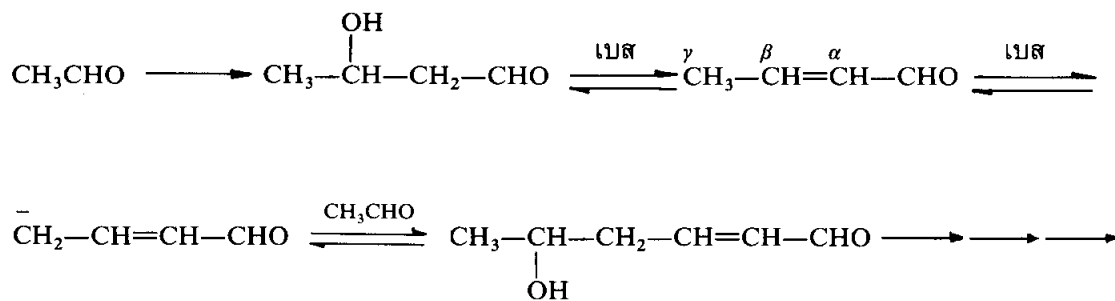
+ สารผลิตภัณฑ์อื่น ๆ

สำหรับอัลคอลลคอนเดนเซชันที่เกิดขึ้นภายในโมเลกุลเดียวกันนั้นเกิดได้ง่ายกว่า เกิดระหว่างสองโมเลกุลที่จัดเป็นปฏิกิริยาที่เป็นประโยชน์อย่างเห็นได้ชัดก็คือ ปฏิกิริยาการสร้างวงที่เรียกกันว่า Robinson annelation สารเป็นวงที่สังเคราะห์ได้ง่ายมักเป็นวงระหว่าง 5-6 อะตอม



ในการทำปฏิกิริยาอัลคอลลคอนเดนเซชันที่ใช้เบสอ่อนกว่าไฮดรอกไซด์หรืออัลคอกไซด์ นั้น ปฏิกิริยาอาจไปหยุดอยู่แค่เบตาไฮดรอกซีคาร์บอนิลเท่านั้น ปฏิกิริยาช่วงสูญเสียน้ำเกิดยาก จึงจำเป็นต้องใช้เบสแก่ เช่น อัลคอกไซด์ และทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิสูงกว่าอุณหภูมิห้อง

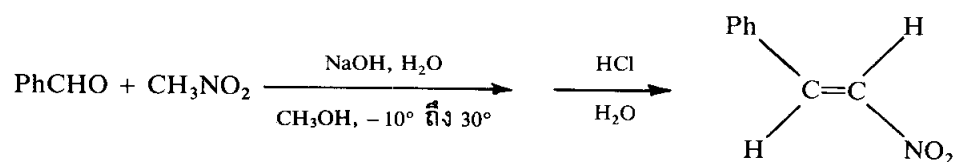
อย่างไรก็ตาม ปัญหาอันหนึ่งซึ่งพบบ่อยในการทำอัลคอลลคอนเดนเซชันของอะลิฟาติก-อัลดีไฮด์ โดยใช้เบสแก่และอุณหภูมิสูง ก็คือ สารผลิตภัณฑ์คาร์บอนิลที่ไม่อิ่มตัวในตำแหน่ง อัลฟา-เบตาที่ได้ ถ้ามีแกมมาโปรตอนอยู่ด้วย แกมมาโปรตอนจะถูกดึงออกได้โดยเบส เกิดคาร์แบนไอออนซึ่งสามารถทำปฏิกิริยากับสารตั้งต้นอัลดีไฮด์ได้อีก ปฏิกิริยานี้เมื่อเกิดขึ้นซ้ำแล้วซ้ำอีก ก็จะได้สารพวกลีเมอร์ออกมา ดังสมการ

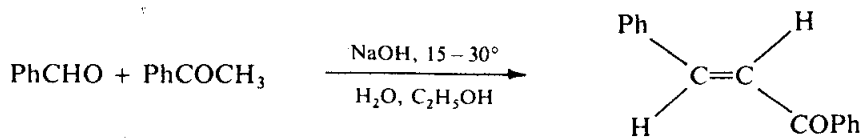
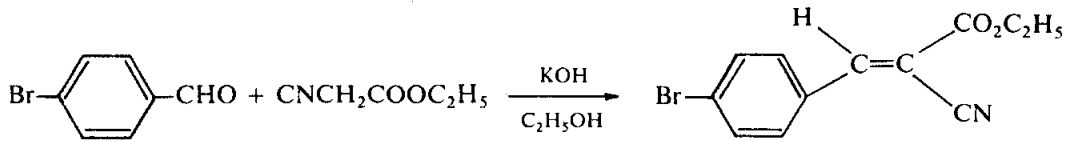
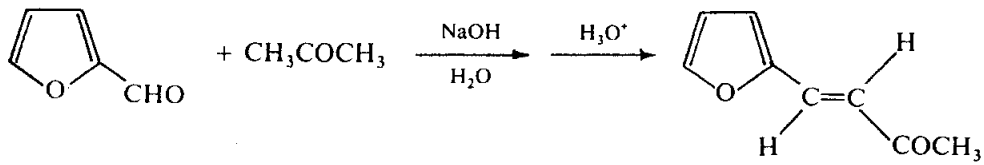


การใช้เบสแก่ที่อุณหภูมิสูงเพื่อให้เกิดการกำจัดน้ำและทำให้ปฏิกิริยาอัลดอลคอนเดนเซชันดำเนินไปทางขวา มาก ๆ นั้น จะใช้ได้ดีเมื่อคาร์บอนิลที่ใช้เป็นพวกอะโรมาติกอัลดีไฮด์ ทั้งนี้เพราะสารผลิตภัณฑ์คาร์บอนิลที่ไม่อิ่มตัวที่ตำแหน่งอัลฟา-เบตาที่ได้จากสารตั้งต้นอะโรมาติกอัลดีไฮด์จะไม่มีแกมมาไฮโดรเจน จึงไม่สามารถเกิดคอนเดนเซชันต่อไปได้ ดังจะกล่าวถึงในหัวข้อต่อไป

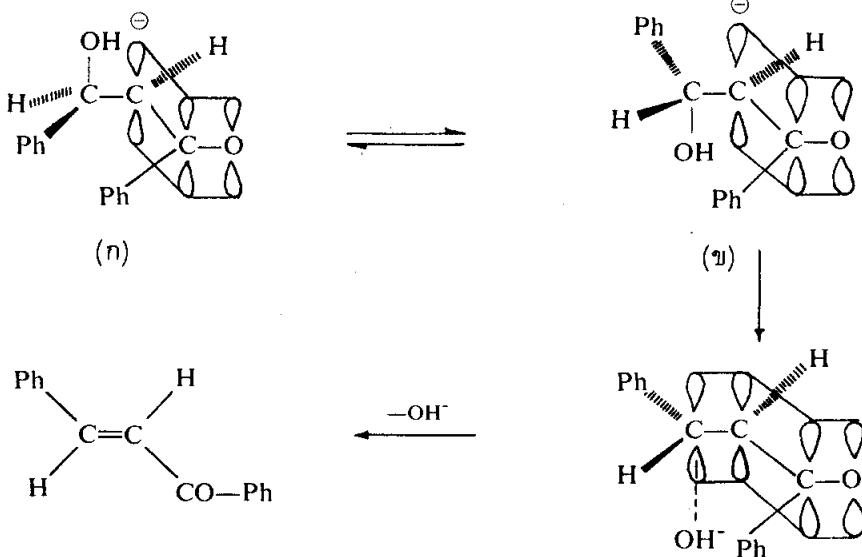
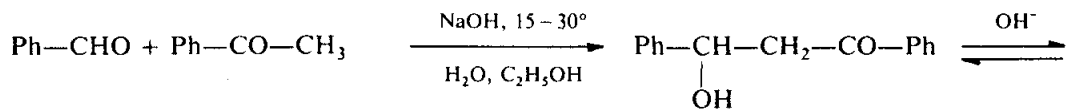
6.2 Claisen - Schmidt reaction

เมื่อทำปฏิกิริยาอัลดอลคอนเดนเซชันของอะลิฟาติกอัลดีไฮด์แล้ว สารผลิตภัณฑ์ที่ได้ มักทำปฏิกิริยากับอัลดีไฮด์ตั้งต้นต่อไปซ้ำแล้วซ้ำเล่า จนได้พอลิเมอร์ที่ไม่ต้องการออกมา ดังได้กล่าวแล้วในหัวข้อ 6.1 Claisen และ Schmidt จึงค้นพบวิธีหลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดสารผลิตภัณฑ์ข้างเคียงพวกพอลิเมอร์ได้ โดยให้ทำปฏิกิริยาของอะโรมาติกอัลดีไฮด์กับอะลิฟาติกอัลดีไฮด์ หรือคีโตนแทน ดังตัวอย่าง

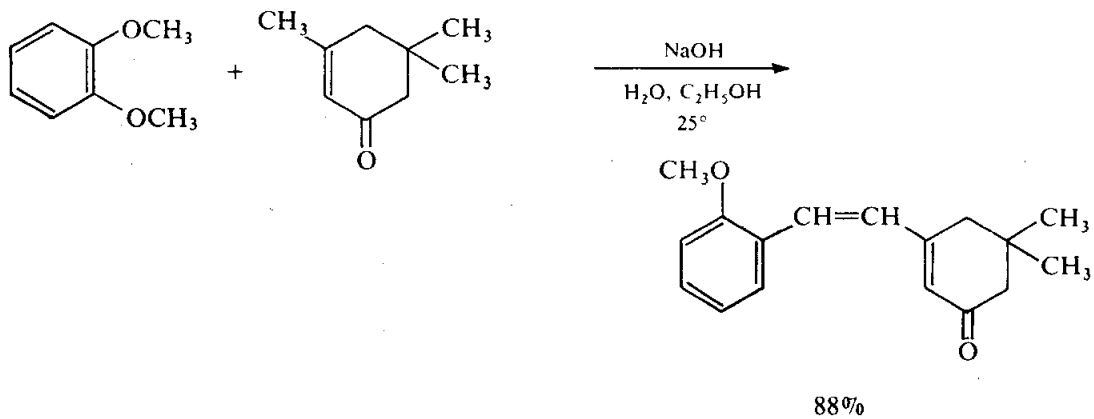
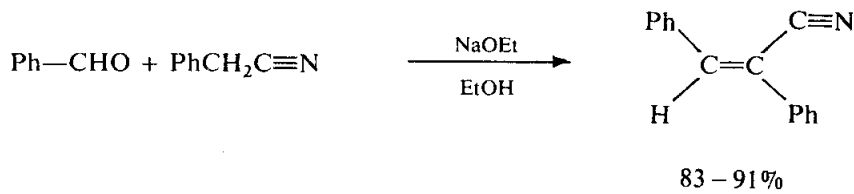
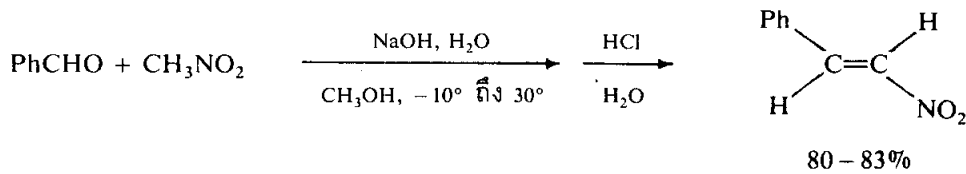
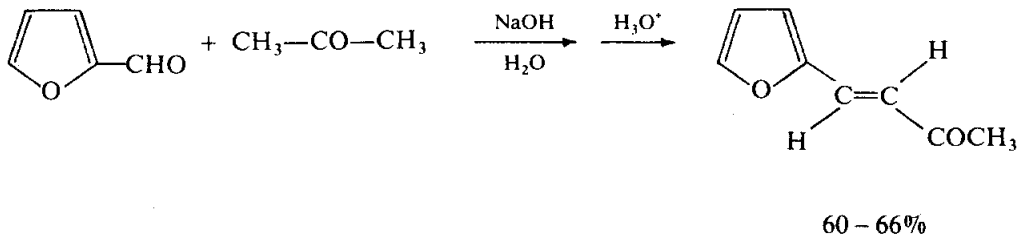
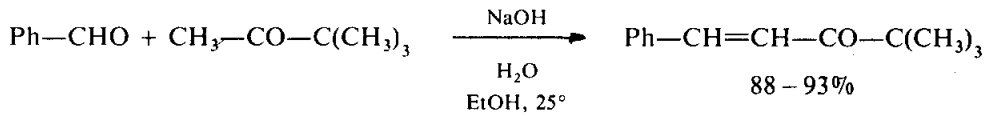




สำหรับสเตอริโอเคมีของ Claisen-Schmidt reaction นั้น พบว่าสารผลิตภัณฑ์ที่ได้มักจะมีหมู่คาร์บอนิลอยู่ตำแหน่งทรานส์กับหมู่เกาะที่โตที่สุดเกาะอยู่ในตำแหน่งเบตา ตัวอย่างเช่น



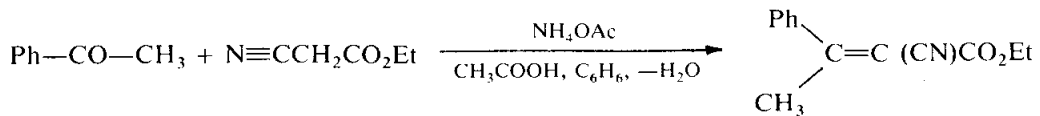
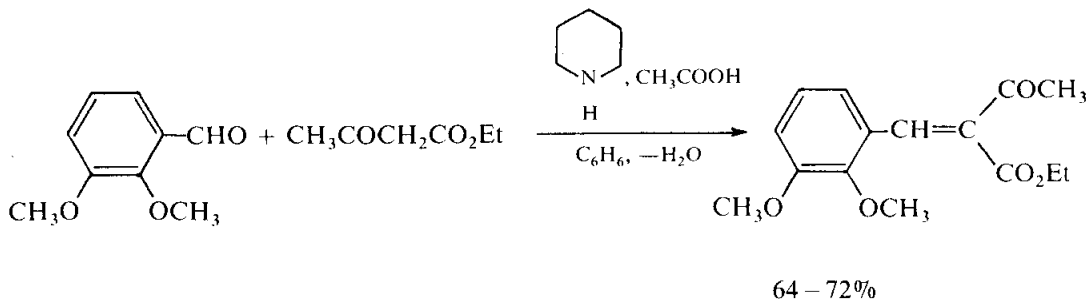
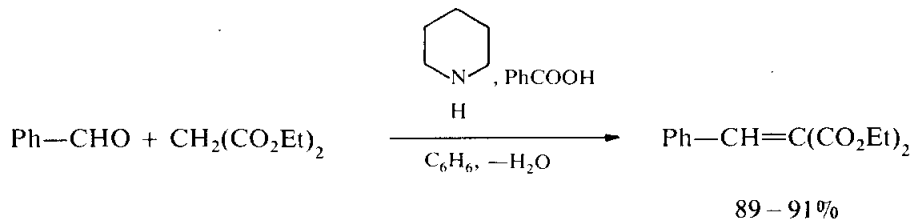
พบว่าสารมัธยันตร์เบตาไฮดรอกซีคีโตนที่เกิดขึ้นนั้น เมื่อต้องการกำจัดน้ำออกจะเกิดผ่านอีโนเลต (ข) มากกว่า (ก) อีโนเลต (ข) จะจัดตัวอยู่ในรูปแบบที่เสถียร คือ หมู่คาร์บอนิลอยู่ทรานส์กับหมู่เกาะ Ph ซึ่งนับว่าใหญ่สุดในตำแหน่งเบตา ทำให้ไม่เกิดความเกาะกันซึ่งกันและกัน ตัวอย่างของปฏิกิริยานี้ เช่น



6.3 Knoevenagel reaction

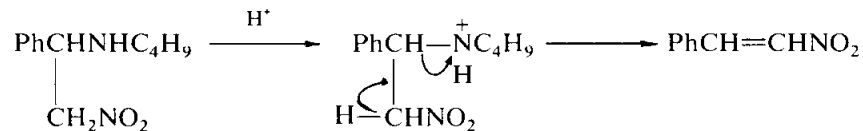
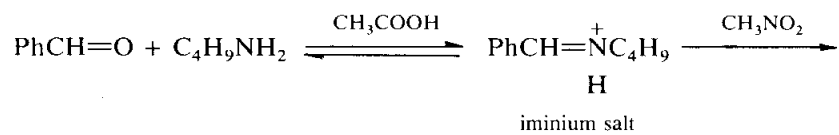
เป็นปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงกับ Claisen – Schmidt reaction คือ เป็นปฏิกิริยาคอนเดนเซชันระหว่างอะโรมาติกอัลดีไฮด์หรือคีโตนกับสารละลายที่มีแอกทีฟไฮโดรเจน แต่ในปฏิกิริยานี้จะใช้ตัวเร่งพวกแอมโมเนีย เอมีนปฐมภูมิ เอมีนทุติยภูมิ และกรดคาร์บอกซิลิกจำนวนเล็กน้อยเป็นตัวเร่ง หรืออาจใช้ในรูปของเกลือคาร์บอกซิเลต เช่น ammonium acetate หรือ piperidinium acetate ก็ได้

สารประกอบพวกที่มีแอกทีฟไฮโดรเจนที่ใช้มาก ได้แก่ มาโลเนตเอสเทอร์, cyanoacetic acid, acetoacetic ester, phenylacetonitrile, benzyl ketone และสารประกอบพวกอะลิฟาติกไนโตร

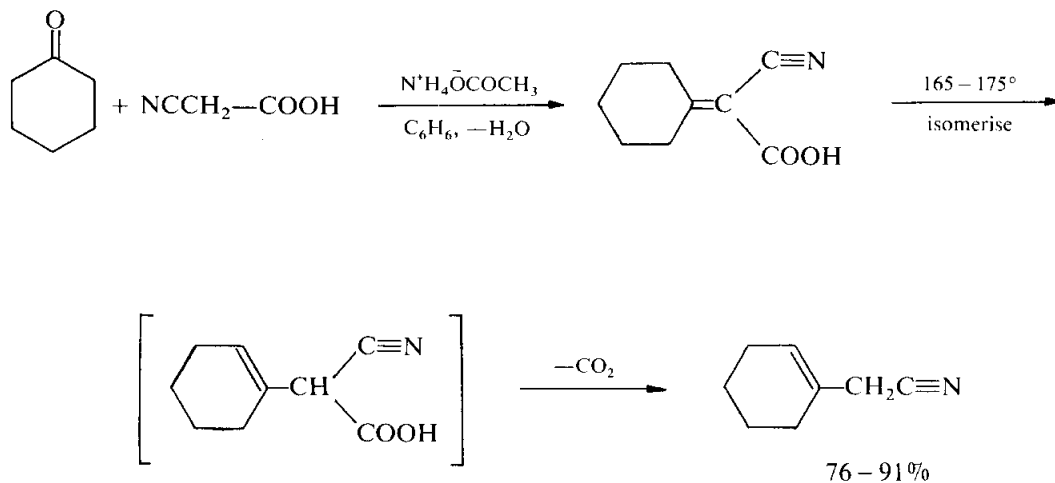


สำหรับกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวคาดว่าเบสเอมีนที่ใส่ลงไปทำหน้าที่เป็นเบสไปดึงโปรตอนเพื่อไปทำให้เกิดอีโนเลต แต่ต่อมาพบว่าปฏิกิริยานี้ต้องใช้ตัวเร่งพวกกรดจึงจะเกิดดี จึงเสนอกฎใหม่ที่ว่า เอมีนในที่นี้ไม่ได้ทำหน้าที่เป็นเบสเพื่อไปทำให้เกิดอีโนเลต แต่จะมีส่วนเกี่ยวข้องตั้งแต่เริ่มแรกของการเกิดปฏิกิริยา คือ จะเข้าทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลให้

ได้เป็นเอมีน ซึ่งในสารละลายที่มีกรดนี้จะอยู่ในรูปของเกลืออะมิเนียม (iminium salt) จากนั้นเกลืออะมิเนียมจึงเกิดปฏิกิริยาต่อไปกับอีโนเลตหรือคาร์บอนนิวคลีโอไฟล์ที่มีอยู่



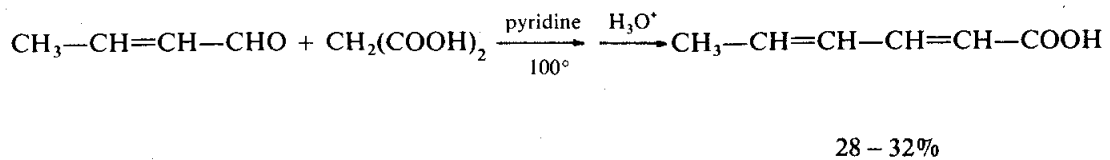
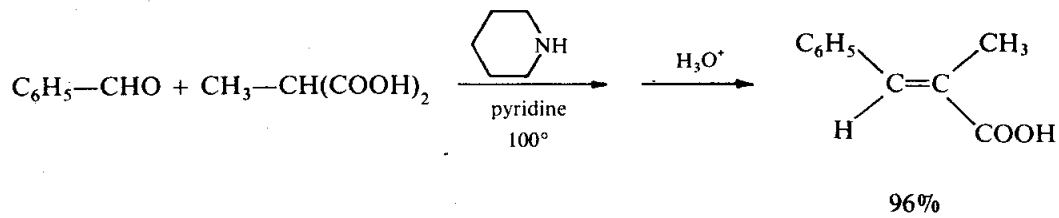
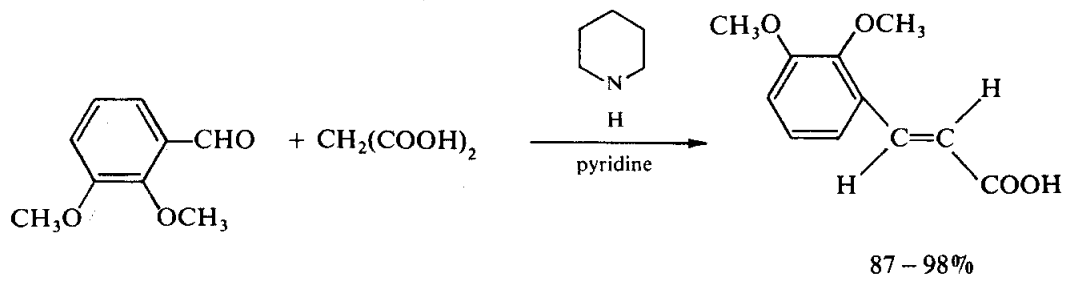
โมโนเอสเทอร์ของกรดมาโลนิกและสารประกอบพวกกรดไซยาโนอะซีติกก็ให้คาร์บอนนิวคลีโอไฟล์ที่ว่องไวต่อปฏิกิริยานี้ได้เช่นกัน บางครั้งเมื่อเราทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิสูง ๆ สารผลิตภัณฑ์ที่ได้เกิดการสูญเสียแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ออกไปให้ได้เป็นสารอนุพันธ์ของ $\beta\gamma$ -unsaturated acid ดังสมการ



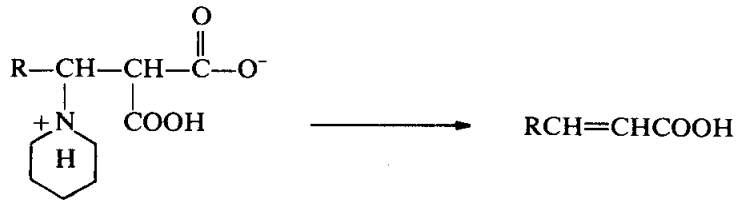
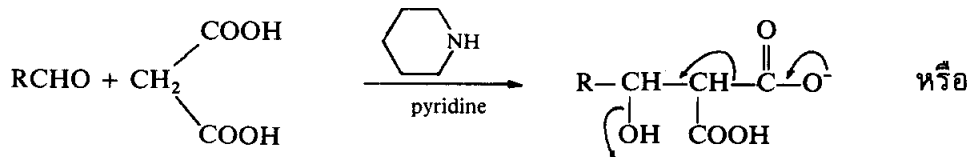
6.4 Doebner reaction

ปฏิกิริยานี้ดัดแปลงมาจาก Knoevenagel reaction แตกต่างเพียงแต่ทำปฏิกิริยาในฟิริดีน ส่วนสารที่จะทำหน้าที่เป็นคาร์บอนนิวคลีโอไฟล์ในปฏิกิริยานี้เป็นพวกกรดมาโลนิก, โมโนเอสเทอร์ของกรดมาโลนิก และกรดไซยาโนอะซีติก สำหรับสารประกอบคาร์บอนนั้นเป็น

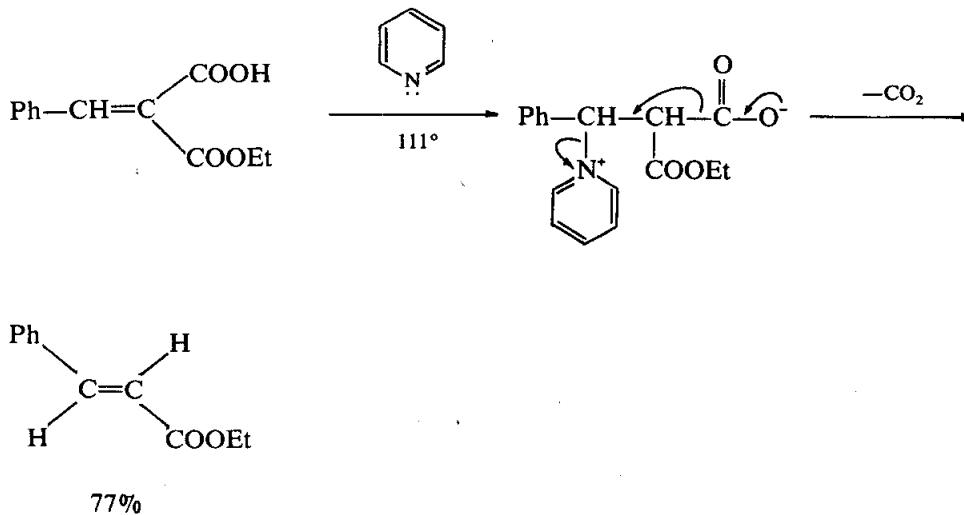
พวกอัลดีไฮด์หรือคีโตนที่ว่องไวต่อปฏิกิริยา สารผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นพวกกรดคาร์บอกซิลิกที่ไม่อิมตัวตำแหน่งอัลฟา-เบตา หรืออนุพันธ์ของกรดนั้น



สเตอริโอเคมีของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้พบว่า หมู่เกาะที่ใหญ่ที่สุดในตำแหน่งเบตาจะอยู่เป็นทรานส์กับหมู่คาร์บอกซิลิก วิธีของ Doebner นั้นนับว่าเป็นวิธีคอนเดนเซชันที่จัดได้ว่าดีมากวิธีหนึ่ง เพราะสามารถประยุกต์ใช้กับสารพวกอะลิฟาติกอัลดีไฮด์ได้ (ตามปกติมักเกิดพอลิเมอร์) รวมทั้งให้ผลผลิตสูงกับอะโรมาติกอัลดีไฮด์ด้วย สำหรับขั้นตอนการสูญเสียแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์นั้น พบว่าเป็นได้สองแบบด้วยกัน คือ แบบแรกเกิดการสูญเสียแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ไปพร้อมกับเกิดพันธะคู่ (decarboxylative elimination) ไปด้วย



สำหรับอีกแบบหนึ่งนั้นใช้อธิบายเมื่อสารตั้งต้นที่ใช้เป็นอะโรมาติกอัลดีไฮด์ อธิบายว่า จะเกิดพันธะคู่ขึ้นมาก่อน (คือเกิดการสูญเสียน้ำก่อน) จากนั้นโมเลกุลของไพริดีนจึงเข้าทำปฏิกิริยากับสารมัธยันตร์ Michael acceptor ในตำแหน่งเบตมาก่อน แล้วจึงเกิดการสูญเสียแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์

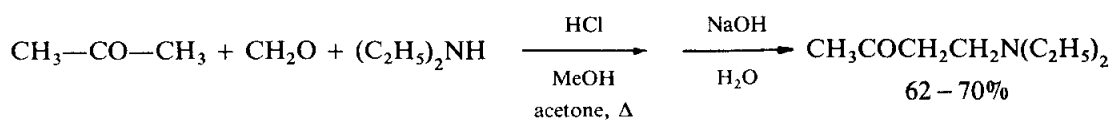
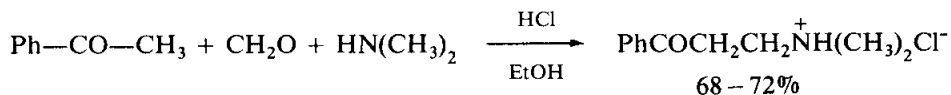


6.5 Mannich reaction

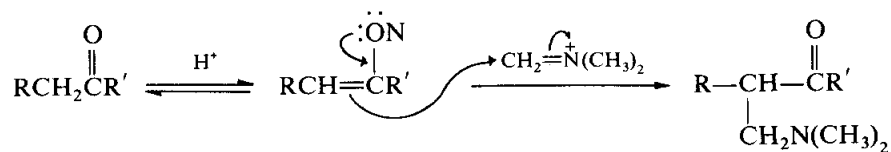
เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารประกอบพวกเบตาอะมิโนคาร์บอนิล (β -aminocarbonyl compound) จากปฏิกิริยาของอินอลเดทของคีโตนหรืออัลดีไฮด์กับอิมิเนียมไอออนที่ได้จากปฏิกิริยาของฟอร์มัลดีไฮด์ (formaldehyde) กับเอมีน ปฏิกิริยาทำในน้ำเมธานอล, เอทานอล

หรือกรดน้ำส้ม พอร์มาลดีไฮด์ที่ใช้อาจอยู่ในรูปสารละลายที่อยู่ในน้ำ หรืออยู่ในรูปของแข็งพวก trioxymethylene หรือ polyoxymethylene พอร์มาลดีไฮด์ที่อยู่ในรูปของแข็งพวกไตรเมอร์ (trimer) หรือพอลิเมอร์นั้น เราสามารถเปลี่ยนเป็นโมเลกุลเล็ก ๆ ได้โดยใส่กรดลงไปในปฏิกิริยา

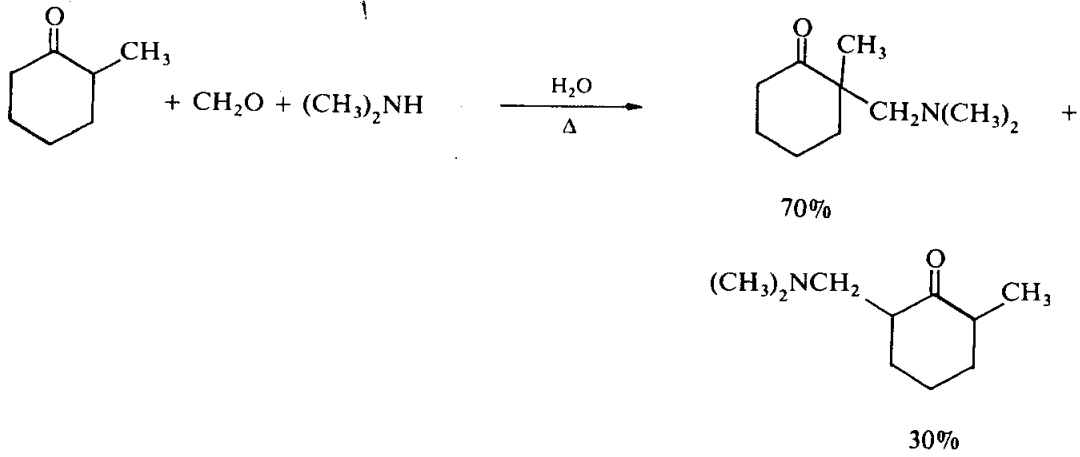
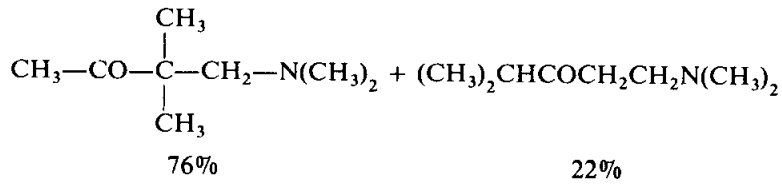
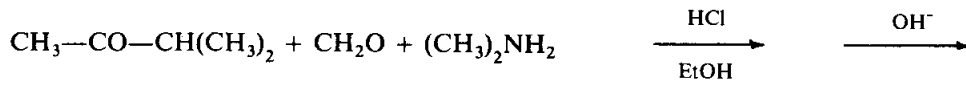
เอมีนที่ใส่ลงไปมักอยู่ในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์ และตามปกติทั่วไปมักใส่พวกกรดเกลือตามลงไปด้วย เพื่อให้แน่ใจว่าปฏิกิริยาอยู่ในสภาวะที่เป็นกรด เอมีนที่ใช้มักเป็นพวกไดเมทิลเอมีน, ไดเอทิลเอมีน, piperidine, morpholine และ pyrrolidine



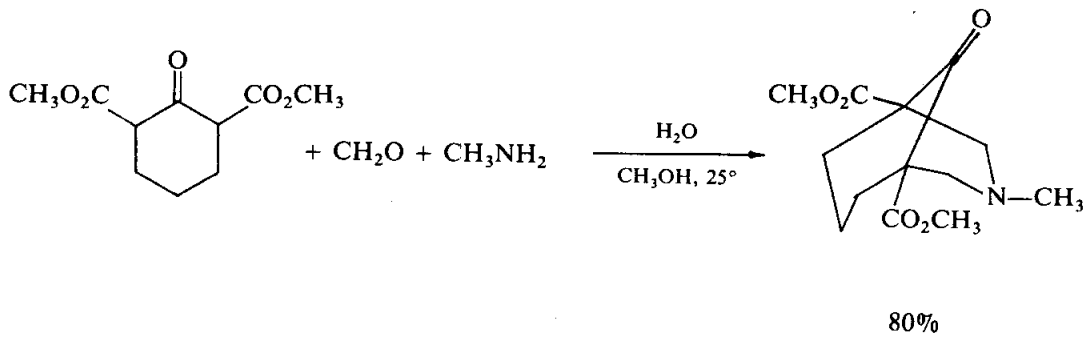
กลไกภายใต้สภาวะที่เป็นกรดนี้ พบว่าเอมีนจะทำปฏิกิริยากับพอร์มาลดีไฮด์ก่อนให้ได้เกลืออิมิเนียม จากนั้นจึงทำปฏิกิริยากับคีโตนหรืออัลดีไฮด์ที่อยู่ในรูปอีโนล

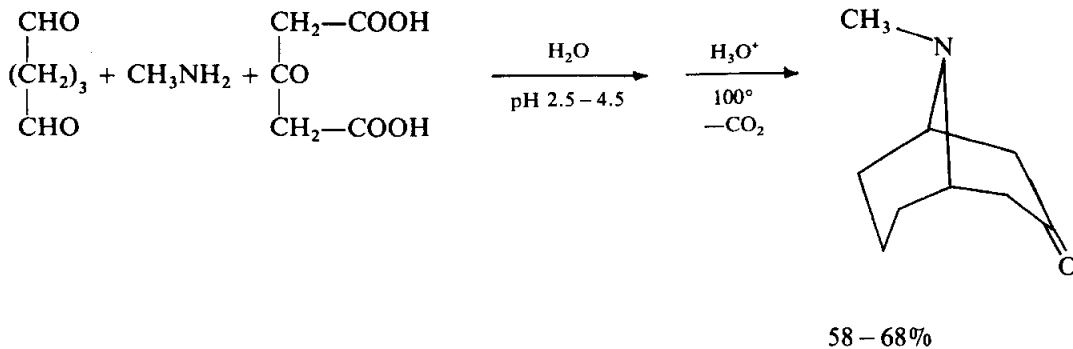


ปฏิกิริยานี้สังเกตดูจะเห็นว่า เป็นปฏิกิริยาเพิ่มหมู่อะมิโนเมทิล (aminomethyl) เข้าไปที่ตำแหน่งอัลฟาของหมู่คาร์บอนิลนั่นเอง สำหรับคีโตนที่ไม่สมมาตรปฏิกิริยาจะเกิดที่อัลฟา-คาร์บอนที่มีหมู่เกาะอยู่มากที่สุด ซึ่งเป็นผลมาจากเกิดผ่านอีโนลที่เสถียรที่สุด

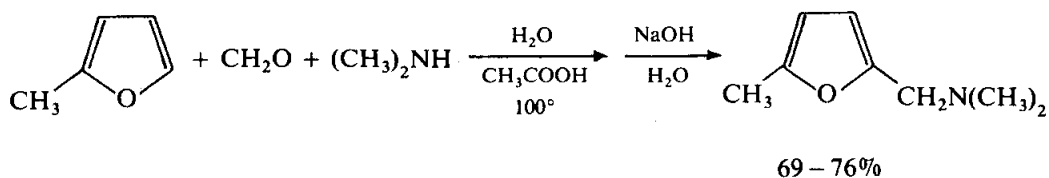
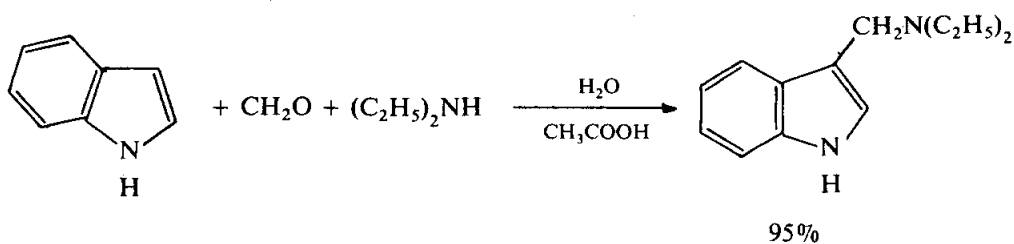


ตามปกติเอมีนที่เราใช้โดยทั่วไปเป็นเอมีนทุติยภูมิ แต่ถ้าต้องการให้เกิดคอนเดนเซชันสองครั้งภายในปฏิกิริยาเดียวกัน เราอาจใช้เอมีนปฐมภูมิได้ มีสารประกอบที่เป็นวงหลายตัวถูกสังเคราะห์ได้ด้วยวิธีนี้

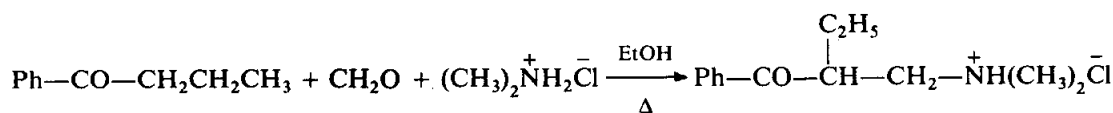


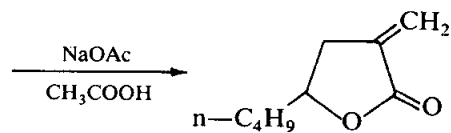
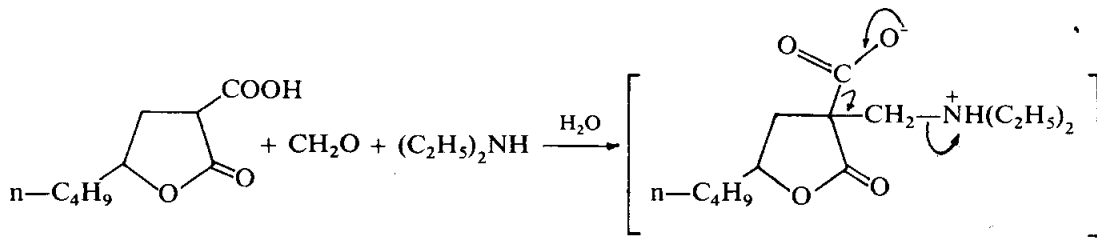
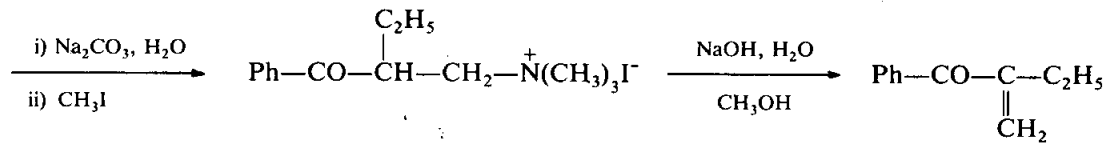


เราสามารถทำ Mannich reaction กับพวกอินดอล (indole) หรือฟิวแรน (furan) ได้เช่นกัน ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นเป็นปฏิกิริยาแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์บนวงอะโรมาติก โดยมีเกลืออิมิเนียมที่ได้จากปฏิกิริยาของเอมีนกับฟอร์มาลดีไฮด์ทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์



สารผลิตภัณฑ์เบตาอะมิโนคีโตนที่ได้จากปฏิกิริยานี้ เมื่อนำมาทำปฏิกิริยาขจัดออกซิเจนเบสจะได้สารประกอบพวคีโตนที่ไม่อิ่มตัวในตำแหน่งอัลฟา-เบตา ในปฏิกิริยาที่มีนิวคลีโอไฟล์อยู่ด้วย จะเข้าทำปฏิกิริยากับคีโตนที่ไม่อิ่มตัวในตำแหน่งอัลฟา-เบตาทันที ตามแบบ Michael reaction



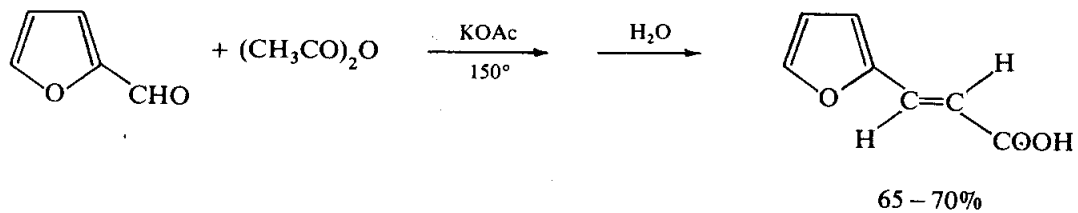


62%

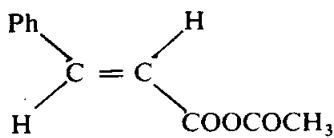
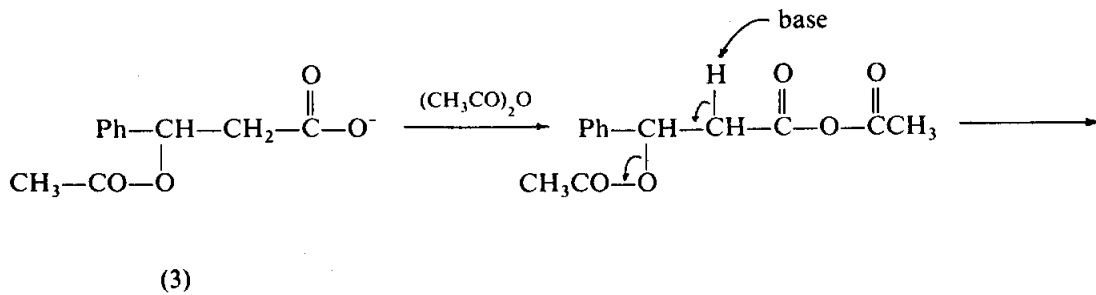
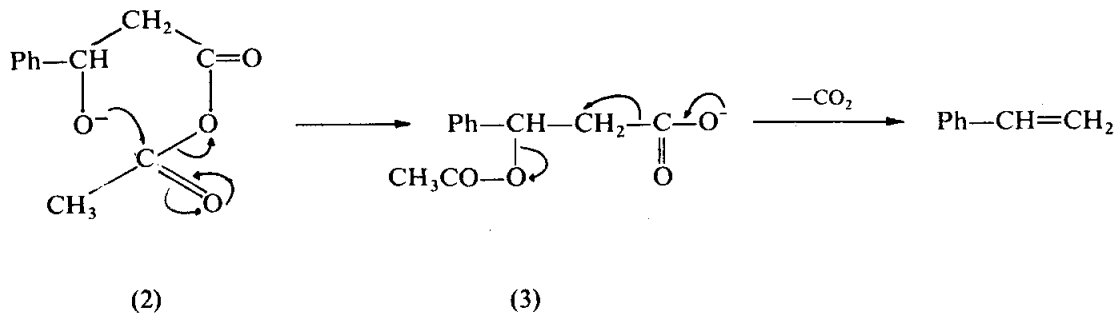
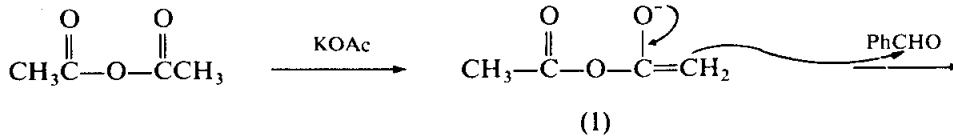
6.6 Perkin reaction

ปฏิกิริยาในหัวข้อ 6.6, 6.7 และ 6.8 ที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้เป็นสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจะเกิดผ่านการปดวทงที่เกี่ยวข้งกับสารมัธยंतरประเภทเดียวกับอัลคอดล ปฏิกิริยาพวกนี้คือ Perkin, Stobbe และ Darzen reaction

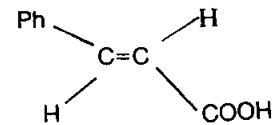
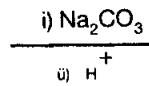
Perkin reaction เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจากการต้มอะโรเมติกอัลดีไฮด์กับแอซิดแอนไฮไดรด์และเบสอ่อน เช่น เกลือโซเดียมหรือโปตัสเซียมของกรด หรือเบสพวกไตรเอทิลเอมีน (triethylamine) ที่อุณหภูมิสูงประมาณ 150–200°C



กลไกของปฏิกิริยาเชื่อว่าเกิดผ่านอินโนเลตแอนไอออนของแอซิดแอนไฮไดรด์ (1) ซึ่ง จะเข้าทำปฏิกิริยากับอะโรเมติกอัลดีไฮด์ได้เป็นอัลคอกไซด์ (2) อัลคอกไซด์ (2) จะทำปฏิกิริยาเอซึลชันกับหมู่เอริลของแอซิดแอนไฮไดรด์ที่เหลืออยู่อีกข้างหนึ่งให้ได้สารประกอบพวกอนุพันธ์ของ β -acyloxy (3) สารประกอบพวกอนุพันธ์ของ β -acyloxy (3) อาจเกิดปฏิกิริยาขจัดออกเพื่อให้เกิดกรดซินนามิก (cinnamic acid) หรืออาจเกิดการขจัดออกไปพร้อมกับสูญเสียแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์เพื่อให้ได้โอเลฟินก็ได้

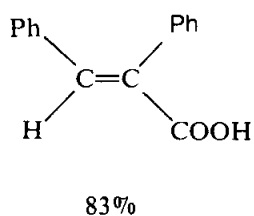
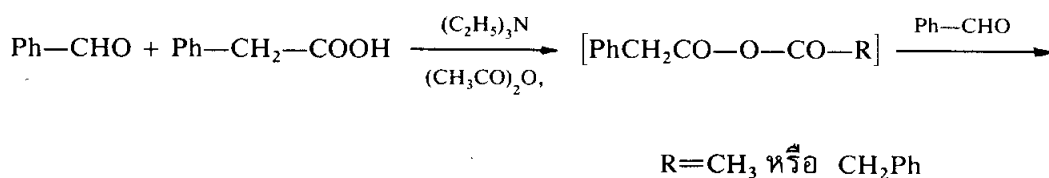
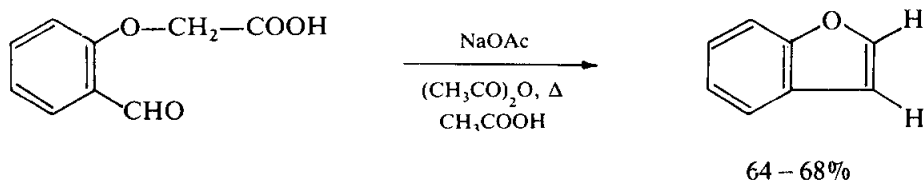
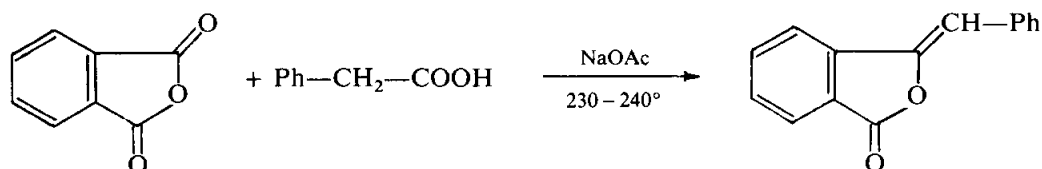
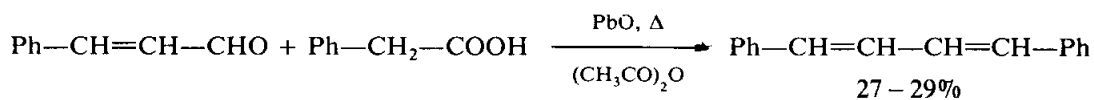


55 - 60%



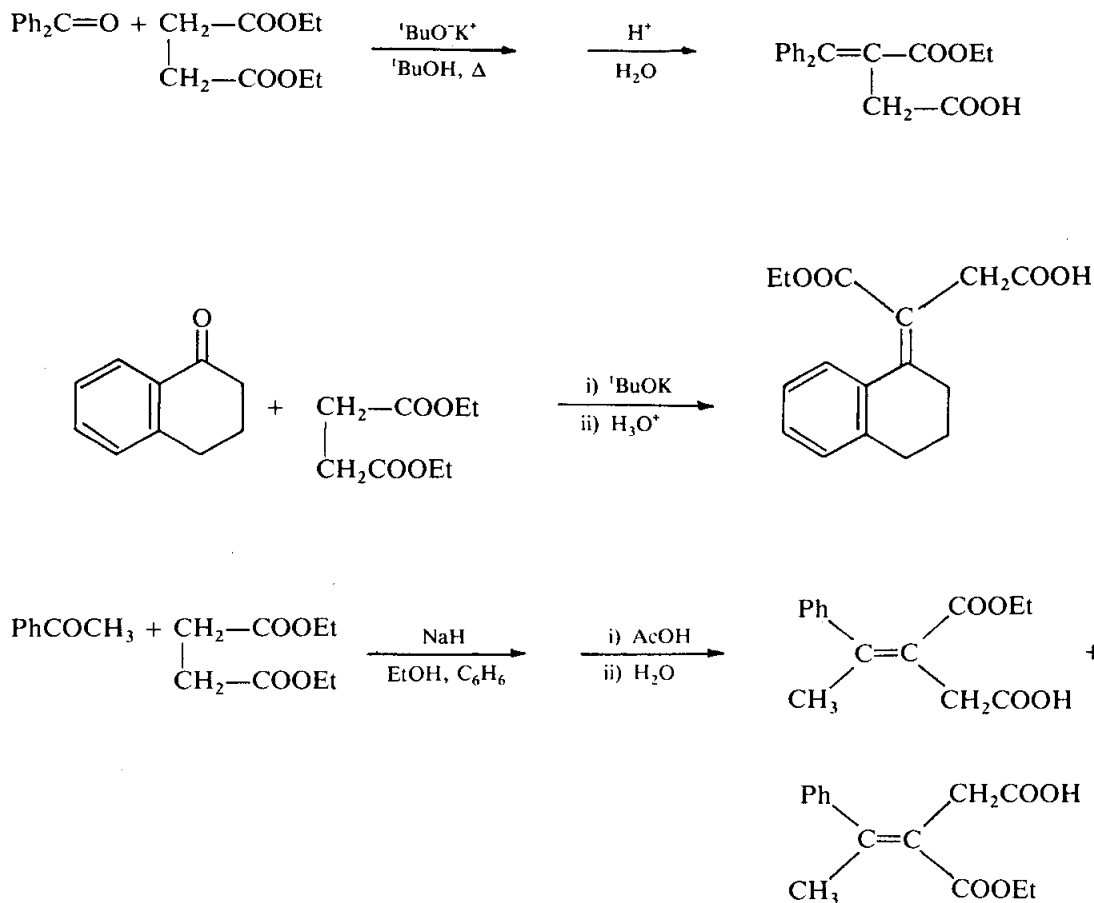
cinnamic acid

โดยทั่วไปโอเลฟินจากปฏิกิริยาขจัดออกพร้อมสูญเสียคาร์บอนไดออกไซด์ จะเป็นสารผลิตภัณฑ์รองในปฏิกิริยานี้ อย่างไรก็ตาม ถ้าใช้อุณหภูมิสูง ๆ และมีหมู่เกาะข้างเคียง ช่วยทำให้เกิดพันธะคู่ได้ดีแล้ว จะได้โอเลฟินเป็นสารผลิตภัณฑ์หลัก

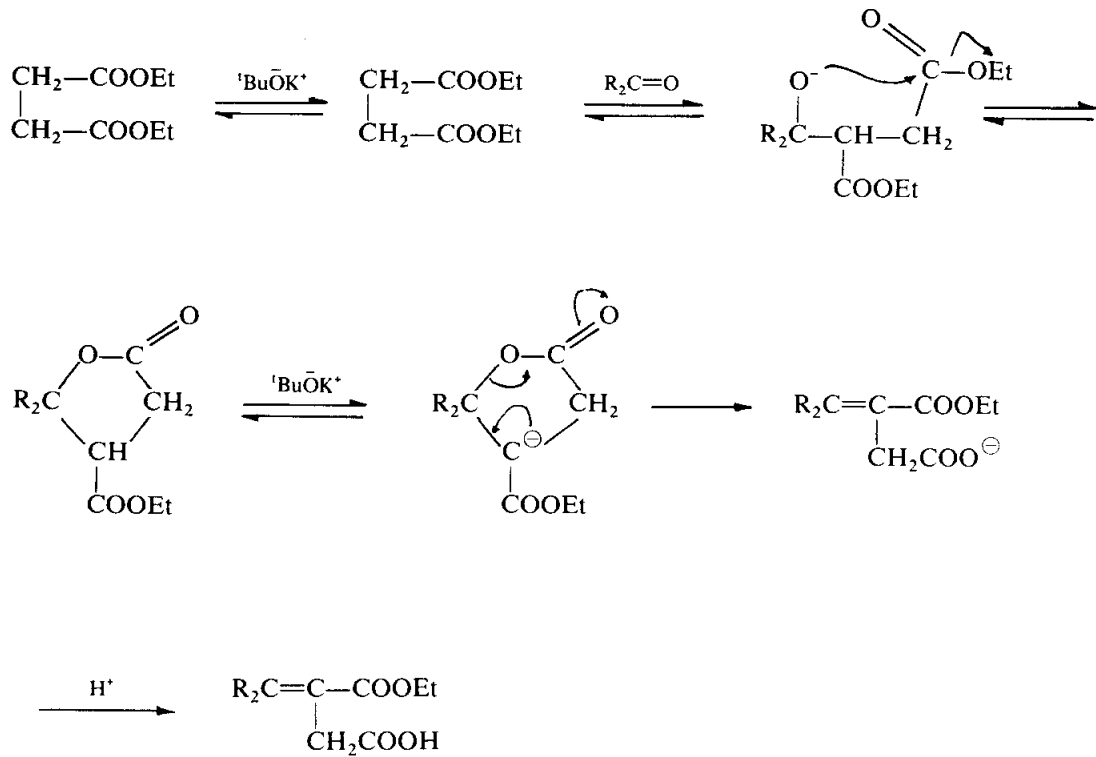


6.7 Stobbe condensation

เป็นปฏิกิริยาcondensationแซชันของคีโตนหรืออัลดีไฮด์ กับไดเอทิลซักซิเนต (diethyl succinate) ในเบสแก่ เช่น โซเดียมไฮไดรด์ NaH, หรือ potassium t-butoxide เพื่อให้เกิดโมโนเอสเตอร์ของอัลฟาอัลคิลิดีน (α -alkylidene) หรืออัลฟาเอริลิดีน (α -arylidene) ของกรดซักซิินิก

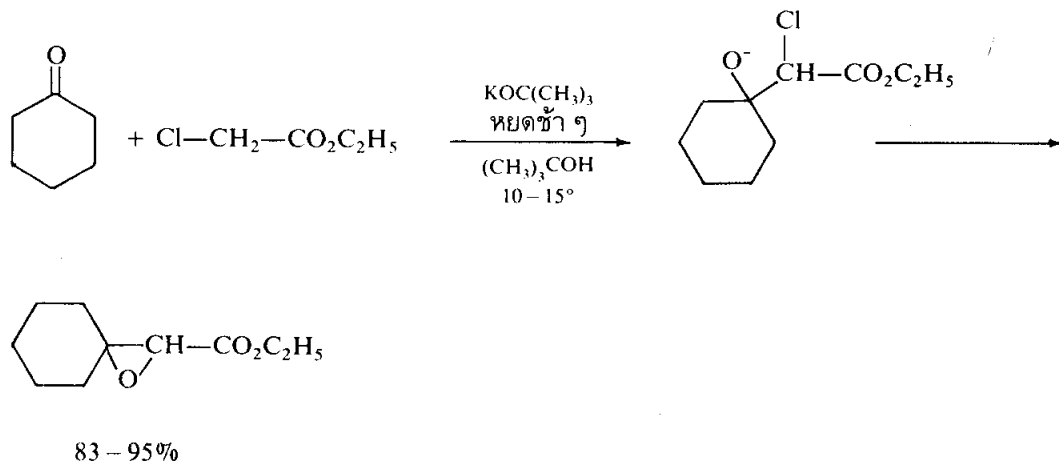


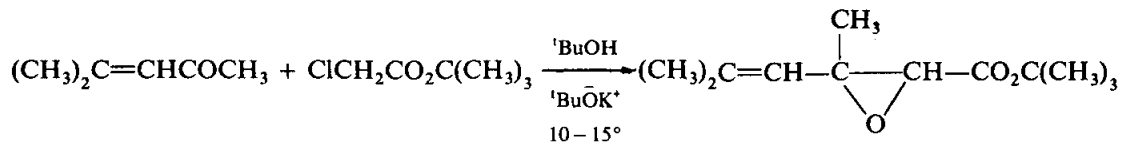
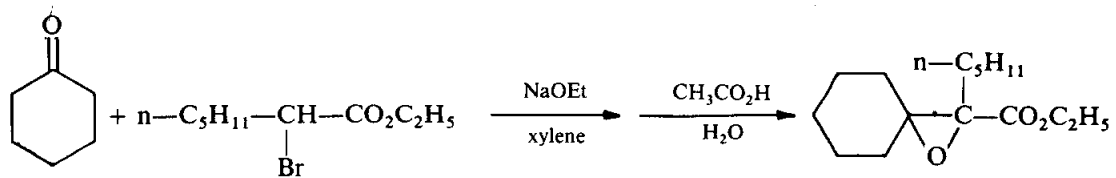
กลไกการเกิดปฏิกิริยาเกิดผ่านอัลดอลคอนเดนเซชันก่อน แล้วเกิดการสร้างแล็คโตน (lactone) ที่ประกอบด้วยวงระหว่างห้าอะตอม แล็คโตนที่เกิดขึ้นเมื่ออยู่ในอ่างเกิดปฏิกิริยาขจัดออก เปิดวงให้ได้เกลือของกรดคาร์บอกซิลิกซึ่งทำให้เป็นกรด แล้วได้สารพวกอัลฟาอัลคิลิดีนหรืออัลฟาเอริลิดีนของกรดซักซิินิก



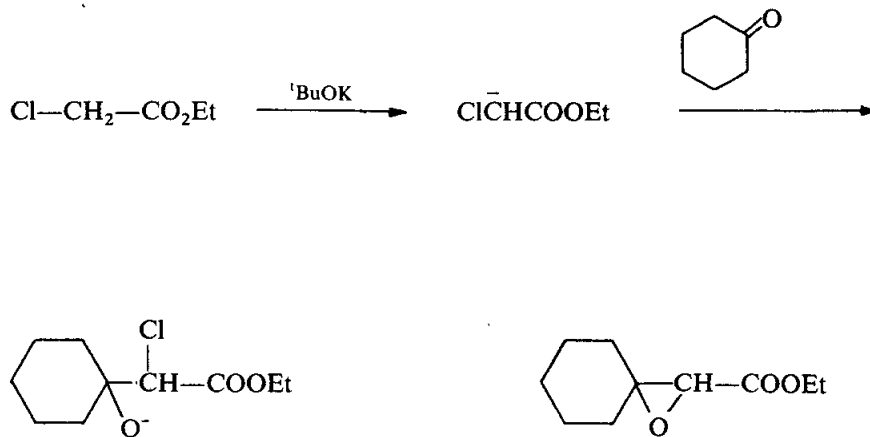
6.8 Darzens glycidic ester condensation

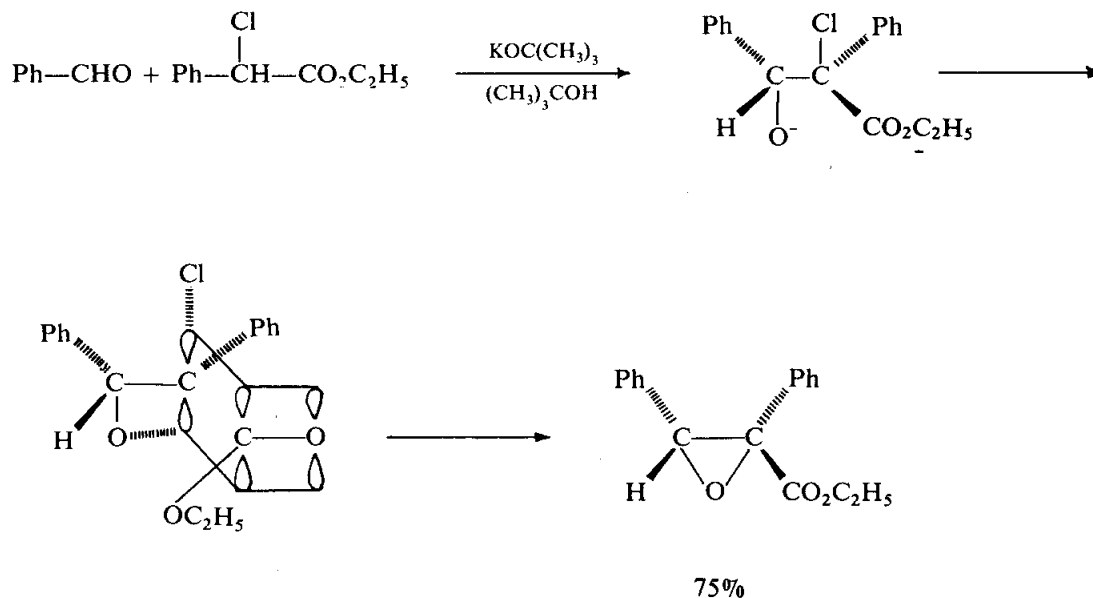
เมื่อนำอะโรเมติกคีโตนหรืออัลดีไฮด์มาทำปฏิกิริยากับอัลฟาเฮโลเอสเทอร์ในเบสแก่ๆ เช่น 'BuOK (potassium t-butoxide) หรือ NaNH₂ สารมัธยันตร์ที่เกิดจากปฏิกิริยาอัลดอล-คอนเดนเซชันจะเกิดปฏิกิริยาปิดวง ทำให้ได้สารพวกอัลฟา-เบตาอีพอกซีเอสเทอร์ (αβ-epoxy ester) ซึ่งเราเรียกกันว่า กลัยซิดิกเอสเทอร์ (glycidic ester)





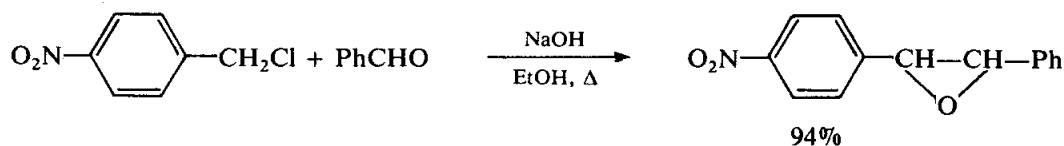
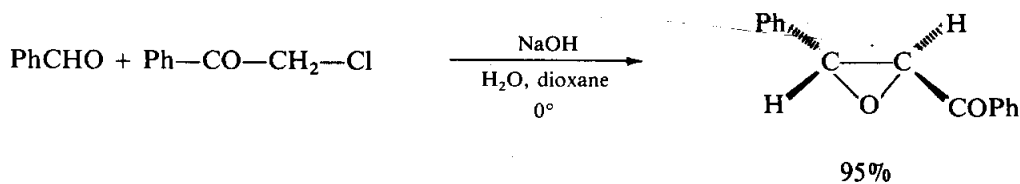
กลไกการเกิดปฏิกิริยาเหมือนปฏิกิริยาอัลดอลคอนเดนเซชันโดยทั่วไป เบสไปดึงโปรตอนตำแหน่งอัลฟาของอัลฟาฮาโลเอสเทอร์เพื่อให้เกิดคาร์บอนนิวคลีโอไฟล์ จากนั้นคาร์บอนนิวคลีโอไฟล์จึงเข้าทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลของอัลดีไฮด์หรือคีโตน สารมัธยันตร์ที่เกิดขึ้นเกิดการปิดวงโดยที่ขณะปิดวงก็ไล่เอาคลอรีนหลุดออกไป สำหรับสารผลิตภัณฑ์หลักที่ได้ส่วนมากมักเป็นสารผลิตภัณฑ์ที่มีสเตอริโอเคมีของหมู่เอสเทอร์อยู่เป็นทรานส์ กับหมู่เกาะหมู่ใหญ่ในตำแหน่งเบตากับหมู่เอสเทอร์นั้น

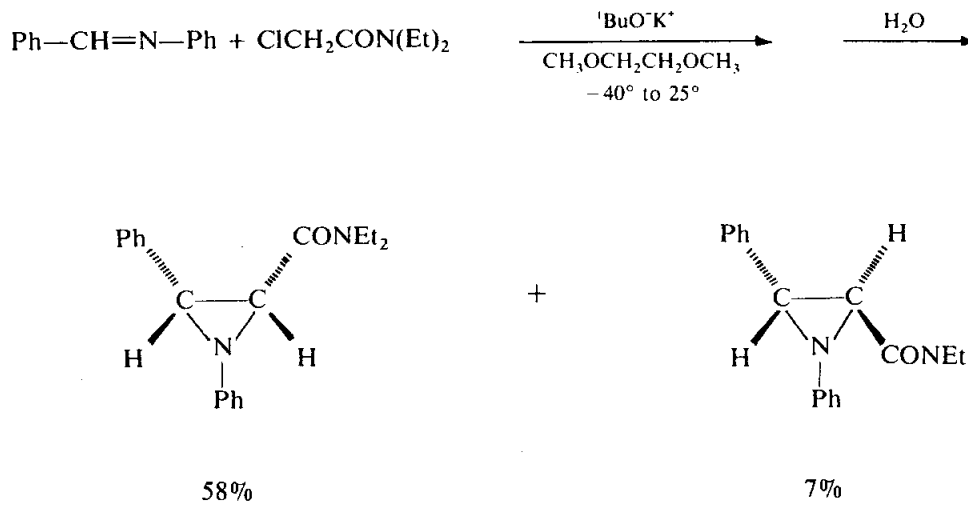




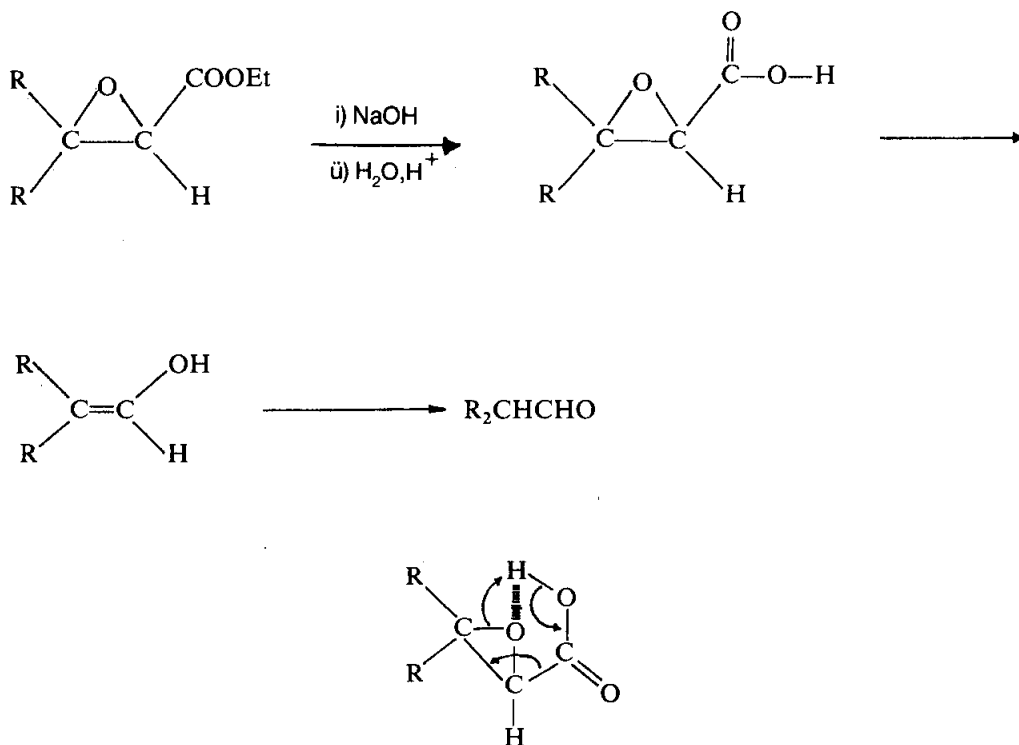
จากตัวอย่างข้างบนแสดงให้เห็นว่า สเตอริโอเคมีของสารผลิตภัณฑ์ขึ้นอยู่กับขั้นตอนของการปิดวง แต่บางครั้งขั้นตอนของคอนเดนเซชันคือ ช่วงแรกจะเป็นขั้นตอนควบคุมอัตราเร็วของปฏิกิริยาและสเตอริโอเคมีของสารผลิตภัณฑ์จะขึ้นอยู่กับขั้นตอนนี้ด้วย สำหรับขั้นตอนไหนเป็นขั้นตอนควบคุมอัตราเร็วของปฏิกิริยานั้นอาจเปลี่ยนไปได้เรื่อย ๆ แล้วแต่สภาวะและสารตั้งต้นที่ใช้

ปฏิกิริยานิดนี้นอกจากจะใช้สารประกอบพวกอัลฟาเฮโลเอสเทอร์แล้ว ยังอาจใช้ได้กับสารประกอบพวกอัลฟาเฮโลคีโตน (α -haloketone) และ p-nitrobenzyl halide พบว่าเมื่อเราใช้สารประกอบพวก Schiff base (อิมีน) แทนสารประกอบพวกอะโรเมติกอัลดีไฮด์หรือคีโตน สารผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเป็น aziridine ring แทนวงอีพอกไซด์



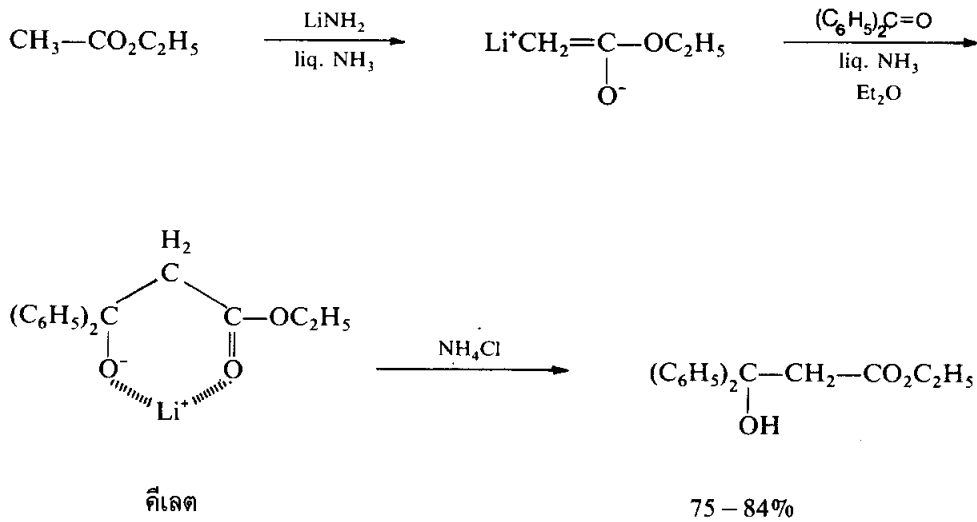


กลัยซิดิกเอสเทอร์ที่ได้ในปฏิกิริยานี้ มักใช้ในการสังเคราะห์อัลดีไฮด์และคีโตนได้ โดยการไฮโดรไลส์เอสเทอร์ที่ได้ให้เป็นกรดก่อน หลังจากต้มเบา ๆ ก็จะมีการสูญเสียคาร์บอนไดออกไซด์ไป เชื่อว่ากลไกเกิดผ่านสภาวะทรานสิชันที่เป็นวงสองวง ดังภาพ



6.9 Reformatsky reaction

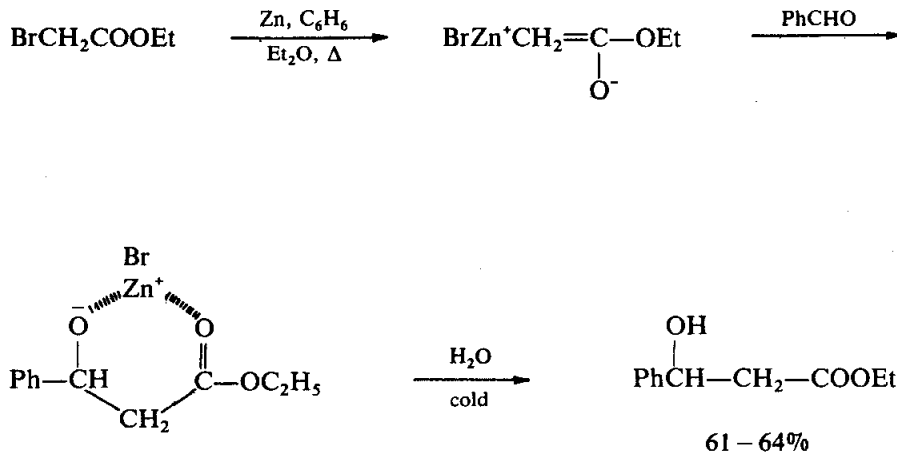
เมื่อพิจารณาดูกลไกการเกิดปฏิกิริยาอัลดอลคอนเดนเซชัน จะเห็นว่าเป็นปฏิกิริยาผันกลับได้ การเอาชนะการผันกลับบางครั้งก็ทำโดยการใช้เบสแก่ ๆ เพื่อเปลี่ยนสารที่มีแอกทีฟไฮโดรเจนให้เป็นอินอเลตให้หมด จากนั้นอินอเลตจึงเข้าทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลได้สารเบตาไฮดรอกซีคีโตน ซึ่งเชื่อว่าอยู่ในโครงสร้างที่จับเป็นไบเดนเทต ลิแกนด์ (bidentate ligand) กับโลหะที่มีอยู่ในปฏิกิริยา จึงช่วยทำให้ปฏิกิริยามาทางขวาได้ในขั้นตอนต่อมา



จากเหตุผลข้างต้นอาจกล่าวได้ว่า ปฏิกิริยาจะมาทางด้านขวาได้เมื่อสารผลิตภัณฑ์จับตัวเป็นคีเลต (chelate) กับโลหะได้ และโลหะพวกนี้นอกจากเหนือจาก Na^+ , K^+ หรือ Li^+ แล้ว อาจจะเป็น Mg^{2+} หรือ Zn^{2+} ได้เช่นกัน

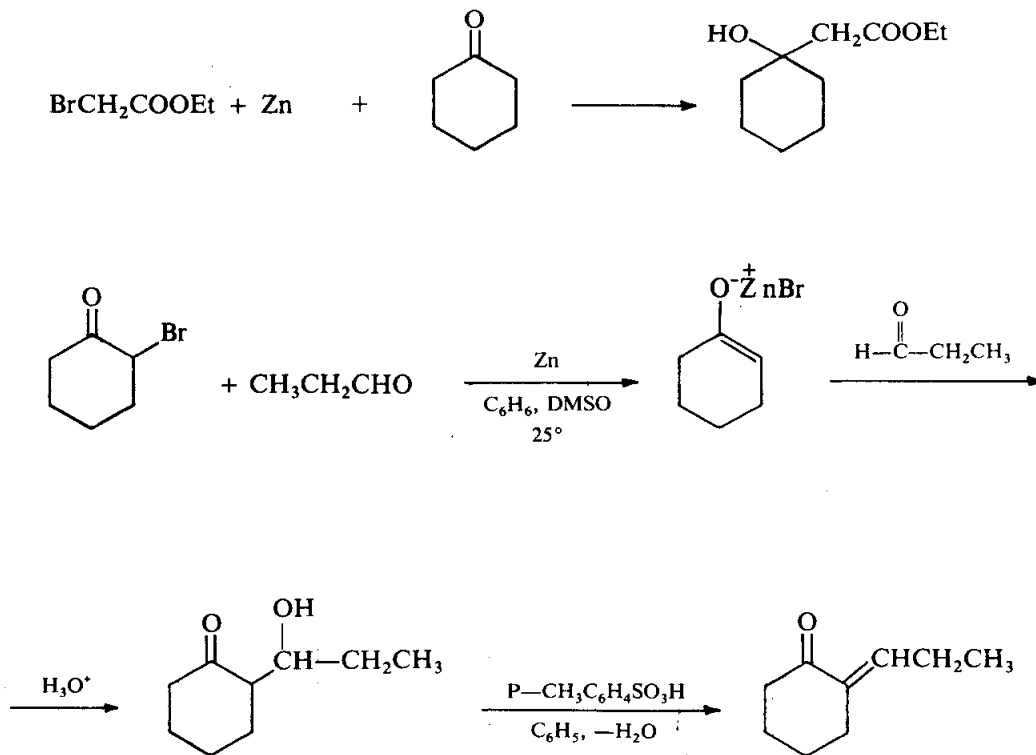
ฉะนั้นอาจกล่าวโดยสรุปได้ว่า การที่จะช่วยให้ปฏิกิริยาอัลดอลคอนเดนเซชันเกิดได้ดี มีวิธีทำได้สองวิธีด้วยกัน คือ วิธีแรกดังกล่าวแล้วข้างต้นว่าให้ใช้เบสแก่ เช่น พวกโลหะเอไมด์ในตัวทำละลายที่เฉื่อย ส่วนวิธีที่สอง ให้ใช้ปฏิกิริยาที่จะกล่าวถึงในหัวข้อนี้โดยมีหลักการว่าให้รีดิวซ์สารประกอบพวกอัลฟาเฮโลคาร์บอนิล (α -halo carbonyl compound) ด้วยโลหะสังกะสีหรือแมกนีเซียมในสารละลายที่เฉื่อยต่อปฏิกิริยา เช่น อีเธอร์หรือเบนซีน

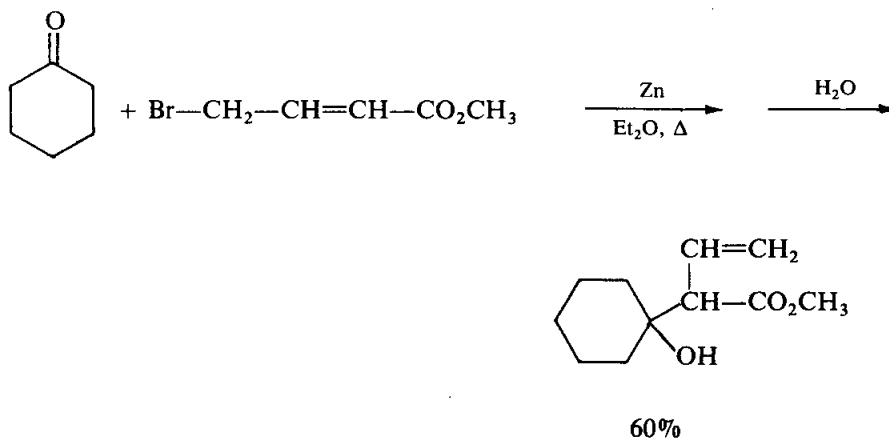
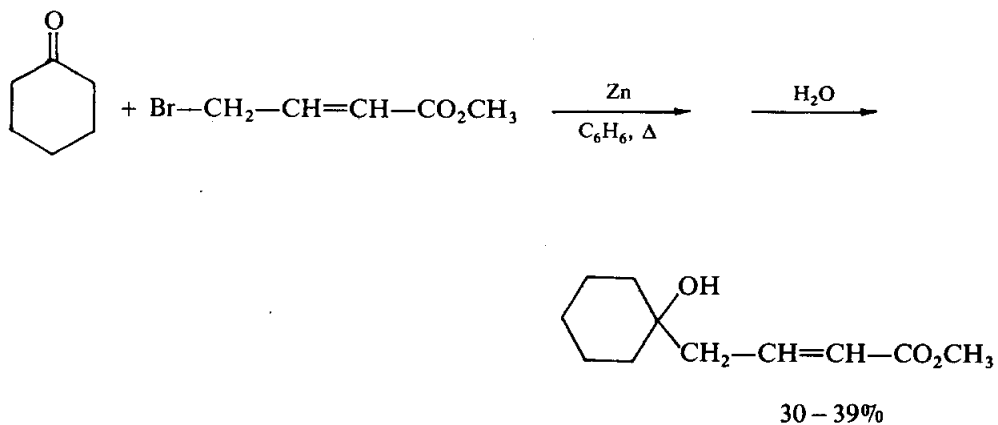
ในวิธีที่สองนี้ มีปฏิกิริยาหนึ่งที่เป็นที่รู้จักกันดีในชื่อของ Reformatsky reaction เป็นปฏิกิริยาของสารประกอบพวกอัลฟาเฮโลเอสเตอร์, โลหะสังกะสีกับสารประกอบพวกที่มีหมู่คาร์บอนิล ในปฏิกิริยาสารอัลฟาเฮโลเอสเตอร์ถูกสังกะสีรีดิวซ์เกิดเป็นเฮโลซิงค์อินอเลต (halozinc enolate) ซึ่งจะเข้าทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลของอัลดีไฮด์หรือคีโตนในตัวทำละลายที่เฉื่อยได้



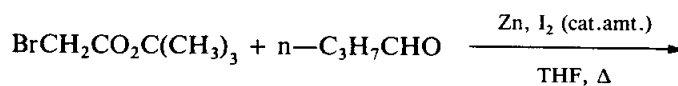
คีเลต

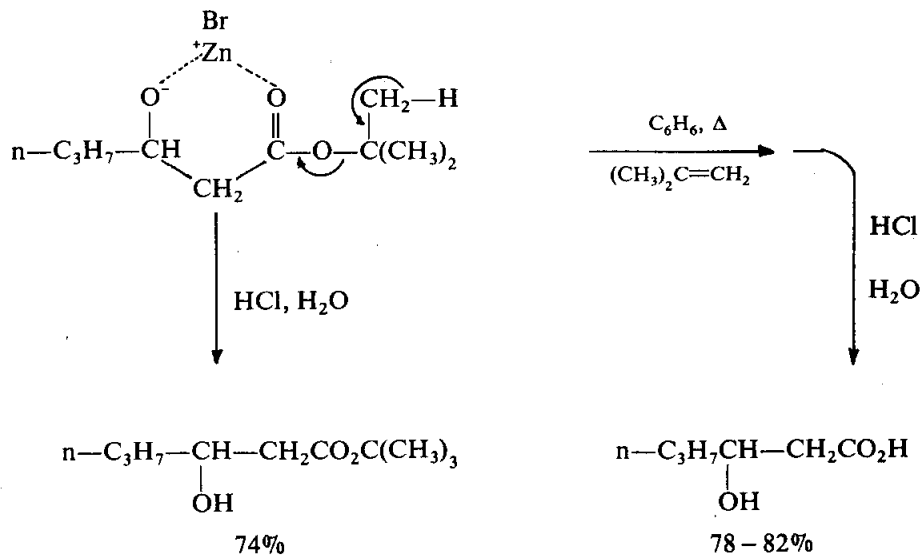
หลังไฮโดรไลซิสคีเลตที่เกิดขึ้นแล้ว จะได้สารผลิตภัณฑ์เบตาไฮดรอกซีเอสเทอร์ออกมา ตัวอย่างต่าง ๆ ของ Reformatsky reaction เช่น





มีผู้ประยุกต์ใช้ *t*-butyl- α -bromo ester ในปฏิกิริยานี้แทนเมทิลหรือเอทิลเอสเทอร์ และพบว่าเมื่อนำสารเบตาไฮดรอกซีเอสเทอร์ที่ได้มาทำปฏิกิริยากับกรดก็จะเกิดปฏิกิริยาจัดออกให้ได้กรดเบตาไฮดรอกซี (β -hydroxyacid)

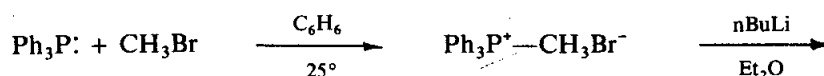


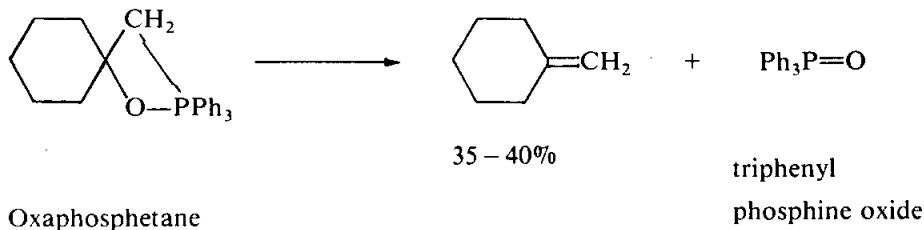
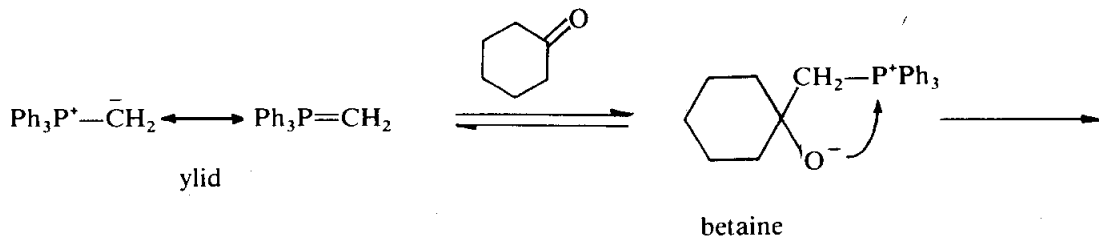


6.10 Wittig reaction

ปฏิกิริยาระหว่าง tertiary phosphine (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง triphenylphosphine) กับพวกอัลคิลไฮไลต์ จะให้สารประกอบพวกเกลือฟอสฟอเนียม โปรตอนในตำแหน่งอัลฟาของเกลือฟอสฟอเนียมนี้ มีคุณสมบัติเป็นกรดเพียงพอที่จะถูกดึงออกได้ด้วยเบสแก่ เช่น พวกออกาโนลิเทียม, โซเดียมไฮไดรด์และโซดาไมด์ ได้สารประกอบที่เรียกว่า อิลิด (ylid) ขึ้นมา

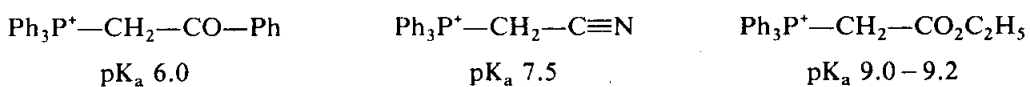
อิลิดที่เกิดขึ้นค่อนข้างเสถียร เพราะเกิดการซ้อนทับกัน (overlap) ของพี-ออร์บิตอลของคาร์บอนกับดี-ออร์บิตอลของฟอสฟอรัส อิลิดที่เกิดขึ้นจะเข้าทำปฏิกิริยากับอัลดีไฮด์หรือคีโตน ทำให้เกิดเป็นโอเลฟินขึ้นมา ปฏิกิริยานี้รู้จักกันในชื่อของ Wittig reaction



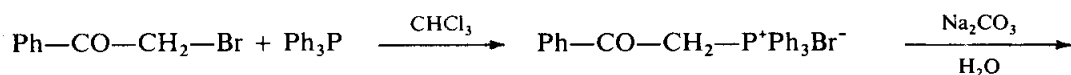


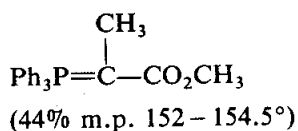
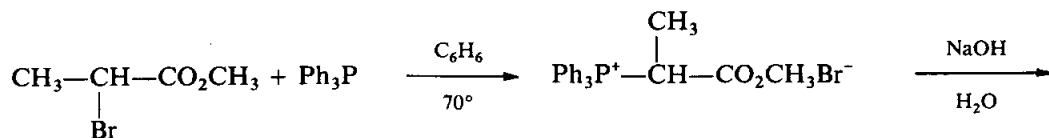
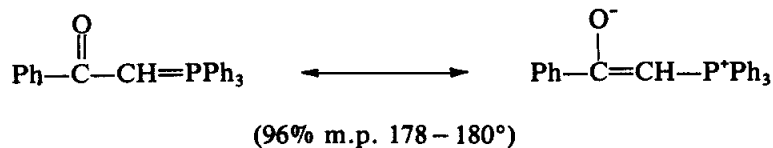
เมื่ออิทธิพลเข้าทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลของอัลดีไฮด์หรือคีโตนแล้วเกิดสารมัธยันตร์ betaine ขึ้นมา สารมัธยันตร์ betaine ที่เกิดขึ้นสลายตัวผ่าน Oxaphosphetane ซึ่งมีลักษณะเป็นวงระหว่าง 4 อะตอม ให้ได้เป็นโอเลฟินและไตรฟีนิลฟอสฟีนออกไซด์ (triphenyl phosphine oxide)

เมื่อมีหมู่เกาะพวก $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{C}_6\text{H}_5$ หรือ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ตรงตำแหน่งอัลฟาของเกลือฟอสเฟเนียม จะไปช่วยทำให้โปรตอนตรงตำแหน่งนั้นเป็นกรดยิ่งขึ้น เพราะหมู่เกาะพวกนี้ช่วยทำให้คาร์เบนไอออนที่เกิดเสถียรมากขึ้น ดังนั้นเบสที่ใช้ในการดึงโปรตอนออกจากเกลือฟอสเฟเนียมชนิดนี้ก็อาจใช้เบสที่อ่อนลง เช่น พวกโลหะอัลคอกไซด์, โลหะไฮดรอกไซด์ หรืออาจใช้พวกโลหะคาร์บอเนต (metal carbonate) ก็ได้ เมื่อเปรียบเทียบค่า pK_a ของเกลือฟอสเฟเนียมบางตัวให้เห็น จะได้ดังนี้



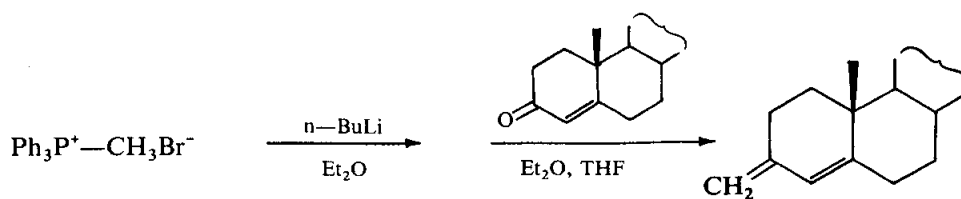
มีอิทธิพลชนิดที่ถูกทำให้เสถียรด้วยหมู่คาร์บอนิลหลายตัวที่เราสามารถแยกออกมาเป็นผลึกได้เลย เช่น

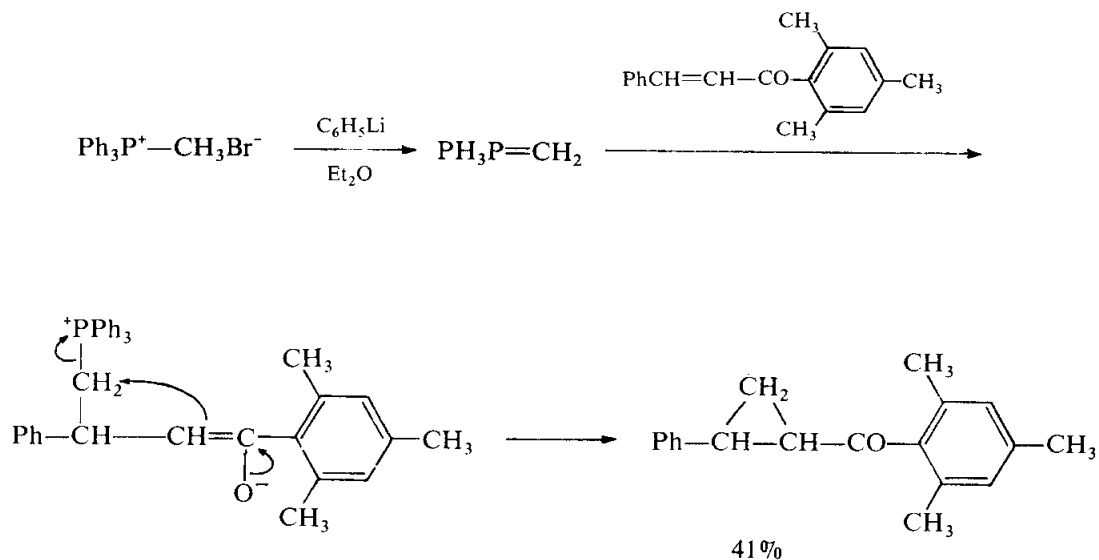




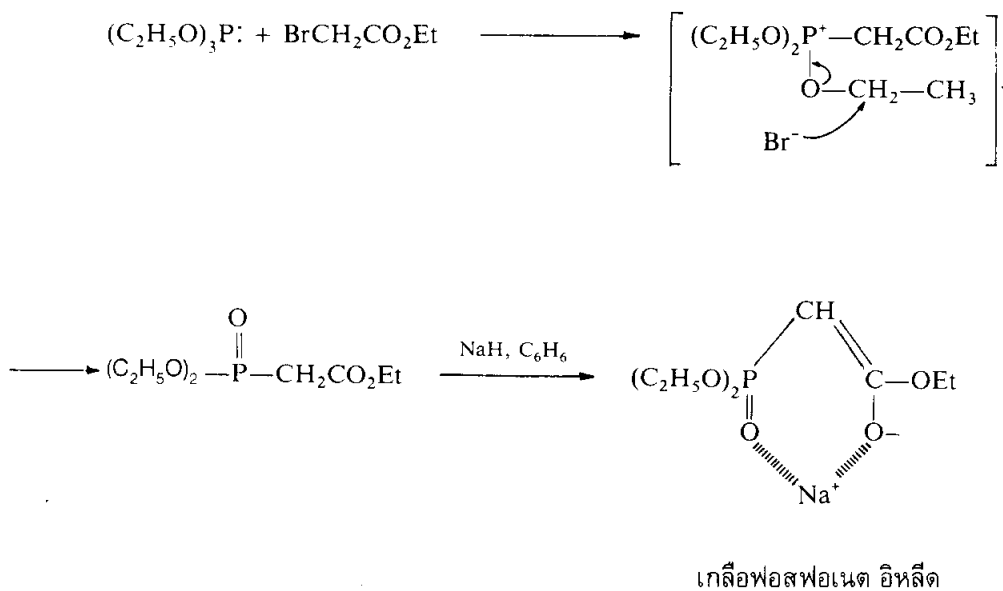
อิทธิพลที่ไม่มีหมู่เกาะมาช่วยทำให้เสถียรจะทำให้ปฏิกิริยากับออกซิเจนได้เร็วมาก บางครั้งจึงจำเป็นต้องทำปฏิกิริยาภายในบรรยากาศของแก๊สเฉื่อย อิทธิพลที่มีหมู่เกาะมาช่วยทำให้เสถียรจะไม่ทำปฏิกิริยากับออกซิเจน แต่จะทำปฏิกิริยากับเปอร์ออกไซด์และโปดัสเซียมเปอร์แมงกานेट อิทธิพลทุกตัวทำปฏิกิริยากับน้ำได้ ส่วนจะได้เร็วมากน้อยเพียงใดขึ้นอยู่กับความว่องไวของอิทธิพลนั้น ๆ

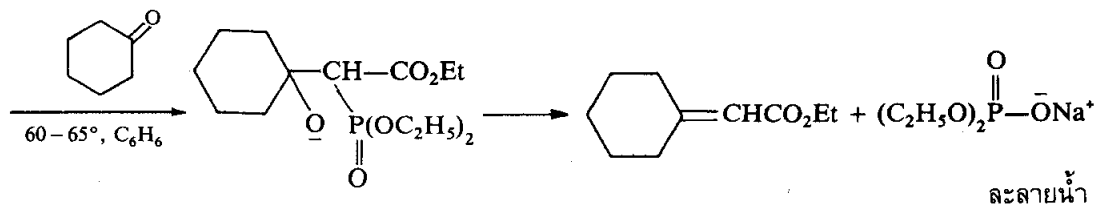
ปฏิกิริยาการเตรียมโอเลฟินด้วยวิธีของ Wittig นี้มีประโยชน์มาก เพราะสภาวะที่ใช้ไม่รุนแรง และตำแหน่งของพันธะคู่บนโอเลฟินที่ได้เป็นตำแหน่งที่แน่นอน คือ เป็นตำแหน่งเดิมของหมู่คาร์บอนิล โดยทั่วไปอิทธิพลจะทำปฏิกิริยากับคีโตนที่ไม่อิมตัวในตำแหน่งอัลฟาเบตาได้เช่นกัน โดยจะเข้าทำปฏิกิริยาแบบ 1,2-addition ที่หมู่คาร์บอนิล แต่ถ้าที่คาร์บอนนั้นมีความเคอะกะสูงอาจเกิดแบบ 1,4-addition คือ เข้าทำปฏิกิริยาที่เบตาคาร์บอน



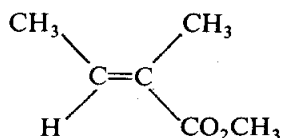
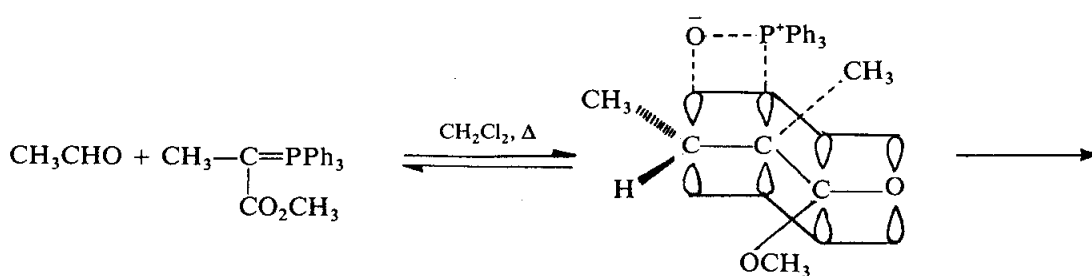


ในปฏิกิริยา Wittig นี้ นอกจากจะได้โอเลฟินเป็นสารผลิตภัณฑ์แล้ว พบว่าการได้ไตรฟีนิลฟอสฟีนออกไซด์ซึ่งเป็นของแข็งปนออกมากับสารผลิตภัณฑ์ด้วยทำให้ยากที่จะแยกออก ต่อมาเมื่อผู้ประยุกต์เอาเกลือฟอสฟอเนตอิทธิลิต (phosphonate ylid) มาใช้แทนไตรฟีนิลฟอสฟีน หลังสิ้นสุดปฏิกิริยาจะได้เกลือฟอสโฟเนตที่ละลายน้ำแยกออกจากสารผลิตภัณฑ์ได้ง่าย เกลือฟอสฟอเนตอิทธิลิตได้จากการนำ triethyl phosphite มาทำปฏิกิริยากับออลคิลเฮไลด์ แล้วเอาเบสมาช่วยดึงโปรตอนออก

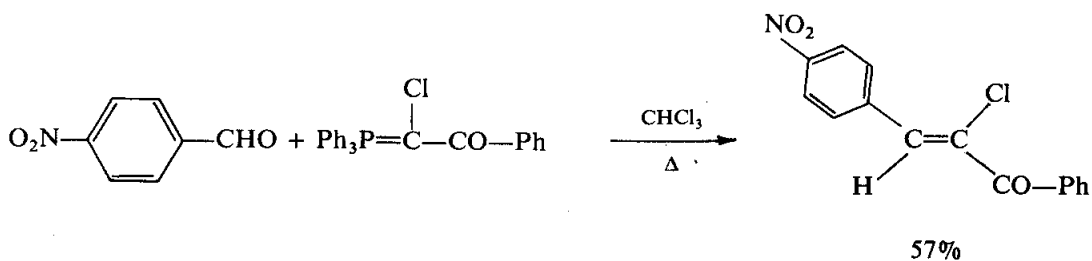




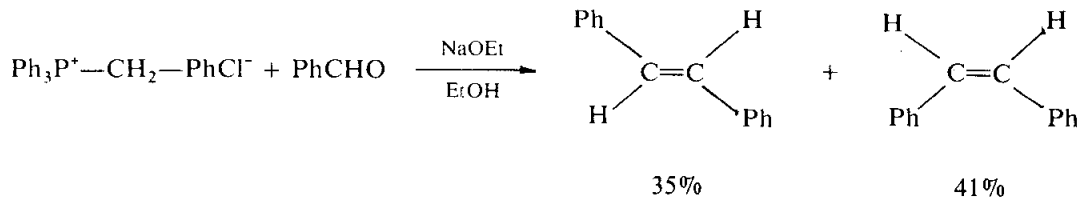
แม้ว่าตำแหน่งของพันธะบนโอเลฟินจะเป็นตำแหน่งที่คาดคะเนได้แน่นอนก็ตาม แต่สเตอริโอเคมีของสารผลิตภัณฑ์บางครั้งอาจคาดคะเนได้ลำบาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าอิทธิพลที่ใช้ไม่เสถียร แต่ในกรณีเป็นอิทธิพลที่เสถียรสเตอริโอเคมีของสารผลิตภัณฑ์หลักที่ได้มักมีหมู่คาร์บอนิลอยู่ตำแหน่งทรานส์กับหมู่เกาะใหญ่สุดที่เบตาคาร์บอน ทั้งนี้อธิบายได้ว่า โอเลฟินที่เกิดจากการสลายตัวของ betaine จะเกิดได้ดีเมื่อ betaine นั้นอยู่ในลักษณะที่ฟออร์บิตอลของหมู่คาร์บอนิลกับฟออร์บิตอลของพันธะคู่ที่จะเกิดขึ้นเกิดการทับกัน (overlap) ได้ดี ดังสมการ



trans (97%)

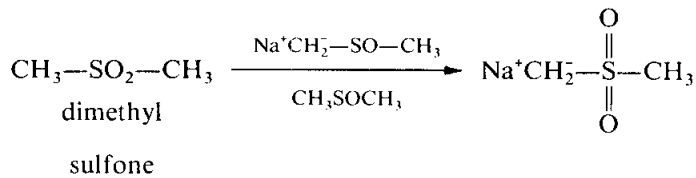
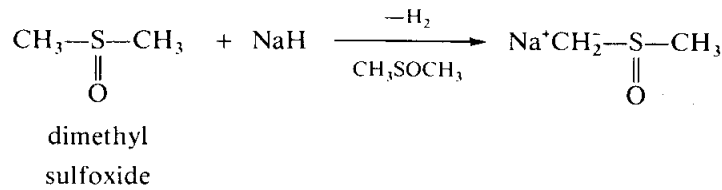


แต่ถ้าอิทธิพลที่ใช้เป็นอิทธิพลที่ไม่เสถียร คือ วงไวต่อปฏิกิริยา จะได้โอเลฟินออกมาเป็นส่วนผสมของสองสเตอริโอไอโซเมอร์

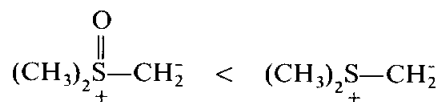


6.11 ปฏิกิริยา sulfur ylid

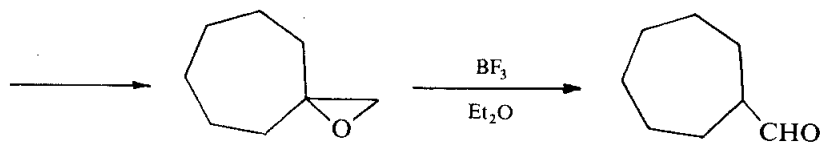
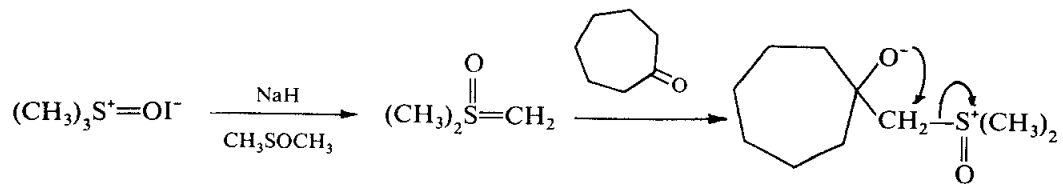
เช่นเดียวกับเกลือฟอสฟอเนียม เกลือซัลฟอเนียม (sulfonium salt) และเกลือซัลฟอกโซเนียม (sulfoxonium salt) ที่มีโปรตอนตำแหน่งอัลฟา สามารถเกิดเป็นอิทธิพลได้เมื่อนำมาทำปฏิกิริยากับเบสแก่ อิทธิพลที่ได้จะเป็นซัลเฟอร์อิทธิพล



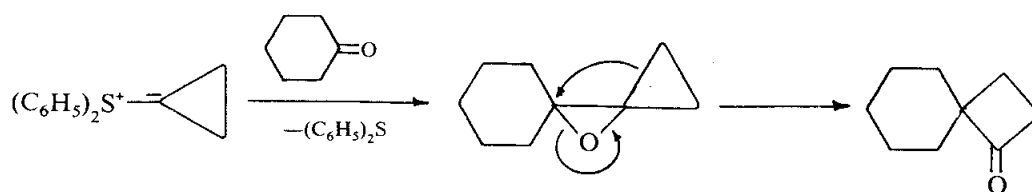
เมื่อจัดลำดับความว่องไวของซัลเฟอร์อิทธิพลจากน้อยไปหามาก จะได้ดังนี้



ซัลเฟอร์อิทธิพลทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลของอัลดีไฮด์และคีโตนได้เช่นกัน สารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นผ่านอีพอกไซด์

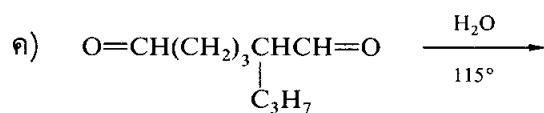
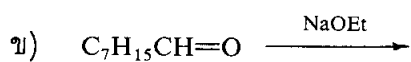
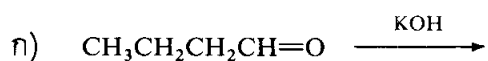


80%

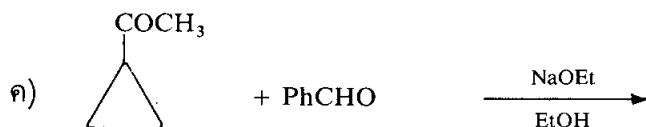
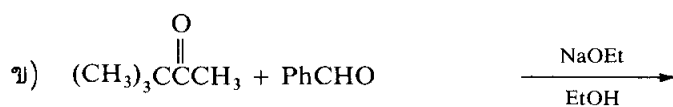
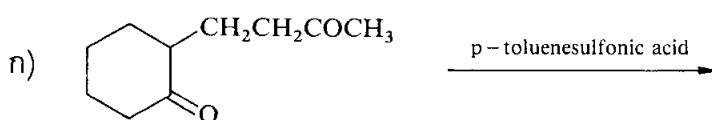


แบบฝึกหัดท้ายบท

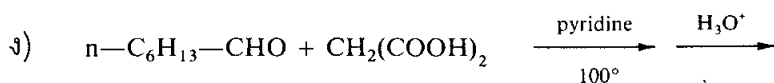
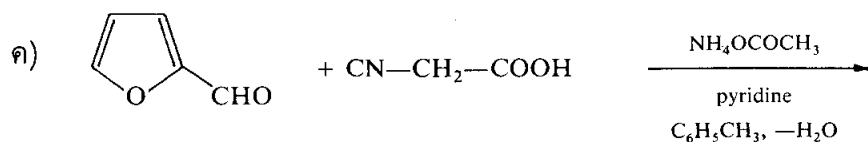
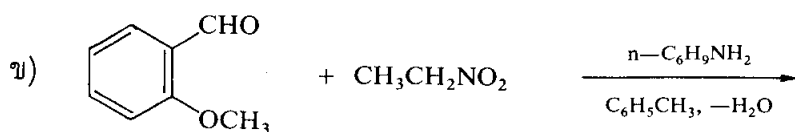
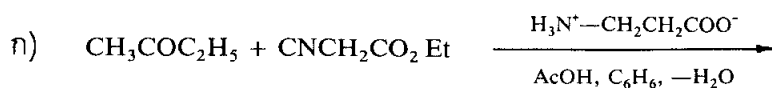
6.1) เขียนสารผลิตภัณฑ์ที่ควรได้เมื่อทำคอนเดนเซชันในตัวของอัลดีไฮด์และคีโตนข้างล่างนี้



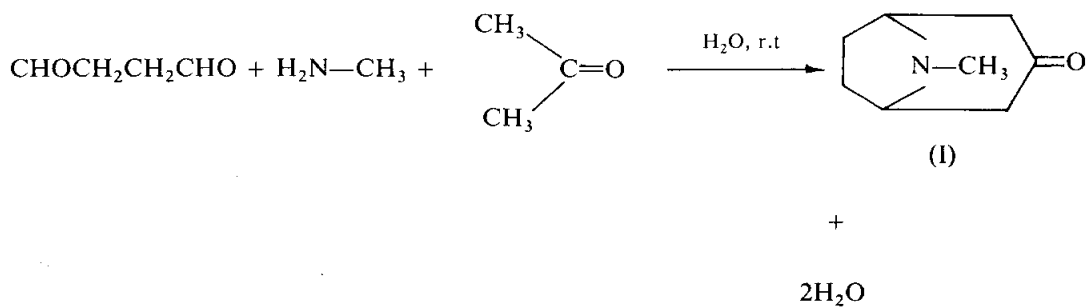
6.2) เขียนสารผลิตภัณฑ์ที่ควรได้เมื่อทำคอนเดนเซชันของสารข้างล่างนี้



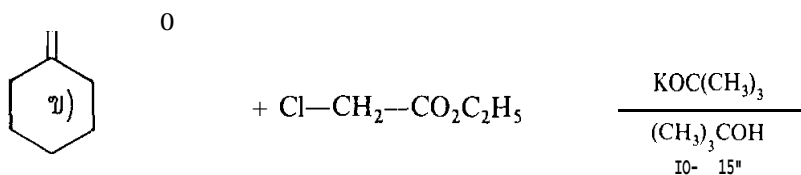
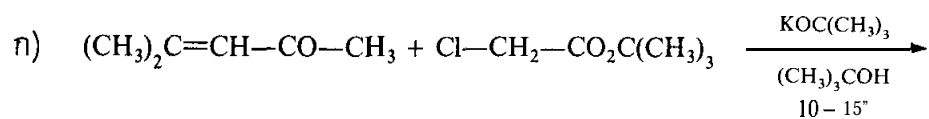
6.3) จงเขียนสารผลิตภัณฑ์ที่ควรได้จากการทำ Knoevenagel และ Doebner reaction ของสารต่อไปนี้



6.4) จงเขียนกลไกการเกิดสารประกอบ tropinone (I) จากสารตั้งต้นที่กำหนดให้



6.5) จงเขียนสารผลิตภัณฑ์ที่ควรได้จากการทำ Darzens glycidic ester condensation ของสารต่อไปนี้



6.6) จงเขียนสารผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการทำ Wittig reaction ของสารต่อไปนี้

