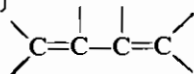


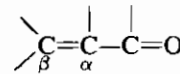
บทที่ 10

สารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตา

เป็นที่ทราบกันดีว่าสารประกอบไดอีน (diene compound) จะมีเสถียรภาพมากที่สุดก็ต่อเมื่อพันธะคู่ทั้งสองสามารถคอนจูเกตกันได้ ตัวอย่างไดอีนที่มีคอนจูเกชันคือ 1,3-butadiene ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$) ในทำนองเดียวกัน สารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่มีพันธะคู่ระหว่างแอลฟาคาร์บอนกับเบตาคาร์บอนจะมีเสถียรภาพมากกว่าสารประกอบไม่อิ่มตัวที่มีพันธะคู่ระหว่างคาร์บอนคู่อื่น ๆ

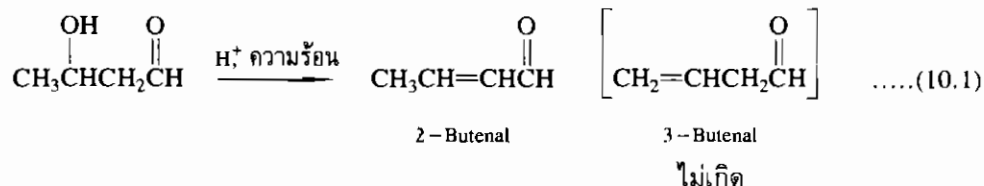


Conjugated diene

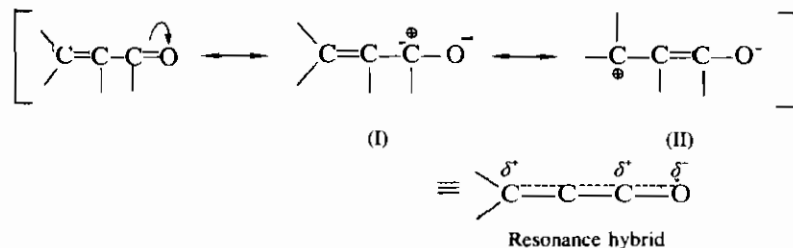


α, β -Unsaturated carbonyl compound

สารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตา (α, β -unsaturated carbonyl compound) มีเสถียรภาพมากที่สุดซึ่งสามารถพิสูจน์ยืนยันได้จากการทดลอง เช่น 3-hydroxybutanal (ซึ่งได้จากปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองของเอซีเทลดีไฮด์) เกิดปฏิกิริยาการขจัดน้ำในสารละลายที่เป็นกรดได้อย่างง่ายดาย ผลผลิตที่ได้คือ 2-butenal ไม่ใช่ 3-butenal ดังสมการ 10.1



เราสามารถเขียนโครงสร้างเรโซแนนซ์เพื่อแสดงการกระจายของอิเล็กตรอนในสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตาได้ ดังนี้

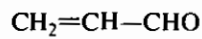


โครงสร้าง I (ซึ่งเป็นโครงสร้างทั่วไปที่เราพบเห็นบ่อย) แสดงให้เห็นถึงขั้วบวกและขั้วลบที่พันธะคู่ระหว่างคาร์บอนกับออกซิเจน จึงสังเกตว่าโครงสร้าง I มีประจุบวกที่คาร์บอนที่ติดกับพันธะคู่ระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอน ประจุบวกที่คาร์บอนในโครงสร้าง I สามารถดึงดูดอิเล็กตรอนจากพันธะพายที่อยู่ติดกันได้ โครงสร้าง II แสดงให้เห็นถึงการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนของพันธะพายไปยังคาร์บอนของหมู่คาร์บอนิล การกระจายของอิเล็กตรอนในสารประกอบคาร์บอนิลไม่มีอิทธิพลที่แอลฟากับเบตาอาจแสดงได้ด้วยโครงสร้างแบบเรโซแนนซ์ไฮบริด ซึ่งมีประจุบวกส่วนหนึ่งอยู่ที่คาร์บอนิลคาร์บอนและมีประจุบวกอีกส่วนหนึ่งอยู่ที่เบตาคาร์บอน

ตาราง 10.1 สารประกอบคาร์บอนิล ไม่มีอิทธิพลที่แอลฟากับเบตาบางตัว

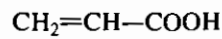
ชื่อ	สูตร	จุดหลอมเหลว °ซ	จุดเดือด °ซ
Acrolein	$\text{CH}_2=\text{CHCHO}$	- 38	52
Crotonaldehyde	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO}$	- 69	104
Cinnamaldehyde	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCHO}$	- 7	254
Mesityl oxide	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCOCH}_3$	42	131
Benzalacetone	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}_3$	42	261
Dibenzalacetone	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5$	113	
Benzalacetophenone (Chalcone)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOC}_6\text{H}_5$	62	348
Dynnone	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCOC}_6\text{H}_5$		150-5 ¹
Acrylic acid	$\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$	12	142
Crotonic acid	<i>trans</i> - $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCOOH}$	72	189
Isocrotonic acid	<i>cis</i> - $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCOOH}$	16	172 ^d
Methacrylic acid	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	16	162
Sorbic acid	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOH}$	134	
Cinnamic acid	<i>trans</i> - $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOOH}$	137	300
Maleic acid	<i>cis</i> - $\text{HOOCCH}=\text{CHCOOH}$	130.5	
Fumaric acid	<i>trans</i> - $\text{HOOCCH}=\text{CHCOOH}$	302	
Maleic anhydride		60	202
Methyl acrylate	$\text{CH}_2=\text{CHCOOCH}_3$		80
Methyl methacrylate	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$		101
Ethyl cinnamate	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	12	271
Acrylonitrile	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{N}$	- 82	79

ตาราง 10.1 เป็นรายชื่อและสูตรโครงสร้างของสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟา กับเบตาที่สำคัญบางชนิด ในจำนวนนี้มีบางตัวที่มีชื่อสามัญที่นักศึกษาจะได้พบเห็นบ่อย เช่น



Acrolein

Propenal



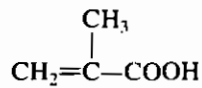
Acrylic acid

Propenoic acid



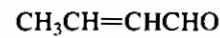
Acrylonitrile

Propenenitrile



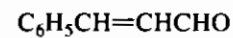
Methacrylic acid

2-Methylpropenoic acid



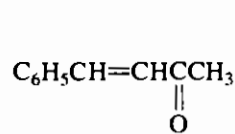
Crotonaldehyde

2-Butenal



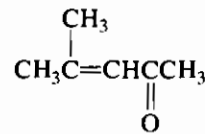
Cinnamaldehyde

3-Phenylpropenal



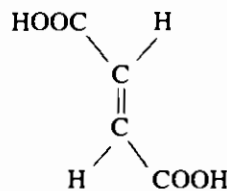
Benzalacetone

4-Phenyl-3-buten-2-one



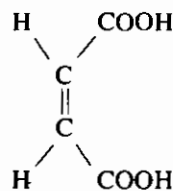
Mesityl oxide

4-Methyl-3-penten-2-one



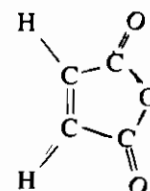
Fumaric acid

trans-Butenedioic acid



Maleic acid

cis-Butenedioic acid



Maleic anhydride

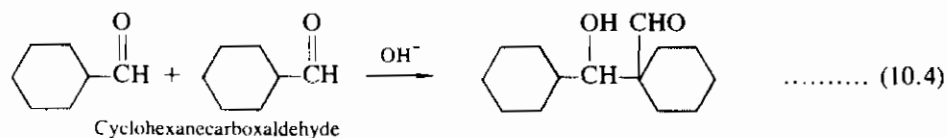
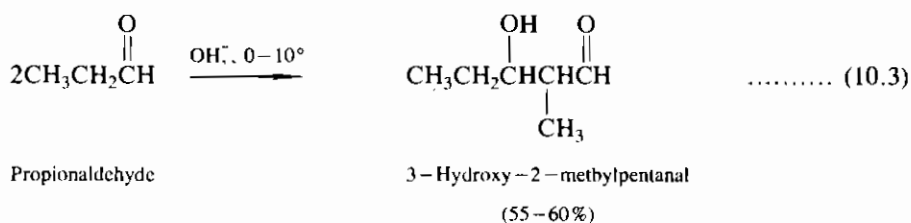
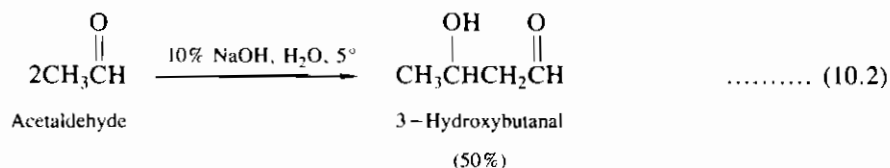
cis-Butenedioic anhydride

ในบทนี้เราจะได้ศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟา กับเบตา และจะได้เห็นความสำคัญของการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนที่มีผลต่อชนิดของปฏิกิริยาการเพิ่ม ในสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟา กับเบตา

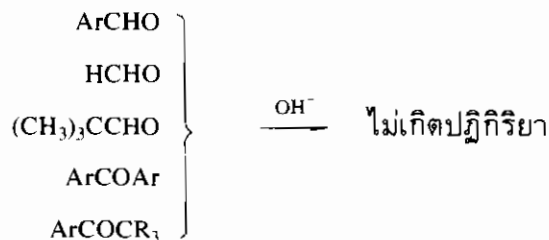
10.1 การสังเคราะห์

สารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตามีวิธีสังเคราะห์ได้หลายวิธี เช่น ปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลซึ่งใช้เตรียมสารประกอบแอลดีไฮด์และคีโตนไม่อิ่มตัว ปฏิกิริยาการขจัดไฮโดรเจนเฮไลด์ (dehydrogenation) ของกรดที่มีแอลฟาไฮโดรเจน และปฏิกิริยาการควบแน่นแบบเพอร์คินซึ่งใช้เตรียมกรดไม่อิ่มตัวที่แอลฟาและเบตา

10.1.1 ปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอล ในสารละลายที่เป็นกรดเจือจางหรือเบสเจือจาง โมเลกุลของแอลดีไฮด์หรือคีโตนจำนวนสองโมเลกุลจะควบแน่นกันกลายเป็น β -hydroxyaldehyde หรือ β -hydroxyketone ปฏิกิริยานี้เรียกว่า ปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอล (self aldol condensation) ปฏิกิริยานี้เกิดจากโมเลกุลแรกของแอลดีไฮด์ (หรือคีโตน) เข้าเกาะกับโมเลกุลที่สองของแอลดีไฮด์ (หรือคีโตน) โดยใช้แอลฟาคาร์บอนของโมเลกุลแรกเข้าเกาะกับคาร์บอนิลคาร์บอนของโมเลกุลที่สอง ดังตัวอย่างต่อไปนี้

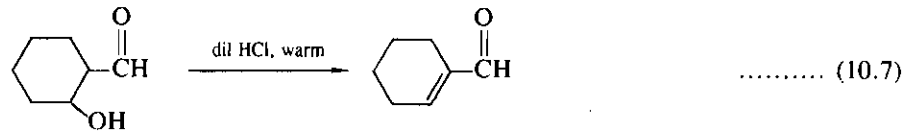
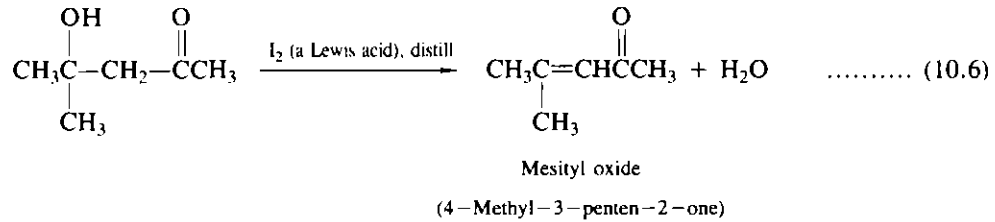
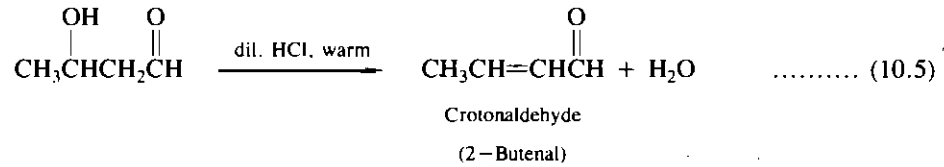


ถ้าแอลดีไฮด์หรือคีโตนไม่มีแอลฟาไฮโดรเจน ปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลจะเกิดขึ้นไม่ได้ ตัวอย่างแอลดีไฮด์และคีโตนที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจน ได้แก่



ในปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอล หมู่คาร์บอนิลมีบทบาทสองอย่าง คือ ทำให้แอลฟาไฮโดรเจนเป็นกรดที่แรงพอที่จะทำให้เกิดคาร์เบนไอออนได้ และก่อให้เกิดการเกาะของนิวคลีโอไฟล์

ผลผลิต β -hydroxyaldehyde และ β -hydroxyketone หรือที่เรียกกันทั่วไปว่า ผลผลิตแอลดอล (aldol product) ที่ได้จากปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลจะขจัดน้ำออกไปได้ง่าย ดาย ทำให้ได้ผลผลิตคือแอลดีไฮด์หรือคีโตนที่มีพันธะคู่ระหว่างแอลฟาคาร์บอนกับเบตาคาร์บอน ดังตัวอย่างต่อไปนี้

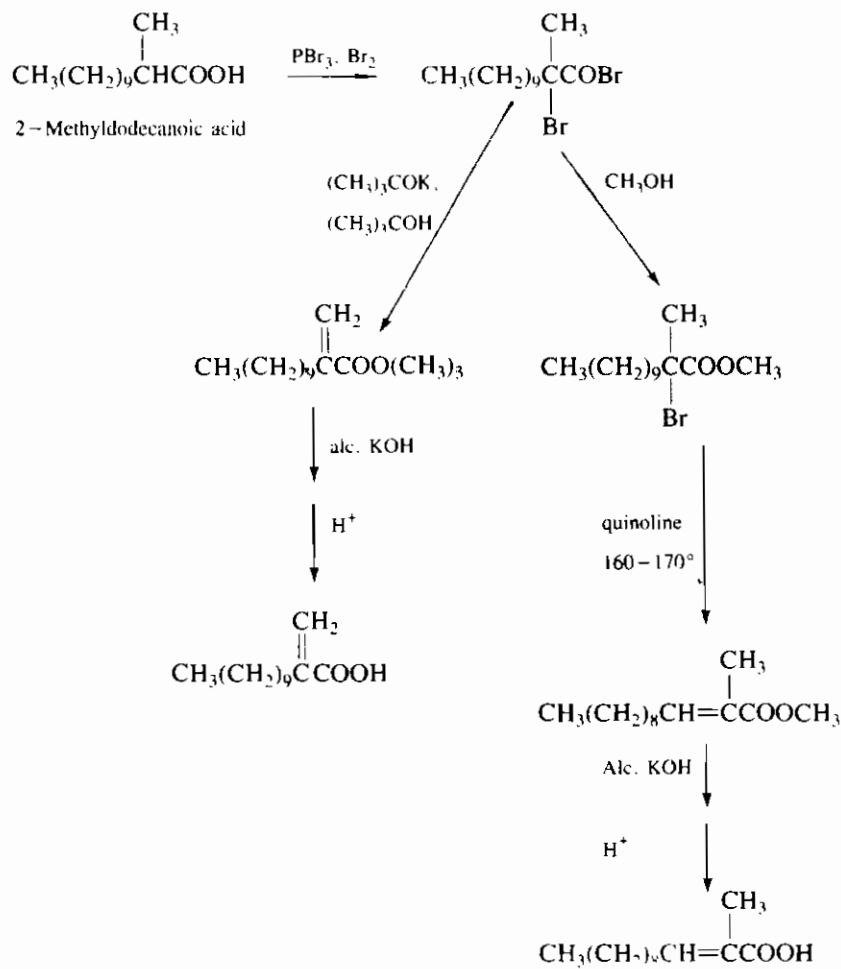


นอกจากปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอลซึ่งเป็นปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลชนิดเดียวกันแล้ว ยังมีปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบแอลดอล (crossed aldol condensation) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการควบแน่นระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลต่างชนิดกันอีกด้วย ปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบแอลดอลอาจให้ผลผลิตที่แตกต่างกันถึงสี่ชนิด ถ้าผลผลิตทั้งสี่สามารถแยกออกจากกันเป็นสารบริสุทธิ์ แต่ถ้าแต่ละชนิดสามารถใช้ประโยชน์ต่อไปได้ย่อมให้ผลคุ้มค่าต่อการสังเคราะห์ อย่างไรก็ตามเราสามารถควบคุมให้ได้ผลผลิตเพียงชนิดเดียวที่มีผลได้สูง โดยมีวิธีปฏิบัติดังนี้

- (1) ใช้สารประกอบคาร์บอนิลตัวใดตัวหนึ่งที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนซึ่งจะไม่ทำปฏิกิริยาการควบแน่นกันเอง
- (2) ผสมสารประกอบคาร์บอนิลที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนกับตัวเร่งปฏิกิริยา

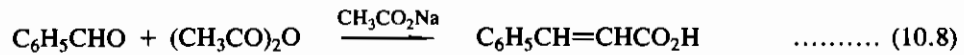
(3) เติมสารประกอบคาร์บอนิลที่มีแอลฟาไฮโดรเจนลงไปในการผสมข้อ (2) อย่างช้า ๆ ดังนั้นในทุกขณะจะมีสารประกอบคาร์บอนิลที่มีแอลฟาไฮโดรเจนจำนวนน้อยมากอยู่เสมอ คาร์บอนไอออนที่เกิดขึ้นจะทำปฏิกิริยากับสารประกอบคาร์บอนิลที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนที่มีจำนวนมากได้ทันที

10.1.2 ปฏิกิริยาการจัดไฮโดรเจนเฮไลด์จากกรดที่มีแอลฟาแฮโลเจน กรดไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตา (α,β -unsaturated acid) และอนุพันธ์ของกรดไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตาเตรียมได้โดยปฏิกิริยาการจัดแบบ E2 จากกรดที่มีแอลฟาแฮโลเจน (α -halo acid) บางครั้งตำแหน่งที่เกิดการจัดสามารถควบคุมได้โดยเลือกเบสให้เหมาะสมดังแผนปฏิกิริยา 10.1

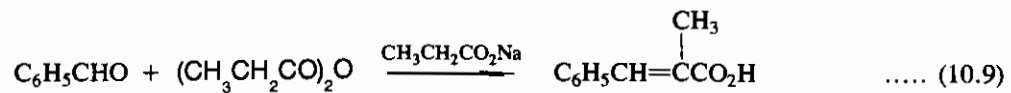


แผนปฏิกิริยา 10.1 การเตรียมกรดไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตา

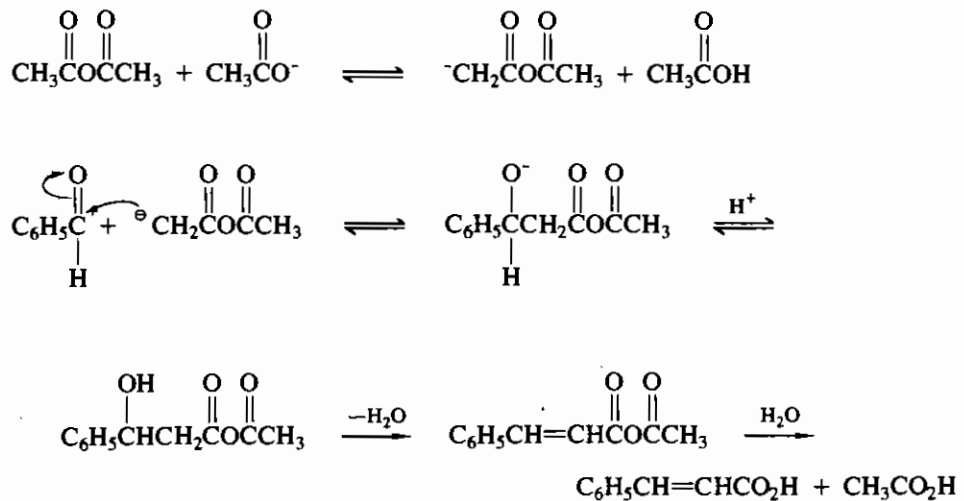
10.1.3 ปฏิกริยาการควบแน่นแบบเพอร์คิน เมื่อต้มเบนแซลดีไฮด์หรือแอโรแมติกแอลดีไฮด์ใดก็ตามกับแอนไฮไดรด์ของกรดแอลิฟาติกที่มีแอลฟาไฮโดรเจนสองอะตอมและมีเกลือของกรดแอลิฟาติกชนิดเดียวกันทำหน้าที่เป็นเบสผสมอยู่ด้วย จะเกิดการควบแน่น ให้ผลผลิตประเภท β -arylacrylic acid ตัวอย่างเช่น เบนแซลดีไฮด์กับอะซีติกแอนไฮไดรด์และโซเดียม-แอซิเตด ให้ผลผลิตคือซินนามัลดีไฮด์ ดังสมการ 10.8



เบนแซลดีไฮด์กับ propionic anhydride และ sodium propionate ให้ผลผลิตคือ α -methylcinnamic acid ดังสมการ 10.9



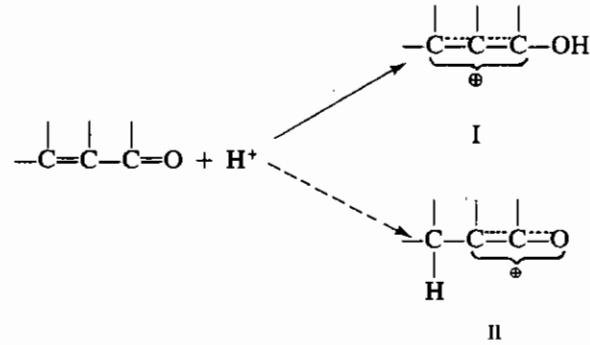
กลไกปฏิกิริยาของสมการ 10.8 เป็นไปตามแผนปฏิกิริยา 10.2 ดังนี้ (จงเปรียบเทียบกับปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอล)



แผนปฏิกิริยา 10.2 กลไกปฏิกิริยาการควบแน่นแบบเพอร์คิน

จงสังเกตว่า แอลฟาไฮโดรเจนของแอนไฮไดรด์เท่านั้นที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาการควบแน่น

ขั้นแรก :

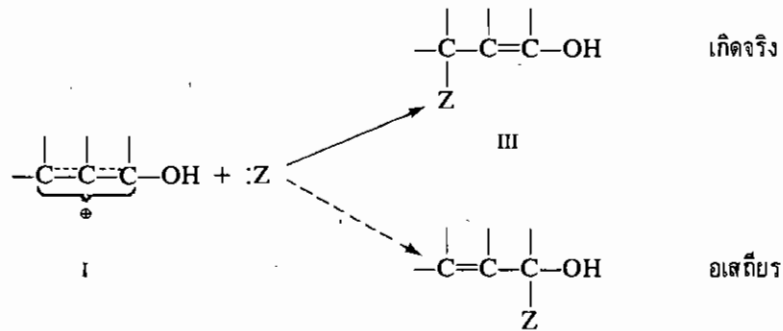


เสถียรกว่า :
เป็นอินเทอร์มีเดียตจริง

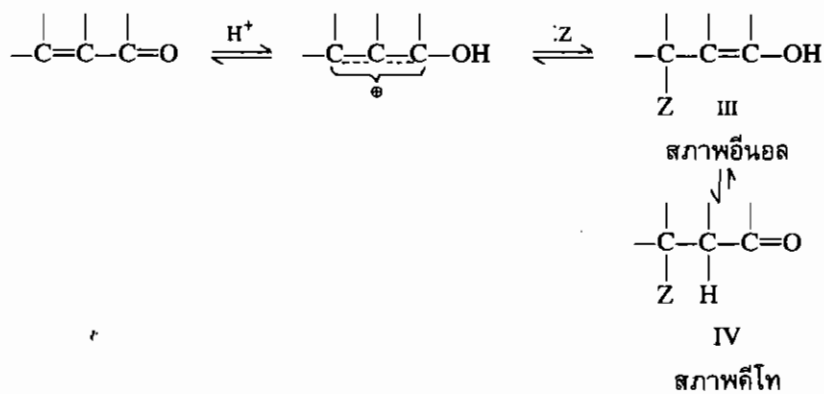
เมื่อเปรียบเทียบเสถียรภาพระหว่างแคตไอออน I และ II แคตไอออน I จะเสถียรกว่า เพราะประจุบวกอยู่ที่คาร์บอนอะตอมซึ่งมีสภาพไฟฟ้าลบต่ำกว่าของออกซิเจน

ในขั้นที่สองของการเพิ่ม ไอออนลบหรือเบสจะเข้าเกาะที่คาร์บอนิลคาร์บอนหรือที่เบตาคาร์บอน

ขั้นที่สอง :



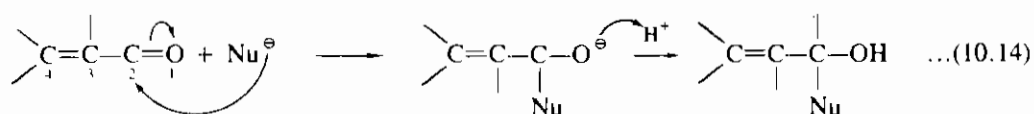
การเกาะของไอออนลบหรือของเบสเป็นไปได้สองแห่งคือ ที่คาร์บอนิลคาร์บอนและที่เบตาคาร์บอน แต่การเกาะที่เบตาคาร์บอนจะให้ผลผลิต III ที่เสถียรซึ่งอยู่ในสภาพอินอล อินอล จะเกิดทอทอมเมอไรเซชันทำให้เปลี่ยนจากสภาพอินอลเป็นสภาพคีโท (IV) ซึ่งเป็นผลผลิตที่ได้จริงจากการทดลอง ดังสมการ 10.13



.....(10.13)

10.2.2 ปฏิกริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ ปฏิกริยาการเพิ่มโดยสารประกอบที่มีขั้ว เช่น H—Nu เมื่อเข้าไปเพิ่มให้กับสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิมตัวที่แอลฟากับเบตา จะเกิดปฏิกริยาแบบใดแบบหนึ่งดังต่อไปนี้

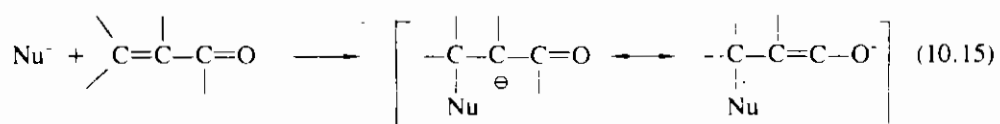
10.2.2.1 ปฏิกริยาการเพิ่มแบบ 1, 2 ปฏิกริยาการเพิ่มแบบ 1, 2 (1,2 addition) เป็นปฏิกริยาการเพิ่มที่หมู่คาร์บอนิลโดยที่นิวคลีโอไฟล์จะเข้าเกาะก่อน แล้วโปรตอนจะเข้าเกาะภายหลัง ดังสมการ 10.14



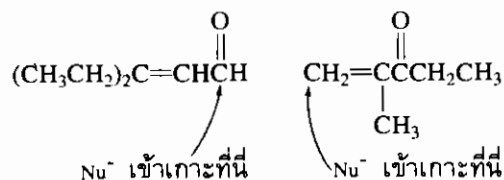
จะเห็นได้ว่ากลไกปฏิกริยาในสมการ 10.14 เกิดขึ้นประหนึ่งว่าไม่มีพันธะคู่ระหว่างแอลฟาคาร์บอนกับเบตาคาร์บอนอยู่ด้วย กลไกของปฏิกริยาการเพิ่มแบบ 1, 2 จึงเหมือนกับกลไกปฏิกริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ในแอลดีไฮด์หรือคีโตนโดยทั่วไปนั่นเอง การเพิ่มแบบ 1, 2 มีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า การเพิ่มแบบธรรมดา (simple addition)

คาร์บอนิลคาร์บอนในแอลดีไฮด์หรือคีโตนโดยทั่วไปมีประจุบวกเล็กน้อย เมื่อเพิ่มพันธะหนึ่งคู่ระหว่างแอลฟาคาร์บอนกับเบตาคาร์บอน พันธะคู่ที่เพิ่มเข้าไปจะกระจายหรือแบ่งเบาประจุบวกจากคาร์บอนิลคาร์บอนไปยังคาร์บอนตำแหน่งที่ 4 การลดลงของประจุบวกที่คาร์บอนิลคาร์บอนทำให้นิวคลีโอไฟล์ที่จะเข้ามาเกาะที่หมู่คาร์บอนิลมีความว่องไวน้อยลง ดังนั้นหมู่คาร์บอนิลในสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิมตัวที่แอลฟากับเบตาจึงมีความว่องไวต่อปฏิกริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์น้อยกว่าแอลดีไฮด์หรือคีโตนโดยทั่วไป

10.2.2.2 ปฏิกริยาการเพิ่มแบบ 1, 4 ปฏิกริยาการเพิ่มแบบ 1, 4 (1, 4-addition) มีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า ปฏิกริยาการเพิ่มแบบคอนจูเกต (conjugate addition) เป็นปฏิกริยาที่นิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะที่คาร์บอนตำแหน่ง 4 ก่อน แล้วโปรตอนจึงเข้าเกาะในภายหลัง ดังกลไกปฏิกริยาต่อไปนี้

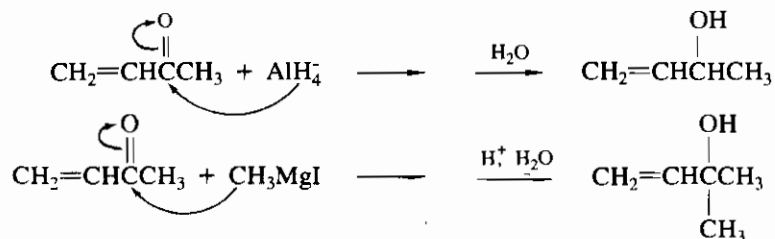


10.2.2.3 เกณฑ์การเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 2 และแบบ 1, 4 ปฏิกิริยาการเพิ่ม อาจเกิดได้ทั้งแบบ 1, 2 และแบบ 1, 4 ซึ่งจะให้ผลผลิตผสม แต่ปฏิกิริยาส่วนใหญ่จะให้ผลผลิต อย่างหนึ่งมากกว่าอีกอย่างหนึ่ง นั่นคือจะเลือกเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 2 หรือแบบ 1, 4 อย่างใดอย่างหนึ่งมากกว่า ความเกะกะที่บริเวณพันธะคู่หรือที่บริเวณหมู่คาร์บอนิลอาจเป็น สาเหตุทำให้นิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งที่มีความเกะกะน้อยกว่า เช่น แอลดีไฮด์ซึ่งมีความ เกะกะที่หมู่คาร์บอนิลน้อยกว่าของคีโตน นิวคลีโอไฟล์จึงมักเข้าเกาะที่หมู่คาร์บอนิลของแอลดีไฮด์ (ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 2) และมักเข้าเกาะที่พันธะคู่ของคีโตน (ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 4)

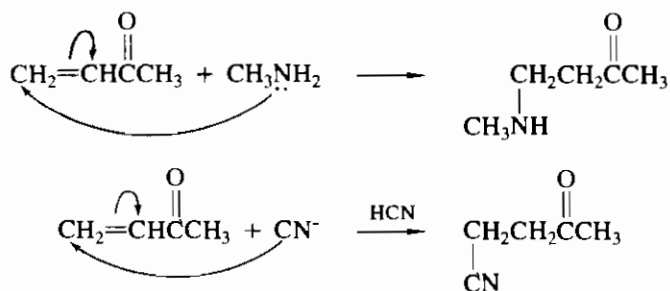


นอกจากนี้แล้วนิวคลีโอไฟล์ที่เป็นเบสแก่ เช่น RMgX , LiAlH_4 , NaBH_4 มักจะเข้าเกาะ ที่หมู่คาร์บอนิล แต่นิวคลีโอไฟล์ที่เป็นเบสอ่อน เช่น CN^- , R_2NH มักจะเข้าเกาะที่พันธะคู่ ดังตัวอย่างต่อไปนี้

ปฏิกิริยาการเพิ่ม 1, 2 (ที่ $\text{C}=\text{O}$) :



ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 4 (ที่ $\text{C}=\text{C}$) :

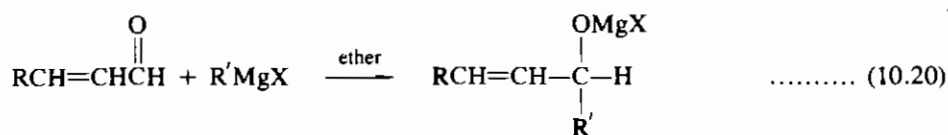


ปฏิกิริยาการเพิ่มโดยนิวคลีโอไฟล์บางตัวจะได้กล่าวเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

(1) **ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยกรีนยาร์ตรีเอเจนต์** ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยกรีนยาร์ตรีเอเจนต์ในสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตตามีปัจจัยหลายประการ แต่ในที่นี้จะกล่าวอย่างกว้าง ๆ พอเป็นสังเขป

เนื่องจากปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 2 และแบบ 1, 4 เป็นปฏิกิริยาที่แข่งขันกัน ถ้าใช้หลักเกณฑ์ในการพิจารณาแล้วก็จะสามารถทำนายได้ว่าปฏิกิริยาการเพิ่มจะเป็นแบบใดเป็นส่วนใหญ่ หลักเกณฑ์ที่สำคัญที่สุดที่ใช้พิจารณาก็คือ ขนาดของหมู่ R ในกรีนยาร์ตรีเอเจนต์ (RMgX) และขนาดของหมู่อะตอมที่เกาะกับหมู่คาร์บอนิลในสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตา ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 2 จะเกิดได้ดีถ้าหมู่ R ของกรีนยาร์ตรีเอเจนต์และหมู่อะตอมที่เกาะกับหมู่คาร์บอนิลมีขนาดเล็ก ในทางตรงกันข้าม ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 4 จะเกิดได้ดีเมื่อหมู่ R ของกรีนยาร์ตรีเอเจนต์และหมู่อะตอมที่เกาะกับหมู่คาร์บอนิลมีขนาดใหญ่ จงดูตัวอย่างต่อไปนี้

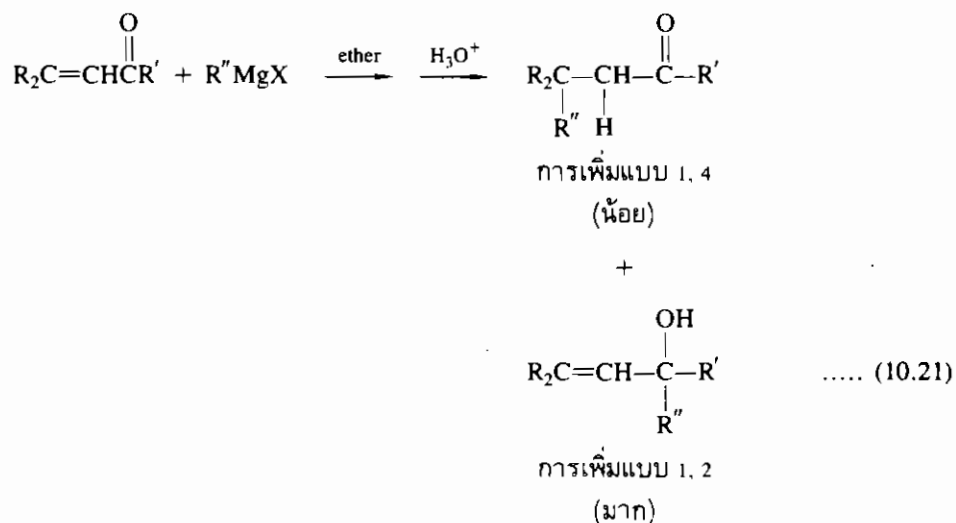
หมู่แอลดีไฮด์ทำปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้วงไวกว่าหมู่คีโต ดังนั้นแอลดีไฮด์ไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตตามีขนาดใหญ่จึงเกิดปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 2



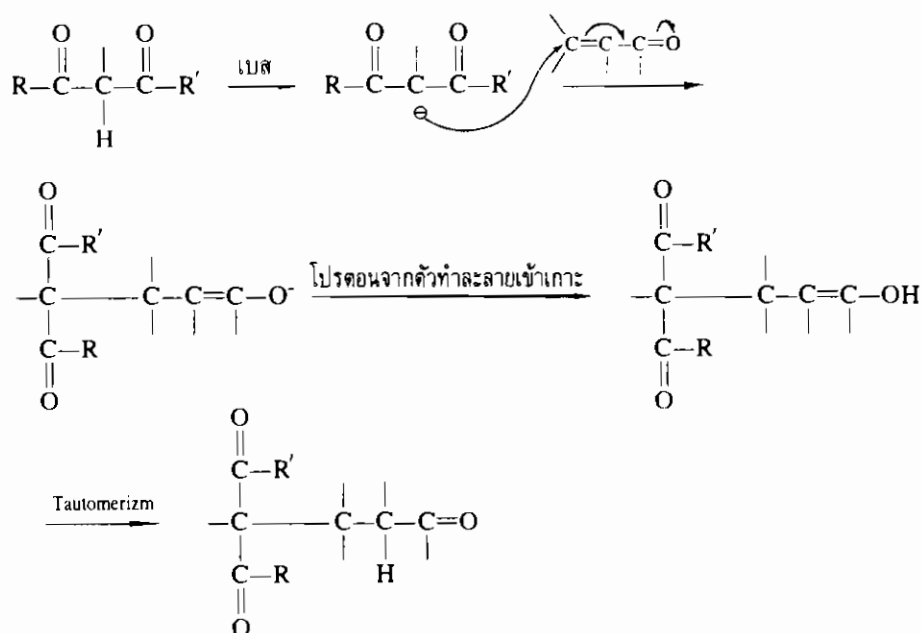
แต่ถ้ากรีนยาร์ตรีเอเจนต์มีขนาดใหญ่ เช่น *tert*-butylmagnesium bromide ปฏิกิริยาการเพิ่มจะเป็นแบบ 1, 4 เป็นส่วนใหญ่

คีโตนไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตตามักจะไม่ทำปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 2 เพราะหมู่คีโตทำปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์เชิงซึกว่า นอกจากนี้แล้วปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 2 จะเกิดได้น้อยลงอีก ถ้าหมู่อะตอมที่เกาะกับหมู่คาร์บอนิลมีขนาดใหญ่

หมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่ง 4 ในสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตาจะทำให้ผลผลิตจากปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1, 4 น้อยลง เพราะหมู่แทนที่เหล่านี้เป็นอุปสรรคต่อการเข้าเกาะของกรีนยาร์ตรีเอเจนต์ที่ตำแหน่ง 4 ดังตัวอย่างต่อไปนี้



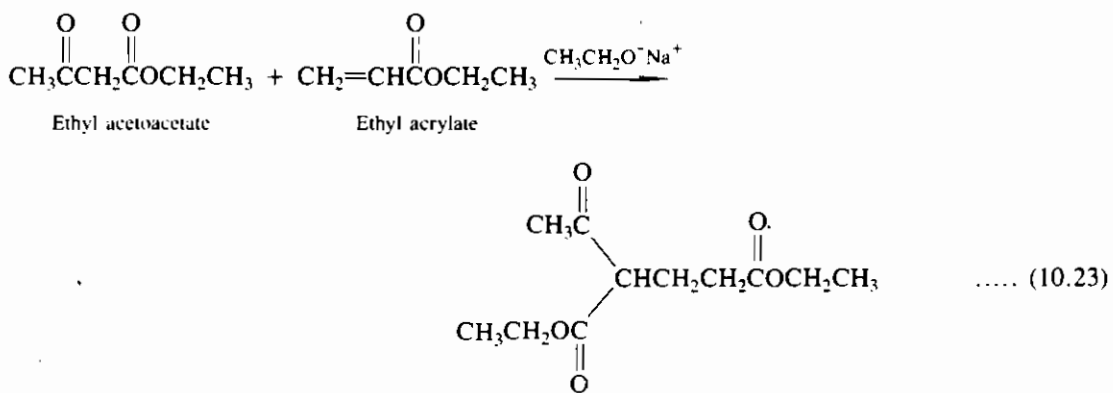
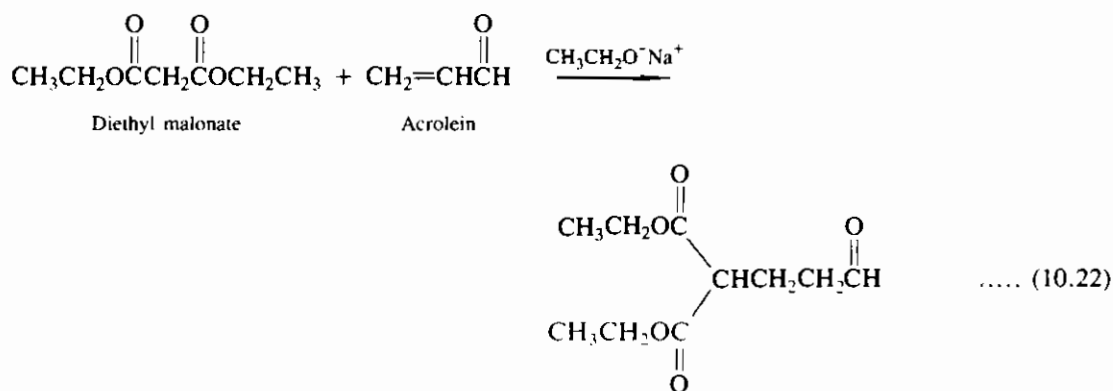
(2) **ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบไมเคิล** สารประกอบเบตาไดคาร์บอนิล (β -dicarbonyl compound) มีไฮโดรเจนที่เป็นกรดที่แรงซึ่งจะหลุดออกได้อย่างง่ายดาย ทำให้สารประกอบเบตาไดคาร์บอนิลกลายเป็นคาร์เบนไอออนที่มีคอนจูเกชันที่เสถียรมาก นิวคลีโอไฟล์ซึ่งเป็นคาร์เบนไอออนที่มีคอนจูเกชัน (conjugated carbonion) เมื่อทำปฏิกิริยาการเพิ่มให้กับสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตา เรียกปฏิกิริยานี้ว่า ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบไมเคิล (Michael addition reaction) ดังสมการ 10.22



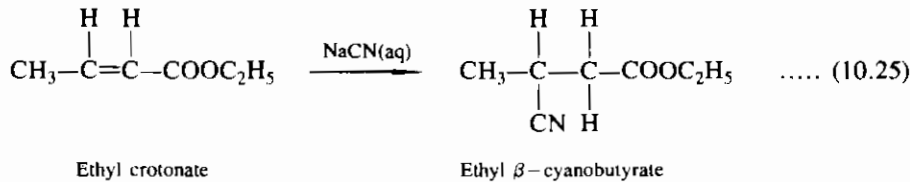
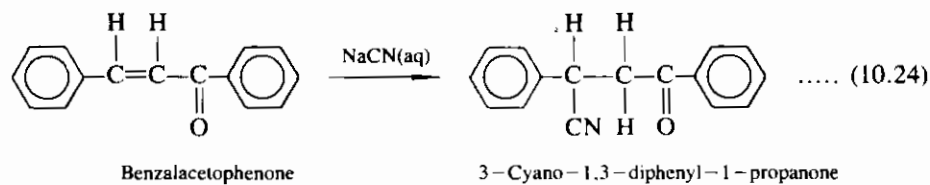
แผนปฏิกิริยา 10.3 กลไกปฏิกิริยาการเพิ่มแบบไมเคิล

ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบไมเคิลนิยมใช้กันมากในการสังเคราะห์สารอินทรีย์ วิธีนี้เป็นการสร้างพันธะใหม่ระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอน เบตาไดคาร์บอนิลที่ใช้กันมากคือ ethyl acetoacetate ($\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_3$) และ diethyl malonate ($\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_3$) นอกจากนี้แล้วแอลฟาไฮโดรเจนใน ethyl cyanoacetate ($\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) ก็เป็นกรดค่อนข้างแรงมากด้วย ดังนั้น ethyl cyanoacetate จึงมีประโยชน์ในปฏิกิริยาการเพิ่มแบบไมเคิลด้วย

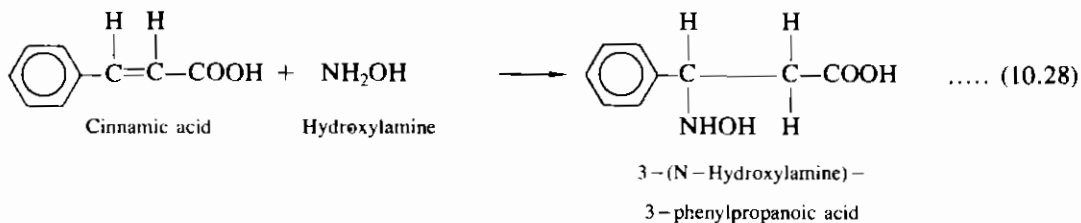
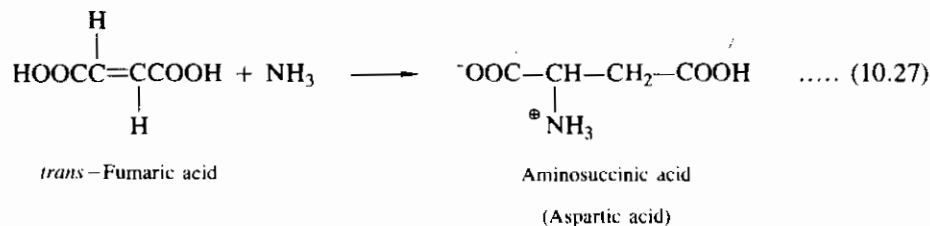
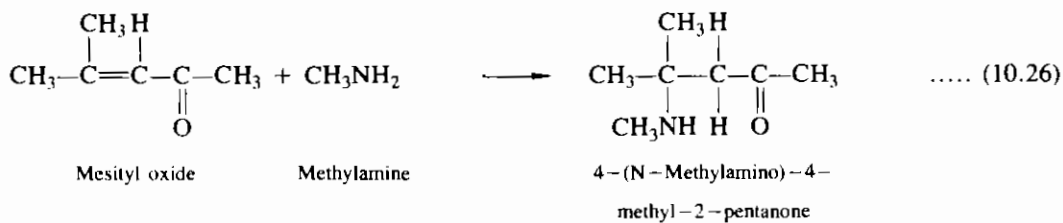
ตัวอย่างต่อไปนี้แสดงการใช้ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบไมเคิลกับสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตา



(3) **ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์อื่น** สารละลายโซเดียมไซอะไนด์ในน้ำจะเปลี่ยนสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตาให้เป็นสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่ไซแอนอที่ตำแหน่งเบตา (β -cyano carbonyl compound) ได้ เมื่อตุผลผลิตแล้วคล้ายกับว่าเป็นปฏิกิริยาการเพิ่มด้วย HCN ที่พันธะคู่ ดังตัวอย่างต่อไปนี้

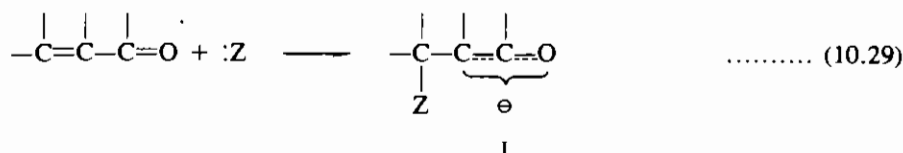


อัมโมเนียหรืออนุพันธ์ของอัมโมเนีย เช่น อะมีน ไฮดรอกซิลละมีน เบนซิลไฮดรอะซีน เป็นต้น เมื่อทำปฏิกิริยาการเพิ่มในสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตา ให้ผลผลิตเป็นสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่เบตาคาร์บอน (β -amino carbonyl compound) ดังตัวอย่างต่อไปนี้

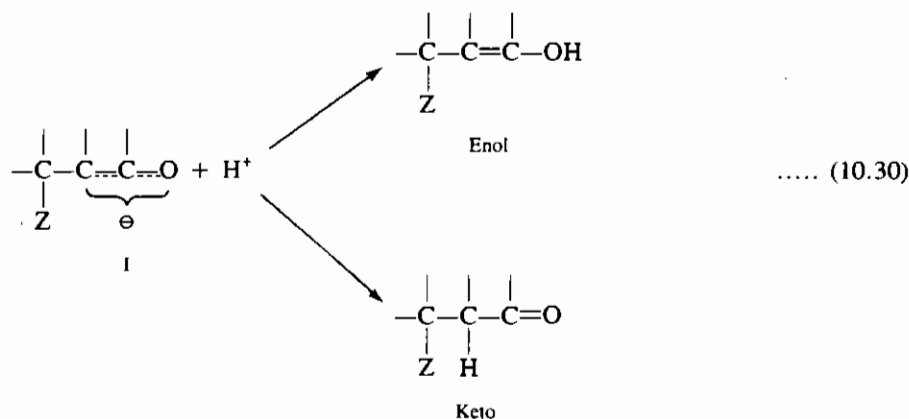


เชื่อกันว่าปฏิกิริยาข้างต้นนี้มีกลไกปฏิกิริยาดังนี้

ขั้นแรก :



ขั้นที่สอง :



ในขั้นแรกนิวคลีโอไฟล์จะเข้าเกาะที่พันธะคู่ที่ตำแหน่งเบตาคาร์บอน ทำให้เกิดเป็นแอนไอออน I ในขั้นที่สองแอนไอออน I จะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ดึงไฮโดรเจนไอออนออกจากตัวทำละลายและกลายเป็นผลผลิตไปในที่สุด ไฮโดรเจนไอออนจากตัวทำละลายอาจจะเข้าเกาะที่แอลฟาคาร์บอนหรือที่ออกซิเจนอะตอมก็ได้ ซึ่งจะให้ผลผลิตอยู่ในสภาพคีโทหรือสภาพเอนอลตามลำดับ ไม่ว่าจะอยู่ในสภาพคีโทหรือเอนอล ในที่สุดผลผลิตจะอยู่ในสภาพคีโทเป็นส่วนใหญ่ โดยผ่านกระบวนการทอทอมเมโรเซชัน

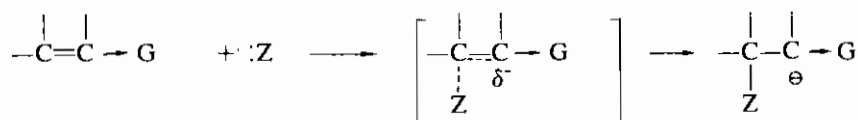
10.2.3 ข้อเปรียบเทียบระหว่างปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโตรไฟล์กับปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโตรไฟล์มีความคล้ายคลึงกับปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ ดังนี้

- (1) ปฏิกิริยาการเพิ่มมีสองขั้นตอน
- (2) ขั้นตอนแรกซึ่งเป็นขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา เป็นการเกิดของอินเทอร์มีเดียตไอออน (intermediate ion)
- (3) ตำแหน่งและความว่องไวของปฏิกิริยาการเพิ่มถูกกำหนดโดยเสถียรภาพของอินเทอร์มีเดียตไอออน หรือกล่าวให้ชัดเจนก็คือ ถูกกำหนดโดยเสถียรภาพของสภาวะแทรนซิชัน ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดอินเทอร์มีเดียตไอออน

(4) เสถียรภาพของสภาวะแทรนซิชันขึ้นอยู่กับ การกระจายของประจุไฟฟ้า

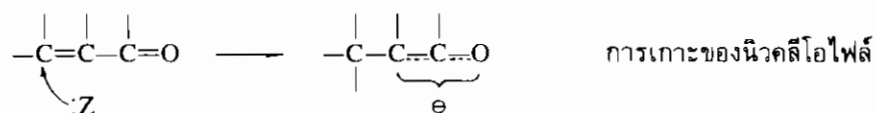
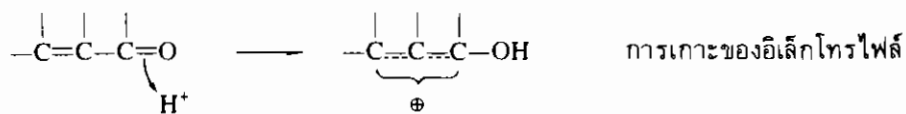
ในขณะที่เดียวกันปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโทรไฟล์ก็มีความแตกต่างจากปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ กล่าวคือ อินเทอร์มีเดียตไอออนในปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโทรไฟล์มีประจุบวก แต่อินเทอร์มีเดียตในปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์มีประจุลบ ผลก็คือหมู่แทนที่ที่มากาะที่คาร์บอนที่มีพันธะคู่จะต้องมีอำนาจไฟฟ้าที่ตรงกันข้าม ในขณะที่หมู่ดึงอิเล็กตรอนลดความว่องไวของพันธะคู่ในปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโทรไฟล์ แต่กลับเพิ่มความว่องไวให้แก่พันธะคู่ในปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ โดยช่วยทำให้สภาวะแทรนซิชันซึ่งกำลังก่อตัวเป็นอินเทอร์มีเดียตไอออนมีเสถียรภาพโดยช่วยกระจายประจุลบที่เกิดขึ้น

ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ :

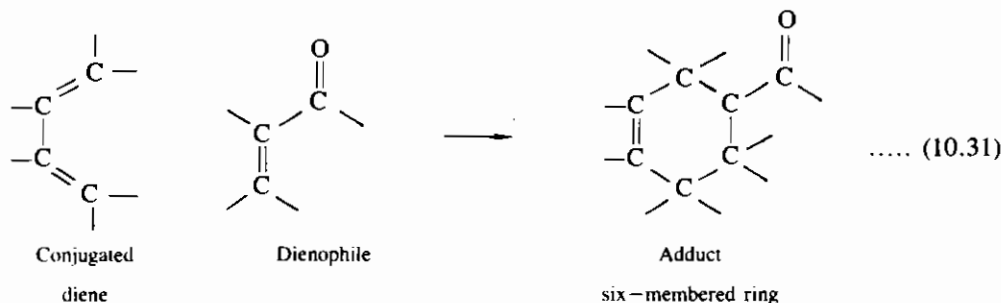


G เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน เพิ่มความว่องไว

ปฏิกิริยาการเพิ่มในสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิมิตัวที่แอลฟากับเบตานั้นมีหลักอยู่ว่า จะต้องให้กำเนิดอินเทอร์มีเดียตไอออนที่เสถียรที่สุด ดังนั้นการเข้าเกาะของอิเล็กโทรไฟล์หรือนิวคลีโอไฟล์ก็จึงต้องเข้าเกาะที่ปลายสุดของระบบคอนจูเกชันเสมอ นั่นคือ นิวคลีโอไฟล์จะเข้าเกาะที่เบตาคาร์บอนเพื่อเกิดเป็นไอออนซึ่งออกซิเจน (ซึ่งมีสภาพไฟฟ้าลบสูงกว่าคาร์บอน) จะช่วยรับประจุลบส่วนหนึ่งไว้ แต่ถ้าเป็นอิเล็กโทรไฟล์ อิเล็กโทรไฟล์จะเข้าเกาะที่ออกซิเจนอะตอมเพื่อเกิดเป็นคาร์โบแคตไอออน ซึ่งคาร์บอนเป็นตัวรับประจุบวกไว้

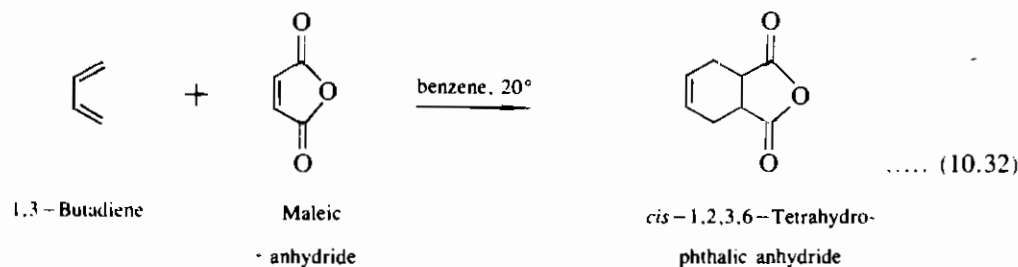


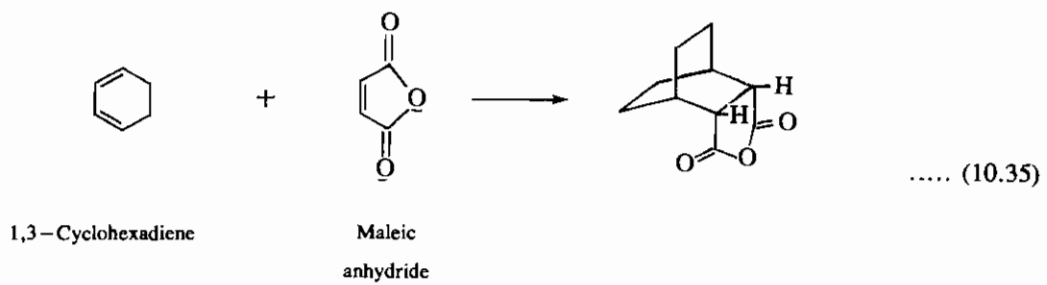
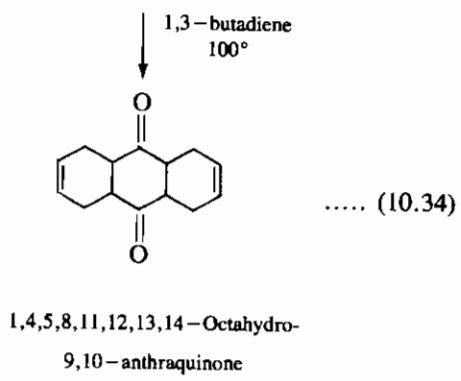
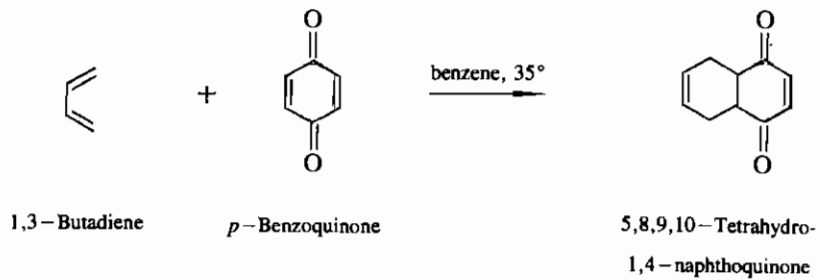
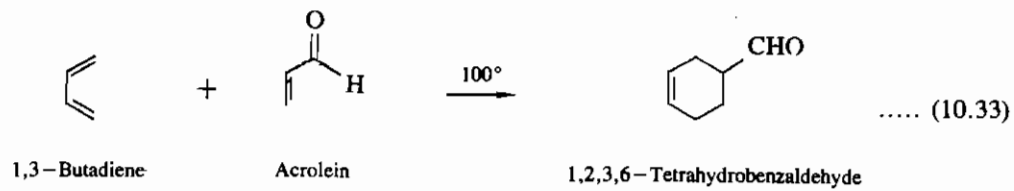
10.2.4 ปฏิกริยาดีลส์อัลเดอร์ สารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตาทำปฏิกริยากับไดอีนที่มีคอนจูเกชัน (conjugated diene) ได้ ปฏิกริยานี้เรียกว่า ปฏิกริยาดีลส์อัลเดอร์ (Diels–Alder reaction) ปฏิกริยานี้เป็นปฏิกริยาการเพิ่มโดยที่คาร์บอน-1 และคาร์บอน-4 ของไดอีนที่มีคอนจูเกชันเข้าเกาะกับแอลฟาคาร์บอนและเบตาคาร์บอนของสารประกอบคาร์บอนิลไม่อิ่มตัวที่แอลฟากับเบตา ให้ผลผลิตเป็นสารประกอบที่เป็นวงขนาดหกอะตอม ดังสมการ 10.31



กลไกปฏิกริยามีขั้นตอนเดียว การสร้างพันธะจะเกิดขึ้นพร้อมกัน (concerted, single-step mechanism) หหมด ในสภาวะแทรนซิชันจะค่อย ๆ มีการสร้างพันธะใหม่ระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอนขึ้นสองพันธะ แต่การสร้างพันธะทั้งสองนี้ไม่จำเป็นจะต้องเสร็จพร้อมกันทีเดียว ปฏิกริยาดีลส์อัลเดอร์เป็นตัวอย่างที่สำคัญตัวอย่างหนึ่งของปฏิกริยาการเพิ่มเป็นวง (cycloaddition) เนื่องจากปฏิกริยาดีลส์อัลเดอร์ประกอบด้วยระบบพายอิเล็กตรอนสี่ตัวของไดอีนกับระบบพายอิเล็กตรอนสองตัวของไดอีนไฟล์ จึงมีชื่อเรียกโดยเฉพาะว่า ปฏิกริยาการเพิ่มเป็นวงแบบ [4+2] ([4+2] cycloaddition)

นอกจากปฏิกริยาดีลส์อัลเดอร์จะมีประโยชน์เพราะสร้างสารประกอบที่เป็นวงได้แล้ว ยังมีประโยชน์เพราะเกิดปฏิกริยาได้ง่ายกับสารที่เข้าทำปฏิกริยาได้มากมายหลายชนิดด้วย ปฏิกริยาจะเกิดได้ดีกับไดอีนไฟล์ (dienophile มีความหมายว่า diene-loving หรือชอบไดอีน) ที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน อย่างไรก็ตาม แม้แต่แอลคีนธรรมดาทำปฏิกริยาดีลส์อัลเดอร์ได้ ปฏิกริยาดีลส์อัลเดอร์มักคายความร้อนออกมาเมื่อตัวทำปฏิกริยาทั้งหลายผสมเข้าด้วยกัน ตัวอย่างของปฏิกริยาดีลส์อัลเดอร์มีดังนี้





คำถามบทที่ 10

10.1 จงแสดงวิธีเตรียมสารประกอบต่อไปนี้

- (1) cinnamaldehyde จากสารประกอบที่มีจำนวนคาร์บอนน้อยกว่าผลผลิต
- (2) cinnamic acid จากสารประกอบที่มีจำนวนคาร์บอนน้อยกว่าผลผลิต
- (3) 4-methyl-2-pentenoic acid โดยเตรียมจากแมลลอนิกเอสเทอร์และรีเอเจนต์อื่น ๆ ตามต้องการ

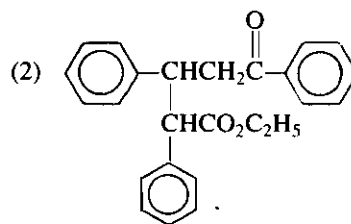
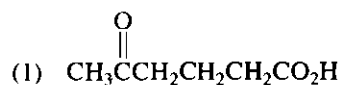
10.2 จงเขียนผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาต่อไปนี้

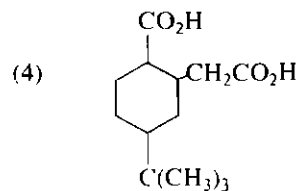
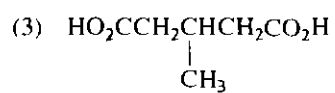
- (1) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCOOH} + \text{H}_2 + \text{Pt}$
- (2) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5 + \text{OH}^- + \text{H}_2\text{O} + \text{ความร้อน}$
- (3) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}_3 + \text{I}_2 + \text{OH}^-$
- (4) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO} + \text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2 + \text{กรดเป็นตัวเร่ง}$
- (5) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO} + \text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$
- (6) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOC}_6\text{H}_5 + \text{O}_3$ (ตามด้วย $\text{Zn} + \text{H}_2\text{O}$)
- (7) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCHO} + \text{H}_2$ มากเกินพอ + Ni, ความร้อน, ความดัน
- (8) *trans*- $\text{HOOCCH}=\text{CHCOOH} + \text{Br}_2/\text{CCl}_4$
- (9) *trans*- $\text{HOOCCH}=\text{CHCOOH} + \text{KMnO}_4$ ในต่างและเย็น

10.3 จงเขียนสูตรโครงสร้างของผลผลิตอินทรีย์ส่วนใหญ่จากปฏิกิริยาระหว่าง 2-cyclohexen-1-one กับรีเอเจนต์ต่อไปนี้

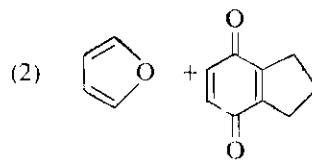
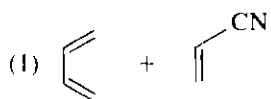
- | | |
|--|--|
| (1) CH_3MgI (ตามด้วย H^+ , H_2O) | (2) หนึ่งสมมูลของ $\text{H}_2 + \text{Ni}$ |
| (3) NaBH_4 (ตามด้วย H^+ , H_2O) | (4) NH_3 |

10.4 จงแสดงวิธีเตรียมสารประกอบต่อไปนี้โดยปฏิกิริยาการเพิ่มแบบไมเคิล

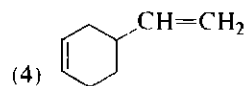
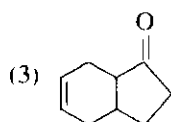
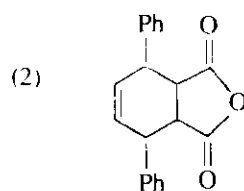
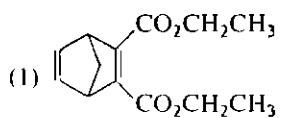




10.5 จงเขียนสูตรโครงสร้างของผลผลิตจากปฏิกิริยาดีลส์อัลเดอร์ต่อไปนี้



10.6 จงเตรียมสารประกอบต่อไปนี้โดยปฏิกิริยาดีลส์อัลเดอร์



~~~~~