

## บทที่ 12

# ปฏิกิริยาประเภทต่าง ๆ และกลไกปฏิกิริยา

ปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์มีจำนวนมากมายับไม่ถ้วน แต่ปฏิกิริยาเหล่านี้สามารถจำแนกได้เป็น 6 ประเภท คือ

(1) **ปฏิกิริยาการแทนที่ (substitution reaction)** ในปฏิกิริยาการแทนที่จะมีอะตอมหรือหมู่อะตอมที่เกาะกับคาร์บอนตัวหนึ่งหลุดออกไป และมีอะตอมหรือหมู่อะตอมชุดใหม่เข้ามาแทนที่

(2) **ปฏิกิริยาการเพิ่ม (addition reaction)** ในปฏิกิริยาการเพิ่มรีเอเจนต์จะเข้าไปเกาะกับสารตั้งต้นโดยที่สารตั้งต้นไม่สูญเสียอะตอมใดเลย

(3) **ปฏิกิริยาการขจัด (elimination reaction)** ในปฏิกิริยาการขจัด อะตอมหรือหมู่อะตอมจะถูกขจัดออกจากโมเลกุลทำให้เกิดพหุพันธะหรือวงในโมเลกุลนั้น ปฏิกิริยาการขจัดเป็นปฏิกิริยาที่ตรงกันข้ามกับปฏิกิริยาการเพิ่ม

(4) **ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ (rearrangement)** ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่เป็นการเคลื่อนย้ายของอะตอมหรือหมู่อะตอมจากอะตอมหนึ่งไปยังอีกอะตอมหนึ่งในโมเลกุลเดียวกัน

(5) **ปฏิกิริยาออกซิเดชันและรีดักชัน (oxidation and reduction)** ปฏิกิริยาออกซิเดชันเป็นการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันนัลในโมเลกุลที่มีเลขออกซิเดชัน (oxidation number) ต่ำ เป็นหมู่ฟังก์ชันนัลที่มีเลขออกซิเดชันสูงขึ้น ส่วนปฏิกิริยารีดักชันเป็นการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันนัลที่มีเลขออกซิเดชันสูงกว่าเป็นหมู่ฟังก์ชันนัลที่มีเลขออกซิเดชันต่ำลง การจัดหมู่ฟังก์ชันนัลตามเลขออกซิเดชันแสดงในตาราง 12.1 การเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันนัลที่มีเลขออกซิเดชันเท่าเดิมไม่ถือว่าเป็นปฏิกิริยาออกซิเดชันหรือรีดักชัน

(6) **ปฏิกิริยาผสม**

ตาราง 12.1 การจำแนกหมู่ฟังก์ชันนับตามเลขออกซิเดชัน

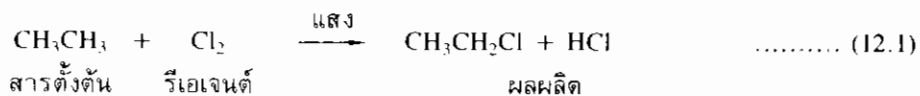
เลขออกซิเดชัน				
-4	-2	0	+2	+4
RH	$\begin{array}{c}   \quad   \\ -C=C- \end{array}$	$-C\equiv C-$	$\begin{array}{c} R-C-OH \\    \\ O \end{array}$	CO <sub>2</sub>
	ROH	$\begin{array}{c} R-C-R \\    \\ O \end{array}$	$\begin{array}{c} R-C-NH_2 \\    \\ O \end{array}$	CCl <sub>4</sub>
	RCI	$\begin{array}{c}   \\ -C-Cl \\   \\ Cl \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ -C-Cl \\   \\ Cl \end{array}$	
	RNH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c}   \quad   \\ -C-C- \\   \quad   \\ Cl \quad Cl \\   \quad   \\ -C-C- \\   \quad   \\ OH \quad OH \end{array}$		

ในบทนี้จะกล่าวถึงเฉพาะปฏิกิริยาที่ประเภทแรกคือ ปฏิกิริยาการแทนที่ ปฏิกิริยาการเพิ่ม ปฏิกิริยาการขจัด และปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่เท่านั้น ปฏิกิริยาต่าง ๆ เหล่านี้เมื่อเขียนเป็นสมการเคมีทั่วไปแล้วจะเขียนได้ดังนี้

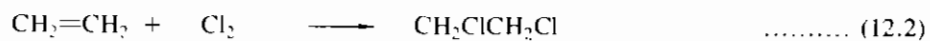


สารตั้งต้นคือสารที่เข้าทำปฏิกิริยาซึ่งจะมีพันธะใหม่เข้ามาเชื่อมกับคาร์บอนอะตอมใดอะตอมหนึ่ง หรือมีการแตกพันธะที่คาร์บอนอะตอมใดอะตอมหนึ่ง ตัวอย่างเช่น

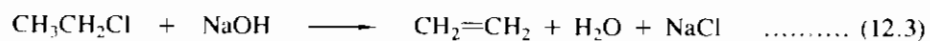
**ปฏิกิริยาการแทนที่ :**



**ปฏิกิริยาการเพิ่ม :**



**ปฏิกิริยาการขจัด :**

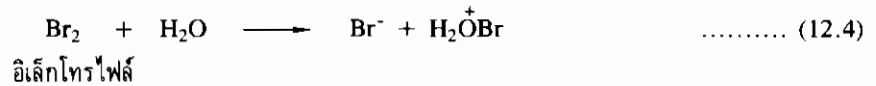


รีเอเจนต์ในปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์จำแนกได้เป็นสามชนิดคือ นิวคลีโอไฟล์ (nucleophile) ซึ่งหมายความว่าชอบนิวเคลียส อิเล็กโตรไฟล์ (electrophile) ซึ่งหมายความว่าชอบอิเล็กตรอน และฟรีแรดิคัล (free radical) ซึ่งหมายความว่าอนุมูลอิสระ

นิวคลีโอไฟล์คือสารที่ให้อิเล็กตรอนคู่หนึ่งในการสร้างพันธะใหม่ มักเป็นเบสลิวิส เช่น  $I^-$ ,  $HO^-$ ,  $RO^-$ ,  $CN^-$ ,  $H_2O$ ,  $R\ddot{O}H$  และ  $H_3N$ :

อิเล็กโตรไฟล์คือสารที่รับอิเล็กตรอนคู่หนึ่งในการสร้างพันธะใหม่ อิเล็กโตรไฟล์อาจเป็นกรดลิวิสหรือพวกที่ให้โปรตอนได้ เช่น  $H_3O^+$ ,  $R_2C=O^+H$   $\leftrightarrow$   $R_2C^+-OH$ ,  $BF_3$ ,  $AlCl_3$

แฮโลเจนโมเลกุล ( $X_2$ ) จัดเป็นอิเล็กโตรไฟล์ เพราะว่าเมื่อเข้าทำปฏิกิริยาจะแตกตัวแบบอสมมาตรให้  $X^+$  เข้าเกาะกับสารตั้งต้น และให้  $X^-$  หลุดออกมาเป็นผลพลอยได้ ปฏิกิริยาต่อไปนี้เป็นตัวอย่างที่แสดงให้เห็นการถ่ายโอน  $Br^+$  จาก  $Br_2$  ไปยัง  $H_2O$

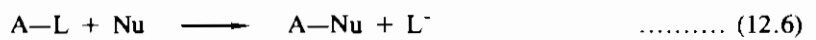


ฟรีแรดิคัลคืออนุมูลที่มีอิเล็กตรอนเดี่ยว ฟรีแรดิคัลส่วนใหญ่มีความว่องไวต่อปฏิกิริยามาก จึงมีอายุสั้นมาก

## 12.1 ปฏิกิริยาการแทนที่

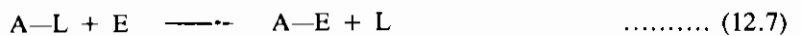
ปฏิกิริยาการแทนที่จำแนกออกเป็นประเภทย่อย ๆ ตามชนิดของรีเอเจนต์ ดังต่อไปนี้

(1) **ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic substitution)** ปฏิกิริยาชนิดนี้มีนิวคลีโอไฟล์ทำหน้าที่เป็นรีเอเจนต์เข้าเกาะกับสารตั้งต้น มีสมการทั่วไปดังนี้



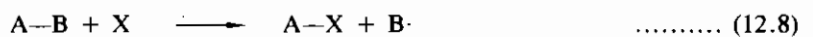
เมื่อ Nu คือนิวคลีโอไฟล์ L คือหมู่หลุด (leaving group)

(2) **ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ (electrophilic substitution)** ปฏิกิริยาชนิดนี้มีอิเล็กโตรไฟล์ทำหน้าที่เป็นรีเอเจนต์เข้าเกาะกับสารตั้งต้น มีสมการทั่วไปดังนี้



เมื่อ E คืออิเล็กโตรไฟล์

(3) **ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยฟรีแรดิคัล (free-radical substitution)** ปฏิกิริยาชนิดนี้มีฟรีแรดิคัลทำหน้าที่เป็นรีเอเจนต์เข้าเกาะกับสารตั้งต้น มีสมการทั่วไปดังนี้



ฟรีแรดิคัลที่เป็นรีเอเจนต์เกิดขึ้นโดยการแตกตัวแบบสมมาตร ส่วนฟรีแรดิคัลที่เกิดขึ้นใหม่ (B·) จะทำหน้าที่ในปฏิกิริยาต่อไป

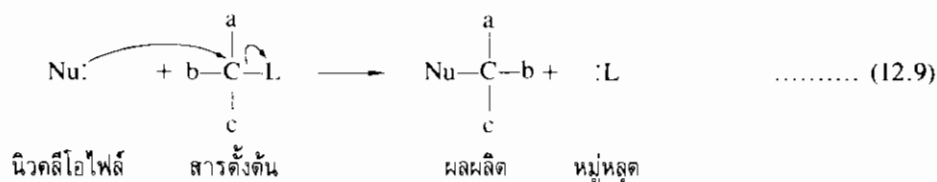
ในบทนี้จะกล่าวถึงเฉพาะปฏิกิริยาที่มีขั้วคือ ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์และปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์เท่านั้น

**12.1.1 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์** ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์จำแนกตามชนิดของสารตั้งต้นได้สองแบบ คือ

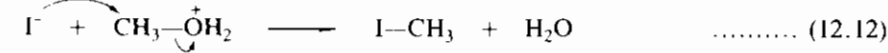
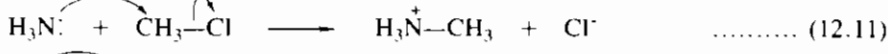
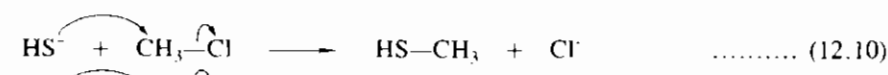
(1) ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอลิแฟติก (Aliphatic nucleophilic substitution)

(2) ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมติก (Aromatic nucleophilic substitution)

**12.1.1.1 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอลิแฟติก**



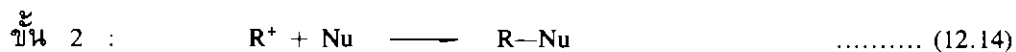
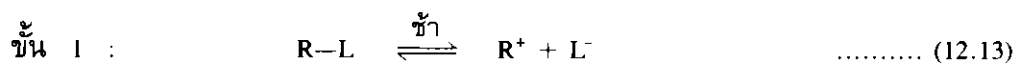
ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอลิแฟติก (สมการ 12.9) มีการเปลี่ยนแปลงคือ พันธะ C-L จะแตกหัก ทำให้อิเล็กตรอนทั้งสองของพันธะนี้ติดไปกับหมู่หลุด L นิวคลีโอไฟล์ Nu: พาอิเล็กตรอนมาคู่หนึ่งซึ่งนำไปใช้ในการสร้างพันธะใหม่ Nu-C ทั้งนิวคลีโอไฟล์และหมู่หลุดอาจเป็นแอนไอออนหรือเป็นโมเลกุลก็ได้ ดังตัวอย่างต่อไปนี้



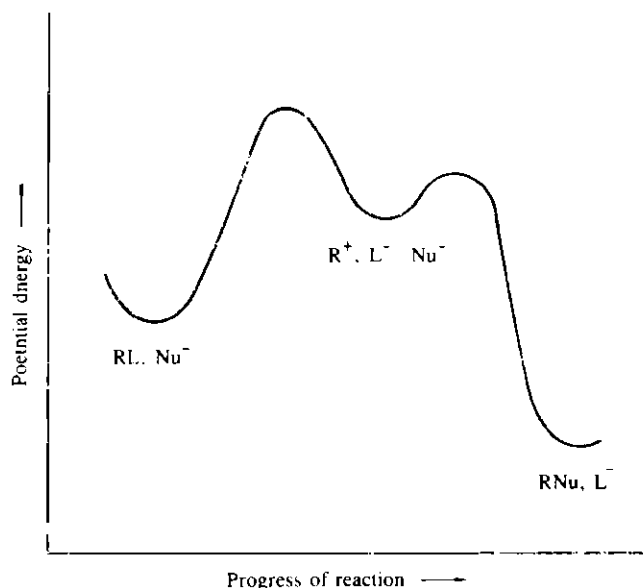
จงสังเกตว่าจะใช้ลูกศรเพื่อแสดงทิศทางการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนเท่านั้น จะไม่ใช่ลูกศรแสดงการเคลื่อนที่ของโปรตอนหรือนิวเคลียส นอกจากนั้นจะต้องเข้าใจด้วยว่าส่วนที่เหลือของโมเลกุลจะติดตามอิเล็กตรอนไปด้วย ลูกศรหัวปกติใช้แสดงทิศทางการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนคู่ ส่วนลูกศรหัวข้างเดียวใช้แสดงทิศทางการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนเดี่ยว

**12.1.1.1.1 กลไกปฏิกิริยา** ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ที่คาร์บอนอิ่มตัวมีกลไกปฏิกิริยาได้สองแบบ คือ

(1) กลไกแบบ  $S_N1$  คำว่า  $S_N1$  ย่อมาจาก Substitution Nucleophilic Unimolecular กลไกแบบ  $S_N1$  ประกอบด้วยปฏิกิริยาสองขั้นตอน คือ

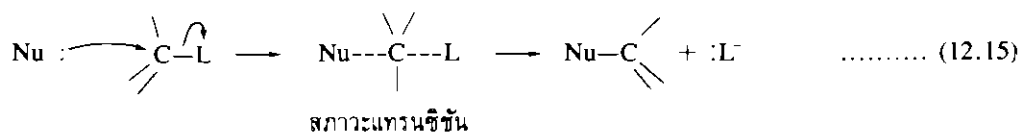


ขั้นแรกเป็นการแตกตัวของสารตั้งต้นเป็นขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา ขั้นที่สองเป็นการทำปฏิกิริยาอย่างรวดเร็วระหว่างคาร์โบแคตไอออนซึ่งเป็นอินเทอร์มีเดียตกับนิวคลีโอไฟล์ กลไกแบบ  $S_N1$  มีลักษณะกราฟของพลังงานดังภาพ 12.1

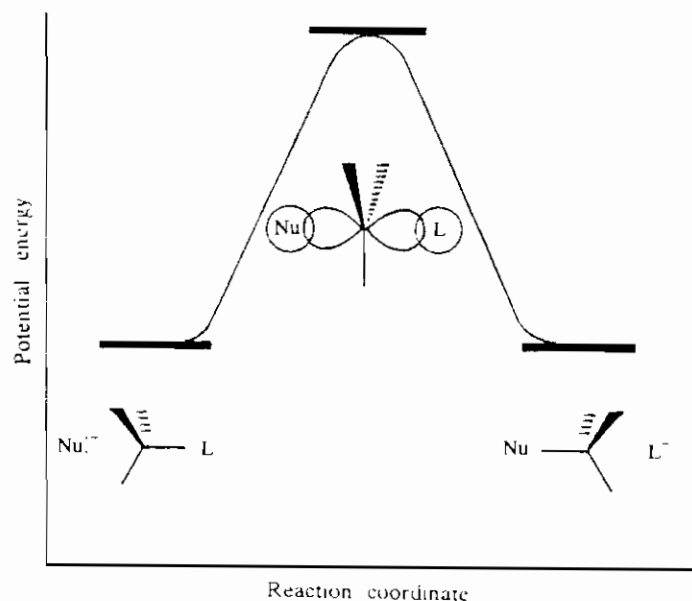


ภาพ 12.1 ลักษณะกราฟของพลังงานศักย์ของกลไกปฏิกิริยาแบบ  $S_N1$

(2) กลไกแบบ  $S_N2$  คำว่า  $S_N2$  ย่อมาจาก Substitution Nucleophilic Bimolecular กลไกแบบ  $S_N2$  ประกอบด้วยปฏิกิริยาเพียงขั้นตอนเดียว ไม่มีอินเทอร์มีเดียต ดังสมการ 12.15

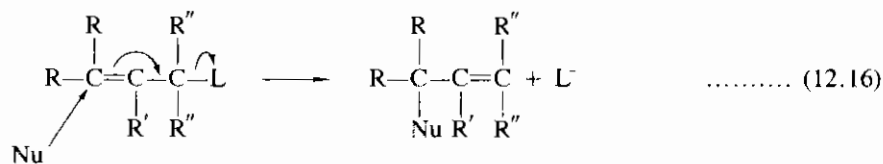


นิวคลีโอไฟล์จะเข้าเกาะกับสารตั้งต้นทางด้านตรงข้ามเป็นมุม  $180^\circ$  กับหมู่หลุด พันธะใหม่ Nu—C กำลังเกิดขึ้นพร้อม ๆ กับการค่อย ๆ แตกพันธะ C—L กลไกแบบ  $S_N2$  มีลักษณะกราฟของพลังงานดังภาพ 12.2



ภาพ 12.2 ลักษณะกราฟของพลังงานศักย์ของกลไกปฏิกิริยาแบบ  $S_N2$

(3) **กลไกแบบ  $S_N2'$**  กลไกแบบ  $S_N2'$  คือปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ที่มีการจัดตัวใหม่ที่ตำแหน่งแอลลิติกและเป็นปฏิกิริยาอันดับสอง (สมการ 12.16) กลไกแบบ  $S_N2'$  จะเกิดขึ้นในภาวะปฏิกิริยาเช่นเดียวกับกลไกแบบ  $S_N2$  แต่ไม่สามารถเกิดกลไกแบบ  $S_N2$  ได้ตามปกติอันเนื่องมาจากความเกะกะที่แอลฟาคาร์บอนซึ่งทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ช้า สารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไปเป็น  $C=C-CH_2L$  มักจะไม่เกิดกลไกแบบ  $S_N2'$  แต่สารตั้งต้นแทบทุกชนิดที่มีสูตรทั่วไปเป็น  $C=C-CR_2L$  มักจะเกิดปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ  $S_N2'$  จากสมการ 12.16 จะเห็นได้ว่า กลไกปฏิกิริยาแบบ  $S_N2'$  จะเป็นการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนสามคู่ในเวลาเดียวกันหรือเวลาไล่เลี่ยกัน



### 12.1.1.1.2 เกณฑ์ทางจลนพลศาสตร์

(1) กลไกแบบ  $S_N1$  เนื่องจากปฏิกิริยาในขั้นแรกเป็นขั้นที่ช้าและเกี่ยวข้องกับสารตั้งต้นเท่านั้น อัตราการเกิดปฏิกิริยาจึงขึ้นอยู่กับสารตั้งต้นเพียงอย่างเดียว ดังสมการ 12.17

$$\text{อัตราการเกิดปฏิกิริยา} = k[\text{RL}] \quad \dots\dots\dots (12.17)$$

(2) กลไกแบบ  $S_N2$  ทั้งนิวคลีโอไฟล์และสารตั้งต้นอยู่ในขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา (ปฏิกิริยามีเพียงขั้นตอนเดียวเท่านั้น) สมการอัตราการเกิดปฏิกิริยาจึงเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งของนิวคลีโอไฟล์กับอันดับหนึ่งของสารตั้งต้นด้วย และเป็นปฏิกิริยาอันดับสองรวม ดังสมการ 12.18

$$\text{อัตราการเกิดปฏิกิริยา} = k[\text{RL}][\text{Nu}] \quad \dots\dots\dots (12.18)$$

อนึ่ง ถ้านิวคลีโอไฟล์เป็นตัวทำละลายซึ่งมีปริมาณมากและกลไกปฏิกิริยาเป็นแบบ  $S_N2$  อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งเทียม มีสมการอัตราการเกิดปฏิกิริยาเหมือนสมการ 12.17

12.1.1.1.3 อิทธิพลของโครงสร้างของสารตั้งต้น โครงสร้างของสารตั้งต้นมีอิทธิพลต่อความว่องไวของปฏิกิริยาตามชนิดของกลไกปฏิกิริยาดังต่อไปนี้

(1) การแตกโซ่กิ่งที่แอลฟาและเบตาคาร์บอน สำหรับกลไกแบบ  $S_N2$  การแตกโซ่กิ่งที่แอลฟาและเบตาคาร์บอนจะทำให้อัตราการเกิดปฏิกิริยาช้าลงซึ่งมีสาเหตุมาจากความเกะกะเพราะหมู่อะตอมที่ใหญ่อยู่ใกล้กับคาร์บอนที่มีหมู่หลุดเกาะอยู่ จะทำให้สภาวะแทรนซิชันมีความแออัดมาก แต่ถ้าเป็นกลไกแบบ  $S_N1$  แล้ว การแตกโซ่กิ่งที่แอลฟาคาร์บอนจะทำให้เกิดปฏิกิริยาได้เร็วขึ้นเพราะเสถียรภาพของคาร์โบแคตไอออนเพิ่มขึ้น (เสถียรภาพ :  $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{เมทิล}$ )

โดยสรุปแล้ว สารตั้งต้นชนิดปฐมภูมิและชนิดทุติยภูมิจะส่งเสริมปฏิกิริยาให้มีกลไกแบบ  $S_N2$  และสารตั้งต้นชนิดตติยภูมิจะส่งเสริมปฏิกิริยาให้มีกลไกแบบ  $S_N1$  อันที่จริงสารตั้งต้นชนิดตติยภูมิมักจะไม่ทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ แต่จะเกิดปฏิกิริยาการจัดซึ่งเป็นปฏิกิริยาคู่แข่งของปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์

(2) พันธะไม่อิ่มตัวที่แอลฟาคาร์บอน สารตั้งต้นที่เป็นหมู่ไวนิล ( $-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{C}}-\text{L}$ ) หรืออะเซทิลีนิก (acetylenic,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{L}$ ) จะไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ ปฏิกิริยาจะช้ามากหรือไม่เกิดปฏิกิริยา ไม่ว่าจะเป็นกลไกแบบ  $S_N1$  หรือ  $S_N2$  เหตุผลก็คือในปฏิกิริยาการแทนที่โดยทั่วไปหมู่หลุดจะพาอิเล็กตรอนทั้งสองของพันธะที่แตกหักไปด้วย แต่ถ้ามียพันธะไม่อิ่มตัวที่แอลฟาคาร์บอน อิเล็กตรอนทั้งสองนี้จะอยู่ใน  $sp^2$ -ออร์บิทัล (หรือ

sp-ออร์บิทัล) อิเล็กตรอนใน sp<sup>2</sup>-ออร์บิทัล (หรือใน sp-ออร์บิทัล) จะถูกนิวเคลียสของคาร์บอนดึงดูดไว้ทำให้หลุดออกไปกับหมู่หลุดได้ยาก

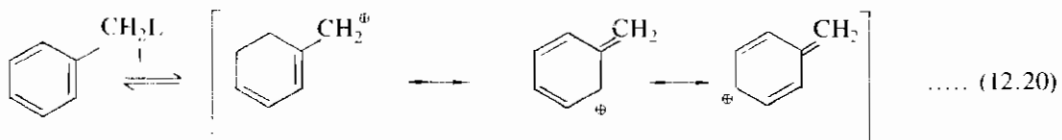
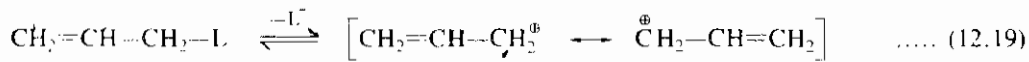
แต่ถ้าสารตั้งต้นมีสูตรทั่วไป  $\text{R}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{L}$  จะมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้ดีกว่าสารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไป  $\text{RCH}_2\text{L}$  เพราะ

(i) คาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลมีประจุบวกมากขึ้น ซึ่งจะช่วยให้ดึงดูดนิวคลีโอไฟล์ให้เข้ามาเกาะได้รวดเร็วขึ้น

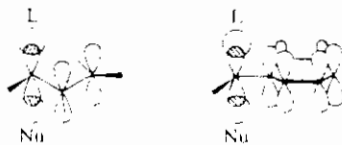
(ii) ถ้าเป็นกลไกแบบ S<sub>N</sub>2 โดยทั่วไปซึ่งมีสารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไปคือ  $\text{RCH}_2\text{L}$  พันธะซิกมาจะแตกหักในขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา แต่ถ้าสารตั้งต้นเป็น  $\text{R}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{L}$  จะเป็นการแตกของพันธะพายซึ่งต้องการพลังงานการแตกพันธะน้อยกว่า ปฏิกิริยาจึงเกิดได้ว่องไวกว่า

(iii) สารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไปแบบ  $\text{R}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{L}$  ซึ่งมีโครงสร้างเป็นรูปสามเหลี่ยมแบน มีความเกะกะน้อยกว่าสารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไปเป็น  $\text{RCH}_2\text{L}$  ซึ่งมีโครงสร้างเป็นรูปทรงแปดหน้า (tetrahedral)

(3) **พันธะไม่อิ่มตัวที่เบตาคาร์บอน** ปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ S<sub>N</sub>1 จะมีอัตราการเกิดปฏิกิริยาเร็วขึ้นมากถ้ามีพันธะคู่ที่เบตาคาร์บอน ดังนั้นสารตั้งต้นประเภทแอลลิลิกและเบนซิลิกจะทำปฏิกิริยาอย่างรวดเร็ว เพราะคาร์โบแคตไอออนมีเสถียรภาพมากขึ้นโดยเรโซแนนซ์ ดังสมการ 12.19 และ 12.20



สารตั้งต้นประเภทแอลลิลิกและเบนซิลิกที่มีกลไกปฏิกิริยาแบบ S<sub>N</sub>2 จะมีอัตราการเกิดปฏิกิริยาเร็วขึ้นด้วยเช่นเดียวกัน สาเหตุก็เพราะเสถียรภาพจากเรโซแนนซ์ที่สภาวะแทรนซิชันนั่นเอง (ภาพ 12.3)

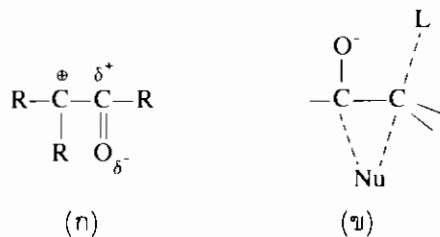


ภาพ 12.3 การซ้อนทับของ p-ออร์บิทัลของแอลฟาคาร์บอนกับพันธะพายที่อยู่ข้างเคียง



(4) **หมู่แทนที่ที่แอลฟาคาร์บอน** สารประกอบที่มีสูตรทั่วไปคือ  $GCH_2L$  เมื่อ G คือ RO, RS หรือ  $R_2N$  จะทำให้ปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ  $S_N1$  เกิดได้เร็วมาก เพราะหมู่แทนที่เหล่านี้ช่วยเพิ่มเรโซแนนซ์ให้กับคาร์โบแคตไอออน หมู่แทนที่เหล่านี้มีอิเล็กตรอนคู่อิสระซึ่งเมื่อเกาะกับคาร์บอนที่มีประจุบวกแล้วจะช่วยรักษาเสถียรภาพของคาร์โบแคตไอออนไว้ได้โดยเรโซแนนซ์

ถ้า G ใน  $GCH_2L$  คือ  $RC(=O)-$ ,  $HC(=O)-$ ,  $NH_2C(=O)-$  หรือ  $N\equiv C-$  แล้ว ปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ  $S_N1$  จะช้าลง เพราะหมู่แทนที่ต่าง ๆ เหล่านี้เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน ซึ่งถ้าอยู่ติดกับคาร์โบแคตไอออนแล้วจะทำให้คาร์โบแคตไอออนไม่เสถียร (โครงสร้าง (ก)) แต่ถ้าปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ  $S_N2$  แล้ว หมู่ต่าง ๆ เหล่านี้จะทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้น เพราะโครงสร้างในสภาวะแทรนซิชันมีเสถียรภาพมากขึ้นจากการซ้อนทับกันของออร์บิทัลของนิวคลีโอไฟล์กับออร์บิทัลของคาร์บอนที่จะสร้างพันธะใหม่ และกับออร์บิทัลของคาร์บอนิลคาร์บอน ดังโครงสร้าง (ข)

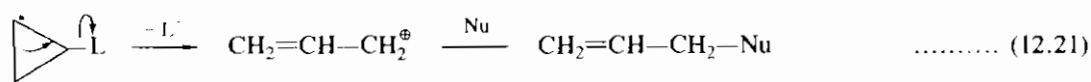


เหตุผลอีกประการหนึ่งก็คือ หมู่  $-C(=O)-$  ซึ่งเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนจะช่วยเหนี่ยวนำอิเล็กตรอนในนิวคลีโอไฟล์ ทำให้นิวคลีโอไฟล์ด้านที่หันเข้าหาสารตั้งต้นมีประจุลบหนาแน่นขึ้น จึงทำให้นิวคลีโอไฟล์มีสภาพนิวคลีโอไฟล์ที่แรงขึ้น

(5) **หมู่แทนที่ที่เบตาคาร์บอน** สำหรับสารประกอบที่มีสูตรทั่วไปคือ  $GCH_2CH_2L$  เมื่อ G คือหมู่แทนที่ต่าง ๆ ทั้งหมดที่กล่าวถึงในหัวข้อ (4) และรวมทั้งหมู่ฮาโลเจนและหมู่เฟนิลด้วย ปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ  $S_N1$  จะช้ากว่าปฏิกิริยาของสารตั้งต้นที่ไม่มีหมู่แทนที่เหล่านี้ เพราะถ้า G เป็นหมู่ RO-, RS-,  $R_2N-$  ซึ่งมีคู่อิเล็กตรอนอิสระก็จะมีเรโซแนนซ์แต่อย่างใด แต่จะทำหน้าที่ดึงอิเล็กตรอนแทน และถ้า G เป็นหมู่  $RC(=O)-$ ,  $HC(=O)-$ ,  $ROC(=O)-$ ,  $NH_2C(=O)-$  หรือ  $N\equiv C-$  แล้ว ก็จะมีดึงอิเล็กตรอนจากคาร์โบแคตไอออนทำให้คาร์โบแคตไอออนไม่เสถียรเนื่องจากหมู่แทนที่ที่ดึงอิเล็กตรอนเหล่านี้อยู่ที่ตำแหน่งเบตา จึงมีแรงดึงอิเล็กตรอนน้อยกว่าที่ตำแหน่งแอลฟา

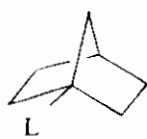
สำหรับปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ  $S_N2$  หมู่แทนที่เหล่านี้จะไม่มีผลกระทบแต่อย่างใด

(6) **สารประกอบที่เป็นวง** สารประกอบที่เป็นวงขนาดสามและสี่อะตอมจะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้ยากมาก ถ้ามีปฏิกิริยาเกิดขึ้นวงจะแตกออกดังสมการ 12.21 โดยที่ L จะหลุดออกไปพร้อมกับการเปิดวง



สำหรับวงขนาดใหญ่ขึ้น หมู่หลุดที่เกาะกับวงขนาดหกอะตอมจะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ได้ช้ากว่าวงขนาดห้าอะตอม และวงขนาด 7-11 อะตอม เพราะวงขนาดหกอะตอมจะเกิดความเครียดภายใน (internal strain หรือ I strain) ความเครียดภายในคือความเครียดที่เกิดขึ้นกับสารประกอบที่เป็นวง เมื่อเปลี่ยนไฮบริดเซชันจาก  $sp^3$  เป็น  $sp^2$  หรือจาก  $sp^2$  เป็น  $sp^3$  ส่วนวงขนาดห้าอะตอมและขนาด 7-11 อะตอมจะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ได้เร็วกว่าวงขนาดหกอะตอม เพราะได้ลดความเครียดอันเนื่องมาจากปรากฏการณ์อุปราคา (eclipsing effect)

(7) **สารประกอบที่มีหัวสะพาน** ที่หัวสะพาน (bridgehead) ซึ่งก็คือคาร์บอนที่เป็นจุดร่วมของวงจำนวนสองหรือสามวง ดังตัวอย่างสารประกอบข้างล่างนี้ ปฏิกิริยาการแทนที่จะไม่เกิดหรือเกิดได้ช้ามาก กลไกปฏิกิริยาแบบ  $S_N1$  อาจเกิดขึ้นได้ในสารประกอบที่เป็นวงขนาดใหญ่มาก



12.1.1.1.4 **อิทธิพลของนิวคลีโอไฟล์** นิวคลีโอไฟล์อาจเป็นสารประกอบที่มีอิเล็กตรอนคู่อิสระหรือเป็นอนุภาคที่มีประจุลบก็ได้ นิวคลีโอไฟล์จะดีหรือเลว ความเข้มข้นจะมากหรือน้อย จะไม่มีผลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ  $S_N1$  เพราะนิวคลีโอไฟล์ไม่ปรากฏในขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา ในทางปฏิบัติควรใช้นิวคลีโอไฟล์อ่อน เช่น  $H_2O$  หรือ  $CH_3CO_2^-$  ที่มีความเข้มข้นต่ำ เพื่อป้องกันปฏิกิริยาแบบ  $S_N2$  และปฏิกิริยาการจัด ถ้าเป็นปฏิกิริยาที่มีกลไกแบบ  $S_N2$  ควรใช้นิวคลีโอไฟล์ที่แรง เช่น  $RO^-$  หรือ  $CN^-$  ที่มีความเข้มข้นสูง เพื่อเพิ่มอัตราการเกิดปฏิกิริยาแบบ  $S_N2$  นิวคลีโอไฟล์มีอิทธิพลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยาแบบ  $S_N2$  ดังต่อไปนี้

(1) นิวคลีโอไฟล์ที่มีประจุลบจะมีสภาพนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilicity) ที่แรงกว่านิวคลีโอไฟล์ที่เป็นคู่กรด (conjugate acid) เช่น  $OH^-$  เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่า  $H_2O$ ,  $NH_2^-$  เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่า  $NH_3$  เป็นต้น

(2) ธาตุในตารางธาตุในแนวอนเดียวกั้น สภาพนิวคลีโอไฟล์เรียงจากดีไปหาเลวเช่นเดียวกับสภาพเบส นั่นคือ  $\text{NH}_2^- > \text{RO}^- > \text{OH}^- > \text{R}_2\text{NH} > \text{ArO}^- > \text{NH}_3 > \text{C}_6\text{H}_5^- > \text{F}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{ClO}_3^-$  และ  $\text{R}_3\text{C}^- > \text{R}_2\text{N}^- > \text{RO}^- > \text{F}^-$

(3) ธาตุในตารางธาตุในแนวตั้งเดียวกั้น สภาพนิวคลีโอไฟล์จะแรงขึ้นเมื่อเปลี่ยนจากธาตุที่อยู่เหนือกว่าเป็นธาตุที่อยู่ต่ำกว่าในตารางธาตุ (แต่จะมีสภาพเบสที่อ่อนลง) เช่น  $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$  และ  $\text{RS}^- > \text{RO}^-$  นอกจากนี้ฟอสเฟอรัสก็เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่าในโตรเจนด้วย เหตุผลก็คือนิวคลีโอไฟล์ที่เป็นอะตอมขนาดเล็กจะถูกห้อมล้อมโดยตัวทำละลายที่มีขั้วได้ดีกว่า และถ้าเป็นตัวทำละลายที่มีขั้วที่ให้โปรตอนได้ (protic polar solvent) แล้ว จะจับนิวคลีโอไฟล์เล็ก ๆ ไว้ด้วยพันธะไฮโดรเจน แต่ถ้าเป็นตัวทำละลายที่มีขั้วที่ไม่ให้โปรตอน (aprotic polar solvent) แล้ว นิวคลีโอไฟล์ที่มีประจุลบและมีขนาดเล็กจะเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรง ตัวอย่างเช่น dimethyl-

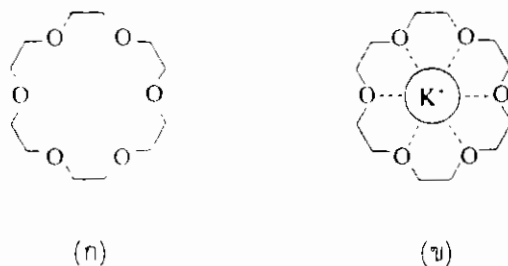
formamide  $\left( \text{HC} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$  ซึ่งเป็นตัวทำละลายที่มีขั้วที่ไม่ให้โปรตอน จะทำให้นิวคลีโอไฟล์

ต่อไปนี้มีสภาพนิวคลีโอไฟล์เรียงจากแก่ไปหาอ่อนดังนี้  $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$  อีกตัวอย่างหนึ่งคือ การใช้  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{X}^-$  เปรียบเทียบกับ  $\text{LiX}$  เป็นนิวคลีโอไฟล์ในตัวทำละลายเอซิโตน โดยที่ X คือหมู่ธาตุแฮโลเจน พบว่าถ้าใช้  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{X}^-$  เป็นนิวคลีโอไฟล์  $\text{X}^-$  จะเป็นอิสระมากกว่า อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะเป็นดังนี้  $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$  ถ้าใช้  $\text{LiX}$  เป็นนิวคลีโอไฟล์  $\text{X}^-$  จะถูก  $\text{Li}^+$  ห้อมล้อมไว้เหนียวแน่นกว่า ดังนั้นอัตราการเกิดปฏิกิริยาจึงเป็นไปตามลำดับดังนี้  $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$  โดยสรุปแล้ว ถ้านิวคลีโอไฟล์ไม่ถูกห้อมล้อมด้วยตัวทำละลาย อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะเป็นดังนี้  $\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$

ถ้านิวคลีโอไฟล์ไม่มีประจุลบ สภาพนิวคลีโอไฟล์จะแรงขึ้นตามลำดับโดยเรียงจากธาตุตอนบนลงสู่ตอนล่างในตารางธาตุ เพราะนิวคลีโอไฟล์ขนาดใหญ่สามารถเกิดสภาพมีขั้วได้ (polarizability) ดีกว่า ทำให้มีประจุลบแน่นหนากว่า จึงถูกดูดโดยสารตั้งต้นได้แรงกว่า นอกจากนี้แล้วนิวคลีโอไฟล์ที่มีขนาดใหญ่กว่าจะมีพลังงานซอลเวชัน (solvation energy) น้อยกว่า จึงต้องการพลังงานน้อยกว่าเพื่อแยกตัวทำละลายออกจากนิวคลีโอไฟล์ ทำให้นิวคลีโอไฟล์หลุดออกจากวงล้อมของตัวทำละลายได้ง่ายกว่า

(4) นิวคลีโอไฟล์ที่เป็นอิสระกว่าจะเข้าทำปฏิกิริยาได้เร็วกว่า ตัวอย่างเช่น การใช้  $(\text{EtOOC})_2\text{CBu}^-\text{Na}^+$  เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับเบนซีน ถ้าเติมตัวทำละลาย 1,2-dimethoxyethane ( $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ) หรือเติม adipamide จะทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วขึ้น เพราะ  $\text{Na}^+$  จะถูกห้อมล้อมไว้ ปล่อยให้นิวคลีโอไฟล์  $(\text{EtOOC})_2\text{CBu}^-$  เป็นอิสระ นอกจากนี้แล้ว คราวนี้-

อีเทอร์ (crown ether) ก็สามารถนำมาใช้จับโลหะแอลลคะไลเพื่อปล่อยให้แอนไอออนเป็นนิวคลีโอไฟล์อิสระที่จะเข้าเกาะกับสารตั้งต้นได้สะดวกขึ้น (ภาพ 12.4)

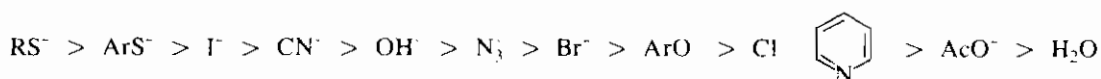


ภาพ 12.4 (ก) 18-Crown-6 โพร่งข้างในมีเส้นผ่านศูนย์กลางเท่ากับ 2.7 Å

(ข) โพร่งเชื่อมไอออนถูกจับอยู่ในโพร่งของ 18-Crown-6 โพร่งเชื่อมไอออนมีเส้นผ่านศูนย์กลางเท่ากับ 2.66 Å

(5) นิวคลีโอไฟล์ที่แรงแต่มีขนาดใหญ่ก็จะทำให้กลายเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่เลวได้ เช่น  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$  เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่า  $\text{OH}^-$  และ  $\text{OEt}^-$  แต่ต้องกลายเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่เลว เพราะเป็นอนุพันธ์ที่ใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงสารตั้งต้นได้

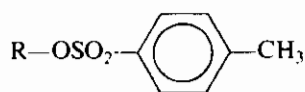
นิวคลีโอไฟล์เรียงลำดับจากแรงมากไปหาน้อยในตัวทำละลายชนิดที่ทำให้โปรตอนมีดังนี้



12.1.1.5 อธิธิพลของหมู่หลุด หมู่หลุดออกม่ายเพียงใด ปฏิกริยาจะเกิดเร็วขึ้นเพียงนั้น อคติหลักที่ว่า หมู่หลุดที่ดีจะเป็นเบสที่เลว ดังนั้นในบรรดาหมู่ธาตุแฮโลเจนด้วยกัน ไอโอไดด์เป็นหมู่หลุดที่ดีที่สุดและฟลูออไรด์เป็นหมู่หลุดที่เลวที่สุด

เนื่องจาก  $\text{XH}$  เป็นเบสที่อ่อนกว่า  $\text{X}^-$  ดังนั้นสารตั้งต้นที่มีสูตรทั่วไปคือ  $\text{RXH}^+$  จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ได้ดีกว่า  $\text{RX}$  ตัวอย่างเช่น  $\text{OH}^-$  และ  $\text{OR}^-$  ไม่เป็นหมู่หลุดในแอลกอฮอล์และในอีเทอร์ตามลำดับ แต่สามารถทำให้เป็นหมู่หลุดได้โดยให้โปรตอนเข้าไปเกาะกลายเป็น  $\text{ROH}_2^+$  และ  $\text{ROH}^+$  ตามลำดับ

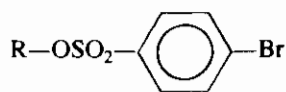
ถึงแม้ว่าเฮไลด์เป็นหมู่หลุดสามัญที่นิยมใช้กันมาก แต่ถ้าเปลี่ยนเฮไลด์เป็นแอลกอฮอล์ จะทำให้เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ได้ง่ายกว่า เพราะถ้าให้โปรตอนเข้าเกาะกับ  $\text{OH}^-$  จะทำให้  $\text{ROH}$  กลายเป็น  $\text{ROH}_2^+$  ซึ่งมี  $\text{H}_2\text{O}$  เป็นหมู่หลุดที่ดีวิธีหนึ่ง อีกวิธีหนึ่งคือเปลี่ยน  $\text{OH}^-$  เป็นหมู่ซัลโฟนิกเอสเทอร์ซึ่งได้แก่ tosylate, brosylate, nosylate และ mesylate ซึ่งเป็นหมู่หลุดที่ดีกว่าเฮไลด์และเป็นที่ยอมรับใช้กันมาก มีสูตรดังต่อไปนี้



ROTs

*p*-Toluenesulfonate

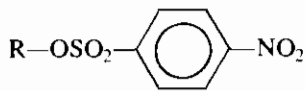
Tosylate



ROBs

*p*-Bromobenzene sulfonate

Brosylate



RONs

*p*-Nitrobenzenesulfonate

Nosylate



ROMs

Methanesulfonate

Mesylate

นอกจากนี้แล้ว หมู่หลุด  $\text{N}_2$  จาก  $\text{RN}_2^+$  จัดว่าเป็นหมู่หลุดที่ดีที่สุด หมู่หลุดนี้เตรียมได้จากอะมีนปฐมภูมิกับกรดไนตริก

**12.1.1.1.6 อิทธิพลของตัวทำละลาย** อิทธิพลของสภาพมีขั้ว (polarity) ของตัวทำละลายที่มีผลต่อกลไกแบบ  $\text{S}_{\text{N}}1$  นั้น ขึ้นอยู่กับประจุของสารตั้งต้น ถ้าสารตั้งต้นไม่มีประจุ การเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายจะทำให้ปฏิกิริยาเกิดเร็วขึ้น เพราะที่สภาวะแทรนซิชันมีประจุเกิดขึ้นมากกว่าสารตั้งต้น และตัวทำละลายมีขั้วจะช่วยลดพลังงานของสภาวะแทรนซิชัน แต่ถ้าสารตั้งต้นมีประจุบวก สภาวะแทรนซิชันจะกระจายประจุบวกออกไปได้ดีกว่าสารตั้งต้น การเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายจะทำให้ปฏิกิริยาช้าลง

ถ้าเป็นกลไกแบบ  $\text{S}_{\text{N}}2$  อิทธิพลของตัวทำละลายจะขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลงปริมาณประจุจากสารตั้งต้นไปเป็นสภาวะแทรนซิชัน จากตาราง 12.2 ถ้าปฏิกิริยาเป็นแบบ 1 และ 4 ประจุในสารตั้งต้นจะกระจายออกไปเมื่อกลายเป็นสภาวะแทรนซิชัน นั่นคือประจุลดลง การเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายจะทำให้ปฏิกิริยาช้าลงมาก ถ้าปฏิกิริยาเป็นแบบ 3 ประจุในสภาวะแทรนซิชันจะลดลง การเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายจะทำให้ปฏิกิริยาช้าลงไปอีก ถ้าปฏิกิริยาเป็นแบบ 2 สารตั้งต้นไม่มีประจุ แต่เมื่อเป็นสภาวะแทรนซิชันจะมีประจุเกิดขึ้น การเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายจะทำให้ปฏิกิริยาเกิดได้เร็วมากขึ้น

อนึ่ง ปฏิกิริยาการแทนที่ไม่ว่าจะเป็นแบบ  $\text{S}_{\text{N}}1$  หรือ  $\text{S}_{\text{N}}2$  ไม่ควรกระทำที่อุณหภูมิสูง เพราะปฏิกิริยาการขจัดจะเกิดได้ดีที่อุณหภูมิสูง

ตาราง 12.2 อิทธิพลของสภาพมีขั้วของตัวทำละลายที่มีผลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยา  
ที่มีกลไกปฏิกิริยาแบบ  $S_N1$  และ  $S_N2$

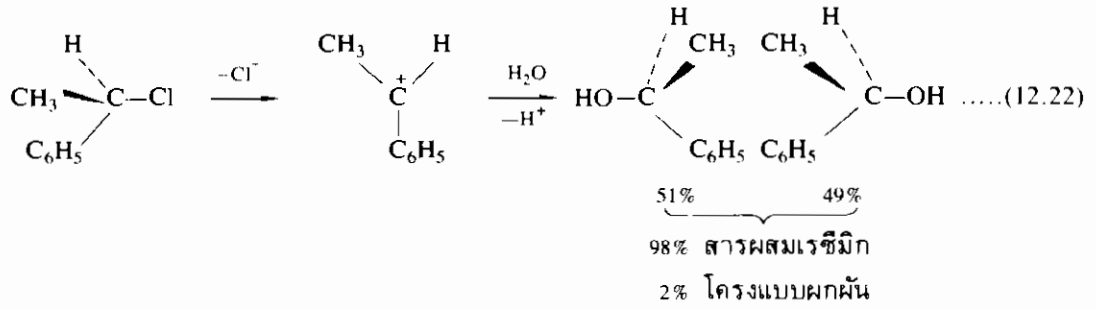
สารตั้งต้นและสถานะแทรนซิชัน	การเปลี่ยนแปลงของประจุ ของสารตั้งต้นไปเป็น สถานะแทรนซิชัน	อัตราการเกิดปฏิกิริยา เมื่อเพิ่มสภาพมีขั้ว ของตัวทำละลาย
$S_N2$	แบบ 1 : $Nu + RL \longrightarrow Nu^{\delta-} \cdots R^{\delta-} \cdots L$ กระจาย	ช้าลงเล็กน้อย
	แบบ 2 : $Nu + RL \longrightarrow Nu^{\delta+} \cdots R^{\delta-} \cdots L$ เพิ่มขึ้น	เร็วขึ้นมาก
	แบบ 3 : $Nu^- + RE^{\delta+} \longrightarrow Nu^{\delta-} \cdots R^{\delta+} \cdots L$ ลดลง	ช้าลงมาก
	แบบ 4 : $Nu + RE^{\delta+} \longrightarrow Nu^{\delta+} \cdots R^{\delta+} \cdots L$ กระจาย	ช้าลงเล็กน้อย
$S_N1$	$RL \longrightarrow R^{\delta+} \cdots L^{\delta-}$ เพิ่มขึ้น	เร็วขึ้นมาก
	$RL^+ \longrightarrow R^{\delta+} \cdots L^{\delta+}$ กระจาย	ช้าลงเล็กน้อย

#### 12.1.1.1.7 สเตอริโอเคมี

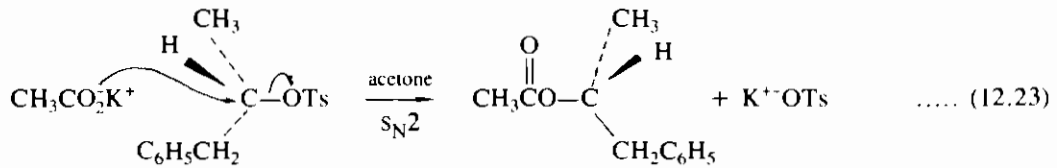
(1) กลไกแบบ  $S_N1$  ถ้าสารตั้งต้นเป็นอิแนนท์ไอเมอร์บริสุทธ์ชนิดใดชนิดหนึ่ง เมื่อกลายเป็นคาร์โบแคตไอออน จะมีโครงสร้างแบนตามลักษณะของ  $sp^2$ -ไฮบริดเซชัน นิวคลีโอไฟล์มีโอกาสเข้าเกาะกับคาร์โบแคตไอออนได้เท่า ๆ กันทั้งสองด้านของระนาบของแคตไอออน ผลผลิตจึงเป็นอิแนนท์ไอเมอร์ผสม ซึ่งเรียกว่า สารผสมเรซีมิก (racemic mixture)

กลไกแบบ  $S_N1$  ในบางปฏิกิริยาอาจไม่ให้เกิดผลผลิตเป็นอิแนนท์ไอเมอร์ทั้งสองในอัตราส่วนเท่า ๆ กัน อัตราส่วนของอิแนนท์ไอเมอร์ทั้งสองจะขึ้นอยู่กับความว่องไวของนิวคลีโอไฟล์ที่จะเข้าเกาะกับคาร์โบแคตไอออน ถ้านิวคลีโอไฟล์มีความว่องไวมากก็จะเข้าเกาะกับคาร์โบแคตไอออนด้านตรงข้ามกับหมู่หลุดได้ทันที ทำให้ได้ผลผลิตที่มีโครงแบบผกผัน (inversion configuration) มากกว่าผลผลิตที่มีโครงแบบคงเดิม (retention configuration) นั่นคือ จะได้ผลผลิตที่เป็นสารผสมเรซีมิกส่วนหนึ่งผสมกับผลผลิตที่มีโครงแบบผกผันอีกส่วนหนึ่ง

ปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของ 1-phenylethyl chloride ในสมการ 12.22 เป็นตัวอย่างหนึ่งที่ทำให้ผลผลิตที่เป็นสารผสมเรซีมิกและผลผลิตที่มีโครงแบบผกผัน

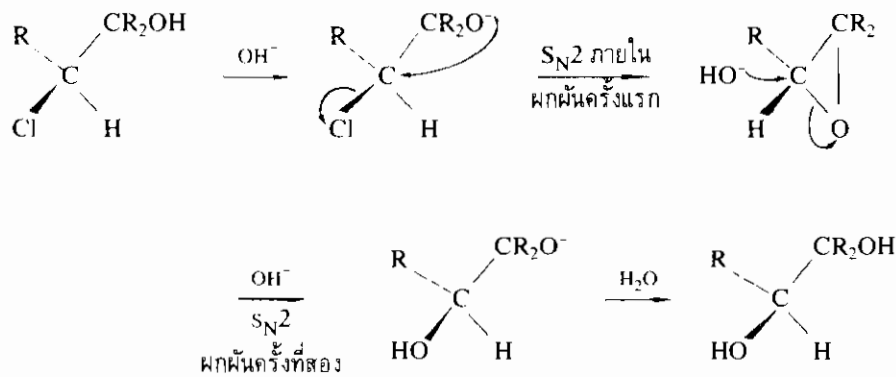


(2) กลไกแบบ  $S_N2$  ผลผลิตที่เกิดจากกลไกแบบ  $S_N2$  จะมีโครงแบบผกผัน ตัวอย่างในสมการ 12.23 แสดงให้เห็นถึงการผกผันของโครงแบบของสารตั้งต้นเมื่อกลายเป็นผลผลิตตามกลไกแบบ  $S_N2$



12.1.1.1.8 การเข้าร่วมของหมู่ใกล้เคียง สารตั้งต้นบางตัวทำให้อัตราการเกิดปฏิกิริยาเร็วกว่าปกติมากมายหลายเท่า และให้ผลผลิตที่มีโครงแบบคงเดิม โดยไม่มีโครงแบบผกผันหรือสารเรซีมิกแต่อย่างใด เหตุที่เป็นเช่นนี้เพราะการเข้าร่วมของหมู่ใกล้เคียง (neighboring group participation) ซึ่งมีคู่อิเล็กตรอนอิสระหรือมีพันธะพายที่เบตาคาร์บอน (หรือไกลกว่านี้) กลไกปฏิกิริยาจะประกอบด้วยกลไกแบบ  $S_N2$  สองครั้ง แต่ละครั้งจะให้โครงแบบผกผัน ดังนั้นผลลัพธ์สุทธิจะได้ผลผลิตที่มีโครงแบบคงเดิม

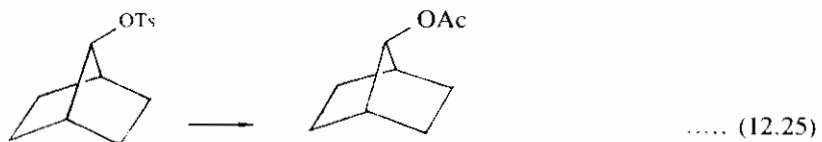
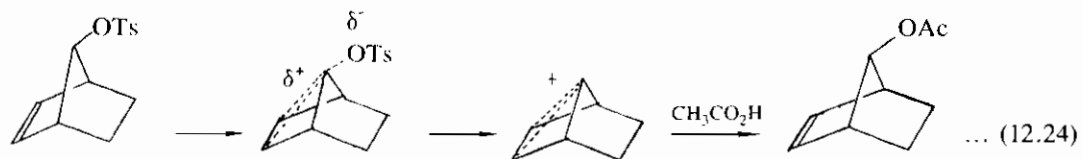
จากปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำในสารละลายที่เป็นเบสของ  $\beta$ -chlorohydrin (แผนปฏิกิริยา 12.1) ขั้นแรกจะเป็นการเปลี่ยนหมู่  $-\text{OH}$  เป็นหมู่แอลคอกไซด์  $-\text{CR}_2\text{O}^-$  ขั้นที่สองแอลคอกไซด์ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับคาร์บอนที่มีธาตุคลอรีนทางด้านหลังตามกลไกแบบ  $S_N2$  มีผลทำให้คาร์บอนที่ถูกเกาะมีโครงแบบผกผัน ผลผลิตที่ได้ในขั้นนี้คืออีพอกไซด์ (epoxide) ขั้นที่สามวงอีพอกไซด์จะเปิดออกโดยเบส  $\text{OH}^-$  ซึ่งทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับคาร์บอนอะตอมที่มีความกะจะน้อยที่สุด นั่นคือคาร์บอนอะตอมเดิมที่เคยมีคลอรีนเกาะอยู่ นอกจากนี้แล้วคาร์บอนอะตอมนี้ยังมีประจุบวกมากกว่าคาร์บอนอีกอะตอมหนึ่งในวงอีพอกไซด์เดียวกันเพราะมีหมู่แอลคิลเกาะอยู่เพียงหมู่เดียว การเข้าเกาะของ  $\text{OH}^-$  ในขั้นที่สามนี้มีกลไกแบบ  $S_N2$  เช่นเดียวกัน ทำให้คาร์บอนที่ถูกเกาะมีโครงแบบผกผัน ผลผลิตที่ได้ในขั้นนี้คือแอลกอฮอล์ที่มีโครงแบบคงเดิมเช่นเดียวกับสารประกอบคลอไรด์ซึ่งเป็นสารตั้งต้น



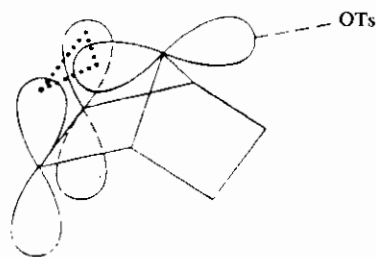
แผนปฏิกิริยา 12.1 การเข้าร่วมของหมู่ใกล้เคียงในปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำในสารละลายที่เป็นเบสของ  $\beta$ -chlorohydrin

หมู่ใกล้เคียงต่าง ๆ ที่สามารถเข้าร่วมในกลไกแบบ  $\text{S}_{\text{N}}2$  ได้แก่  $-\text{CO}^-$ ,  $-\text{OCR}$ ,  $-\text{COR}$ ,  $-\text{CAr}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}^-$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{NHCR}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $\text{SR}$ ,  $-\text{S}^-$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{Br}$  และ  $\text{Cl}$  การเข้าร่วมของหมู่ใกล้เคียงซึ่งเป็นหมู่ธาตุแฮโลเจนมีประสิทธิภาพเรียงลำดับจากมากไปหาน้อยดังต่อไปนี้  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$

นอกจากจะใช้คู่อิเล็กตรอนอิสระแล้ว หมู่ใกล้เคียงอาจใช้พันธะพายช่วยผลักดันให้หมู่หลุดออกไปได้เร็วขึ้นโดยกลไกแบบ  $\text{S}_{\text{N}}2$  ได้อีกด้วย ดังเช่นปฏิกิริยาอะซีโทลิสซิส (acetolysis) ของ *anti*-7-norbornenyl tosylate (สมการ 12.24) ซึ่งมีความว่องไวเป็น  $10^{11}$  เท่าของ 7-norbornenyl tosylate ซึ่งไม่มีพันธะคู่ (สมการ 12.25) เหตุผลก็คือ *p*-ออร์บิทัลทั้งสองของพันธะคู่ได้เข้าร่วมในการผลักดันหมู่  $-\text{OTs}$  ให้หลุดออกไปอย่างรวดเร็ว ดังภาพ 12.5



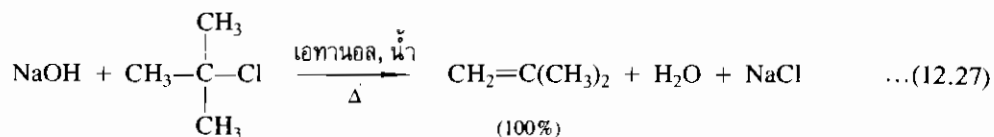
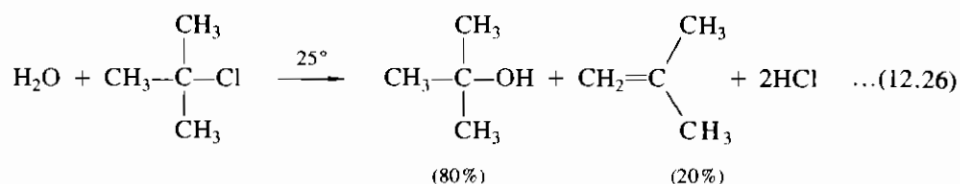




ภาพ 12.5 สภาวะแทรนซิชันของปฏิกิริยาอะซีโทลิตซิสของ *anti*-7-norbornenyl tosylate

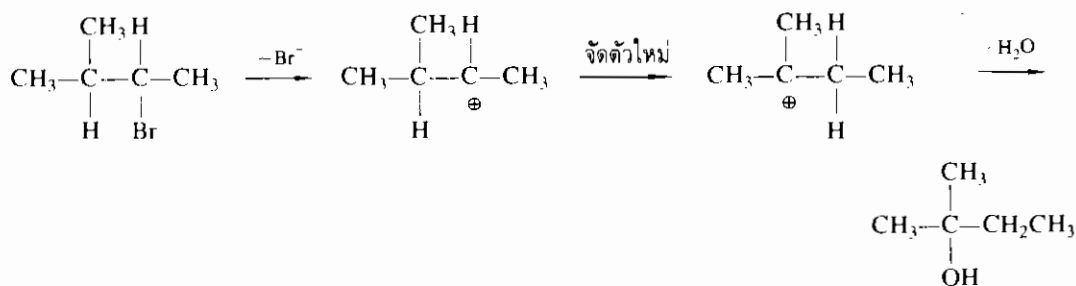
### 12.1.1.1.9 ปฏิกิริยาข้างเคียง

(1) **ปฏิกิริยาการขจัด** ปฏิกิริยาการขจัดมักจะเกิดควบคู่ไปกับปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารตั้งต้นชนิดตติยภูมิ (สมการ 12.26) ถ้าภาวะปฏิกิริยาเป็นอุณหภูมิต่ำหรือใช้เบสแก่ จะเกิดปฏิกิริยาการขจัดเท่านั้น และได้แอลคีนเป็นผลผลิตหลัก (สมการ 12.27)

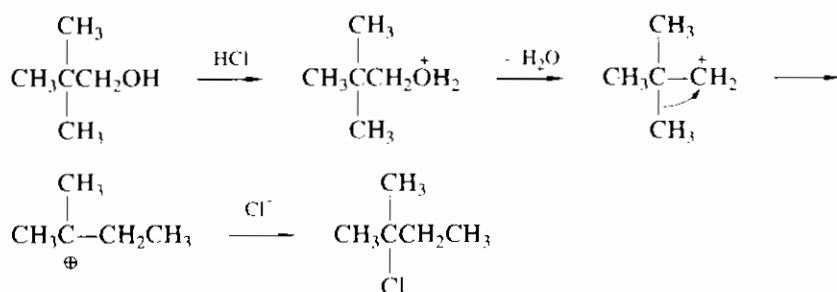


(2) **ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่** คาร์โบแคตไอออนซึ่งเป็นอินเทอร์มีเดียตของกลไกแบบ  $\text{S}_{\text{N}}1$  มักจะเกิดปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ภายในโมเลกุล (intramolecular rearrangement) โดยการเลื่อนไฮโดรเจนอะตอมหรือหมู่เมทิลจากคาร์บอนอะตอมข้างเคียงไปยังคาร์บอนที่มีประจุบวกเพื่อให้ได้คาร์โบแคตไอออนที่เสถียรกว่าเดิม การเลื่อนแบบนี้เรียกว่า การเลื่อนแบบ 1, 2 (1,2-shift) ดังแผนปฏิกิริยา 12.2 และ 12.3

12.1.1.2 **ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมติก** ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมติกและสารประกอบไวนิลเกิดช้ามาก ตัวอย่างเช่น ถ้าต้มคลอโรเบนซีนกับโซเดียมไฮดรอกไซด์เป็นเวลานานหลายวันก็จะมีฟีนอลเกิดขึ้น (สมการ 12.28) ในทำนองเดียวกันถ้าต้มไวนิลคลอไรด์กับโซเดียมไฮดรอกไซด์ก็ จะไม่มีการแทนที่ที่เกิดขึ้นเช่นเดียวกัน (สมการ 12.29)



แผนปฏิกิริยา 12.2 ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ในปฏิกิริยาแบบ  $S_N1$  ของ 2-bromo-3-methylbutane



แผนปฏิกิริยา 12.3 ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ในปฏิกิริยาแบบ  $S_N1$  ของ neopentyl alcohol



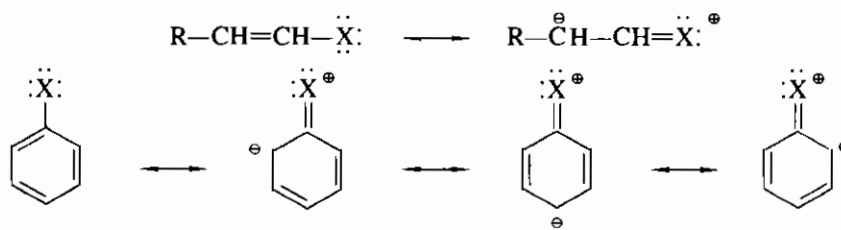
การที่สารประกอบเอโรแมติกและสารประกอบไวนิลไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ก็เพราะ

(1) วงเบนซีนเองเป็นอุปสรรคต่อนิวคลีโอไฟล์ในการเข้าเกาะทางด้านตรงข้ามกับหมู่หลุดตามกลไกแบบ  $S_N2$

(2) เฟนิลแคตไอออนไม่เสถียร กลไกแบบ  $S_N1$  จึงเกิดไม่ได้

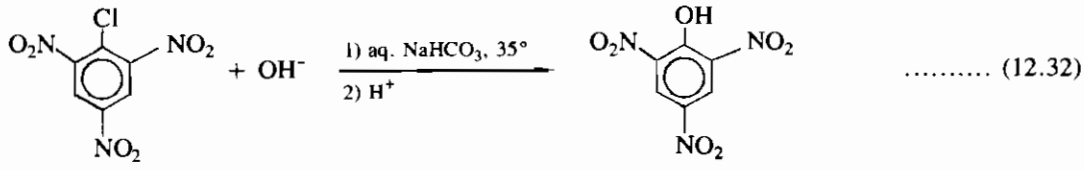
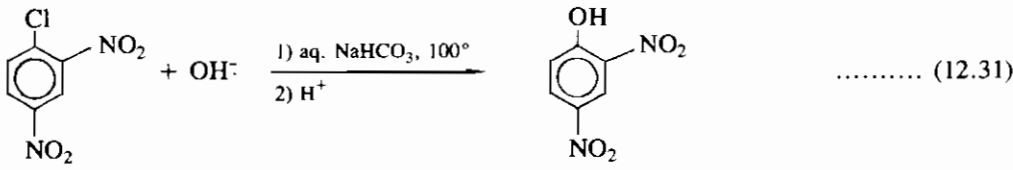
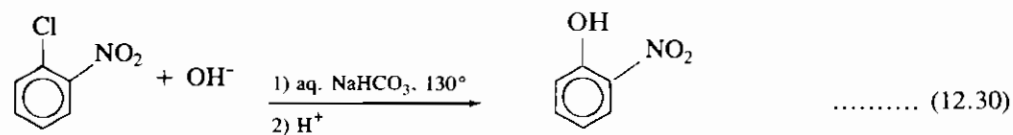
(3) พันธะระหว่างคาร์บอนในวงเบนซีน (หรือในหมู่ไวนิล) กับหมู่หลุดแข็งแรงกว่าพันธะระหว่างคาร์บอนในหมู่แอลคิลกับหมู่หลุด เพราะคาร์บอนในวงเบนซีน (หรือในหมู่ไวนิล) เป็นคาร์บอนชนิด  $sp^2$ -ไฮบริไดเซชัน อิเล็กตรอนจึงอยู่ใกล้นิวเคลียสมากกว่าคาร์บอนชนิด  $sp^3$ -ไฮบริไดเซชัน

(4) การเรโซแนนซ์ของคู่อิเล็กตรอนไม่สร้างพันธะของแฮโลเจนเข้าไปในวงเบนซีน (หรือในหมู่ไวนิล) ทำให้พันธะระหว่างคาร์บอนกับแฮโลเจนแข็งแรงยิ่งขึ้นเพราะมีสภาพพันธะคู่เกิดขึ้น



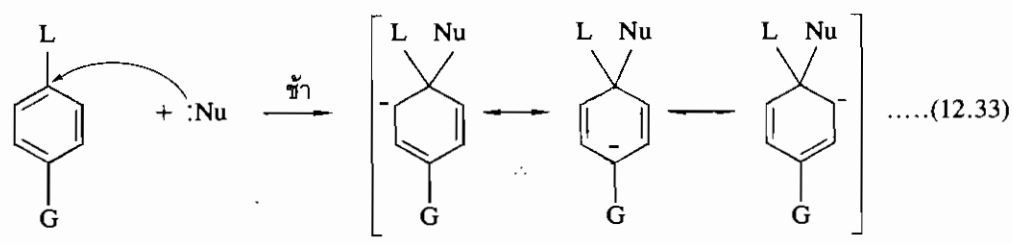
### 12.1.1.2.1 กลไกปฏิกิริยา

(1) กลไกแบบ  $S_NAr$  ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแฮโรแมติกสามารถเกิดขึ้นได้ ถ้ามีหมู่ดึงอิเล็กตรอนแรงๆ ที่ตำแหน่งออร์โธและพาราของหมู่หลุด ดังตัวอย่างต่อไปนี้



กลไกแบบ  $S_NAr$  มีสองขั้นตอน ขั้นแรกเป็นปฏิกิริยาการเพิ่มให้อินเทอร์มีเดียตเป็นคาร์เบนไอออน ขั้นที่สองเป็นปฏิกิริยาการขจัดทำให้ได้วงเบนซีนกลับคืนมา

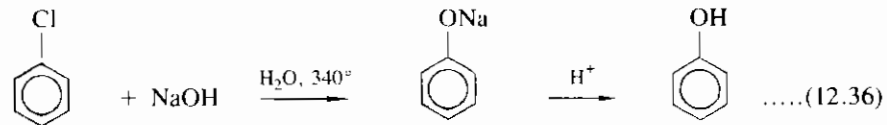
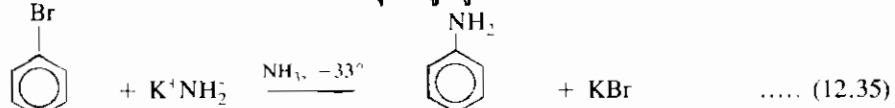
ขั้น 1 :



ขั้น 2 :

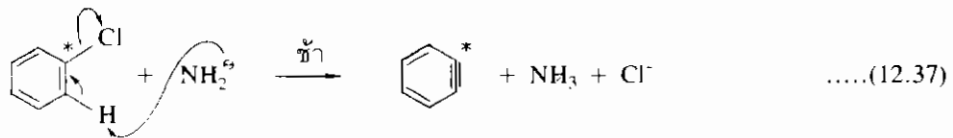


(2) กลไกแบบเบนซายน์ แอร์ไลไฮด์ที่ปราศจากหมู่ดึงอิเล็กตรอนสามารถเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้ ถ้าใช้เบสแก่หรือใช้อุณหภูมิสูง ดังสมการ 12.35 และ 12.36

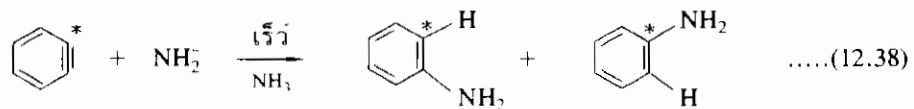


กลไกแบบเบนซายน์ (benzyne mechanism) มีสองขั้นตอน ขั้นแรกเป็นปฏิกิริยาการขจัดซึ่งทำให้เกิดอินเทอร์มีเดียตที่เรียกว่าเบนซายน์ ขั้นที่สองเป็นปฏิกิริยาการเพิ่ม โดยที่นิวคลีโอไฟล์ไม่จำเป็นจะต้องเกาะกับคาร์บอนอะตอมเดียวกันกับที่หมู่หลุดเคยเกาะ

ขั้น 1:



ขั้น 2 :



ข้อมูลที่น่าสนใจบนกลไกแบบเบนซายน์ มีดังนี้

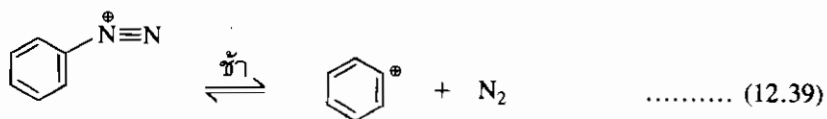
(1) ถ้าเบนซายน์เป็นอินเทอร์มีเดียตสมมาตร เบสจะเข้าเกาะได้ทั้งสองข้าง ดังสมการ 12.38

(2) ถ้าแอร์ไลไฮด์มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งออร์โททั้งสองข้าง จะไม่มีปฏิกิริยาเกิดขึ้น

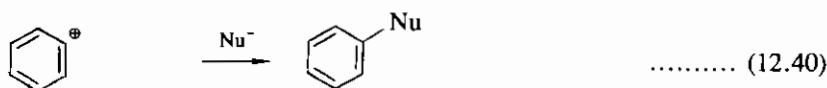
(3) ถ้าความว่องไวของปฏิกิริยาเรียงตามลำดับหมู่หลุดต่อไปนี้  $Br > I > Cl \gg F$  โดยใช้  $KNH_2$  ใน  $NH_3$  เหลว แล้ว แสดงว่าเป็นกลไกปฏิกิริยาแบบเบนซายน์

(3) กลไกแบบ  $S_N1$  กลไกแบบ  $S_N1$  ในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมติกจะเกิดขึ้นเมื่อสารตั้งต้นเป็นเกลือไดอะโซเนียม เท่านั้น กลไกปฏิกิริยามีสองขั้นตอน คือ

ขั้น 1 :



ขั้น 2 :



ข้อมูลที่สนับสนุนกลไกแบบ  $S_N1$  คือ

(1) อัตราการเกิดปฏิกิริยาขึ้นอยู่กับเกลือไดอะโซเนียมไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของนิวคลีโอไฟล์

(2) เมื่อเติมเกลือเฮไลด์ลงไปมาก ๆ จะให้แฮริลเฮไลด์เป็นผลผลิต แต่อัตราการเกิดปฏิกิริยาไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของเกลือเฮไลด์ที่เติมลงไป

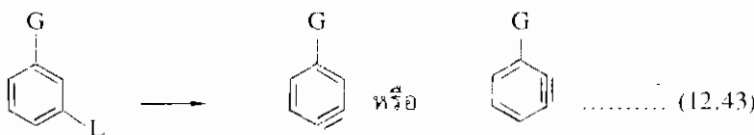
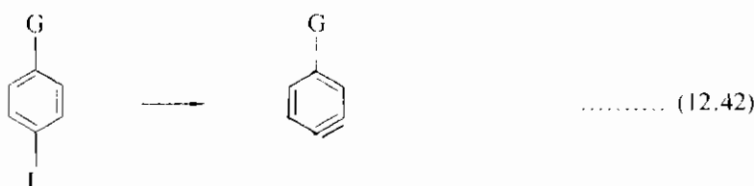
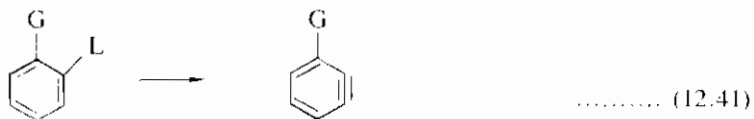
(3) เมื่อแทนที่วงเบนซีนด้วยหมู่แทนที่ต่าง ๆ อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะสอดคล้องกับปฏิกิริยาหนึ่งโมเลกุลที่มีการแตกพันธะในขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยา

(4) ถ้าติดฉลากอะตอมในสารตั้งต้นโดยเปลี่ยนไฮโดรเจนที่ตำแหน่งออร์โทให้เป็นดิวทีเรียม จะมีปรากฏการณ์ไอโซโทปเกิดขึ้น มีค่า  $\frac{k_H}{k_D}$  เท่ากับ 1.22 ค่านี้สูงเกินไปสำหรับปรากฏการณ์ไอโซโทปทุติยภูมิ อาจจะเป็นเพราะว่าเฟนิลแคตไอออนมีเสถียรภาพโดยไฮเพอร์คอนจูเกชัน (hyperconjugation) ซึ่งจะลดน้อยลงเมื่อไฮโดรเจนถูกแทนที่ด้วยดิวทีเรียม

(5) เนื่องจากกลไกขั้นแรกเป็นการแตกพันธะและเป็นปฏิกิริยาผันกลับได้ เมื่อใช้  $\text{Ar}-^{15}\text{N}\equiv\text{N}$  เป็นสารตั้งต้น หลังจากเกิดปฏิกิริยาแล้ว สารตั้งต้นที่ได้กลับคืนมาจะมี  $\text{Ar}-^{15}\text{N}\equiv\text{N}$  และ  $\text{Ar}-\text{N}\equiv^{15}\text{N}$  แสดงว่าไนโตรเจนหลุดออกจากวงเบนซีนแล้วกลับเข้าไปเกาะอีก อย่างไรก็ตามการกลับเข้าไปเกาะของไนโตรเจนจะช้ามากเมื่อเปรียบเทียบกับปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของ  $\text{ArN}_2^+$  โดยปกติ

12.1.1.2.2 อิทธิพลของโครงสร้างของสารตั้งต้น ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมติกที่มีกลไกแบบ  $S_NAr$  จะว่องไวขึ้น ถ้ามีหมู่ดึงอิเล็กตรอนเกาะอยู่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ตำแหน่งออร์โทและพาราของหมู่หลุด หมู่ดึงอิเล็กตรอนที่สามัญที่สุดก็คือหมู่นิโตร วงเบนซีนที่ปราศจากหมู่ดึงอิเล็กตรอนมักจะไม่เกิดปฏิกิริยาตามกลไกแบบ  $S_NAr$

สำหรับปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมติกที่มีกลไกแบบเบนซายน์ ตำแหน่งการเข้าเกาะของนิวคลีโอไฟล์ในเบนซายน์จะขึ้นอยู่กับปัจจัยสองประการ ประการแรกคือ ตำแหน่งของพันธะสามในเบนซายน์ ถ้ามีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งออร์โทหรือพาราของหมู่หลุด ตำแหน่งการเกิดพันธะสามจะแน่นอน ไม่มีทางเลือกเป็นตำแหน่งอื่น ดังสมการ 12.41 และ 12.42 แต่ถ้าหมู่แทนที่อยู่ที่ตำแหน่งเมตาของหมู่หลุด พันธะสามจะเกิดได้สองทาง ดังสมการ 12.43 ในกรณีเช่นนี้ไฮโดรเจนที่เป็นกรดแรงกว่าจะหลุดออก ถ้า G เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน ไฮโดรเจนที่ตำแหน่งออร์โทจะหลุดออก ถ้า G เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน ไฮโดรเจนที่ตำแหน่งพาราจะหลุดออก



ประการที่สองคือ ตำแหน่งข้างใดของพันธะสามในเบนซายน์ที่นิวคลีโอไฟล์จะเข้าเกาะ อาศัยหลักเกณฑ์ที่ว่าคาร์เบนไอออนอินเทอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นจะต้องเสถียรกว่าเสมอ คาร์เบนไอออนที่เสถียรคือคาร์เบนไอออนที่มีประจุลบใกล้หมู่ดึงอิเล็กตรอน หลักเกณฑ์ดังกล่าวสามารถอธิบายโดยใช้ปฏิกิริยาของไดคลอโรเบนซีนทั้งสามไอโซเมอร์กับโลหะแอลคิลเอไมด์เป็นตัวอย่างดังต่อไปนี้





12.1.1.2.3 อิทธิพลของนิวคลีโอไฟล์ สภาพนิวคลีโอไฟล์ในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมติกพอจะลำดับได้อย่างคร่าว ๆ จากแก่ไปหาอ่อนได้ดังนี้  $\text{NH}_2 > \text{Ph}_3\text{C}^- > \text{PhNH}^-$  (กลไกแบบเบนซายน์)  $> \text{ArS}^- > \text{RO}^- > \text{R}_2\text{NH}^- > \text{ArO}^- > \text{OH}^- > \text{ArNH}_2^- > \text{NH}_2^- > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{ROH}$  การจัดลำดับสภาพนิวคลีโอไฟล์อาศัยหลักเกณฑ์ที่ว่า สภาพนิวคลีโอไฟล์มักจะสอดคล้องกับสภาพเบสประการหนึ่ง อีกประการหนึ่งคืออะตอมในนิวคลีโอไฟล์ที่จะทำหน้าที่เข้าเกาะกับสารตั้งต้น ถ้าเป็นอะตอมที่อยู่ล่างลงไป ในแนวตั้งเดียวกันในตารางธาตุเท่าใด ก็จะทำให้สภาพนิวคลีโอไฟล์แรงขึ้นเท่านั้น

12.1.1.2.4 อิทธิพลของหมู่หลุด หมู่หลุดในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมติกเป็นพวกเดียวกันกับหมู่หลุดในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอลิแฟติก เช่น เฮไลด์ ฮัลเฟต ฮัลเฟเนต  $\text{NR}_3^+$  เป็นต้น นอกจากนี้แล้วปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอโรแมติกยังมีหมู่หลุดอื่นที่ไม่ยอมหลุดออกไปในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ในสารประกอบแอลิแฟติก คือ  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{OAr}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$  และ  $\text{SR}$

สำหรับกลไกแบบ  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  ขั้นตอนแรกเป็นขั้นกำหนดอัตราการศึกษาเกิดปฏิกิริยา ขั้นตอนนี้จะมีอัตราเร็วขึ้นถ้าหมู่หลุดเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน ดังนั้นฟลูออรีนและหมู่ไนโตรจึงเป็นหมู่หลุดที่ดีในกลไกแบบ  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  สำหรับกลไกแบบเบนซายน์นั้น หมู่หลุดที่เป็นเฮไลด์เรียงจากดีไปหาเลวตามลำดับคือ  $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$

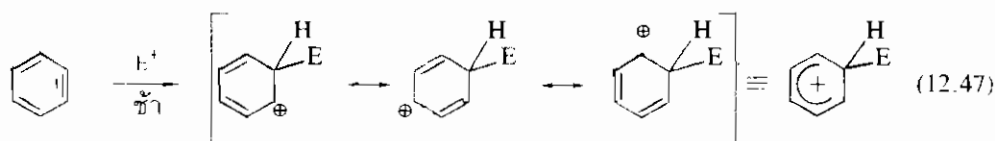
12.1.2 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์จำแนกตามชนิดของสารตั้งต้นได้สองแบบ คือ

12.1.2.1 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ในสารประกอบแอลิแฟติก (Aliphatic electrophilic substitution) จะไม่กล่าวถึงในขั้นนี้

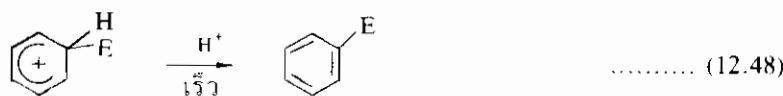
12.1.2.2 ปฏิกริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ในสารประกอบแอโรแมติก ปฏิกริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ในสารประกอบแอโรแมติก (Aromatic electrophilic substitution) คือปฏิกริยาที่อิเล็กโตรไฟล์เข้าแทนที่ไฮโดรเจนอะตอมที่เกาะกับวงเบนซีน

12.1.2.2.1 กลไกปฏิกริยา กลไกปฏิกริยามีสองขั้นตอน ขั้นแรกอิเล็กโตรไฟล์จะเข้าเกาะกับวงเบนซีนกลายเป็นคาร์โบแคตไอออนอินเทอร์มีเดียตซึ่งเรียกว่า แอริเนียมไอออน (arenium ion) ดังสมการ 12.47 ขั้นตอนนี้เป็นขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกริยา ขั้นที่สองเป็นขั้นที่โปรตอนหลุดออกไปทำให้ได้วงเบนซีนกลับคืนมา ดังสมการ 12.48

ขั้น 1 :

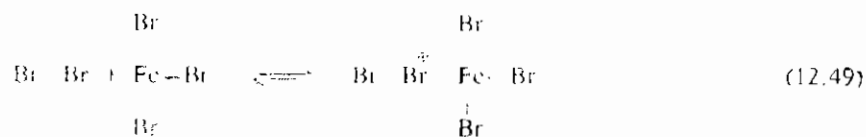


ขั้น 2 :



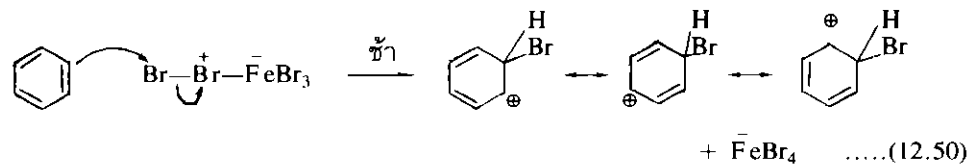
12.1.2.2.2 ปฏิกริยาแฮโลจิเนชัน เบนซีนทำปฏิกริยากับแฮโลเจนและต้องมีกรดลิวอิสเป็นตัวเร่ง เนื่องจากพายอิเล็กตรอนในวงเบนซีนถูกดึงสุดไว้เหนียวแน่นกว่าพายอิเล็กตรอนในแอลคีน พายอิเล็กตรอนของเบนซีนจึงไม่สามารถเหนียวนำพันธะของโบรมีนให้เกิดการแตกหักได้ จึงต้องพึ่งกรดลิวอิสให้ทำปฏิกริยากับโบรมีนกลายเป็นสารเชิงซ้อนซึ่งทำให้พันธะของโบรมีนอ่อนแรงลง แฮโลเจนที่ทำปฏิกริยากับเบนซีนได้อย่างว่องไวคือคลอรีนและโบรมีน ส่วนกรดลิวอิสที่นิยมใช้ในปฏิกริยาคลอรีเนชัน (chlorination) และโบรมิเนชัน (bromination) คือ  $FeCl_3$ ,  $FeBr_3$  และ  $AlCl_3$  กลไกของปฏิกริยาโบรมิเนชันในสารประกอบแอโรแมติกเป็นไปตามลำดับ ดังนี้

ขั้น 1 :

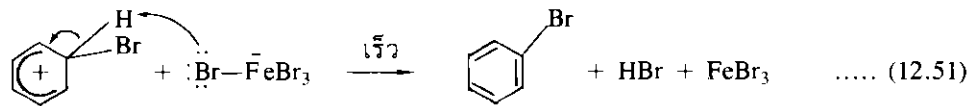




ขั้น 2 :



ขั้น 3 :

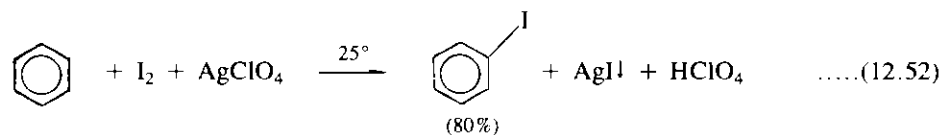


ในขั้นแรกกรดลิวอิสจะทำปฏิกิริยากับโบรมีนกลายเป็นสารเชิงซ้อน ในขั้นที่สองสารเชิงซ้อนจะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไฟล์และถ่ายโอนโบรมีนไอออนที่มีประจุบวกให้กับวงเบนซีน เกิดเป็นเบนซีนเนียมไอออน (Benzenonium ion) และ  $\text{FeBr}_4^-$  ในขั้นที่สามเบนซีนเนียมไอออนถ่ายโอนโปรตอนให้กับ  $\text{FeBr}_4^-$  ผลผลิตที่ได้คือ โบรมобенซีนและไฮโดรเจนโบรมاید ในขณะที่เดียวกันก็จะได้  $\text{FeBr}_3$  ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยากลับคืนมา

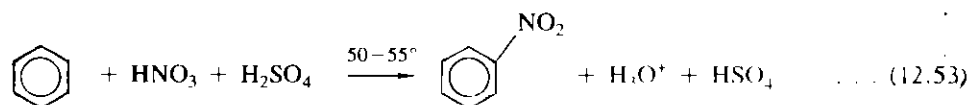
ปฏิกิริยาคลอรีเนชันในเบนซีนโดยมีเพอร์คลอเรตไรด์เป็นตัวเร่งก็มีกลไกปฏิกิริยาเช่นเดียวกับปฏิกิริยาโบรมิเนชัน

ฟลูออรีนทำปฏิกิริยากับเบนซีนได้รวดเร็วอย่างมาก จึงต้องใช้ภาวะปฏิกิริยาพิเศษ โดยเฉพาะเพื่อควบคุมปฏิกิริยาไว้และต้องใช้เครื่องมือที่ออกแบบโดยเฉพาะสำหรับปฏิกิริยานี้ แต่ถึงกระนั้นก็ตามการควบคุมปฏิกิริยาเพื่อให้ได้มอโนฟลูออโรเบนซีนก็ยังเป็นเรื่องยาก

ในทางตรงกันข้าม ไอโอดีนกลับเฉื่อยชาต่อเบนซีน จนต้องใช้วิธีการพิเศษเพื่อให้เกิดปฏิกิริยาไอโอดิเนชัน (iodination) วิธีการหนึ่งก็คือ การใช้เงินเพอร์คลอเรต (silver perchlorate) ใส่ลงในปฏิกิริยาดังสมการ 12.52

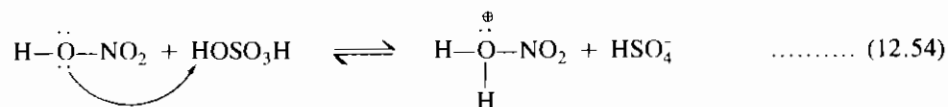


12.1.2.2.3 ปฏิกิริยาไนเตรชัน เบนซีนทำปฏิกิริยากับกรดไนตริกเข้มข้นที่ร้อน ให้ผลผลิตคือไนโตรเบนซีน แต่ปฏิกิริยาจะเกิดได้เร็วมากขึ้นถ้าต้มเบนซีนกับกรดไนตริกเข้มข้นผสมกับกรดซัลฟิวริกเข้มข้น ดังสมการ 12.53

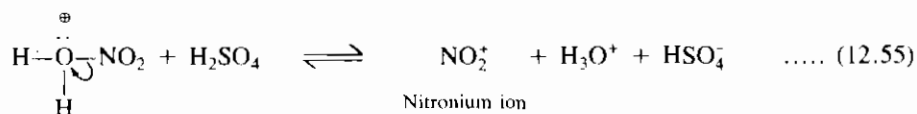


กรดซัลฟิวริกเข้มข้นช่วยเพิ่มอัตราการเกิดปฏิกิริยาโดยการเพิ่มความเข้มข้นของอิเล็กโตรไฟล์คือไนโตรเนียมไอออน (nitronium ion, NO<sub>2</sub><sup>+</sup>) กลไกปฏิกิริยามีสี่ขั้นตอนตามลำดับต่อไปนี้

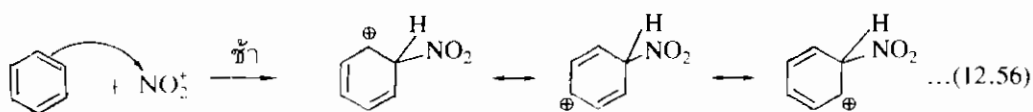
ขั้น 1 :



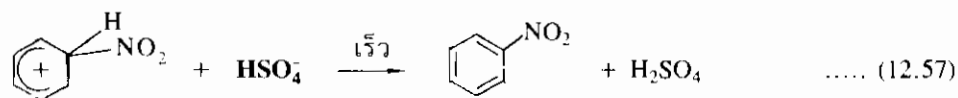
ขั้น 2 :



ขั้น 3 :



ขั้น 4 :

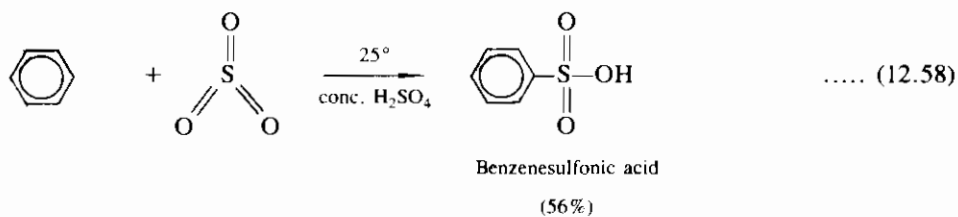


ในขั้นแรกกรดไนตริกทำหน้าที่เป็นเบสเข้าดึงโปรตอนออกจากซัลฟิวริกซึ่งเป็นกรดที่แก่กว่า ในขั้นที่สองกรดไนตริกที่มีโปรตอนเกาะอยู่แตกตัวให้ไนโตรเนียมไอออน ในขั้นที่สามไนโตรเนียมไอออนทำปฏิกิริยากับเบนซีนโดยการเข้าเกาะกับหมอกพายกลายเป็นเบนซีนไนโตรเนียมไอออน ในขั้นที่สี่เบนซีนไนโตรเนียมไอออนถ่ายโอนโปรตอนให้เบสคือ HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> และให้ผลผลิตคือไนโตรเบนซีน

การพิสูจน์โดยใช้เครื่องมือทางสเปกโทรสโกปีพบว่า ไนโตรเนียมไอออนเกิดขึ้นจริงในกรดผสมของกรดไนตริกกับกรดซัลฟิวริก นอกจากนี้ได้พิสูจน์ว่าไนโตรเนียมไอออนเป็นอิเล็กโตรไฟล์ในปฏิกิริยาไนเตรชันโดยการเตรียมเกลือไนโตรเนียม เช่น NO<sub>2</sub>ClO<sub>4</sub> และ NO<sub>2</sub>PF<sub>6</sub><sup>-</sup> ขึ้น และพบว่าเกลือเหล่านี้ทำปฏิกิริยาไนเตรชัน (nitration) กับเบนซีนได้จริง

**12.1.2.2.4 ปฏิกิริยาซัลเฟเนชัน** เบนซีนทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟิวริกที่มีซัลเฟอร์ไตรออกไซด์มากเกินพอ (fuming sulfuric acid) ที่อุณหภูมิห้อง ให้ผลผลิตคือกรดเบนซีนซัลโฟนิก (benzenesulfonic acid) ดังสมการ 12.58 ถ้าใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้นปฏิกิริยาซัลเฟ-

เนซัน (sulfonation) จะเกิดซ้ำมาก ไม่ว่าจะใช้กรดซัลฟิวริกชนิดใด อิเล็กโทรไฟล์ก็คือซัลเฟอร์ ไตรออกไซด์ (sulfur trioxide)

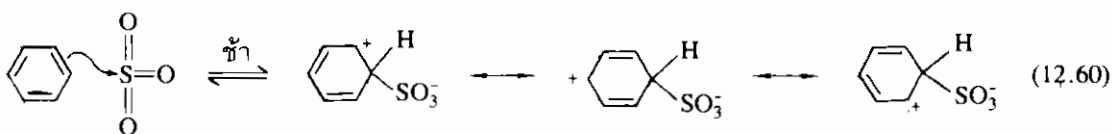


ปฏิกิริยาที่ใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้น ซัลเฟอร์ ไตรออกไซด์จะเกิดจากกรดซัลฟิวริกสอง โมเลกุลทำปฏิกิริยากันโดยที่โมเลกุลหนึ่งทำหน้าที่เป็นกรด อีกโมเลกุลหนึ่งทำหน้าที่เป็นเบส ดัง สมการ 12.59 ซัลเฟอร์ ไตรออกไซด์ที่เกิดขึ้นก็จะทำปฏิกิริยาต่อไปกับเบนซีน ให้ผลผลิตคือ กรดเบนซีนซัลโฟนิก ดังกลไกปฏิกิริยาเป็นลำดับดังต่อไปนี้

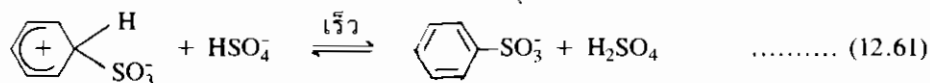
ขั้น 1 :



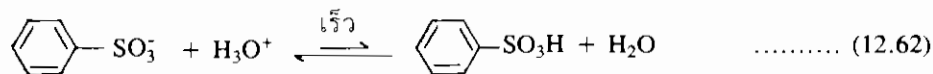
ขั้น 2 :



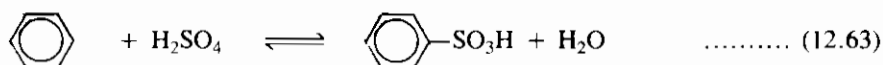
ขั้น 3 :



ขั้น 4 :

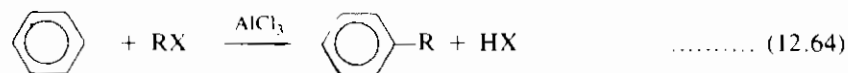


ถ้าใช้กรดซัลฟิวริกเข้มข้น ปฏิกิริยารวมจะเป็นไปตามสมการ 12.63



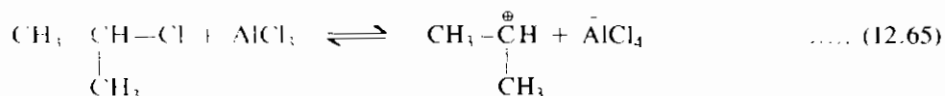
12.1.2.2.5 ปฏิกิริยาฟรีเดลคราฟต์ส์แอลคิลเลชัน ในปี ค.ศ. 1877 นักเคมีชาวฝรั่งเศส ชื่อ Charles Friedel และผู้ร่วมงานชาวอเมริกันชื่อ James M. Crafts ได้ค้นพบวิธีใหม่ในการเตรียมแอลคิลเบนซีน ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{R}$ ) และเอซิลเบนซีน ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CR}$ ) ปฏิกิริยาทั้งสองนี้ปัจจุบัน

เรียกว่า ฟรีเดิลคราฟต์ส์แอลคิเลชัน (Friedel–Crafts alkylation) และฟรีเดิลคราฟต์ส์เอซิเลชัน (Friedel–Crafts acylation) ฟรีเดิลคราฟต์ส์แอลคิเลชันจะกล่าวถึงในหัวข้อนี้ ส่วนฟรีเดิลคราฟต์ส์เอซิเลชันจะกล่าวถึงในหัวข้อต่อไป สมการทั่วไปของปฏิกิริยาฟรีเดิลคราฟต์ส์แอลคิเลชันแสดงในสมการ 12.64

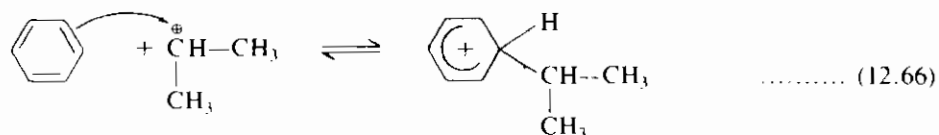


กลไกปฏิกิริยาจะแสดงโดยใช้ไอโซโพรพิลคลอไรด์เป็นตัวอย่างของแอลคิลเฮไลด์ ขั้นแรกเป็นการเกิดคาร์โบแคตไอออน ขั้นที่สองคาร์โบแคตไอออนจะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะกับวงเบนซีน ทำให้เบนซีนกลายเป็นเบนซีนเนียมไอออน ขั้นที่สามเบนซีนเนียมไอออนจะปล่อยโปรตอนให้หลุดออกไป ทำให้ได้วงเบนซีนกลับคืนมา

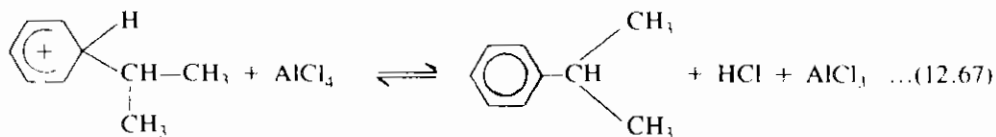
ขั้น 1 :



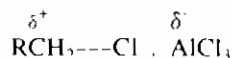
ขั้น 2 :



ขั้น 3 :

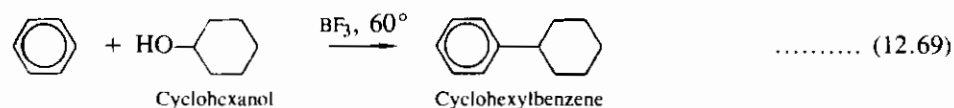
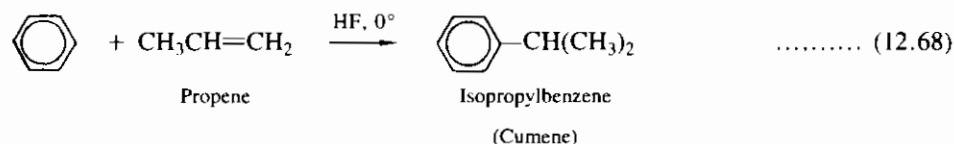


ถ้า R-X คือแอลคิลเฮไลด์ปฐมภูมิจะไม่เกิดเป็นสภาพคาร์โบแคตไอออนอย่างสมบูรณ์ แอลคิลเฮไลด์จะทำปฏิกิริยากับอะลูมิเนียมคลอไรด์กลายเป็นสารเชิงซ้อนก่อน สารเชิงซ้อนนี้จะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไฟล์ซึ่งมีพันธะระหว่างคาร์บอนกับแอลูมิเนียมเกือบจะแตกหักและที่คาร์บอนอะตอมมีประจุบวกมาก



ถึงแม้ว่าสารเชิงซ้อนนี้จะไม่เป็นคาร์โบแคตไอออนอย่างสมบูรณ์ แต่ก็ทำหน้าที่เช่นเดียวกับคาร์โบแคตไอออน สารเชิงซ้อนนี้จะถ่ายโอนหมู่แอลคิลที่มีประจุบวกให้กับวงเบนซีน

ปฏิกิริยาฟรีเดิลคราฟต์ส์แอลคิลชันไม่ได้จำกัดว่ารีเอเจนต์จะต้องเป็นแอลคิลเฮไลด์กับอะลูมิเนียมคลอไรด์เท่านั้น รีเอเจนต์คู่ใดที่ให้คาร์โบแคตไอออนหรือให้เสมือนคาร์โบแคตไอออนได้ เช่น แอลคีนกับกรด (สมการ 12.68) หรือแอลกอฮอล์กับกรด (สมการ 12.69) ก็สามารถเกิดปฏิกิริยาได้เช่นเดียวกัน

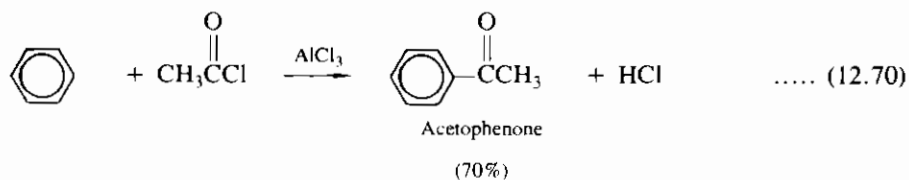


#### 12.1.2.2.6 ปฏิกิริยาฟรีเดิลคราฟต์ส์เอซิลชัน ปฏิกิริยาใดก็ตามที่มีหมู่เอซิล (acyl group,

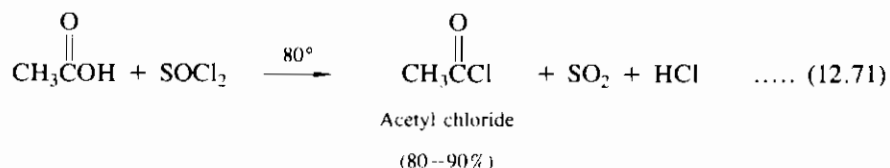
$\text{RC}(=\text{O})-$ ) เข้าเกาะ เรียกปฏิกิริยานี้ว่า ปฏิกิริยาเอซิลชัน (acylation reaction) หมู่เอซิลที่รู้จัก

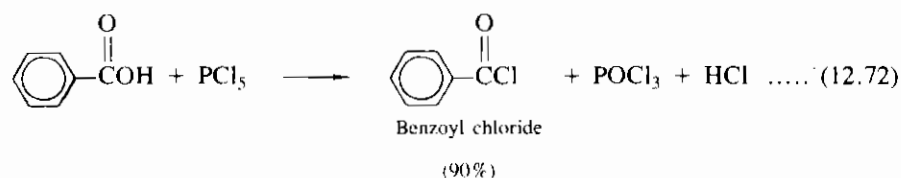
กันดีคือหมู่เอซิล (acetyl group,  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ ) และหมู่เบนโซอิล (benzoyl group,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})-$ )

ปฏิกิริยาฟรีเดิลคราฟต์ส์เอซิลชันคือ ปฏิกิริยาที่ทำให้หมู่เอซิลเข้าเกาะกับวงเบนซีนได้อย่างว่องไว ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาที่เอซิลเฮไลด์เข้าทำปฏิกิริยากับสารประกอบแอรโรแมติก แต่สารประกอบแอรโรแมติกเองไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยา จึงจำเป็นต้องเติมกรดลิวอิส เช่น  $\text{AlCl}_3$  ลงไปหนึ่งสมมูล ผลผลิตที่ได้คือ แอรโรแมทิกคีโตน ดังสมการ 12.70

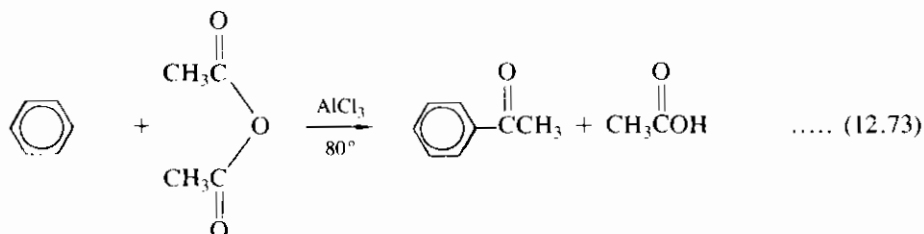


เอซิลคลอไรด์ซึ่งจัดเป็นสารอินทรีย์ประเภทกรดเฮไลด์ (acid halide) เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างกรดคาร์บอกซิลิกกับไทโอนิลคลอไรด์ (thionyl chloride) หรือกับฟอสเพอรัสเพนทะคลอไรด์ (phosphorus pentachloride) ดังตัวอย่างต่อไปนี้

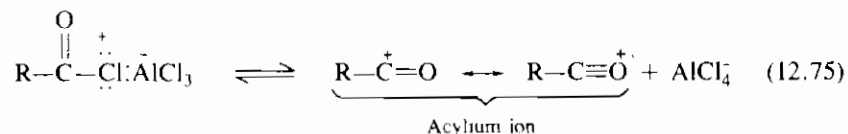
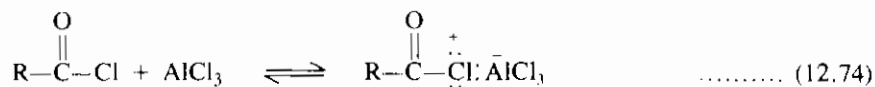




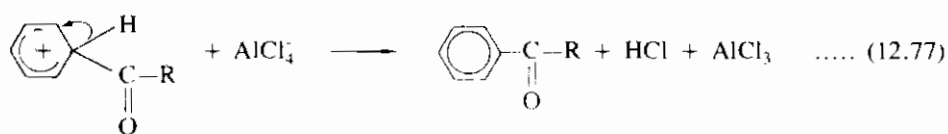
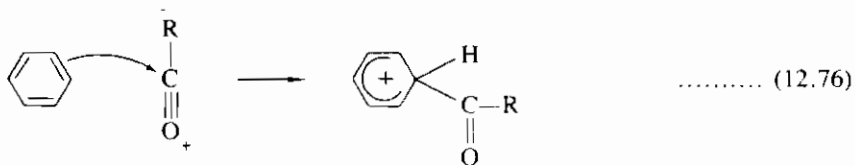
นอกจากจะใช้กรดเฮไลต์แล้ว ยังสามารถใช้กรดแอนไฮไดรต์ (acid anhydride) เป็นรีเอเจนต์เข้าทำปฏิกิริยาฟรีเดิลคราฟต์ส์เอซิเลชันได้อีกด้วย ดังสมการ 12.73



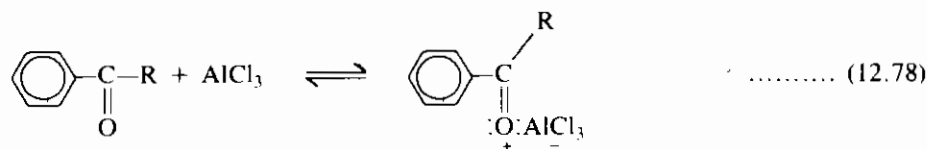
กลไกปฏิกิริยาฟรีเดิลคราฟต์ส์เอซิเลชันขั้นแรกคือการเกิดเอซิเลียมไอออน (acylium ion) ซึ่งทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ ดังสมการ 12.74 และ 12.75



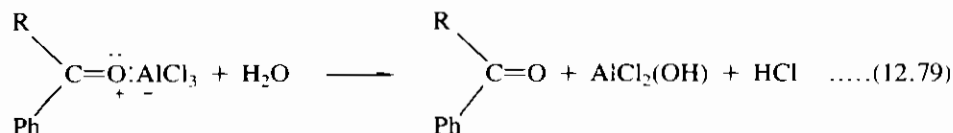
ขั้นต่อไปเอซิเลียมไอออนจะเข้าเกาะกับวงเบนซีน ทำให้วงเบนซีนกลายเป็นเบนซีนเนียมไอออน ต่อจากนั้นเบนซีนเนียมไอออนจะสลัดโปรตอนให้หลุดออกไป ทำให้ได้วงเบนซีนกลับคืนมา ดังสมการ 12.76 และ 12.77 ตามลำดับ



อะลูมิเนียมคลอไรด์ (กรดลิวอิส) มักจะเกิดเป็นสารเชิงซ้อนกับคีโตน (เบสลิวอิส) ดังสมการ 12.78



หลังจากปฏิกิริยาสิ้นสุดแล้ว การเติมน้ำลงไปในปฏิกิริยาจะช่วยปล่อยคีโตนให้เป็นอิสระ ดังสมการ 12.79



**12.1.2.3 ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ในอนุพันธ์เบนซีนที่มีหมู่แทนที่หนึ่งหมู่**  
 หมู่แทนที่ที่เกาะกับวงเบนซีนแบ่งได้เป็นสองประเภทตามอิทธิพลที่มีผลต่อความว่องไวของวงเบนซีนคือ หมู่ก่อกัมมันต์ (activating group) ซึ่งเป็นหมู่แทนที่ที่ให้อิเล็กตรอนแก่วงเบนซีน ทำให้วงเบนซีนมีความว่องไวต่ออิเล็กโตรไฟล์มากกว่าวงเบนซีนที่ปราศจากหมู่แทนที่ และหมู่ลดกัมมันต์ (deactivating group) ซึ่งเป็นหมู่แทนที่ที่ดึงอิเล็กตรอนออกจากวงเบนซีน ทำให้วงเบนซีนว่องไวต่ออิเล็กโตรไฟล์น้อยกว่าวงเบนซีนที่ไม่มีหมู่แทนที่

นอกจากนี้แล้วหมู่แทนที่ที่เกาะกับวงเบนซีนยังแบ่งได้อีกอย่างหนึ่งตามอิทธิพลที่เป็นตัวกำหนดตำแหน่งการแทนที่ของอิเล็กโตรไฟล์ในวงเบนซีนได้สองประเภท คือ หมู่แทนที่ที่กำหนดให้อิเล็กโตรไฟล์ส่วนใหญ่เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทและพารา ซึ่งเรียกว่า หมู่กำหนดตำแหน่งออร์โท-พารา (ortho-para-directing group) และหมู่แทนที่ที่กำหนดให้อิเล็กโตรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งเมตาซึ่งเรียกว่า หมู่กำหนดตำแหน่งเมตา (meta-directing group)

เมื่อรวมอิทธิพลที่มีผลต่อความว่องไวและอิทธิพลต่อตำแหน่งการแทนที่แล้ว เราสามารถแบ่งหมู่แทนที่ได้สามประเภทดังต่อไปนี้

**12.1.2.3.1 หมู่ก่อกัมมันต์ซึ่งกำหนดตำแหน่งออร์โทและพารา หมู่แทนที่ประเภทนี้**

ได้แก่  $-\text{O}^-$ ,  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{NHCO}$ ,  $-\text{OCR}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_5$  และ  $-\text{R}$  เราสามารถใช้เสถียรภาพของแอรีเนียมไอออนอธิบายถึงสาเหตุที่หมู่ก่อกัมมันต์เหล่านี้ให้อิเล็กโตรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทและพาราได้ดังนี้

หมู่ฟังก์ชันนี้ข้างต้นเหล่านี้ (ยกเว้นหมู่แอลคิลและหมู่ฟีนิล) มีอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะ ส่วนหมู่ฟีนิลมีพายอิเล็กตรอน จากโครงสร้างเรโซแนนซ์ของแอนิลิน (aniline) จะเห็นว่าหมู่อะมีโน ( $-NH_2$ ) เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนโดยเรโซแนนซ์ทั้ง ๆ ที่ไนโตรเจนเป็นอะตอมที่มีสภาพไฟฟ้าลบ (electronegative atom)



ผลจากการเรโซแนนซ์ทำให้วงเบนซีนของแอนิลินมีประจุลบซึ่งจะช่วยดึงดูดอิเล็กโตรไฟล์ให้เข้ามาทำปฏิกิริยาได้เป็นอย่างดี ทุกตำแหน่ง (ออร์โท เมตา และพารา) ในวงเบนซีนของแอนิลินถูกก่อกัมมันต์ให้แก่ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ แต่ที่ตำแหน่งออร์โทและพาราจะถูกก่อกัมมันต์ได้แรงกว่าที่ตำแหน่งเมตา เพราะที่ตำแหน่งออร์โทและพารามีประจุลบอยู่ แต่ที่ตำแหน่งเมตาไม่มีประจุลบ

แอร์เนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโตรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โท เมตา และพารา (ภาพ 12.6) นอกจากจะมีเสถียรภาพเพราะต่างก็มีโครงสร้างเรโซแนนซ์ได้สามแบบแล้ว แอร์เนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโตรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โทและพาราจะมีโครงสร้างเรโซแนนซ์มากกว่าอีกหนึ่งโครงสร้างซึ่งเกิดจากไนโตรเจนของหมู่อะมีโนให้อิเล็กตรอนคู่อิสระเคลื่อนที่เข้าไปในวงเบนซีนซึ่งเป็นการลดประจุบวกในวงเบนซีนลงไปอีก จึงทำให้แอร์เนียมไอออนที่มีอิเล็กโตรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทและพารามีเสถียรภาพมากกว่าที่ตำแหน่งเมตา

หมู่ฟังก์ชันอื่น ๆ เช่น  $-OH$ ,  $-OR$ ,  $-NHCR$  และหมู่ฟีนิลก็สามารถก่อกัมมันต์ให้กับวงเบนซีนได้เช่นเดียวกับหมู่  $-NH_2$  โดยการที่อิเล็กตรอนคู่อิสระคู่หนึ่งเคลื่อนที่เข้าไปในวงเบนซีน

ส่วนหมู่แอลคิลไม่มีอิเล็กตรอนคู่อิสระ จึงไม่สามารถให้อิเล็กตรอนโดยเรโซแนนซ์ได้ แต่หมู่แอลคิลเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนโดยการเหนี่ยวนำ หมู่แอลคิลจึงทำให้วงเบนซีนมีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนมากขึ้น ซึ่งจะช่วยดึงดูดอิเล็กโตรไฟล์ให้เข้ามาทำปฏิกิริยาได้ว่องไวขึ้น

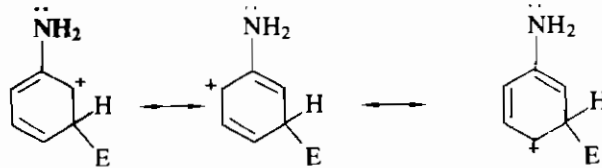




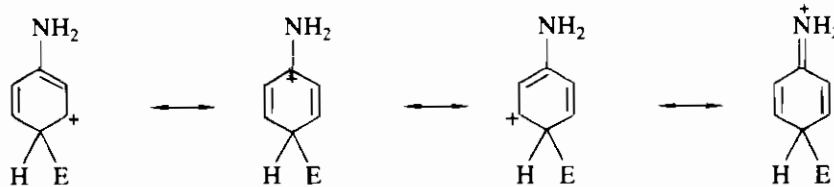
ออร์โท :



เมตา :



พารา :



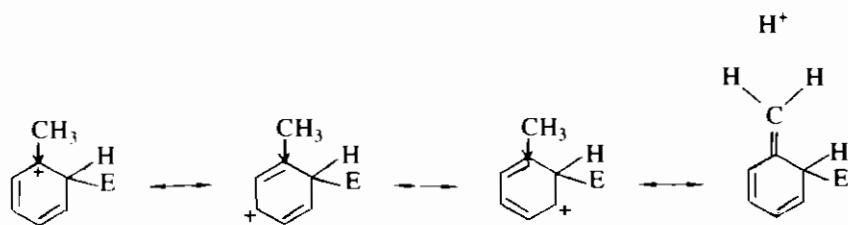
ภาพ 12.6 แอร์เรียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโตรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โท เมตา และพาราของหมู่ก่อกัมมันต์ที่มีอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะ

แอร์เรียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโตรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โทและพารา (ภาพ 12.7) ต่างก็มีโครงสร้างเรโซแนนซ์แบบหนึ่งที่มีประจุบวกอยู่ติดกับหมู่แอลคิล ทำให้หมู่แอลคิลสามารถช่วยลดประจุบวกในวงเบนซีนได้โดยการผลักอิเล็กตรอนจากหมู่แอลคิลเข้าหาวงเบนซีน ส่วนการแทนที่ที่ตำแหน่งเมตาไม่มีโครงสร้างเรโซแนนซ์ใดที่มีประจุบวกติดกับหมู่แอลคิล จึงมีพลังงานสูงกว่า นอกจากนี้แล้วหมู่แอลคิลยังทำให้แอร์เรียมไอออนมีเสถียรภาพมากขึ้นโดยไฮเพอร์คอนจูเกชันอีกด้วย ดังนั้นจากผลของการเหนี่ยวนำไฟฟ้าและผลของไฮเพอร์คอนจูเกชันจึงทำให้แอร์เรียมไอออนที่เกิดจากการเกาะของอิเล็กโตรไฟล์ที่ออร์โทและพาราเสถียรกว่าที่ตำแหน่งเมตา นั่นคืออิเล็กโตรไฟล์จะเข้าเกาะกับแอลคิลเบนซีนที่ตำแหน่งออร์โทและพาราได้ไวกว่าที่ตำแหน่งเมตา

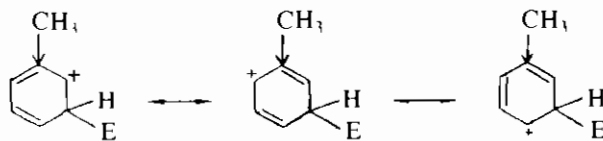
#### 12.1.2.3.2 หมู่ลดกัมมันต์ซึ่งกำหนดตำแหน่งเมตา หมู่ฟังก์ชันนัลประเภทนี้ได้แก่

$-\text{NR}_3^+$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COR}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COR}$ ,  $-\text{CONH}_2$  และ  $\text{CCl}_3$  อะตอมในหมู่ฟังก์ชันนัลเหล่านี้ที่เกาะกับวงเบนซีนไม่มีอิเล็กตรอนคู่อิสระ แต่มีประจุบวก (เช่น

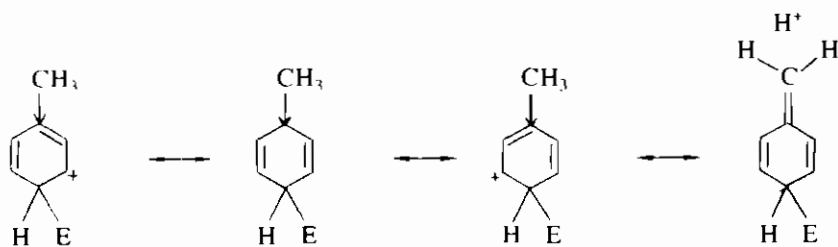
ออร์โท :



เมตา :



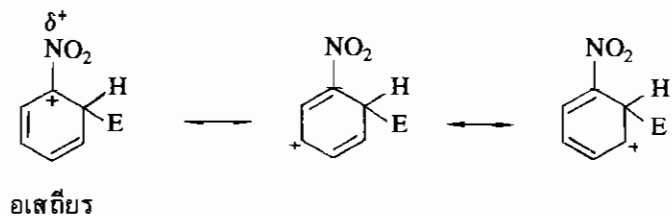
พารา :



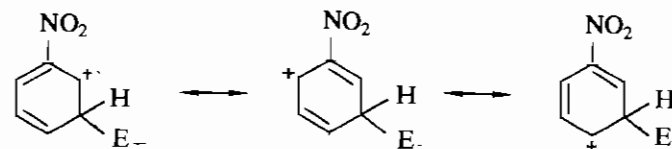
ภาพ 12.7 แอร์เนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโตรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โท เมตา และพาราของหมู่แอลคิล

$-\overset{+}{\text{N}}(\text{O}^-)_2$ ) ซึ่งจะช่วยให้ดึงอิเล็กตรอนออกจากวงเบนซีน ทำให้วงเบนซีนมีประจุบวกมากขึ้น ซึ่งทำให้อิเล็กโตรไฟล์เข้าเกาะได้ไม่ว่องไว หมู่ฟังก์ชันดังกล่าวข้างต้นจะลดกัมมันต์ในวงเบนซีนทุกตำแหน่ง แต่จะลดกัมมันต์ที่ตำแหน่งเมตาน้อยกว่าที่ตำแหน่งออร์โทและพารา จากโครงสร้างของแอร์เนียมไอออนที่เกิดจากอิเล็กโตรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โท เมตา และพารา (ภาพ 12.8) แสดงให้เห็นว่า แอร์เนียมไอออนที่เกิดจากการเกาะของอิเล็กโตรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โทและพาราต่างก็มีโครงสร้างหนึ่งที่ไม่เสถียรเป็นอย่างยิ่งเพราะมีประจุบวกสองประจุอยู่ติดกัน แต่แอร์เนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโตรไฟล์ที่ตำแหน่งเมตาไม่มีโครงสร้างเรโซแนนซ์ใดที่มีประจุบวกอยู่ติดกัน การแทนที่ที่ตำแหน่งเมตาจึงให้แอร์เนียมไอออนที่เสถียรกว่าการแทนที่ที่ตำแหน่งออร์โทและพารา ดังนั้นหมู่ลดกัมมันต์ดังกล่าวข้างต้นจึงให้อิเล็กโตรไฟล์เข้าเกาะกับวงเบนซีนที่ตำแหน่งเมตา

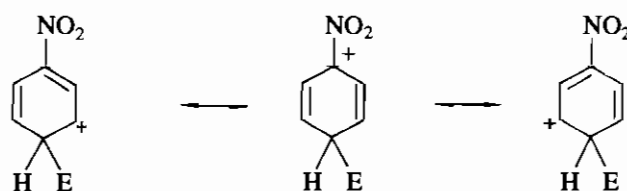
ออร์โท :



เมตา :



พารา :



อเสถียร

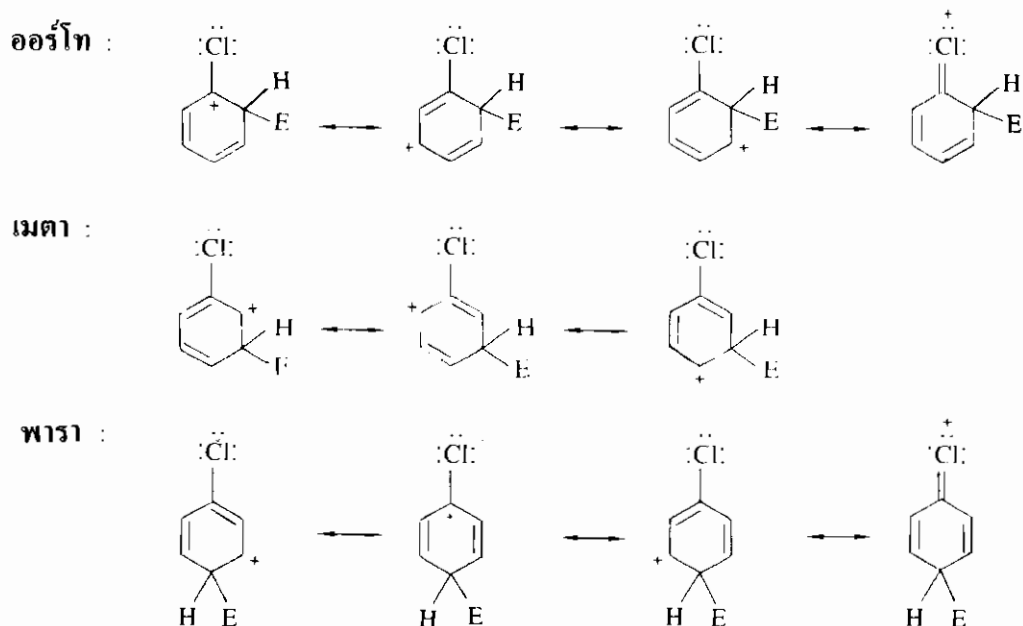
ภาพ 12.8 แอร์เนียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโตรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โท เมตา และพารา ของหมู่ลดกัมมันต์

12.1.2.3 หมู่ลดกัมมันต์ซึ่งกำหนดตำแหน่งออร์โทและพารา หมู่แทนที่ประเภทนี้ ได้แก่หมู่ธาตุแฮโลเจน (F, Cl, Br, I) หมู่ธาตุแฮโลเจนเป็นหมู่ลดกัมมันต์ แต่ให้อิเล็กโตรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทและพารา ซึ่งแตกต่างจากหมู่ลดกัมมันต์อื่น ๆ โดยทั่วไปให้อิเล็กโตรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งเมตาเท่านั้น สาเหตุที่หมู่ธาตุแฮโลเจนมีพฤติกรรมเช่นนี้อาจจะอธิบายได้โดยเหตุผลที่ว่า การเหนี่ยวนำไฟฟ้าจะมีผลต่อความว่องไวของปฏิกิริยาและเรโซแนนซ์จะมีผลต่อตำแหน่งการแทนที่

หมู่ธาตุแฮโลเจนเป็นธาตุที่มีสภาพไฟฟ้าลบสูง ดังนั้นหมู่ธาตุแฮโลเจนจึงดึงคู่อิเล็กตรอนจากวงเบนซีนซึ่งเป็นการลดกัมมันต์ในวงเบนซีน



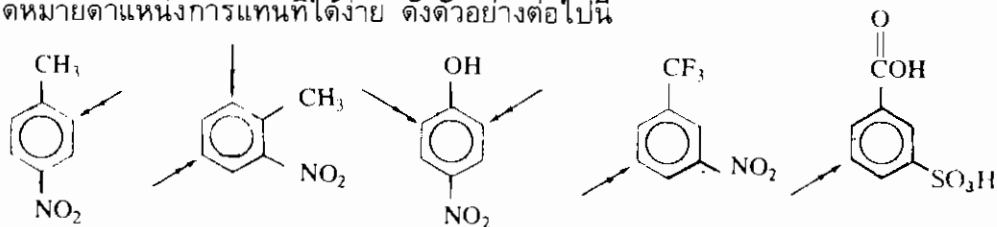
เมื่ออิเล็กโทรไฟล์เข้ามาเกาะที่วงเบนซีน (ภาพ 12.9) หมู่ธาตุแฮโลเจนจะพยายามทำให้แอรินียมไอออนมีเสถียรภาพโดยการให้อิเล็กตรอนอิสระคู่หนึ่งของธาตุแฮโลเจนเคลื่อนที่เข้าไปในวงเบนซีน จากผลของเรโซแนนซ์จึงทำให้แอรินียมไอออนที่เกิดจากอิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทและพาราเสถียรกว่าที่ตำแหน่งเมตา เพราะมีโครงสร้างเรโซแนนซ์จำนวนมากกว่า ด้วยเหตุนี้หมู่ธาตุแฮโลเจนจึงให้อิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทและพารา



ภาพ 12.9 แอรินียมไอออนที่เกิดจากการเข้าเกาะของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่งออร์โท เมตา และพาราของหมู่ธาตุแฮโลเจน

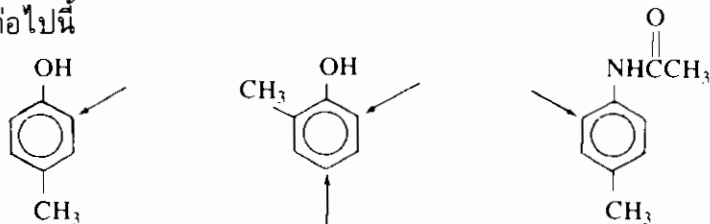
12.1.2.4 ปฏิกริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ในอนุพันธ์เบนซีนที่มีหมู่แทนที่สองหมู่ การแทนที่ของอิเล็กโทรไฟล์ในอนุพันธ์เบนซีนที่มีหมู่แทนที่อยู่แล้วสองหมู่มีหลักเกณฑ์ในการทำนายตำแหน่งของการแทนที่ดังต่อไปนี้

(1) ถ้าหมู่แทนที่ทั้งสองหมู่ต่างก็กำหนดการแทนที่ของอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่งเดียวกัน มักจะคาดหมายตำแหน่งการแทนที่ได้ง่าย ดังตัวอย่างต่อไปนี้

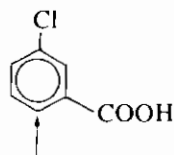


(2) ถ้าหมู่แทนที่หมู่ใดหมู่หนึ่งเป็นหมู่ก่อกัมมันต์อย่างแรง และหมู่แทนที่อีกหมู่หนึ่งเป็นหมู่ก่อกัมมันต์อย่างอ่อน หรือเป็นหมู่กำหนดตำแหน่งเมตา หมู่ก่อกัมมันต์อย่างแรงจะเป็นตัวควบคุมตำแหน่งการแทนที่ หมู่ก่อกัมมันต์เรียงตามลำดับจากแรงไปหาอ่อนดังนี้  $-NH_2, -OH,$

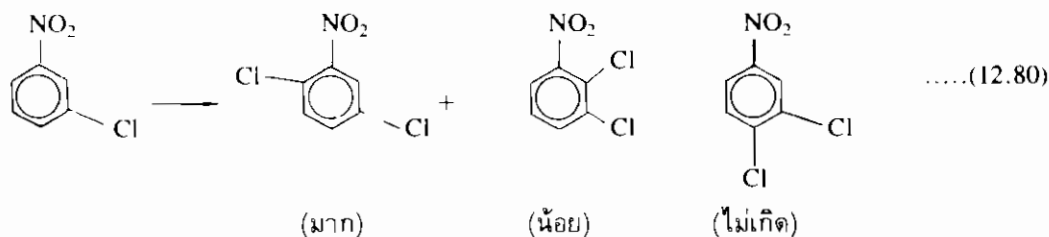
$-NR_2, -O^- > OR, -OCR, -NHCR > -Ar, -R >$  แฮโลเจน  $>$  หมู่กำหนดตำแหน่งเมตา ดังตัวอย่างต่อไปนี้



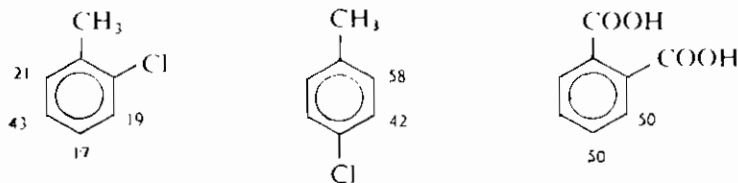
(3) ถ้าหมู่แทนที่ทั้งสองมีอำนาจใกล้เคียงกันและอยู่ในตำแหน่งเมตาซึ่งกันและกัน อิเล็กโตรไฟล์มักจะไม่สามารถเข้าเกาะแทรกกลางระหว่างหมู่แทนที่ทั้งสองเนื่องจากความเกะกะ สาเหตุนี้จึงมีความสำคัญมากขึ้นถ้าหมู่แทนที่ทั้งสองเป็นหมู่ใหญ่และอิเล็กโตรไฟล์มีขนาดใหญ่ขึ้นด้วย ดังตัวอย่างต่อไปนี้



(4) ถ้าหมู่กำหนดตำแหน่งเมตาอยู่ที่ตำแหน่งเมตาของหมู่กำหนดตำแหน่งออร์โท-พารา อิเล็กโตรไฟล์ส่วนใหญ่จะเข้าเกาะที่ตำแหน่งออร์โทของหมู่กำหนดตำแหน่งเมตา ดังตัวอย่างปฏิกิริยาคลอรีเนชันของสารประกอบต่อไปนี้



(5) ถ้าหมู่แทนที่ทั้งสองมีอำนาจใกล้เคียงกันและไม่เข้าหลักเกณฑ์ใด ๆ ข้างต้น มักจะให้ผลผลิตผสม ดังตัวอย่างต่อไปนี้



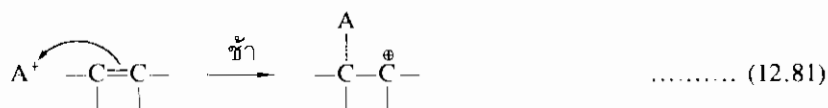
## 12.2 ปฏิกริยาการเพิ่ม

### 12.2.1 ปฏิกริยาการเพิ่มที่พันธะระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอน

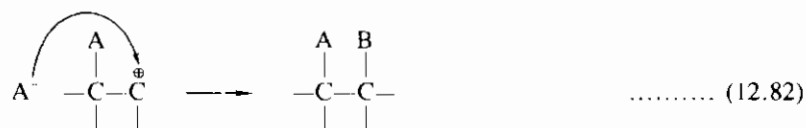
#### 12.2.1.1 กลไกปฏิกิริยา

**12.2.1.1.1 ปฏิกริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโตรไฟล์** กลไกปฏิกิริยาในขั้นแรกอนุมูลไฟฟ้าบวกจะเข้าเกาะที่พันธะคู่หรือพันธะสามซึ่งจะเปลี่ยนพันธะพายเป็นพันธะซิกมา A ไม่จำเป็นจะต้องเป็นอนุมูลไฟฟ้าบวกเสมอไป อาจเป็นโมเลกุลที่มีปลายข้างหนึ่งเป็นขั้วบวกซึ่งเมื่อเข้าเกาะกับแอลคีนหรือแอลไคน์แล้วจะปล่อยอนุมูลไฟฟ้าให้หลุดออกมา ในขั้นแรกจะให้อินเทอร์มีเดียตเป็นคาร์โบแคตไอออน ในขั้นที่สองรีเอเจนต์ที่มีอิเล็กตรอนคู่อิสระหรือรีเอเจนต์ที่เป็นอนุมูลไฟฟ้าลบจะเข้าเกาะกับคาร์บอนในคาร์โบแคตไอออนที่มีประจุบวก

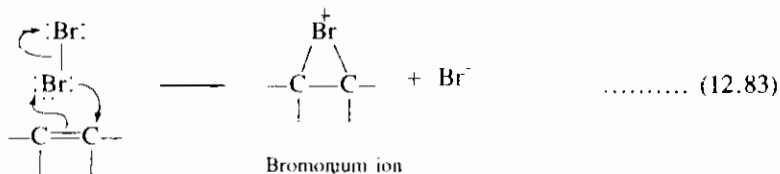
ขั้น 1 :



ขั้น 2 :



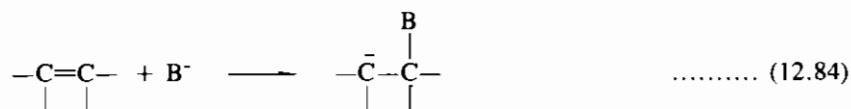
ได้ค้นพบว่าอินเทอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นในขั้นแรกไม่จำเป็นต้องเป็นคาร์โบแคตไอออนเปิดเสมอไป ในปฏิกิริยาโบรมีนชันจะเกิดคาร์โบแคตไอออนในขั้นแรกและจะกลายเป็นวงอย่างรวดเร็วเกิดเป็นโบรมเนียมไอออนชัน ดังสมการ 12.83



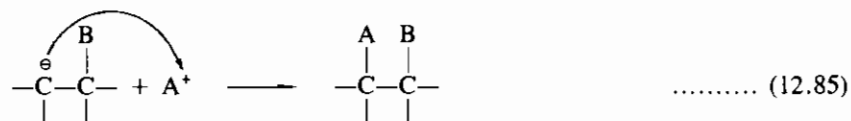
นอกจากโบรมีนแล้ว ยังได้ค้นพบว่าถ้าอิเล็กโตรไฟล์คือ  $I^+$  และ  $RS^+$  ก็จะให้คาร์โบแคตไอออนเป็นวงเช่นเดียวกัน

**12.2.1.1.2 ปฏิกริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์** ในขั้นแรกนิวคลีโอไฟล์ซึ่งนำอิเล็กตรอนมาคู่หนึ่งจะเข้าเกาะกับคาร์บอนข้างใดข้างหนึ่งของพันธะคู่หรือพันธะสามเพื่อสร้างพันธะใหม่ ทำให้พายอิเล็กตรอนไปรวมอยู่ที่คาร์บอนอีกข้างหนึ่งของพันธะคู่หรือพันธะสาม ในขั้นนี้จะให้อินเทอร์มีเดียตเป็นคาร์แบนไอออน ในขั้นที่สองคาร์แบนไอออนจะให้อนุมูลไฟฟ้าบวกมาเกาะ

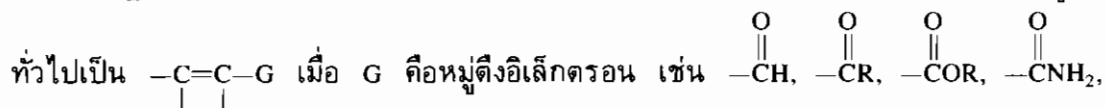
ขั้น 1 :



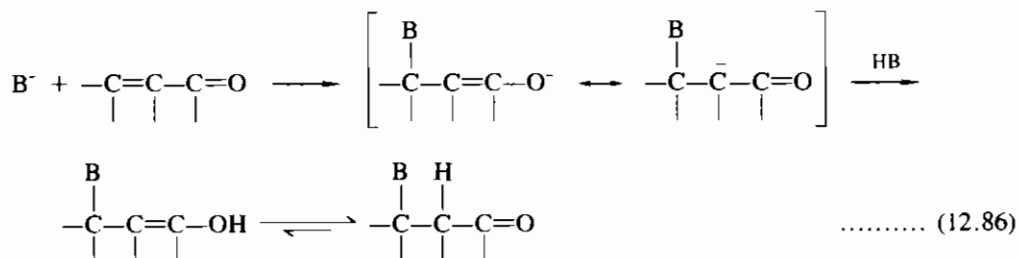
ขั้น 2 :



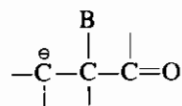
ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic addition) มักเกิดกับสารตั้งต้นที่มีสูตร



$\text{---CN}^+$ ,  $\text{---NO}_2$ ,  $\text{---SR}$ ,  $\text{---SOR}$  เป็นต้น ถ้ารีเอเจนต์ AB เป็นกรด HB B<sup>-</sup> จะเข้าเกาะกับคาร์บอนที่มีพันธะคู่ทางด้านที่ไกลจากหมู่ G ส่วนโปรตอนจะเข้าเกาะที่ออกซิเจนอะตอมซึ่งมีประจุลบหนาแน่นกว่าคาร์บอนอะตอม ทำให้ได้อินอลก่อน แล้วอินอลจะทอทอมเมอไรซ์กลายเป็นคีโตนในที่สุด (สมการ 12.86) ถึงแม้ผลลัพธ์ขั้นสุดท้ายของปฏิกิริยาในสมการ 12.86 จะเป็นการเพิ่มที่พันธะคู่ระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอน แต่กลไกปฏิกิริยาเป็นการเพิ่มแบบ 1,4 ให้กับ  $\text{C=C-C=O}$



ถ้า G คือ  $\text{---CN}$  หรือ  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---C---} \end{array}$  B<sup>-</sup> อาจจะเข้าเกาะกับคาร์บอนของ CN หรือของ C=O กลไกเช่นนี้เรียกว่าการเพิ่มแบบ 1,2 ในบางครั้งการเพิ่มแบบ 1,2 จะเป็นปฏิกิริยาการแทรกซ้อนของปฏิกิริยาการเพิ่มแบบ 1,4 อย่างไรก็ตาม B<sup>-</sup> จะไม่เกาะกับแอลฟาคาร์บอนอย่างเด็ดขาด เพราะคาร์แบนไอออนที่เกิดขึ้นจะไม่เสถียรภาพโดยเรโซแนนซ์เลย



ถ้า B เป็นไอออนที่มีสูตรทั่วไปคือ  $G-\bar{C}R_2$  เมื่อ G คือ  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{SR}$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{SOR}$  และ R อาจเป็นแอลคิล แอริล ไฮโดรเจน หรือ G ปฏิกริยาการเพิ่มของ G ให้กับสารตั้งต้นใดก็ตามเรียกว่า ปฏิกริยาการเพิ่มแบบไมเคิล

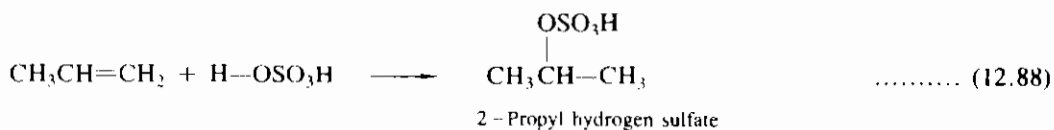
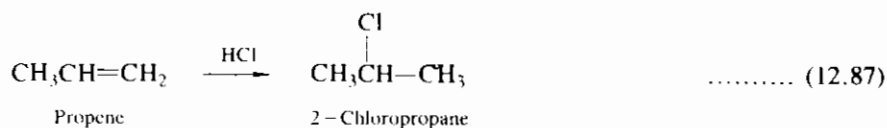
12.2.1.2 อิทธิพลของหมู่แทนที่ที่มีต่อความว่องไว หมู่ให้อิเล็กตรอนจะทำให้พันธะคู่มีความว่องไวต่อปฏิกริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโทรไฟล์มากขึ้น ส่วนหมู่ดึงอิเล็กตรอนจะลดความว่องไวลง ปฏิกริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโทรไฟล์ของแอลคีนต่อไปนี้จะมีความว่องไวลดลงตามลำดับดังนี้



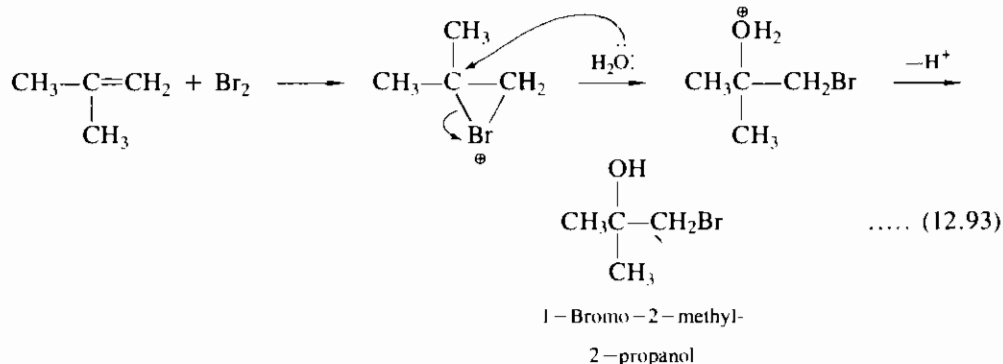
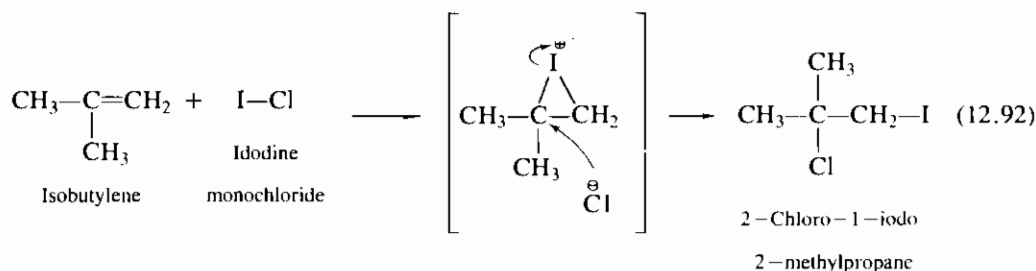
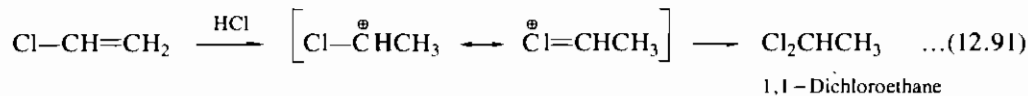
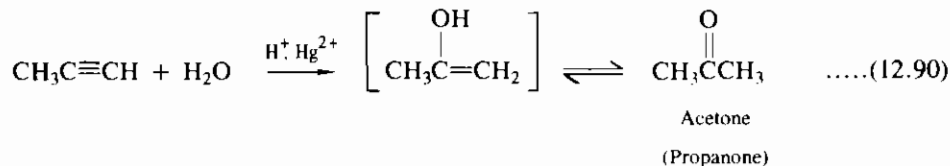
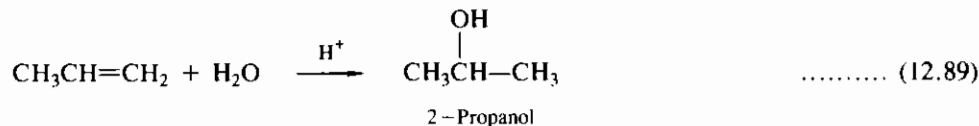
ปฏิกริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์จะเกิดได้ดีต้องมีหมู่ดึงอิเล็กตรอนจำนวนสามหรือสี่หมู่ เกาะกับคาร์บอนที่มีพันธะคู่ เช่น  $\text{CF}_2=\text{CF}_2$  และ  $(\text{NC})_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$

ถ้าสารตั้งต้นมีทั้งพันธะคู่และพันธะสาม ปฏิกริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโทรไฟล์จะเลือกเกิดที่พันธะคู่ ส่วนปฏิกริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์จะเลือกเกิดที่พันธะสาม เหตุผลก็คืออิเล็กตรอนในพันธะสามถูกดึงดูดเอาไว้เหนียวแน่นกว่าเนื่องจากระยะระหว่างคาร์บอนในพันธะสามสั้นกว่าของพันธะคู่ และอีกประการหนึ่งถ้าหากพันธะสามทำปฏิกริยากับอิเล็กโทรไฟล์แล้วจะกลายเป็นไวนิลแคตไอออนซึ่งเสถียรน้อยกว่าคาร์โบแคตไอออนทุติยภูมิ แต่ถ้าพันธะสามทำปฏิกริยากับนิวคลีโอไฟล์แล้วก็จะให้ไวนิลแอนไอออนซึ่งเสถียรมากกว่าคาร์เบนไอออนมาก

12.2.1.3 ตำแหน่งการเพิ่มที่พหุพันธะ เมื่อรีเอเจนต์อสมมาตรเข้าทำปฏิกริยาการเพิ่มกับสารตั้งต้นอสมมาตร จะมีปัญหาว่ารีเอเจนต์ส่วนใดจะเข้าเกาะกับคาร์บอนข้างใดของพันธะคู่หรือพันธะสาม ในปฏิกริยาการเพิ่มด้วยอิเล็กโทรไฟล์จะต้องใช้กฎมาร์คอฟนิกอฟซึ่งกล่าวว่ารีเอเจนต์ส่วนที่เป็นอนุมูลบวกจะเข้าเกาะกับคาร์บอนที่มีพันธะคู่หรือพันธะสามซึ่งมีไฮโดรเจนมากกว่า เพราะเมื่อพันธะคู่ให้อิเล็กโทรไฟล์เข้าเกาะแล้ว จะให้คาร์โบแคตไอออนที่เสถียรกว่าดังตัวอย่างต่อไปนี้

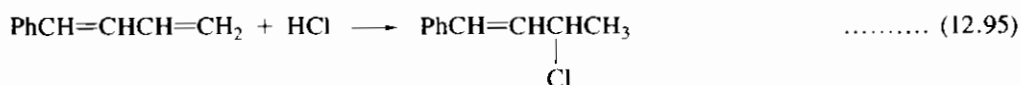
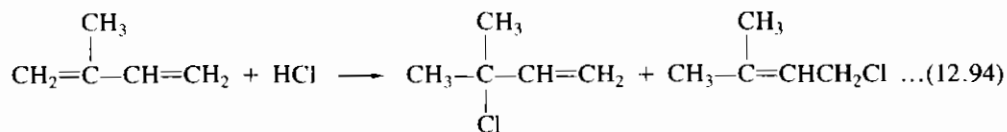






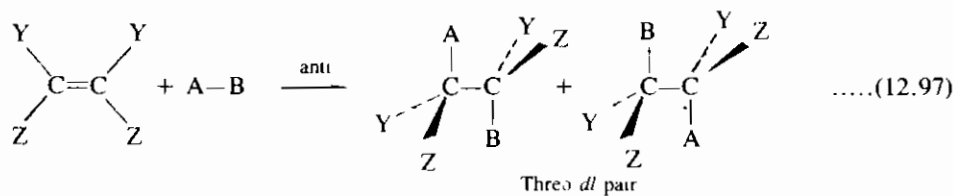
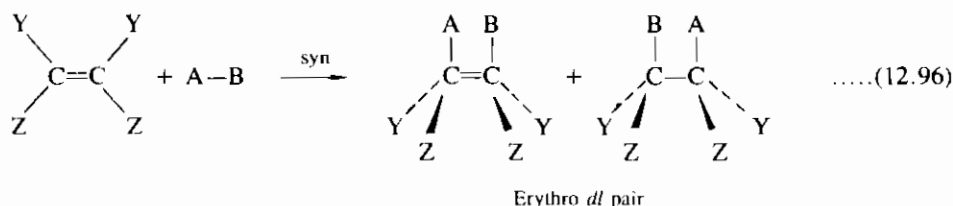
ในปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ ถ้าสารตั้งต้นอสมมาตรมีสูตรทั่วไปเป็น GCH=CHG' เมื่อ G, G' คือหมู่ดึงอิเล็กตรอนเรียงตามลำดับความสามารถในการก่อกัมมันต์จากแรงไปหาอ่อนดังต่อไปนี้  $-\text{NO}_2 > -\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CAr} > -\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR} > -\overset{\text{O}}{\parallel}\text{SOAr} > -\text{CN} > -\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR} > \text{SAr} > -\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNH}_2 > -\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NHR}$  หมู่ดึงอิเล็กตรอนที่ก่อกัมมันต์ได้แรงกว่าจะเป็นตัวควบคุมตำแหน่งการเกาะของนิวคลีโอไฟล์ ตัวอย่างเช่น  $\text{Ph}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}=\text{CHCN}$  หมู่  $\text{Ph}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$  จะเป็นตัวควบคุมนิวคลีโอไฟล์ให้เข้าเกาะที่คาร์บอนติดกับ  $-\text{CN}$

สารประกอบไดอีนที่มีคอนจูเกชัน นิวคลีโอไฟล์หรืออิเล็กโตรไฟล์จะเข้าเกาะกับคาร์บอนที่ปลายของระบบคอนจูเกชัน เพราะจะให้อินเทอร์มีเดียตที่เสถียรโดยเรโซแนนซ์ ถ้าเป็นไดอีนอสมมาตรก็จะต้องให้อิออนที่เสถียรกว่าเสมอเช่นเดียวกัน ดังตัวอย่างต่อไปนี้

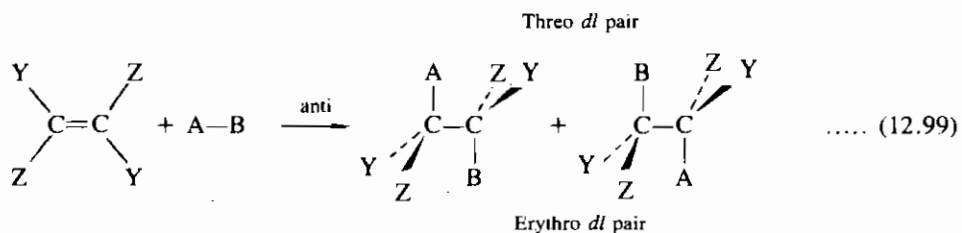
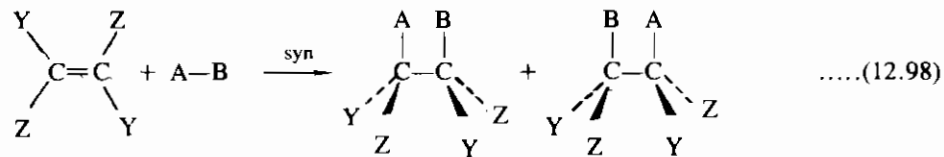


**12.2.1.4 สเตอริโอเคมี** คาร์บอนทั้งสองที่อยู่สองข้างของพันธะคู่และอะตอมอีกสี่อะตอมที่เกาะกับคาร์บอนทั้งสองนี้จะอยู่ระนาบเดียวกัน ถ้ารีเอเจนต์ A กับ B เข้าทำปฏิกิริยาการเพิ่มด้านเดียวกันของระนาบโมเลกุล ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบนี้เรียกว่า **ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบซิน (syn addition)** แต่ถ้ารีเอเจนต์ A กับ B แยกกันเข้าทำปฏิกิริยาการเพิ่มคนละฟากของระนาบโมเลกุล ปฏิกิริยานี้เรียกว่า **ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบแอนไท (anti addition)** นอกจากนี้แล้ว A กับ B อาจทำปฏิกิริยาการเพิ่มโดยไม่มีทิศทางที่แน่นอนก็ได้ เพื่อเป็นการตรวจสอบว่ารีเอเจนต์ AB จะเข้าเกาะกับคาร์บอนที่พหุพันธะในทิศทางแบบใด จึงต้องทำการทดลองโดยให้ AB เข้าทำปฏิกิริยาการเพิ่มกับสารตั้งต้นชนิดซิสและทรานส์ที่มีสูตรทั่วไปคือ  $\text{YZC}=\text{CYZ}$

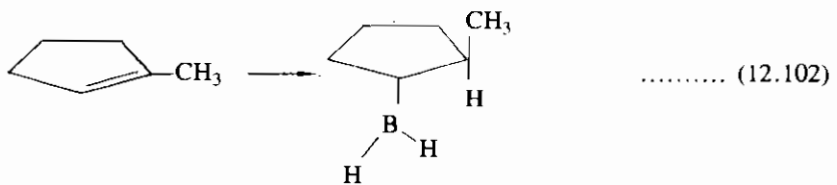
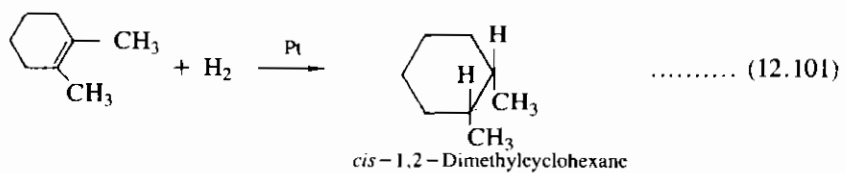
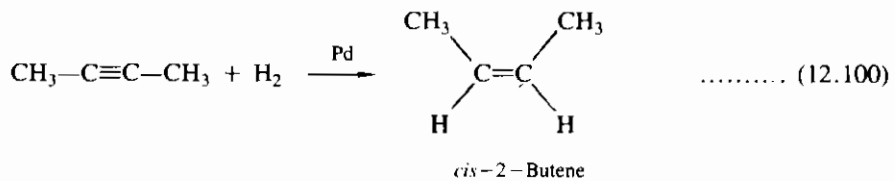
ถ้าทดสอบด้วยซิสแอลคีน ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบซินจะให้ผลผลิตเป็นคู่อิแนนท์ไอเมอร์แบบอริโทร (erythro *dl* pair) ดังสมการ 12.96 แต่ถ้าเป็นปฏิกิริยาการเพิ่มแบบแอนไท จะให้ผลผลิตเป็นคู่อิแนนท์ไอเมอร์แบบทรีโอ (threo *dl* pair) ดังสมการ 12.97



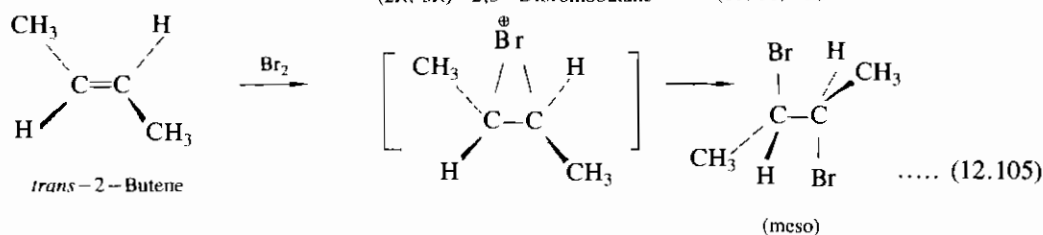
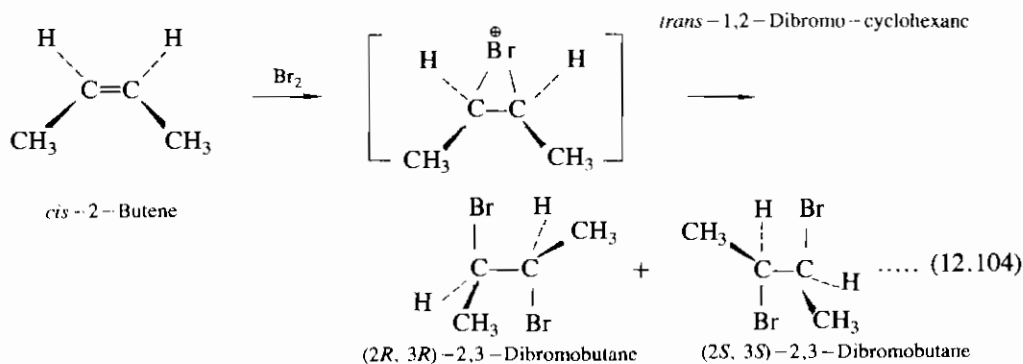
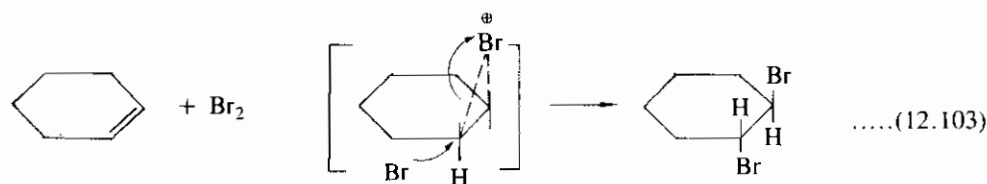
ถ้าทดสอบด้วยแทรนส์แอลคีน ปฏิิกิริยาการเพิ่มแบบซินจะให้ผลผลิตเป็นคู่อิแนนท์โอเมอร์แบบทรีโอ ดังสมการ 12.98 แต่ถ้าเป็นปฏิิกิริยาการเพิ่มแบบแอนไทจะให้ผลผลิตเป็นคู่อิแนนท์โอเมอร์แบบอีริโทร ดังสมการ 12.99



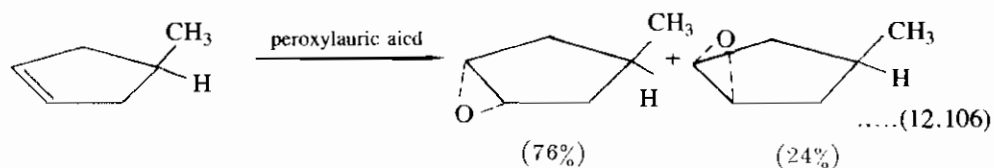
รีเอเจนต์ที่ทำปฏิิกิริยาการเพิ่มแบบซินคือ ไฮโดรเจนในปฏิิกิริยาการเติมไฮโดรเจน ดังสมการ 12.100 และ 12.101 และโบรอนไฮไดรด์ (boron-hydride) ดังสมการ 102



ส่วนโบรมีนจะทำปฏิกิริยาการเพิ่มแบบแอนไท ดังตัวอย่างต่อไปนี้



ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบซินในสารประกอบอสมมาตรที่เป็นวง รีเอเจนต์จะเข้าเกาะทางด้านที่มีความเกะกะน้อยกว่าเสมอ ดังเช่นปฏิกิริยาออกซิเดชันของ 4-methylcyclopentane



**12.2.2 ปฏิกิริยาการเพิ่มที่พหุพันธะระหว่างคาร์บอนกับเฮเทอโรอะตอม** ปฏิกิริยาที่จะกล่าวถึงในหัวข้อนี้คือ ปฏิกิริยาการเพิ่มที่พหุพันธะระหว่างคาร์บอนกับออกซิเจน และระหว่างคาร์บอนกับไนโตรเจน การศึกษากลไกปฏิกิริยาการเพิ่มที่พหุพันธะระหว่างคาร์บอนกับเฮเทอโรอะตอมง่ายกว่าของพหุพันธะระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอน เพราะพันธะระหว่างคาร์บอนกับเฮเทอโรอะตอม เช่น C=O, C=N และ C≡N มีสภาพขั้วที่ชัดเจน กล่าวคือคาร์บอนมีประจุบวกเสมอ นิวคลีโอไฟล์จึงเข้าเกาะกับคาร์บอน และอิเล็กโทรไฟล์จะเข้าเกาะกับเฮเทอโรอะตอม

12.2.2.1 ปฏิกริยาการเพิ่มที่หมู่คาร์บอนิลของแอลดีไฮด์และคีโตน แอลดีไฮด์และคีโตน มีโมเมนต์ขั้วคู่ (dipole moment) อันเนื่องมาจากคาร์บอนิลออกซิเจนมีสภาพไฟฟ้าลบสูงกว่าคาร์บอน จึงทำให้อิเล็กตรอนในพันธะซิกมาถูกดึงไปหาคาร์บอนิลออกซิเจน นอกจากนี้คาร์บอนิลออกซิเจนมีประจุลบอันเนื่องมาจากสภาพมีขั้วได้ (polarizability) ของพันธะพายอีกด้วย



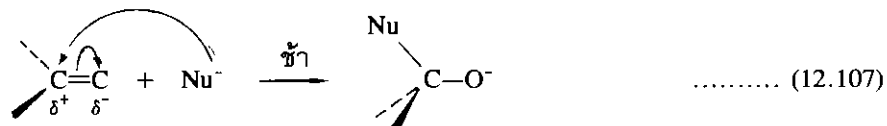
จากโครงสร้างข้างต้นที่แสดงประจุไฟฟ้าของหมู่คาร์บอนิล แอลดีไฮด์ และคีโตน จึงทำปฏิกริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์

ทางด้านสเตอริโอเคมี เนื่องจากออร์บิทัลของคาร์บอนิลคาร์บอนเป็น  $sp^2$ -ไฮบริไดส์ อะตอมทั้งสามที่เกาะกับคาร์บอนิลคาร์บอนจึงอยู่ระนาบเดียวกัน (coplanar) นิวคลีโอไฟล์จึงเข้าเกาะกับคาร์บอนิลคาร์บอนได้ทั้งด้านบนและด้านล่างของระนาบ และเนื่องจากเมื่อกลายเป็นผลผลิตแล้ว คาร์บอนิลคาร์บอนจะกลายเป็นไครัลคาร์บอน จึงทำให้ได้ผลผลิตเป็นสารผสมเรซีมิก

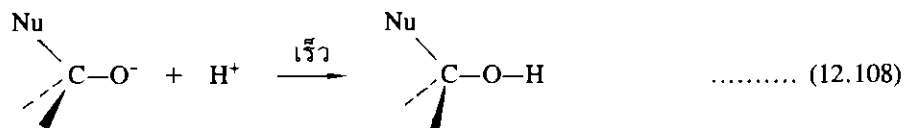
12.2.2.1.1 กลไกปฏิกริยา ปฏิกริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ที่หมู่คาร์บอนิลของแอลดีไฮด์และคีโตน มีกลไกสองแบบ คือ

(1) ปฏิกริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์โดยใช้เบสเป็นตัวเร่ง (base-catalysed nucleophilic addition) ถ้าใช้เบสเป็นตัวเร่งเบสจะเปลี่ยนนิวคลีโอไฟล์ที่อ่อน (NuH) ให้เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรง ( $\text{Nu}^-$ ) มีกลไกดังนี้

ขั้น 1 :



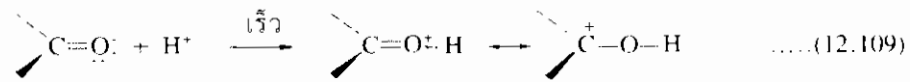
ขั้น 2 :



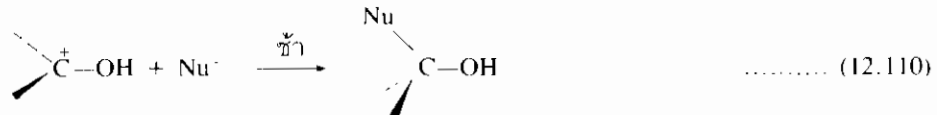
กลไกปฏิกริยาแบบนี้ นิวคลีโอไฟล์จะใช้อิเล็กตรอนคู่หนึ่งสร้างพันธะกับคาร์บอนิลคาร์บอน ทำให้พายอิเล็กตรอนไปรวมกันอยู่ที่คาร์บอนิลออกซิเจน และทำให้ออร์บิทัลของคาร์บอนิลคาร์บอนเปลี่ยนจาก  $sp^2$  เป็น  $sp^3$  ในขั้นที่สองอิเล็กโตรไฟล์ (มักจะเป็นโปรตอน) จะเข้าเกาะกับคาร์บอนิลออกซิเจน

(2) ปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์โดยใช้กรดเป็นตัวเร่ง (acid-catalysed nucleophilic addition) ปฏิกิริยาการเพิ่มแบบนี้จะใช้รีเอเจนต์ซึ่งเป็นกรดแก่แต่เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่อ่อน ซึ่งมีกลไกดังนี้

ขั้น 1 :



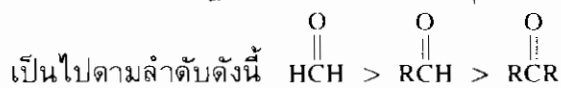
ขั้น 2 :



ในขั้นแรกโปรตอนจากกรดจะเข้าเกาะกับคาร์บอนิลออกซิเจน หมู่คาร์บอนิลที่มีโปรตอนเกาะอยู่มีโครงสร้างเรโซแนนซ์ได้สองแบบ โครงสร้างเรโซแนนซ์แบบที่มีประจุบวกที่คาร์บอนจะช่วยดึงดูดนิวคลีโอไฟล์ให้เข้าไปเกาะได้อย่างว่องไวในขั้นที่สอง

จงสังเกตว่า ไม่ว่าจะเป็นกลไกปฏิกิริยาแบบใด ขั้นตอนที่นิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับคาร์บอนิลคาร์บอนจะเป็นขั้นตอนที่ช้าเสมอ

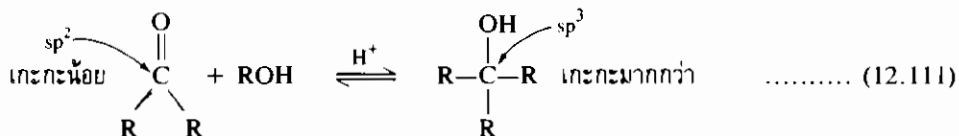
**12.2.2.1.2 อิทธิพลของหมู่แทนที่ในสารตั้งต้น** ความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มของ แอลดีไฮด์และคีโตนส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับปริมาณของประจุบวกที่คาร์บอนิลคาร์บอน ถ้าคาร์บอนิลคาร์บอนมีประจุบวกมากจะทำให้คาร์บอนนั้นมีความว่องไวมาก ถ้าประจุบวกที่คาร์บอนิลคาร์บอนกระจายออกไปยังอะตอมอื่น ๆ ในโมเลกุลจะทำให้สารประกอบนั้นเสถียรขึ้น แต่จะทำให้สารประกอบนั้นว่องไวต่อปฏิกิริยาน้อยลง ดังนั้นถ้าอะตอมหรือหมู่อะตอมข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างของหมู่คาร์บอนิลเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะช้าลง และถ้าอะตอมหรือหมู่อะตอมข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างของหมู่คาร์บอนิลเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะเร็วขึ้น ด้วยเหตุนี้คีโตนที่มีหมู่แอลคิลสองหมู่จะเสถียรกว่าแอลดีไฮด์ ซึ่งมีหมู่แอลคิลหนึ่งหมู่ประมาณ 7 กิโลแคลอรี/โมล ฟอร์แมลดีไฮด์ซึ่งไม่มีหมู่แอลคิลจะมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มมากที่สุด ความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์



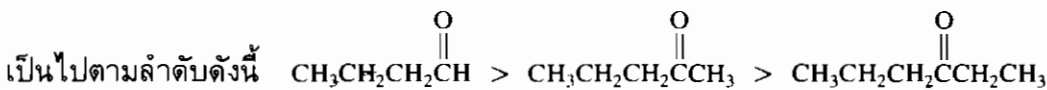
อนึ่ง หมู่แฮริลจะลดความว่องไวของหมู่คาร์บอนิลได้มากกว่าหมู่แอลคิลเพราะเกิดเรโซแนนซ์ได้ จึงทำให้สารประกอบคาร์บอนิลเสถียร



**12.2.2.1.3 อิทธิพลของโครงสร้างของสารตั้งต้น** ความเคอะกะของหมู่อะตอมมีอิทธิพลต่อความว่องไวของแอลดีไฮด์และคีโตนด้วย เนื่องจากปฏิกิริยาการเพิ่มที่หมู่คาร์บอนิลจะเปลี่ยนออร์บิทัลของคาร์บอนิลคาร์บอนจาก  $sp^2$  ซึ่งเคอะกะน้อย เป็น  $sp^3$  ซึ่งเคอะกะมากกว่า ดังสมการ 12.111



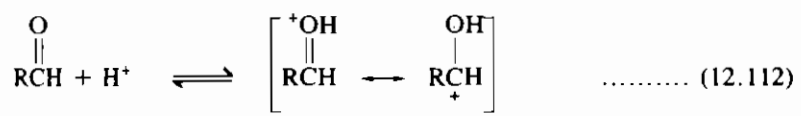
ดังนั้นหมู่อะตอมที่เคอะกะบริเวณหมู่คาร์บอนิลจะทำให้ผลผลิต (และสภาวะแทรนซิชัน) มีความเคอะกะมากขึ้น มีผลให้ผลผลิตมีพลังงานสูงขึ้นอันเนื่องมาจากการผลักกันระหว่างหมู่อะตอมที่เคอะกะ (steric repulsion) ด้วยเหตุนี้คีโตนที่เคอะกะมากจึงว่องไวน้อยกว่าคีโตนที่เคอะกะน้อยหรือแอลดีไฮด์ ความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ของแอลดีไฮด์และคีโตน



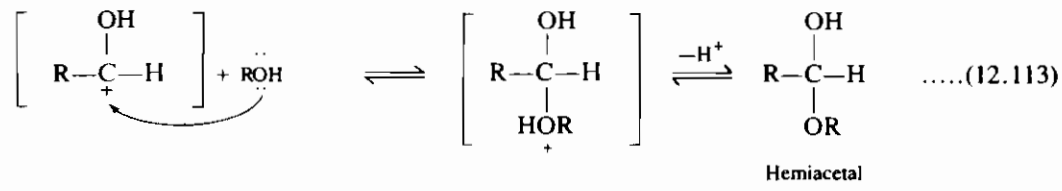
**12.2.2.1.4 ปฏิกิริยาการเพิ่มของแอลดีไฮด์และคีโตน**

(1) ปฏิกิริยากับแอลกอฮอล์ แอลดีไฮด์ทำปฏิกิริยากับแอลกอฮอล์หนึ่งโมเลกุลจะให้ผลผลิตที่เรียกว่า เฮมิแอซิแทล (hemiacetal) แต่ถ้าใช้แอลกอฮอล์สองโมเลกุล (และหลังจากจัดโมเลกุลของน้ำออกมาแล้ว) จะให้ผลผลิตที่เรียกว่า แอซิแทล (acetal) ในทำนองเดียวกันถ้าให้คีโตนทำปฏิกิริยากับแอลกอฮอล์หนึ่งโมเลกุลจะให้ผลผลิตที่เรียกว่า เฮมิกีแทล (hemiketal) ถ้าคีโตนให้แอลกอฮอล์สองโมเลกุลจะให้ผลผลิตที่เรียกว่า คีแทล (ketal) ปฏิกิริยาเหล่านี้ใช้กรดจำนวนเล็กน้อยเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ดังกลไกปฏิกิริยาต่อไปนี้

การเคอะของโปรตอน :

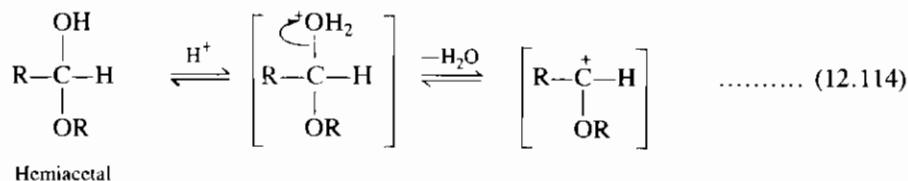


การเคอะของแอลกอฮอล์ :

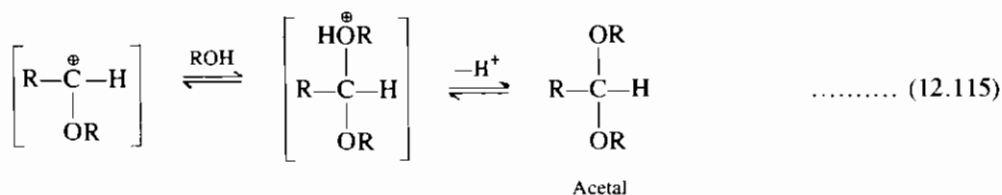


การเกิดแอซิทัลจากเฮมิแอซิทัลมีกลไกปฏิกิริยาดังสมการ 12.114 และ 12.115 โดยที่โปรตอนจะเข้าเกาะกับออกซิเจนของหมู่  $-OH$  ก่อน แล้วจึงเกิดการขจัดน้ำ ต่อจากนั้นแอลกอฮอล์จึงเข้าเกาะและโปรตอนของแอลกอฮอล์จะหลุดออกในเวลาต่อมา ทำให้ได้แอซิทัลเป็นผลผลิต

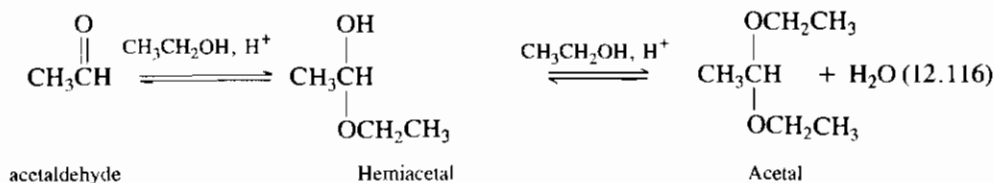
การเกาะของโปรตอนและการหลุดของน้ำ :



การเกาะของแอลกอฮอล์ :



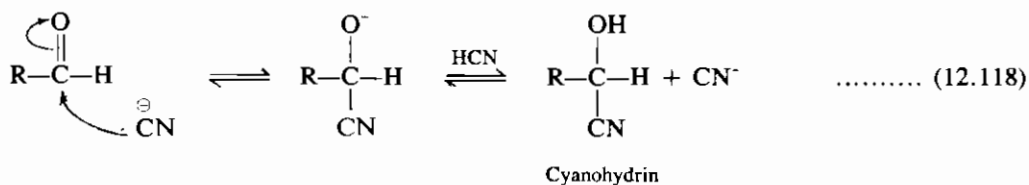
ตัวอย่างเช่น



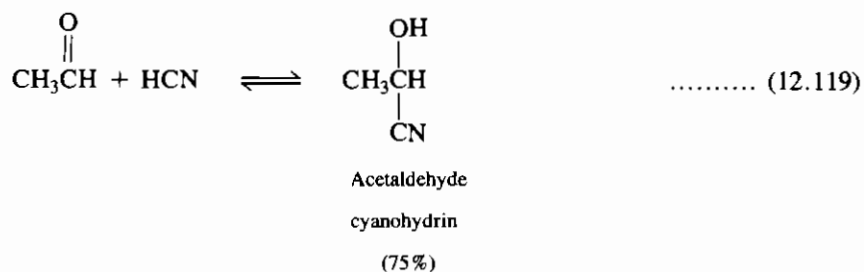
(2) ปฏิกิริยากับไฮโดรเจนไซอะไนด์ ไฮโดรเจนไซอะไนด์ (hydrogen cyanide) มีจุดเดือด  $26^\circ$  จึงเป็นแก๊สที่ได้อ่อนหรือเป็นของเหลวที่มีจุดเดือดต่ำก็ได้ ในห้องปฏิบัติการจะใช้ HCN ในสถานะแก๊ส แต่ถ้าใช้เครื่องมือพิเศษจะได้ HCN เป็นของเหลว HCN มักเตรียมจากปฏิกิริยาระหว่าง KCN หรือ NaCN กับกรดแก่ และใช้เป็นรีเอเจนต์ในปฏิกิริยาต่อไปได้เลย

ไฮโดรเจนไซอะไนด์เข้าทำปฏิกิริยาการเพิ่มที่หมู่คาร์บอนิลของแอลดีไฮด์หรือคีโตนได้เช่นเดียวกับแอลกอฮอล์ ผลผลิตที่ได้เรียกว่าไซอะโนไฮไดริน (cyanohydrin) เนื่องจากไฮโดรเจนไซอะไนด์เป็นกรดอ่อนจึงไม่สามารถทำปฏิกิริยาการเพิ่มที่หมู่คาร์บอนิลได้โดยตรง จำเป็นต้องปรับสภาพสารละลายให้เป็นด่างเล็กน้อย จะทำให้ความเข้มข้นของไซอะไนด์ไอออนเพิ่มขึ้น ไซอะไนด์ไอออนจะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับหมู่คาร์บอนิล ดังกลไกปฏิกิริยาสมการ 12.117 และ 12.118



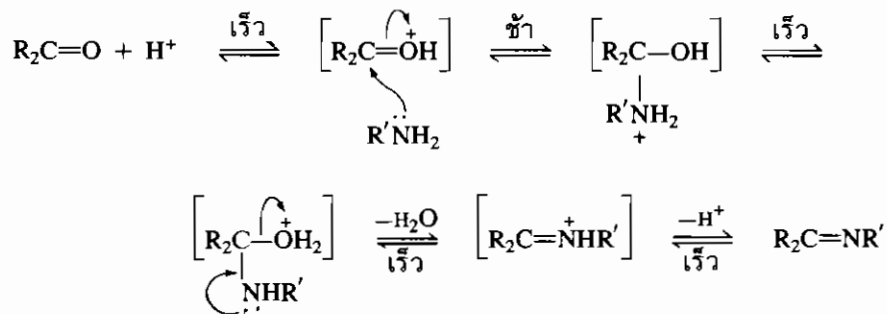


ตัวอย่างเช่น



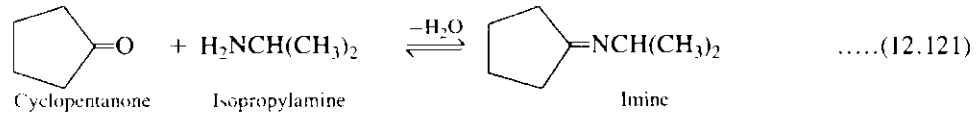
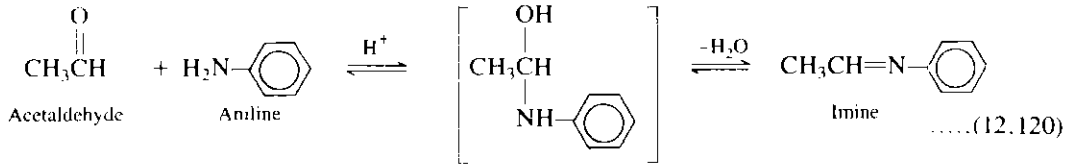
(3) **ปฏิกิริยากับอิมโมเนียหรืออะมีน** อิมโมเนียทำหน้าที่นิวคลีโอไฟล์ได้ จึงเข้าเกาะกับคาร์บอนิลคาร์บอนของแอลดีไฮด์หรือของคีโตน ปฏิกิริยานี้ใช้กรดเป็นตัวเร่ง ผลผลิตของปฏิกิริยานี้เรียกว่า อิมิน (imine) ซึ่งมีหมู่  $\text{—C=N—}$  เป็นหมู่ฟังก์ชันนัล อิมินที่ได้จากปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยอิมโมเนียเป็นอิมินที่ไม่มีหมู่แทนที่ที่ไนโตรเจนจึงไม่เสถียร เมื่อดั่งกิ่งไว้จะเกิดพอลิเมอร์ แต่ถ้าใช้อะมีนปฐมภูมิแทนอิมโมเนีย จะได้อิมินที่มีหมู่แทนที่ที่ไนโตรเจนซึ่งมีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า Schiff base ที่เสถียร ถ้าใช้เอโรแมติกแอลดีไฮด์เช่น เบนแซลดีไฮด์หรือแอริลอะมีน (เช่น แอนิลีน) จะได้อิมินที่เสถียรที่สุด

กลไกปฏิกิริยาเริ่มต้นด้วยการเข้าเกาะของโปรตอนทีคาร์บอนิลออกซิเจน ตามด้วยการเกาะของอะมีนซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์ ต่อจากนั้นโปรตอนจากอะมีนจะหลุดออกแล้วไปเกาะที่ออกซิเจนแทน ในที่สุดน้ำและโปรตอนจะหลุดออกมาตามลำดับ ดังแผนปฏิกิริยา 12.4

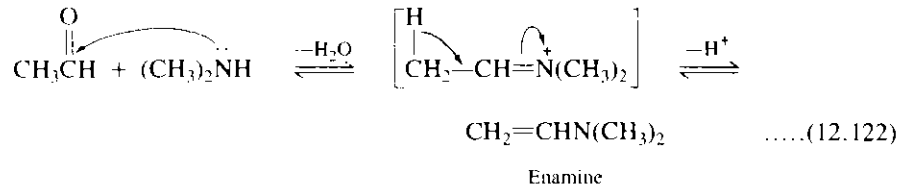


แผนปฏิกิริยา 12.4 กลไกปฏิกิริยาการเพิ่มของแอลดีไฮด์หรือคีโตนด้วยอะมีนโดยมีกรดเป็นตัวเร่ง

ตัวอย่างเช่น

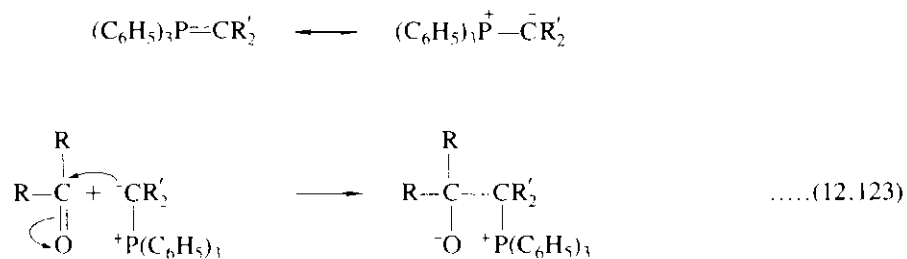


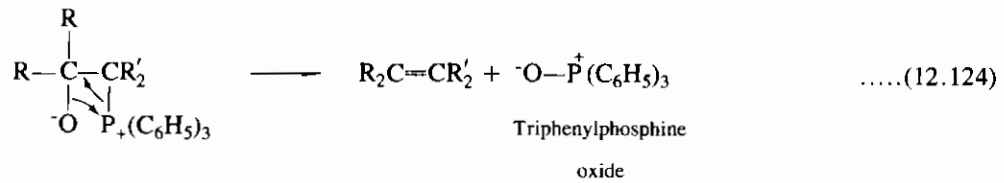
เมื่อให้แอลดีไฮด์หรือคีโตนทำปฏิกิริยากับอะมีนทุติยภูมิ จะได้ อิมิเนียมไอออน (iminium ion) ซึ่งเมื่อโปรตอนที่เบตาคาร์บอนหนีจากไนโตรเจนหลุดออกไป ทำให้เกิดพันธะคู่ระหว่างแอลฟาคาร์บอนกับเบตาคาร์บอน ผลผลิตที่ได้เรียกว่า เอนะมีน (enamine) ดังตัวอย่างในสมการ 12.122



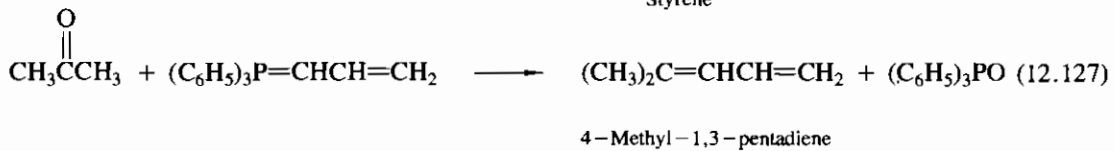
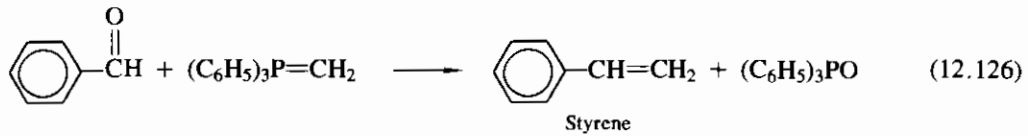
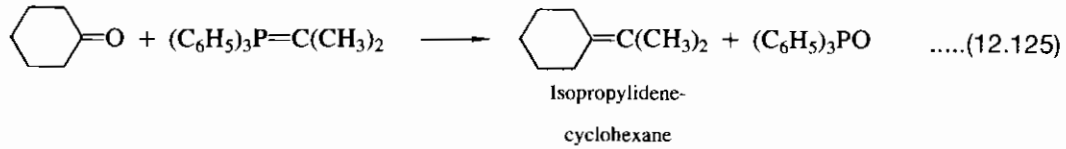
(4) ปฏิกิริยาวิตทิก ในปี ค.ศ. 1954 George Wittig สามารถเตรียมแอลดีนได้จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลกับฟอสโฟเนียมอิลลิได (phosphonium ylid) ปฏิกิริยานี้มีชื่อเรียกว่า ปฏิกิริยาวิตทิก (Wittig reaction)

กลไกปฏิกิริยาวิตทิกยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด กลไกที่ยอมรับกันในขณะนี้คือ คาร์บอนในอิลลิได ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับคาร์บอนิลคาร์บอน ทำให้ได้ บีตะอีน (betaine) ต่อไปบีตะอีนจะขจัด triphenylphosphine oxide ออกไป ทำให้เกิดเป็นผลผลิตเป็นแอลดีน ดังกลไกปฏิกิริยาต่อไปนี้

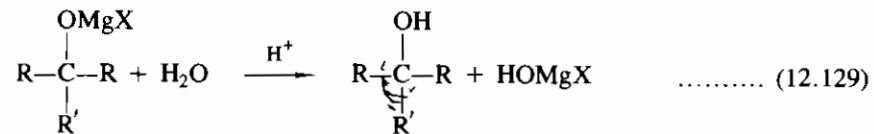
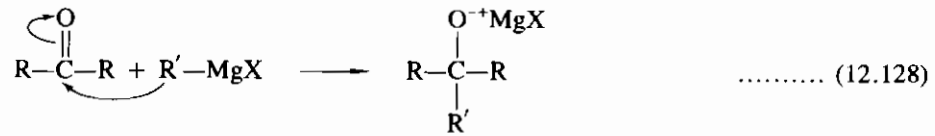




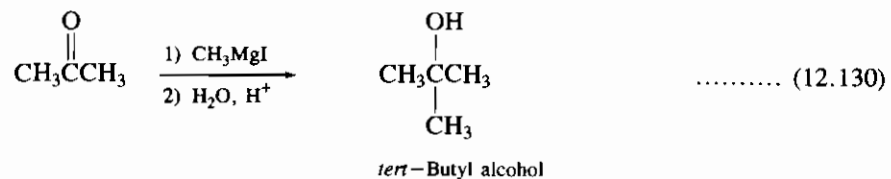
ตัวอย่างเช่น



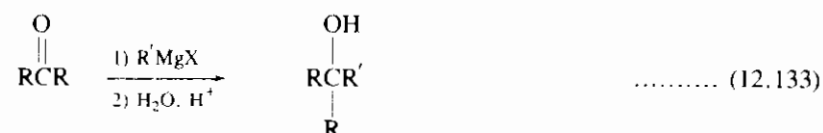
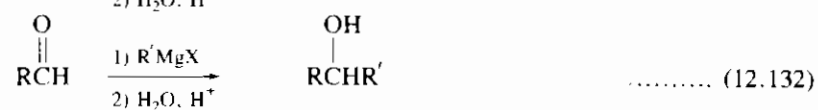
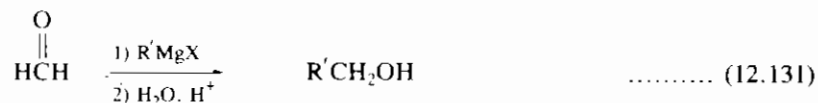
(5) ปฏิกริยากับกรีนยาร์ตรีเอเจนต์ ปฏิกริยาของสารประกอบคาร์บอนิลกับกรีนยาร์ตรีเอเจนต์ เป็นวิธีเตรียมแอลกอฮอล์ ที่ดีที่สุดวิธีหนึ่ง กลไกปฏิกริยาเริ่มต้นด้วยคาร์บอนของกรีนยาร์ตรีเอเจนต์ซึ่งมีประจุลบจะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะที่คาร์บอนิลคาร์บอนซึ่งมีประจุบวก ผลผลิตที่ได้จากขั้นนี้คือเกลือแมกนีเซียมของแอลกอฮอล์ เกลือที่ได้นี้เมื่อทำให้แยกสลายด้วยน้ำที่มีฤทธิ์เป็นกรดจะให้แอลกอฮอล์และเกลืออนินทรีย์ของแมกนีเซียม ดังกลไกปฏิกริยาต่อไปนี้



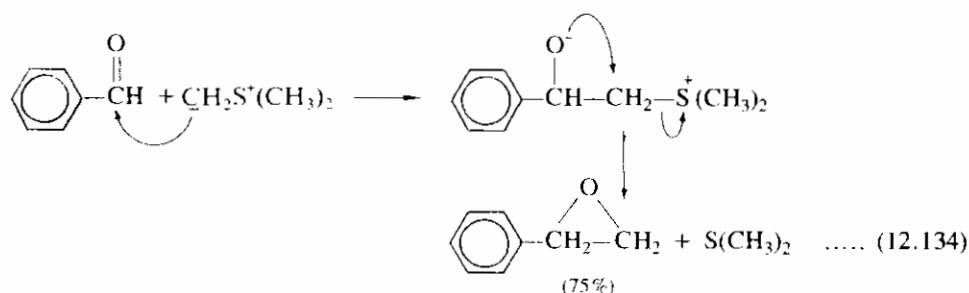
ปฏิกริยาทั้งสองขั้นตอนนี้มักเขียนรวมอยู่ในสมการเดียวกัน ดังตัวอย่างต่อไปนี้



จงสังเกตว่า ถ้าให้ฟอร์มัลดีไฮด์ทำปฏิกิริยากับกรีนยาร์ตรีเอเจนต์จะให้ผลผลิตเป็นแอลกอฮอล์ปฐมภูมิ แอลดีไฮด์กับกรีนยาร์ตรีเอเจนต์จะให้แอลกอฮอล์ทุติยภูมิ และคีโตนกับกรีนยาร์ตรีเอเจนต์จะให้แอลกอฮอล์ตติยภูมิ ดังตัวอย่างต่อไปนี้

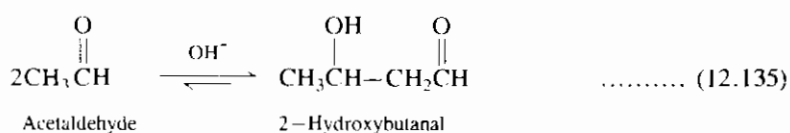


(6) ปฏิกิริยากับซัลเฟอร์อัลลิต ซัลเฟอร์อัลลิตทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับคาร์บอนิลคาร์บอนของแอลดีไฮด์หรือคีโตนให้ปีทะอินก่อน แล้วจึงสลายตัวต่อไปให้อิพอกไซด์ ดังสมการ 12.134



(ดูรายละเอียดของซัลเฟอร์อัลลิตในบทที่ 3)

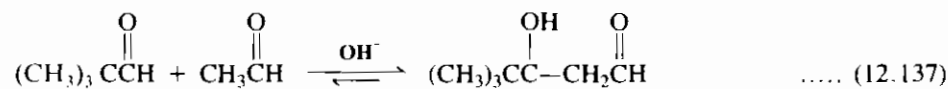
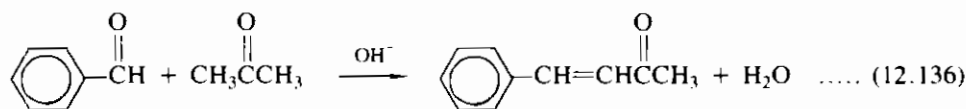
(7) ปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอล แอลดีไฮด์ที่มีแอลฟาไฮโดรเจนในสารละลายที่เป็นเบสจะให้อินอลดีไฮด์ อินอลดีไฮด์จะเข้าไปเกาะกับคาร์บอนิลคาร์บอนของแอลดีไฮด์อีกโมเลกุลหนึ่งในสารละลายเดียวกัน ปฏิกิริยานี้จึงเป็นการเพิ่มแอลดีไฮด์โมเลกุลหนึ่งไปยังแอลดีไฮด์ที่เหมือนกันอีกโมเลกุลหนึ่ง ซึ่งเรียกว่าปฏิกิริยาการควบแน่นกันเองแบบแอลดอล (self aldol condensation) ให้ผลผลิตที่เรียกว่า แอลดอล (aldol) ดังสมการ 12.135



คีโตนเกิดปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลได้เช่นเดียวกับแอลดีไฮด์ แต่เกิดปฏิกิริยาได้ช้ากว่าและผลได้ต่ำ จึงไม่มีประโยชน์ต่อการสังเคราะห์

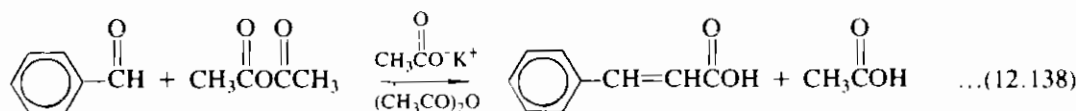
แอลดอลที่เป็น  $\alpha$ -hydroxy carbonyl compound จะเกิดปฏิกิริยาการขจัดน้ำได้ง่าย เพราะพันธะคู่ที่เกิดขึ้นสามารถคอนจูเกตกับพันธะคู่ในหมู่คาร์บอนิลได้ ดังนั้นปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลจึงมักให้ผลผลิตเป็น  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl compound

แอลดีไฮด์ที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนจะไม่เกิดปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอล แต่ถ้าให้แอลดีไฮด์ที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนผสมกับแอลดีไฮด์ที่มีแอลฟาไฮโดรเจนก็จะเกิดปฏิกิริยาการควบแน่นระหว่างแอลดีไฮด์ทั้งสองชนิดได้ ปฏิกิริยานี้เรียกว่า ปฏิกิริยาการควบแน่นข้ามแบบแอลดอล (crossed aldol condensation) ดังสมการ 12.136



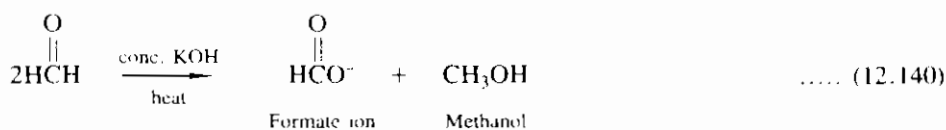
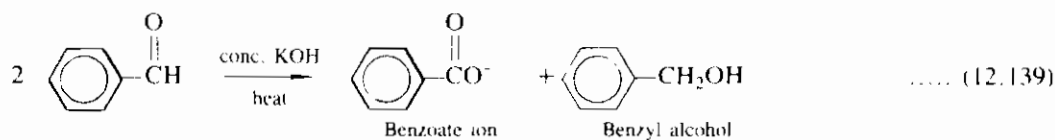
(ดูรายละเอียดปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลในบทที่ 9)

(8) **ปฏิกิริยาแบบเพอร์คิน** ปฏิกิริยาที่คล้ายกับปฏิกิริยาการควบแน่นแบบแอลดอลคือปฏิกิริยาแบบเพอร์คิน ปฏิกิริยาแบบเพอร์คินเป็นปฏิกิริยาระหว่างแอโรแมติกแอลดีไฮด์ ( $\text{ArCHO}$ ) กับกรดคาร์บอกซิลิกแอนไฮไดรด์ ( $(\text{RCH}_2\text{CO})_2\text{O}$ ) ให้ผลผลิตเป็น  $\alpha, \beta$ -unsaturated acid ( $\text{ArCH}=\text{CRCOOH}$ ) ตัวเร่งปฏิกิริยาที่ใช้กันคือเกลือโพแทสเซียมของกรดคาร์บอกซิลิก ( $\text{RCH}_2\text{COOK}$ ) หรือเกลือโซเดียมของกรดคาร์บอกซิลิก ( $\text{RCH}_2\text{COONa}$ ) ดังตัวอย่างต่อไปนี้



(ดูรายละเอียดของปฏิกิริยาแบบเพอร์คินในบทที่ 9 และ 10)

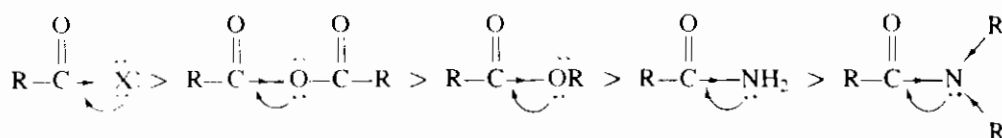
(9) **ปฏิกิริยาแบบคันทรีซาโร** แอลดีไฮด์ที่ไม่มีแอลฟาไฮโดรเจนเมื่อต้มกับสารละลายไฮดรอกไซด์ที่เข้มข้นจะเกิดปฏิกิริยาดิสพรอพอร์ชันเนชัน (disproportionation) กล่าวคือ แอลดีไฮด์จำนวนครึ่งหนึ่งจะถูกออกซิไดส์เป็นกรดคาร์บอกซิลิก และแอลดีไฮด์อีกครึ่งหนึ่งจะถูกรีดิวส์เป็นแอลกอฮอล์ ปฏิกิริยานี้เรียกว่า ปฏิกิริยาแบบคันทรีซาโร (Cannizzaro reaction) ดังตัวอย่างต่อไปนี้



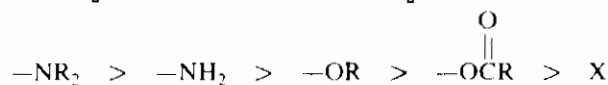
### 12.2.2.2 ปฏิกิริยาการเพิ่มที่หมู่คาร์บอนิลของอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก อนุพันธ์

ของกรดคาร์บอกซิลิกมีหมู่เอซิล (acyl group,  $\text{RC}(=\text{O})-$ ) เกาะกับหมู่หลุด แต่แอลดีไฮด์และคีโตน ไม่มีหมู่หลุด จึงทำปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์เท่านั้น ส่วนอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก จะทำปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ตามด้วยปฏิกิริยาการขจัด

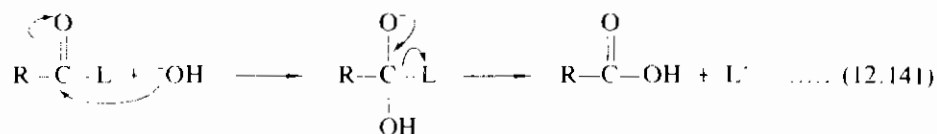
ความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ของอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก เป็นไปตามลำดับ ดังนี้



อนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิกมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาการเพิ่มแตกต่างกัน เพราะ แอลโลเจน ออกซิเจน และไนโตรเจนอะตอมต่างก็สามารถดึงคู่อิเล็กตรอนออกจากคาร์บอนิลคาร์บอนได้ และต่างก็มีอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะซึ่งสามารถเคลื่อนที่เข้าไปในหมู่คาร์บอนิลได้ การเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะเข้าไปในหมู่คาร์บอนิลทำให้ประจุบวกที่คาร์บอนิลคาร์บอนลดลง ซึ่งมีผลทำให้นิวคลีโอไฟล์เข้าเกาะกับคาร์บอนิลคาร์บอนได้ช้าลง การเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนคู่ไม่สร้างพันธะเข้าไปในหมู่คาร์บอนิลเป็นไปตามลำดับความสามารถ ดังนี้



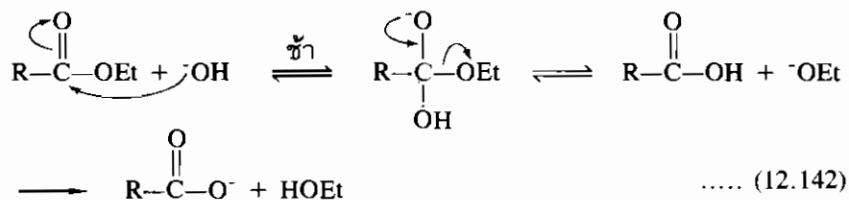
ตัวอย่างปฏิกิริยาของอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิกซึ่งประกอบด้วยปฏิกิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ตามด้วยปฏิกิริยาการขจัดก็คือ ปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ ซึ่งมีกลไกปฏิกิริยาโดยทั่วไป ดังนี้



เนื่องจากคาร์บอนิลคาร์บอนในสารตั้งต้นซึ่งเป็น  $sp^2$ -ไฮบริไดส์ เปลี่ยนเป็นอินเทอร์-มีเดียตซึ่งเป็น  $sp^3$ -ไฮบริไดส์ ถ้าหมู่แอลคิลมีขนาดใหญ่เกินไปจะเป็นอุปสรรคต่อปฏิกิริยาการเพิ่มเป็นอย่างมาก ตัวอย่างเช่น  $R_3C-C(=O)OEt$  เกิดปฏิกิริยาการเพิ่มได้ยากมาก

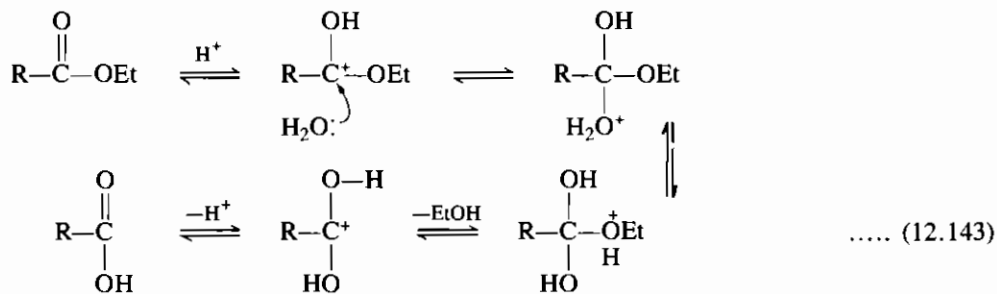
**12.2.2.2.1 กลไกปฏิกิริยา** กลไกปฏิกิริยาการเพิ่มของอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก มีสองแบบตามชนิดของปฏิกิริยา คือ ปฏิกิริยาที่เร่งด้วยเบส และปฏิกิริยาที่เร่งด้วยกรด

(1) **ปฏิกิริยาที่เร่งด้วยเบส** กลไกปฏิกิริยาโดยใช้เอสเทอร์เป็นตัวอย่างเป็นไปตามลำดับดังนี้



ขั้นตอนที่ช้าที่สุดคือขั้นตอนที่  $\text{OH}^-$  เข้าเกาะกับเอสเทอร์ ปฏิกิริยารวมเป็นปฏิกิริยาไม่ผันกลับ เนื่องจาก  $\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{O}^-$  ไม่ยอมให้  $\text{EtOH}$  หรือ  $\text{OEt}^-$  เข้าเกาะ

(2) **ปฏิกิริยาที่เร่งด้วยกรด** กลไกปฏิกิริยาโดยใช้เอสเทอร์เป็นตัวอย่าง เป็นไปตามลำดับดังนี้

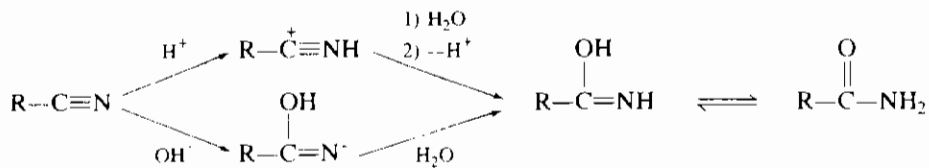


ปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของเอสเทอร์เริ่มต้นด้วยการเกาะของโปรตอนที่คาร์บอนิลออกซิเจน ตามด้วยการเกาะของ  $\text{H}_2\text{O}$  ซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์ และในที่สุดก็มีการแตกพันธะระหว่างหมู่เอซิลและออกซิเจนอะตอม ปฏิกิริยารวมเป็นปฏิกิริยาผันกลับ ดังนั้นในการเตรียมเอสเทอร์จากกรดคาร์บอกซิลิกจึงเริ่มด้วยการเกาะของโปรตอน ตามด้วยการเกาะของ  $\text{ROH}$  ซึ่งมักจะมีปริมาณมากเกินไป และขั้นสุดท้ายเป็นการแตกหักของพันธะระหว่างหมู่เอซิลและออกซิเจนอะตอม

12.2.2.3 ปฏิริยาการเพิ่มที่หมู่ไนไตรล์ ไนไตรล์ทำปฏิริยาการเพิ่มด้วยนิวคลีโอไฟล์ได้เช่นเดียวกับสารประกอบคาร์บอนิลเนื่องจากสภาพมีขั้วดังนี้



ไนไตรล์ทำปฏิริยาการเพิ่มโดยที่ต้องมีกรดหรือเบสเป็นตัวเร่ง ดังตัวอย่างปฏิริยาการแยกสลายด้วยน้ำดังต่อไปนี้



แผนปฏิริยา 12.5 กลไกปฏิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของไนไตรล์

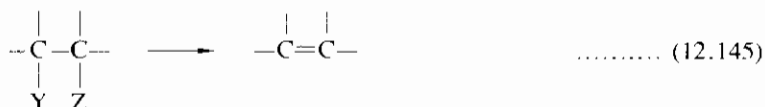
แอมไนด์ที่เกิดจากปฏิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของไนไตรล์มักแยกออกมาไม่ได้ เพราะแอมไนด์จะทำปฏิริยาการแยกสลายด้วยน้ำต่อไปได้กรดหรือได้เกลือของกรดคาร์บอกซิลิก

นอกจากนี้แล้วไนไตรล์ยังทำปฏิริยาการเพิ่มกับไฮโดรเจนไดอะมีนปฐมภูมิ ดังสมการ 12.144



### 12.3 ปฏิริยาการจัด

ปฏิริยาการจัด (Elimination reaction) คือ ปฏิริยาที่อะตอมหรือหมู่อะตอมสองหมู่หลุดออกจากอะตอมสองอะตอมซึ่งอยู่ข้างเคียงกันและเกิดเป็นพันธะคู่ (หรือพันธะสาม) ระหว่างอะตอมทั้งสองนั้น ดังสมการทั่วไป 12.145



ปฏิริยาการจัดในสมการ 12.145 มีชื่อเรียกโดยเฉพาะว่า ปฏิริยาการจัดแบบเบตา (β-elimination) โดยที่อะตอมหนึ่งซึ่งเรียกว่าแอลฟาอะตอมมีหมู่หลุดเกาะอยู่ และอีกอะตอมหนึ่งซึ่งมักเป็นอะตอมที่มี H เป็นหมู่หลุดเกาะอยู่เป็นเบตาอะตอม

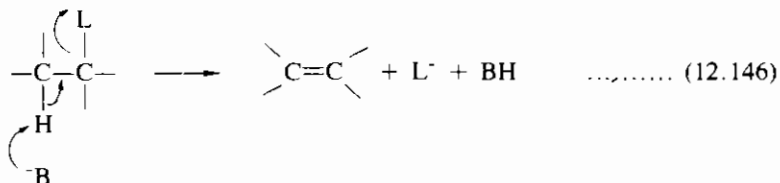
ปฏิริยาการจัดแบบเบตาแบ่งออกเป็นสองประเภท ประเภทแรกคือปฏิริยาการจัดในสารละลาย มีกลไกแบบ E2, E1 และ E1cB ประเภทที่สองคือปฏิริยาการจัดในสภาวะไอ ซึ่งมีชื่อเรียกว่า ปฏิริยาการจัดด้วยความร้อน (pyrolytic elimination) มีกลไกแบบเป็นวง (cyclic pathway)



## 12.3.1 ปฏิกิริยาการจัดในสารละลาย

### 12.3.1.1 กลไกปฏิกิริยา

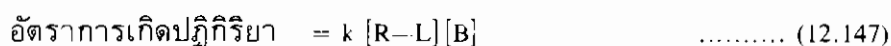
(1) **กลไกการจัดแบบ E2** กลไกการจัดแบบ E2 เป็นการกำจัดชนิดสองโมเลกุล (bimolecular elimination) กล่าวคือ อะตอมหรือหมู่อะตอมทั้งสองจะหลุดออกไปพร้อมกันโดยมีเบสช่วยดึงโปรตอนให้หลุดออกไป ดังสมการ 12.146



กลไกแบบ E2 เกิดขึ้นขั้นตอนเดียว ในทางจลนพลศาสตร์จัดว่าเป็นปฏิกิริยาอันดับสอง กล่าวคือ เป็นอันดับหนึ่งของสารตั้งต้นและอันดับหนึ่งของเบส ดังนั้นกลไกแบบ E2 จึงคล้ายกับกลไกแบบ S<sub>N</sub>2 และกลไกทั้งสองนี้มักจะเป็นคู่แข่งกันเสมอ

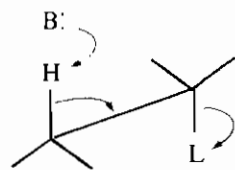
ข้อมูลที่แสดงว่าปฏิกิริยามีกลไกแบบ E2 คือ

1. เป็นปฏิกิริยาอันดับสอง

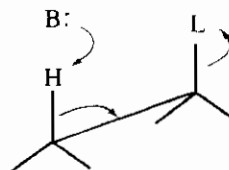


2. มีปรากฏการณ์ไอโซโทป (isotope effect) ซึ่งมีค่า  $\frac{k_H}{k_D}$  ประมาณ 3-8 ซึ่งเป็นตัวเลขที่แสดงว่ามีการแตกพันธะ C-H ในขั้นกำหนดอัตราเร็วปฏิกิริยา

3. อะตอมทั้งห้า (รวมทั้งเบสด้วยแล้ว) จะต้องอยู่ในระนาบเดียวกันทั้งหมด ซึ่งมีได้สองแบบคือ แบบ ก. ซึ่งเป็นแบบที่ H และ L อยู่ตรงข้ามกันเป็นมุม 180° และแบบ ข. ซึ่งเป็นแบบที่ H และ L อยู่ข้างเดียวกันเป็นมุม 0° ดังนั้นในแบบ ก. H และ L จะหลุดออกไปในทิศทางตรงข้ามกัน ซึ่งเรียกว่าการจัดแบบแอนไท (anti elimination) ส่วนในแบบ ข. H และ L จะหลุดออกไปในทิศทางเดียวกัน ซึ่งเรียกว่า การจัดแบบซิน (syn elimination)



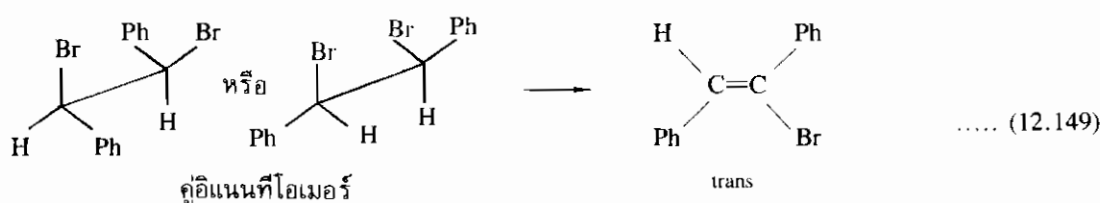
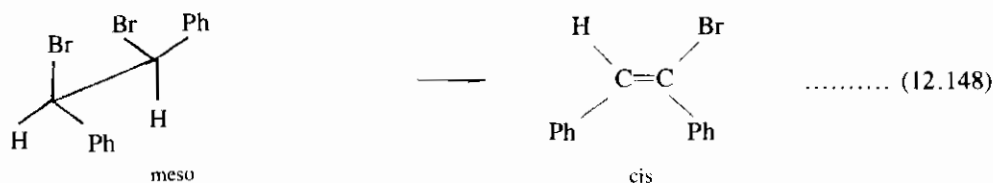
แบบ ก.  
(Anti elimination)



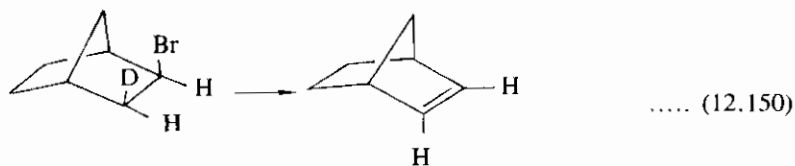
แบบ ข.  
(Syn elimination)

ปฏิกิริยาใดก็ตามที่สารตั้งต้นต้องอยู่ในสภาพที่มีสเตอริโอไอโซเมอร์ได้แบบเดียวและเกิดเป็นผลผลิตที่มีสเตอริโอไอโซเมอร์ได้แบบเดียวกันนั้น ปฏิกิริยานั้นจัดว่าเป็น ปฏิกิริยาสเตอริโอจำเพาะ (stereospecific reaction) ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 นับว่าเป็นปฏิกิริยาสเตอริโอจำเพาะ ปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 ส่วนใหญ่มักมีกลไกแบบแอนไท ซึ่งอาจจะเป็นเพราะว่าโครงสร้างแบบ ก. นั้นอะตอมหรือหมู่อะตอมอยู่เหลื่อมกัน ทำให้อยู่ห่างกันมากกว่าแบบ ข. ซึ่งอยู่ในลักษณะซ้อนกัน ดังนั้นในสภาวะแทรนซิชัน โครงสร้างแบบ ก. จึงมีพลังงานต่ำกว่าหรือมีเสถียรภาพสูงกว่า

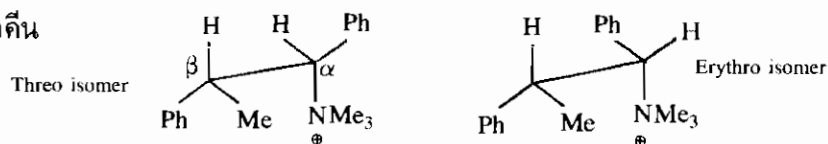
ตัวอย่างปฏิกิริยาการขจัดแบบแอนไทคือ ปฏิกิริยาการขจัด HBr ออกจาก *meso*-1,2-dibromo-1,2-diphenylethane ให้ผลผลิตคือ *cis*-2-bromostilbene ส่วน *dl*-1,2-dibromo-1,2-diphenylethane ให้ผลผลิตคือ *trans*-2-bromostilbene



ปฏิกิริยาการขจัดแบบซินพบในโมเลกุลซึ่ง H และ L ไม่สามารถอยู่ในทิศตรงข้ามกันได้ เช่น norbornyl bromide จะพบว่า Br ไม่อยู่ในทิศตรงข้ามกับ H ซึ่งเกาะกับคาร์บอนอะตอมถัดไป แต่ทำมุมกัน 120° ดังนั้น Br จึงหลุดออกไปพร้อม D ซึ่งทำมุมกัน 0° โดยกลไกการขจัดแบบซิน



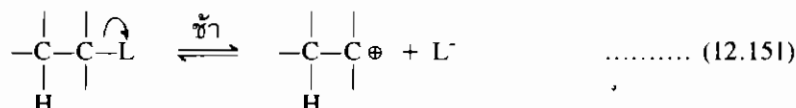
ในกรณีของ (1,2-diphenylpropyl) trimethylammonium ion ถ้าเป็นทรีโอไอโซเมอร์ (threo isomer) จะให้ผลผลิตเป็นแทรนส์แอลคีน ถ้าเป็นเอริโทรไอโซเมอร์ (erythro isomer) จะให้ผลผลิตเป็นซิสแอลคีน



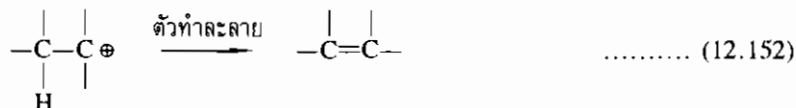
แสดงว่าไอโซเมอร์ทั้งสองต่างก็มีกลไกการจัดแบบแอนโท แต่ตรีโอไอโซเมอร์เกิดปฏิกิริยาได้เร็วกว่าอีริโทรไอโซเมอร์ถึง 57 เท่า เหตุผลก็คือ ตรีโอไอโซเมอร์มีหมู่เฟนิลที่เบตาคาร์บอนซึ่งอยู่ตรงข้ามกับหมู่เฟนิลที่แอลฟาคาร์บอน ส่วนอีริโทรไอโซเมอร์มีหมู่เฟนิลทั้งสองหมู่อยู่ข้างเดียวกันและเกือบซ้อนกัน อีริโทรไอโซเมอร์จึงมีพลังงานในสภาวะแทรนซิชันที่สูงกว่าของตรีโอไอโซเมอร์ ดังนั้นตรีโอไอโซเมอร์จึงทำปฏิกิริยาการจัดได้เร็วกว่าอีริโทรไอโซเมอร์

(2) **กลไกการจัดแบบ E1** กลไกการจัดแบบ E1 มีสองขั้นตอน ขั้นแรกเป็นขั้นกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยาซึ่งเป็นขั้นที่หมู่หลุดออกไปจากสารตั้งต้น ทำให้สารตั้งต้นกลายเป็นคาร์โบแคตไอออน ขั้นที่สองคาร์โบแคตไอออนจะให้โปรตอนแก่เบสอย่างรวดเร็ว เบสของกลไกแบบนี้คือตัวทำละลาย

ขั้น 1 :



ขั้น 2 :



เนื่องจากปฏิกิริยาการจัดแบบ E2 และปฏิกิริยาการแทนที่แบบ S<sub>N</sub>2 มีความคล้ายกันและเป็นปฏิกิริยาคู่แข่งกัน ปฏิกิริยาการจัดแบบ E1 และปฏิกิริยาการแทนที่แบบ S<sub>N</sub>1 ก็เป็นปฏิกิริยาที่คล้ายกันและเป็นคู่แข่งกันเช่นเดียวกัน กล่าวคือ ในขั้นแรกทั้ง E1 และ S<sub>N</sub>1 มีกลไกเหมือนกันทุกประการ ส่วนในขั้นที่สองจะแตกต่างกันตรงที่ในกลไกแบบ E1 ตัวทำละลายจะดึงเบตาโปรตอนให้หลุดออกมา แต่ในกลไกแบบ S<sub>N</sub>1 ตัวทำละลายจะเข้าเกาะกับคาร์บอนที่มีประจุบวก

ข้อมูลที่แสดงว่าปฏิกิริยามีกลไกแบบ E1 มีดังนี้

1. อัตราการเกิดปฏิกิริยาเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งของสารตั้งต้น ไม่เกี่ยวข้องกับความเข้มข้นของตัวทำละลายแต่อย่างใด เราสามารถทดสอบได้โดยเติมคู่เบส (conjugate base) ของตัวทำละลายลงไปเล็กน้อย ถ้ามีกลไกแบบ E1 แล้ว อัตราการเกิดปฏิกิริยาจะไม่เร็วขึ้นเลย

$$\text{อัตราการเกิดปฏิกิริยา} = k[\text{R-L}] \quad \dots\dots\dots (12.153)$$

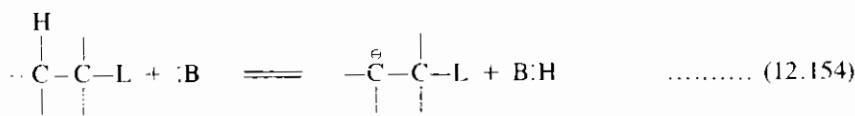
2. ถ้าใช้สารตั้งต้นสองชนิดซึ่งมีหมู่หลุดแตกต่างกัน เช่น *tert*-BuCl และ *tert*-BuS<sup>+</sup>Me<sub>2</sub> ทำปฏิกิริยาแบบ E1 อัตราการเกิดปฏิกิริยาของสารตั้งต้นทั้งสองชนิดจะแตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด เพราะอัตราการเกิดปฏิกิริยาขึ้นอยู่กับความสามารถในการหลุดออกไปของหมู่หลุด

3. ปฏิกิริยาการจัดแบบ E1 จะให้ผลผลิตที่เป็นแอลคีนที่เสถียรกว่า ซึ่งเป็นแอลคีนที่มีหมู่แทนที่มากกว่าเสมอ ซึ่งเรียกว่า กฎของเซย์เซฟ (Saytseff's rule)

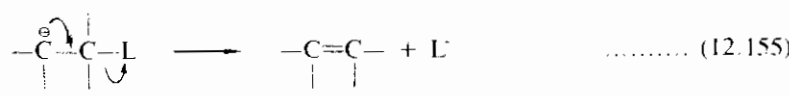
4. เนื่องจากปฏิกิริยาการจัดแบบ E1 ให้อินเทอร์มีเดียตเป็นคาร์โบแคตไอออน ปฏิกิริยาการจัดแบบ E1 จึงอาจให้ผลผลิตพลอยได้ที่เกิดจากการจัดตัวใหม่ของคาร์โบแคตไอออนด้วย

(3) กลไกการจัดแบบ E1cB เนื่องจากกลไกการจัดแบบ E1 เป็นกลไกที่หมู่หลุดออกไปก่อนโปรตอน ส่วนกลไกการจัดแบบ E2 เป็นกลไกที่หมู่หลุดและโปรตอนหลุดออกไปพร้อมกัน แต่กลไกการจัดแบบ E1cB เป็นกลไกที่โปรตอนหลุดออกไปก่อนหมู่หลุด กลไกการจัดแบบ E1cB (unimolecular elimination, conjugate base) มีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า กลไกแบบคาร์แบนไอออน (carbanion mechanism) เพราะมีอินเทอร์มีเดียตเป็นคาร์แบนไอออน กลไกแบบ E1cB มีสองขั้นตอน โดยที่ขั้นตอนแรกโปรตอนจะหลุดออกไปก่อน และต่อมาหมู่หลุดจะออกไปในขั้นที่สอง

ขั้น 1 :

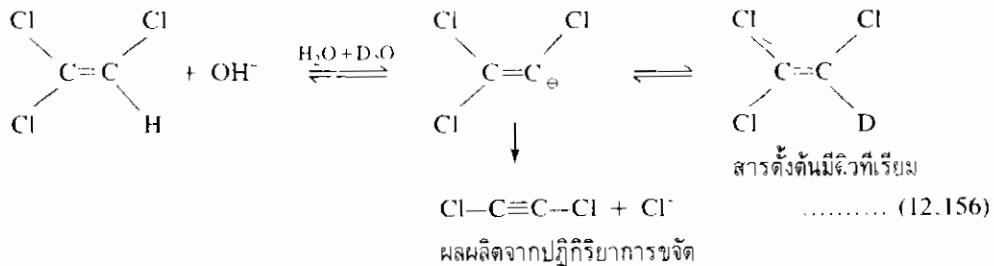


ขั้น 2 :

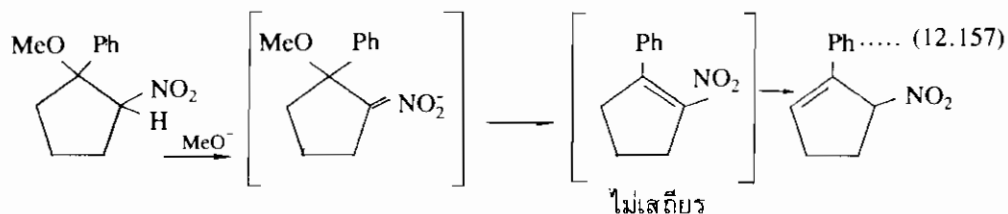


ข้อมูลที่แสดงว่าปฏิกิริยามีกฎแบบ E1cB คือ

1. เนื่องจากขั้นแรกของปฏิกิริยาการจัดแบบ E1cB เป็นปฏิกิริยาผันกลับ ถ้าใช้ตัวทำละลายที่มีดิวทีเรียมผสมอยู่ด้วย เช่น ใช้ EtOH ผสมกับ EtOD หรือ H<sub>2</sub>O ผสมกับ D<sub>2</sub>O เป็นตัวทำละลาย แล้วควบคุมให้ปฏิกิริยาหยุดก่อนที่จะเสร็จสิ้นโดยสมบูรณ์ เมื่อสกัดสารตั้งต้นกลับคืนมาจะพบว่ามิดิวทีเรียมเกาะกับสารตั้งต้นด้วย ดังตัวอย่างต่อไปนี้



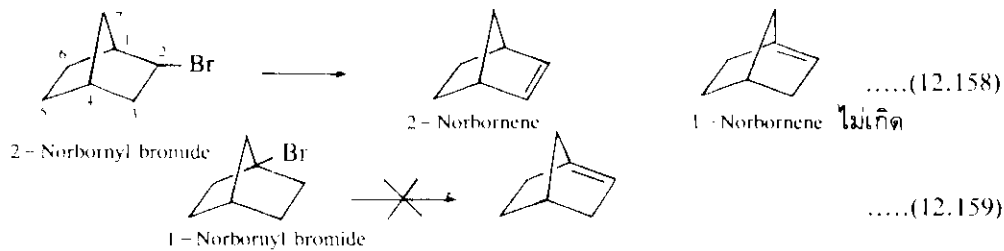
2. สารตั้งต้นจะต้องมีเบตาไฮโดรเจนที่มีสภาพกรดที่แรงและมีหมู่หลุดที่เร็ว สารตั้งต้นที่จะเกิดปฏิกิริยาการจัดแบบ E1cB มีสูตรทั่วไปคือ  $ZCH_2CH_2L$  โดยที่ Z เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่แรง เช่น  $-NO_2$ ,  $-S^+Me_2$ ,  $-CN$ ,  $-\overset{O}{\parallel}COR$  เป็นต้น ส่วน L เป็นหมู่หลุดที่เร็ว เช่น  $-OR$ ,  $-OPh$  ดังนั้นกลไกแบบ E1cB จึงไม่พบในสารประกอบแอลคิลเฮไลด์ธรรมดา ดังเช่น  $PhCH_2CH_2Br$  ซึ่งพบว่ามีกลไกการจัดแบบ E2 สารตั้งต้นในสมการ 12.157 เป็นตัวอย่างของสารประกอบที่มีสูตรดังกล่าวข้างต้นซึ่งมีกลไกแบบ E1cB



กลไกปฏิกิริยาการจัดทั้งสามแบบซึ่งได้แก่ E1, E2 และ E1cB มีความคล้ายคลึงกันมาก เพราะกลไกแต่ละแบบจะมีหมู่หลุดซึ่งพาอิเล็กตรอนคู่หนึ่งติดตัวไปด้วย และมีหมู่หลุดอีกหมู่หนึ่ง (มักจะเป็นไฮโดรเจน) ซึ่งไม่พาอิเล็กตรอนไปด้วย กลไกปฏิกิริยาทั้งสามต่างกันเพียงลำดับขั้นตอนการจากไปของหมู่หลุดทั้งสองนี้เท่านั้น กล่าวคือ กลไกแบบ E1 หมู่หลุดจะออกไปก่อนโปรตอน กลไกแบบ E2 หมู่หลุดจะออกไปพร้อม ๆ กับโปรตอน และกลไกแบบ E1cB หมู่หลุดจะออกไปหลังโปรตอน จะเห็นได้ว่ากลไกแบบ E1 มีพฤติกรรมตรงข้ามกับกลไกแบบ E1cB ส่วนกลไกแบบ E2 อยู่กลางระหว่างแบบ E1 และแบบ E1cB ถ้านำกลไกปฏิกิริยาทั้งสามมาเรียงลำดับความเปลี่ยนแปลง จะมีลำดับดังนี้ E1-E2-E1cB ซึ่งจะเรียกว่า ลำดับกลไกปฏิกิริยา E1-E2-E1cB (E1-E2-E1cB spectrum)

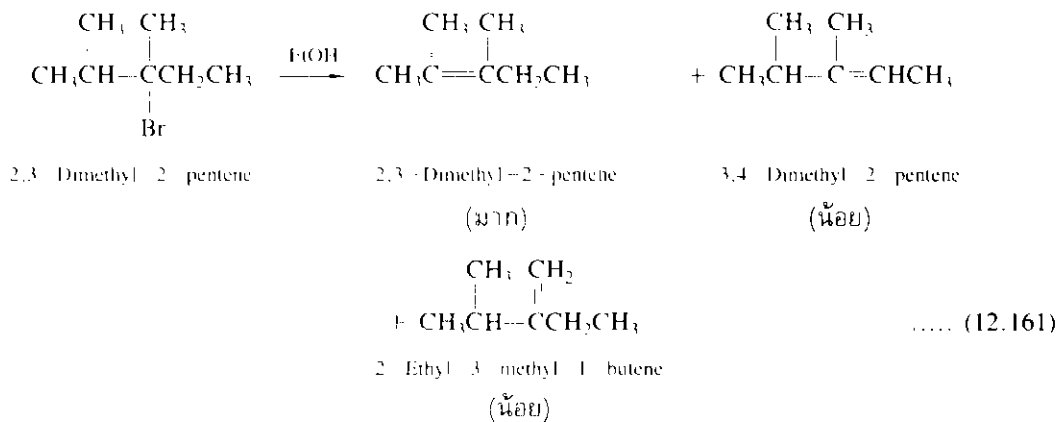
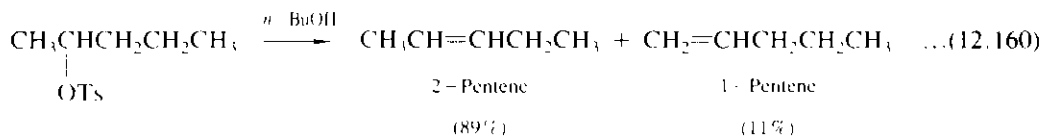
12.3.1.2 ตำแหน่งพันธะคู่ สารตั้งต้นบางชนิดมีเบตาไฮโดรเจนที่คาร์บอนแห่งเดียว จึงให้แอลคีนจากปฏิกิริยาการจัดเพียงชนิดเดียวเท่านั้น เช่น  $PhCH_2CH_2Br$  ให้  $PhCH=CH_2$  เป็นผลผลิตอย่างเดียวนั้น แต่มีสารตั้งต้นบางชนิดที่ให้แอลคีนที่เป็นไปได้มากกว่าหนึ่งชนิดเมื่อเป็นเช่นนั้นจึงต้องอาศัยกฎต่อไปนี้เป็นแนวทางในการพิจารณาว่าผลผลิตส่วนใหญ่จะเป็นแอลคีนชนิดใด

1. ไม่ว่าปฏิกิริยาการจัดจะมีกลไกแบบใด พันธะคู่จะไม่เกิดที่คาร์บอนหัวสะพาน (bridgehead carbon) เป็นอันขาด ยกเว้นในกรณีที่พันธะคู่เป็นวงขนาดใหญ่เท่านั้น ข้อความนี้คือ กฎของเบรด์ต์ (Bredt's rule) ดังตัวอย่างของนอร์บอร์นีนไบไรไมด์

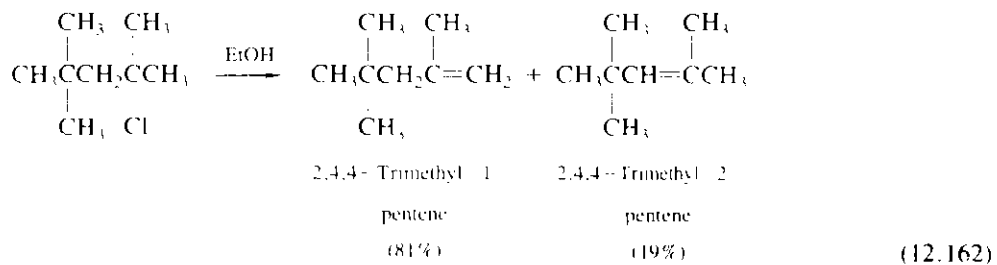


2. ไม่ว่าปฏิกิริยาการขจัดจะมีกลไกแบบใด พันธะคู่ใหม่จะเลือกเกิดในทิศทางที่สามารถคอนจูเกตกับพันธะคู่ (C=C หรือ C=O) เดิมที่มีอยู่ก่อนแล้วได้เท่านั้น

3. ถ้าปฏิกิริยาการขจัดมีกลไกแบบ E1 พันธะคู่จะเกิดขึ้นในทิศทางที่จะให้แอลคีนที่เสถียรกว่าแอลคีนตัวอื่น ๆ เสมอตามกฎของเฮย์เซฟซึ่งกล่าวว่า พันธะคู่จะเกิดไปทางคาร์บอนที่มีหมู่แทนที่มากที่สุด ดังนั้นกฎของเฮย์เซฟจึงทำนายว่าแอลคีนส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นจะมีหมู่แอลคิลที่คาร์บอนของ C=C จำนวนมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ดังตัวอย่างต่อไปนี้

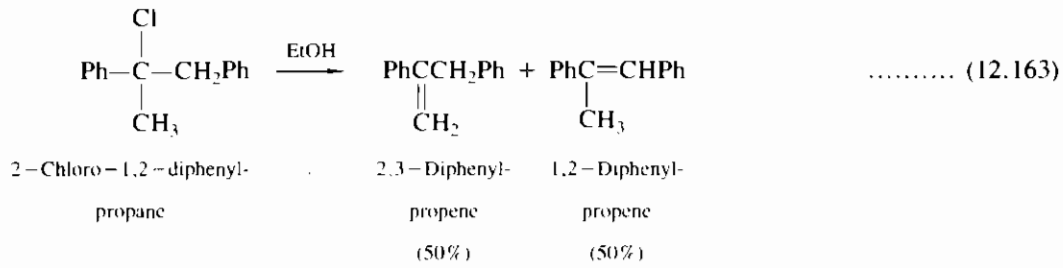


อนึ่ง กฎของเฮย์เซฟจะใช้ไม่ได้ผลเมื่อผลผลิตที่ไม่เดินตามกฎของเฮย์เซฟเสถียรกว่าผลผลิตตามกฎของเฮย์เซฟอันมีสาเหตุมาจากความเกะกะ ดังตัวอย่างต่อไปนี้



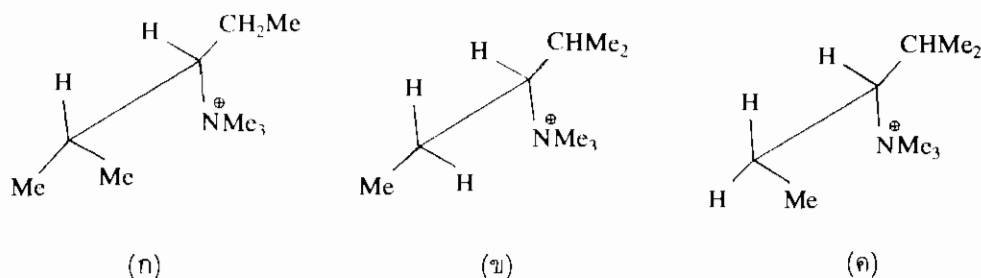
จะเห็นได้ว่า 2,4,4-trimethyl-2-pentene เสถียรน้อยกว่า เพราะหมู่ *tert*-butyl และ หมู่เมทิลอยู่ข้างเดียวกันทำให้เกาะกะต่อกัน

อีกตัวอย่างหนึ่งคือ 2-chloro-1,2-diphenylpropane เกิดปฏิกิริยาการขจัดแบบ E1 ให้ผลผลิตที่ไม่เป็นไปตามกฎเซย์เซฟคือ 2,3-diphenyl-1-propene ถึง 50% ทั้ง ๆ ที่ผลผลิตตามกฎของเซย์เซฟคือ 1,2-diphenyl-1-propene มีพันธะคู่ ซึ่งสามารถคอนจูเกตกับวงเบนซีนได้ถึงสองวงก็ตาม แต่เนื่องจากความเกาะกะที่มีต่อกันระหว่างหมู่ฟีนิลสองหมู่หรือระหว่างหมู่ฟีนิลกับหมู่เมทิลจึงทำให้เสถียรน้อยลง



4. สำหรับปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 ที่มีกลไกการขจัดแบบแอนไท ถ้ามีเบตาไฮโดรเจนที่คาร์บอนได้มากกว่าหนึ่งแห่งแล้ว การขจัดจะเป็นไปได้สองแบบคือ แบบเซย์เซฟและแบบฮอฟมันน์ ซึ่งขึ้นอยู่กับสารตั้งต้นและหมู่หลุด เกณฑ์ทั่วไปที่จะใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาว่าผลผลิตจะเป็นแบบเซย์เซฟหรือแบบฮอฟมันน์ก็คือ ไม่ว่าสารตั้งต้นจะเป็นอย่างไร ถ้ามีหมู่หลุดที่ไม่มีประจุ (เมื่อหมู่หลุดชนิดนี้หลุดออกไปจะกลายเป็นไอออนลบ) ผลผลิตจะเป็นไปตามกฎของเซย์เซฟเช่นเดียวกับปฏิกิริยาการขจัดแบบ E1 แต่ถ้าสารตั้งต้นเป็นสารประกอบไม่เป็นวงและมีหมู่หลุดเป็นชนิดมีประจุ เช่น  $-\text{NR}_3$ ,  $-\text{SR}_3$  (หมู่หลุดชนิดนี้เมื่อหลุดออกไปจะกลายเป็นโมเลกุลที่ไม่แสดงอำนาจไฟฟ้า) ผลผลิตจะเป็นไปตาม กฎของฮอฟมันน์ (Hofmann's rule) ซึ่งกล่าวว่าพันธะคู่จะเกิดไปทางคาร์บอนที่มีหมู่แทนที่จำนวนน้อยที่สุด แต่ถ้าสารตั้งต้นเป็นวงขนาดหกอะตอมและมีหมู่หลุดที่มีประจุแล้ว ผลผลิตจะเป็นไปตามกฎของเซย์เซฟ H.C. Brown ได้อธิบายถึงสาเหตุแห่งความแตกต่างของทิศทางที่เกิดพันธะคู่ไว้ว่ามีสาเหตุมาจากความเกาะกะนั่นเอง ดังนั้นเมื่อเปรียบเทียบขนาดของหมู่หลุดแล้ว หมู่หลุดที่มีประจุจะมีขนาดใหญ่กว่าหมู่หลุดที่ไม่มีประจุ หมู่  $-\text{CH}_3$  มีโอกาสถูกเข้าทำปฏิกิริยาได้ง่ายกว่าหมู่  $-\text{CH}_2\text{R}$  และหมู่  $-\text{CHR}_2$  มีโอกาสถูกเข้าทำปฏิกิริยาได้ยากที่สุด นอกจากนี้แล้วถ้าสารตั้งต้นมีโซ่กิ่งมากขึ้น ปรากฏการณ์อุปราคา (eclipsing effect) ก็จะมีบทบาทสำคัญยิ่งขึ้นด้วย ตัวอย่างเช่น  $\text{Me}_2\text{CHCH}(\text{NMe}_3)\text{CH}_2\text{Me}$  ถ้าเกิดปฏิกิริยาการขจัดแบบเซย์เซฟโดยมีไฮโดรเจนอยู่ตรงข้ามกับหมู่หลุด จะมีโครงรูปแบบเดียวเท่านั้นคือแบบ ก. แต่โครงรูปแบบ ก. ไม่ใช่โครงรูปที่เสถียร

ที่สุด เพราะว่าหมู่เมทิล (แทนที่จะเป็นไฮโดรเจน) อยู่ระหว่างหมู่ขนาดใหญ่สองหมู่ คือ  $-\text{CH}_2\text{Me}$  และ  $-\text{NMe}_3^+$  แต่ถ้าเป็นปฏิกิริยาการจัดแบบฮอฟมันน์แล้วจะมีโครงสร้างได้สองแบบ คือ แบบ ข. และแบบ ค. เมื่อเปรียบเทียบเสถียรภาพระหว่างโครงสร้างแบบ ข. และแบบ ค. แล้วจะเห็นว่าแบบ ข. เสถียรที่สุด เพราะว่าหมู่  $-\text{CHMe}_2$  อยู่ระหว่างไฮโดรเจนสองอะตอม ดังนั้นผลผลิตส่วนใหญ่จึงเกิดจากปฏิกิริยาการจัดของโครงสร้างแบบ ข.



H.C. Brown ได้พิสูจน์ให้เห็นว่าผลผลิตแบบฮอฟมันน์จะเพิ่มขึ้นเมื่อหมู่หลุดมีขนาดใหญ่ขึ้น โดยทำการทดลองกับสารตั้งต้นซึ่งมีสูตรทั่วไปคือ  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{X})\text{CH}_3$  เมื่อ X คือหมู่หลุดและมีขนาดใหญ่ขึ้นตามลำดับ ซึ่งให้ผลผลิตแบบฮอฟมันน์ดังต่อไปนี้

Br, 31%; I, 30%; OTs, 48%;  $\text{SMe}_2$ , 87%;  $\text{SO}_2\text{Me}$ , 89%;  $\text{NMe}_3^+$ , 98%

นอกจากขนาดของหมู่หลุดแล้ว เบสที่มีขนาดใหญ่ขึ้นก็มีผลทำให้ผลผลิตแบบฮอฟมันน์มีปริมาณมากขึ้นเช่นเดียวกัน

5. สำหรับปฏิกิริยาการจัดแบบ E2 ที่มีกลไกการจัดแบบซินนั้น ยังไม่ทราบตำแหน่งทิศทางการเกิดพันธะคู่อย่างแน่นอน แต่เท่าที่ได้ศึกษากันมาได้พบว่าการเกิดพันธะคู่ส่วนใหญ่จะเป็นไปตามกฎฮอฟมันน์

6. ปฏิกิริยาการจัดแบบ E1cB มักจะไม่มีปัญหาในการพิจารณาว่าตำแหน่งพันธะคู่จะเกิดในทิศทางใด เพราะโดยทั่วไปแล้วตำแหน่งพันธะคู่จะอยู่ระหว่างคาร์บอนที่มีหมู่หลุดและคาร์บอนที่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอนเสมอ

**12.3.1.3 อิทธิพลของโครงสร้างของสารตั้งต้น** ในปฏิกิริยาการจัดเราจะเรียกคาร์บอนที่มีหมู่หลุดเกาะอยู่ว่าแอลฟาคาร์บอน และเรียกคาร์บอนที่โปรตอนหลุดออกไปว่าเบตาคาร์บอน

(1) **ผลกระทบต่อลำดับกลไกปฏิกิริยา E1-E2-E1cB** หมู่แอลคิลและหมู่เอริลที่แอลฟาคาร์บอนจะเอื้ออำนวยต่อปฏิกิริยาการจัดแบบ E1 เพราะว่าหมู่แอลคิลและหมู่เอริลจะช่วยเพิ่มเสถียรภาพให้กับคาร์โบแคตไอออน นั่นคือหมู่แอลคิลและหมู่เอริลที่แอลฟาคาร์บอนจะช่วย



เบนปฏิกิริยาไปทาง E1 นอกจากนี้แล้วหมู่แอลคิลที่เบตาคาร์บอนก็จะช่วยเบนปฏิกิริยาไปทาง E1 ด้วย เพราะหมู่แอลคิลช่วยลดสภาพกรดของไฮโดรเจน แต่หมู่เอริลที่เบตาคาร์บอนจะช่วยเบนปฏิกิริยาไปอีกทางหนึ่งคือไปทาง E1cB เพราะหมู่เอริลจะช่วยเพิ่มเสถียรภาพให้กับคาร์เบนไอออน นอกจากนี้แล้วหมู่ดึงอิเล็กตรอนทั้งหลายที่เบตาคาร์บอนจะช่วยเบนปฏิกิริยาไปทาง E1cB ด้วย

(2) ผลกระทบต่อการแข่งขันระหว่างปฏิกิริยาการจัดและปฏิกิริยาการแทนที่ที่แอลฟา-คาร์บอน ในสภาวะปฏิกิริยาที่เป็นปฏิกิริยาอันดับสอง (อัตราการเกิดปฏิกิริยาขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารตั้งต้นและเบส ซึ่งหมายถึง E2 และ S<sub>N</sub>2) การเพิ่มโซ่กิ่งที่แอลฟาคาร์บอนจะเพิ่มปฏิกิริยาการจัด และถ้าเพิ่มโซ่กิ่งที่แอลฟาคาร์บอนจนทำให้แอลฟาคาร์บอนกลายเป็นคาร์บอนตติยภูมิแล้ว จะเกิดปฏิกิริยาการจัดแบบ E2 เป็นส่วนใหญ่ (ตาราง 12.3) การที่ปฏิกิริยาการจัดเกิดได้ดีกว่ามีสาเหตุสองประการ ประการแรกเกี่ยวกับสถิติจำนวนไฮโดรเจนอะตอม กล่าวคือ เมื่อโซ่กิ่งที่แอลฟาคาร์บอนเพิ่มขึ้นจะทำให้จำนวนเบตาไฮโดรเจนเพิ่มมากขึ้นด้วย ซึ่งเป็นการเพิ่มโอกาสให้กับเบสที่จะจับไฮโดรเจน เหตุผลประการที่สองคือ การแตกโซ่กิ่งเพิ่มขึ้นที่แอลฟาคาร์บอน เป็นการสร้างความเกะกะซึ่งเป็นอุปสรรคต่อการเข้าเกาะของนิวคลีโอไฟล์ที่แอลฟาคาร์บอนในปฏิกิริยาการแทนที่

ตาราง 12.3 อิทธิพลของโซ่กิ่งที่แอลฟาและเบตาคาร์บอนของแอลคิลโบรไมด์ซึ่งทำปฏิกิริยากับ <sup>-</sup>OEt

สารตั้งต้น	อุณหภูมิ, °C	% แอลคีน	อัตราปฏิกิริยา E2 × 10 <sup>5</sup>
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Br	55	0.9	1.6
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHBr	25	80.3	0.237
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CBr	25	97	4.17
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	55	8.9	5.3
CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> Br	55	59.5	8.5

ในสภาวะปฏิกิริยาที่เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง (อัตราการเกิดปฏิกิริยาขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของสารตั้งต้น ซึ่งหมายถึง E1 และ S<sub>N</sub>1) การเพิ่มโซ่กิ่งที่แอลฟาคาร์บอนจะช่วยเพิ่มปฏิกิริยาการจัดแบบ E1 แต่ไม่มากนัก โดยทั่วไปแล้วจะให้ผลผลิตของปฏิกิริยาการแทนที่มากกว่า ตัวอย่างเช่น *tert*-butyl chloride เกิดปฏิกิริยาการจัดเพียง 19% เท่านั้น

ที่เบตาคาร์บอน การเพิ่มโซ่กิ่งที่เบตาคาร์บอนจะเพิ่มปฏิกิริยาการจัดแบบ E2 (ลดปฏิกิริยาการแทนที่แบบ S<sub>N</sub>2) (ตาราง 12.3) สาเหตุไม่ใช่เพราะว่าปฏิกิริยาการจัดเกิดได้เร็วกว่า แต่เป็นเพราะว่าปฏิกิริยาการแทนที่แบบ S<sub>N</sub>2 เกิดช้ามาก อันเนื่องมาจากความเกะกะ ถ้ามีโซ่กิ่งที่เบตาคาร์บอนและมีหมู่หลุดที่มีประจุ ปฏิกิริยาการจัดแบบ E2 จะเกิดได้ช้าลง ซึ่งมีผลเกี่ยวโยงต่อไปถึงกฎของฮอฟมันน์ด้วย นอกจากนี้หมู่ดึงอิเล็กตรอนที่เบตาคาร์บอน ไม่เพียงแต่จะช่วยทำให้ปฏิกิริยาการจัดแบบ E2 เกิดเร็วขึ้น และช่วยเบนกลไกปฏิกิริยาไปยัง E1cB เท่านั้น แต่ยังช่วยทำให้เกิดปฏิกิริยาการจัดได้มากกว่าปฏิกิริยาการแทนที่อีกด้วย ส่วนสภาวะปฏิกิริยาอันดับหนึ่งก็เช่นเดียวกัน กล่าวคือ การแตกโซ่กิ่งที่เบตาคาร์บอนจะเกิดปฏิกิริยาการจัดได้ดีกว่าปฏิกิริยาการแทนที่ซึ่งมีสาเหตุมาจากความเกะกะนั่นเอง

#### 12.3.1.4 อิทธิพลของเบส

(1) ผลกระทบต่อลำดับกลไกปฏิกิริยา E1-E2-E1cB โดยทั่วไปแล้วกลไกปฏิกิริยาแบบ E1 ไม่ต้องการเบส แต่ใช้ตัวทำละลายทำหน้าที่เป็นเบสแทน ดังนั้นถ้าเติมเบสลงไป กลไกจะเปลี่ยนไปเป็น E2 การใช้เบสแก่และเข้มข้นขึ้นจะเบนกลไกปฏิกิริยาไปทางขวาของลำดับกลไกปฏิกิริยา E1-E2-E1cB ปฏิกิริยาการจัดแบบ E2 จะเกิดขึ้นได้โดยใช้เบสต่อไปนี้ : H<sub>2</sub>O, NR<sub>3</sub>, OH<sup>-</sup>, OAc<sup>-</sup>, OR<sup>-</sup>, OAr<sup>-</sup>, NH<sub>2</sub><sup>-</sup>, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, LiAlH<sub>4</sub>, I<sup>-</sup>, CN<sup>-</sup> และเบสอินทรีย์ต่าง ๆ แต่ในการสังเคราะห์สารอินทรีย์ เบสที่ใช้กันมากในปฏิกิริยาการจัดคือ OH<sup>-</sup>, OR<sup>-</sup> และ NH<sub>2</sub><sup>-</sup> โดยผสมกับคู่อกรรณซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายซึ่งได้แก่ H<sub>2</sub>O, ROH และ NH<sub>3</sub>

(2) ผลกระทบต่อการแข่งขันระหว่างปฏิกิริยาการจัดและปฏิกิริยาการแทนที่ เบสแก่ไม่เพียงแต่เอื้ออำนวยให้เกิดปฏิกิริยา E2 ได้ดีกว่าปฏิกิริยาแบบ E1 เท่านั้น แต่ยังช่วยให้เกิดปฏิกิริยาการจัดได้ดีกว่าปฏิกิริยาการแทนที่อีกด้วย ดังนั้นเบสแก่ที่มีความเข้มข้นมากในตัวทำละลายที่ไม่แตกตัวเป็นไอออน (nonionizing solvent) จะเอื้ออำนวยต่อปฏิกิริยาอันดับสอง และทำให้เกิดปฏิกิริยา E2 ได้ดีกว่าปฏิกิริยาแบบ S<sub>N</sub>2 ถ้าใช้เบสที่มีความเข้มข้นต่ำหรือไม่ใช้เบสเลย และใช้ตัวทำละลายที่แตกตัวได้จะเอื้ออำนวยให้เกิดปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง และกลไกแบบ S<sub>N</sub>1 จะเกิดได้ดีกว่ากลไกแบบ E1

#### 12.3.1.5 อิทธิพลของหมู่หลุด

(1) ผลกระทบต่อความว่องไวของปฏิกิริยาการจัด หมู่หลุดในปฏิกิริยาการจัดเหมือนกับหมู่หลุดในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ ปฏิกิริยาการจัดแบบ E2 จะใช้หมู่หลุด

ต่อไปนี้เป็น  $-\overset{\oplus}{\text{N}}\text{R}_3$ ,  $-\overset{\oplus}{\text{P}}\text{R}_3$ ,  $-\overset{\oplus}{\text{S}}\text{R}_2$ ,  $-\overset{\oplus}{\text{O}}\text{HR}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{OCR}$ ,  $-\text{OOH}$ ,  $-\text{OOR}$ , F, Cl, Br, I และ CN (ไม่ใช่  $\overset{\oplus}{\text{O}}\text{H}_2$ ) ส่วนปฏิกิริยาการจัดแบบ EI จะใช้หมู่หลุดต่อไปนี้ คือ  $-\overset{\oplus}{\text{N}}\text{R}_3$ ,  $-\overset{\oplus}{\text{S}}\text{R}_2$ ,  $-\overset{\oplus}{\text{O}}\text{H}_2$ ,  $-\overset{\oplus}{\text{O}}\text{HR}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{R}$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{OCR}$ , Cl, Br, I และ  $\text{N}_2^{\oplus}$  แต่หมู่หลุดที่สำคัญที่ใช้กันในงานสังเคราะห์คือ  $\overset{\oplus}{\text{O}}\text{H}_2$  (ในปฏิกิริยา EI) และ Cl, Br, I และ  $\overset{\oplus}{\text{N}}\text{R}_3$  (ในปฏิกิริยา E2)

(2) ผลกระทบต่อลำดับกลไกปฏิกิริยา E1-E2-E1cB หมู่หลุดที่ดีจะเบนปฏิกิริยาไปทาง EI เพราะว่าหมู่หลุดที่ดีจะหลุดออกไปง่าย ในทางตรงกันข้ามหมู่หลุดที่เลวและหมู่หลุดที่มีประจุบวกจะเบนกลไกปฏิกิริยาไปทาง E1cB เพราะว่าหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่แรงจะช่วยเพิ่มสภาพกรดให้กับเบตาไฮโดรเจน

(3) ผลกระทบต่อการแข่งขันระหว่างปฏิกิริยาการจัดและปฏิกิริยาการแทนที่ ในปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง หมู่หลุดไม่มีอิทธิพลต่อปฏิกิริยาการจัดหรือปฏิกิริยาการแทนที่ เพราะว่าหมู่หลุดได้จากไปก่อนที่จะรู้ว่าจะเกิดปฏิกิริยาการจัดหรือปฏิกิริยาการแทนที่ แต่ในปฏิกิริยาอันดับสอง ถ้าหมู่หลุดเป็นพวกเฮไลด์ อัตราส่วนระหว่างปฏิกิริยาการจัดกับปฏิกิริยาการแทนที่มักจะไม่แตกต่างกันมากนัก แต่จะเกิดปฏิกิริยาการจัดได้ดีกว่าตามลำดับดังนี้คือ  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$  ถ้าหมู่หลุดเป็น  $-\text{OTs}$  จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่เป็นส่วนใหญ่ ในทางตรงกันข้ามถ้าหมู่หลุดมีประจุไฟฟ้าบวก ปฏิกิริยาการจัดจะเพิ่มขึ้น

### 12.3.1.6 อิทธิพลของตัวกลาง

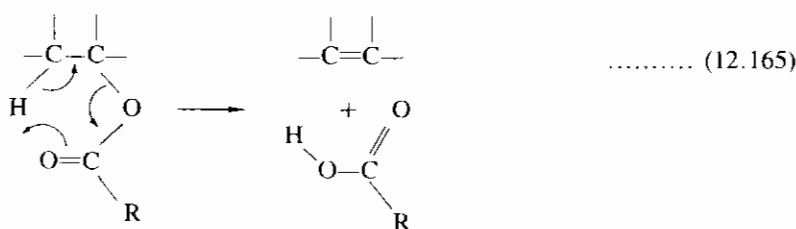
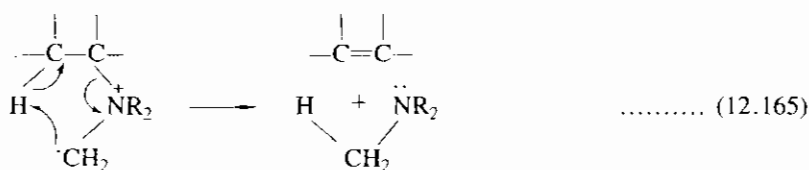
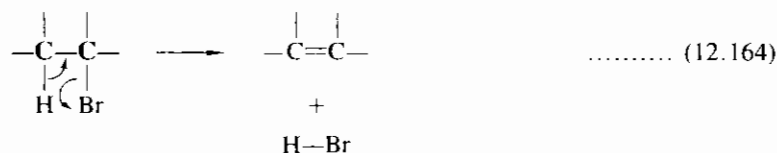
(1) อิทธิพลของตัวทำละลายที่มีต่อลำดับกลไกปฏิกิริยา E1-E2-E1cB ปฏิกิริยาใดก็ตามถ้าสารละลายมีสภาพขั้วเพิ่มขึ้นจะช่วยเร่งปฏิกิริยาที่เกิดผ่านไอออนิกอินเทอร์มีเดียตให้เกิดขึ้นได้เร็วขึ้น สำหรับหมู่หลุดที่ไม่มีประจุนั้นการเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายและเพิ่มความแรงของไอออน (ionic strength) จะทำให้กลไกแบบ EI และ E1cB เกิดได้ดีขึ้น

(2) อิทธิพลของตัวทำละลายที่มีต่อการแข่งขันระหว่างปฏิกิริยาการจัดและปฏิกิริยาการแทนที่ การเพิ่มสภาพมีขั้วของตัวทำละลายจะเอื้ออำนวยต่อปฏิกิริยาการแทนที่แบบ  $\text{S}_{\text{N}}2$  ในขณะที่เดียวกันปฏิกิริยาการจัดก็จะลดน้อยลงไปด้วย ตัวอย่างเช่น KOH ในตัวทำละลายแอลกอฮอล์จะใช้ในปฏิกิริยาการจัด แต่ KOH ในน้ำซึ่งเป็นตัวทำละลายที่มีสภาพขั้วแรงกว่าจะใช้ในปฏิกิริยาการแทนที่

(3) อิทธิพลของอุณหภูมิ ถ้าอุณหภูมิสูงขึ้น ปฏิกิริยาการจัดจะเกิดได้ดีกว่าปฏิกิริยาการแทนที่ ไม่ว่ากลไกปฏิกิริยาจะเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่งหรืออันดับสองก็ตาม

## 12.3.2 ปฏิกริยาการจัดในสภาวะไอ

12.3.2.1 กลไกการจัดแบบ E<sub>i</sub> ปฏิกริยาประเภทนี้มักเกิดกับเอสเทอร์โดยเฉพาะอย่างยิ่งพวกแอซิเตตที่ร้อนโดยไม่ต้องใช้เบสหรือตัวทำละลายแต่อย่างใด หรืออาจใช้ตัวทำละลายที่เฉื่อยต่อปฏิกริยาก็ได้ ปฏิกริยาชนิดนี้มักให้เกิดขึ้นในสภาวะไอ โครงสร้างในสภาวะแทรนซิชันมีลักษณะเป็นวงขนาดสี่ หรือห้า หรือหกอะตอม ผลผลิตที่ได้คือแอลคีน ดังตัวอย่างต่อไปนี้



กลไกปฏิกริยาการจัดแบบ E<sub>i</sub> นี้ หมู่หลุดจะหลุดออกมาพร้อมกันและการสร้างพันธะก็จะเกิดพร้อมกันด้วย ปฏิกริยาจะเป็นการจัดแบบซิน

ข้อมูลที่แสดงว่ากลไกเป็นแบบ E<sub>i</sub> คือ

1. ปฏิกริยาเป็นปฏิกริยาอันดับหนึ่ง กล่าวคือ สารตั้งต้นเพียงโมเลกุลเดียวเท่านั้นที่เกี่ยวข้องกับกลไกแบบนี้ (ถ้าหากโมเลกุลหนึ่งเข้าทำปฏิกริยากับอีกโมเลกุลหนึ่งที่เหมือนกันหรือไม่ก็ตาม ปฏิกริยาจะกลายเป็นปฏิกริยาอันดับสองทันที)

$$\text{อัตราการเกิดปฏิกริยา} \propto [\text{สารตั้งต้น}] \quad \text{..... (12.167)}$$

2. ตัวยับยั้งชนิดฟรีเรดิคัลจะไม่สามารถทำให้ปฏิกริยาช้าลง ซึ่งแสดงว่ากลไกปฏิกริยาไม่ใช่แบบฟรีเรดิคัล

3. กลไกปฏิกริยาจะเป็นการจัดแบบซิน

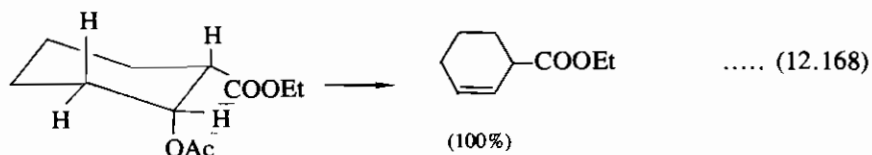
4. เอนโทรปีที่สภาวะแทรนซิชันมีค่าลดลง แสดงว่าโมเลกุลในสภาวะแทรนซิชันถูกบังคับให้จำกัดอยู่ในโครงรูปแบบใดแบบหนึ่งยิ่งกว่าโมเลกุลของสารตั้งต้น

12.3.2.2 ตำแหน่งพันธะคู่ ตำแหน่งพันธะคู่ใช้หลักเกณฑ์เดียวกับหลักเกณฑ์ของกลไกปฏิกิริยาแบบ E1, E2 และ E1cB กล่าวคือ ใช้กฎของเบเรตต์ ถ้ามีพันธะคู่อยู่ก่อนแล้ว พันธะคู่ที่เกิดขึ้นใหม่มักจะคอนจูเกตกับพันธะคู่เดิมได้ นอกจากนี้แล้วยังมีหลักเกณฑ์ทั่ว ๆ ไปอีก คือ

1. ทิศทางการเกิดพันธะคู่ขึ้นอยู่กับจำนวนเบตาไฮโดรเจน (ดังนั้นจึงเป็นไปตามกฎของ

ฮอฟมันน์) ตัวอย่างเช่น ปฏิกิริยาการจัดของ *sec*-butyl acetate  $(\text{CH}_3\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$  จะให้ผลผลิต  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$  ประมาณ 55-62% และ  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$  ประมาณ 38-45% คิดเป็นอัตราส่วนของผลผลิตทั้งสองประมาณ 3 : 2 ซึ่งเท่ากับอัตราส่วนของจำนวนเบตาไฮโดรเจน

2. ปฏิกิริยาการจัดแบบ E<sub>i</sub> จำเป็นต้องมีเบตาไฮโดรเจนอยู่ข้างเดียวกับหมู่หลุด (*cis*-β-hydrogen) ซึ่งหมายความว่า ในสภาวะแทรนซิชันถ้ามีเบตาไฮโดรเจนอยู่ข้างเดียวกับหมู่หลุด แม้เพียงอะตอมเดียว พันธะคู่จะเกิดไปทางเบตาไฮโดรเจนอะตอมนั้น ในกรณีที่สารตั้งต้นเป็นสารประกอบที่เป็นวงขนาดหกอะตอม เบตาไฮโดรเจนและหมู่หลุดจะอยู่ข้างเดียวกันได้ แต่ไม่อยู่ในระนาบเดียวกันอย่างสมบูรณ์นัก กล่าวคือถ้าหมู่หลุดอยู่ในแนวตั้ง (axial) เบตาไฮโดรเจนจะอยู่ในแนวนอน (equatorial) แต่ก็ยังอยู่ข้างเดียวกับหมู่หลุด แต่ถ้าหมู่หลุดอยู่ในแนวนอน หมู่หลุดจะอยู่ในสภาวะแทรนซิชันกับเบตาไฮโดรเจนซึ่งอยู่ในแนวตั้ง (ซึ่งอยู่ข้างเดียวกันของระนาบตามแนวนอน) หรือกับเบตาไฮโดรเจนซึ่งอยู่ในแนวนอน (ซึ่งอยู่คนละข้างของระนาบตามแนวนอน) ก็ได้ จากตัวอย่างในสมการ 12.168 ซึ่งมีหมู่หลุดอยู่ในแนวตั้ง จะไม่เกิดพันธะคู่ไปทางหมู่คาร์เบทอกซิล (carbethoxyl group) ถึงแม้ว่าพันธะคู่เก่าและใหม่จะคอนจูเกตถึงกันได้ก็ตาม เหตุผลก็คือไม่มีเบตาไฮโดรเจนในแนวนอนที่อยู่ข้างเดียวกันนั่นเอง ดังนั้นพันธะคู่จึงเกิดไปอีกทางหนึ่งซึ่งให้ผลผลิตถึง 100% ส่วนตัวอย่างในสมการ 12.169 นั้น หมู่หลุดอยู่ในแนวนอน จึงให้ผลผลิตได้ทั้งสองแบบ อย่างละ 50% ถึงแม้ว่าผลผลิต 1-methylcyclohexene จะเกิดจากการจัดของหมู่หลุดและเบตาไฮโดรเจนที่อยู่คนละข้างของระนาบก็ตาม





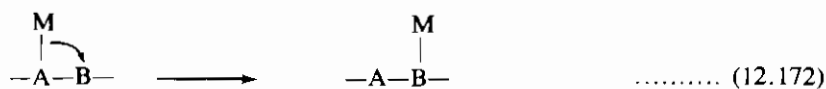
ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ภายในโมเลกุลส่วนใหญ่เป็นการเคลื่อนย้ายจากอะตอมหนึ่งไปยังอีกอะตอมหนึ่งซึ่งอยู่ข้างเคียง ซึ่งเรียกว่า การเลื่อนแบบ 1, 2 (1, 2-shift)



ถ้าหมู่เคลื่อนย้าย (migrating group, M) พาอิเล็กตรอนคู่ติดตัวไปด้วย เรียกปฏิกิริยานี้ว่า ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบนิวคลีโอไฟล์ (nucleophilic rearrangement) โดยที่หมู่เคลื่อนย้ายเป็นนิวคลีโอไฟล์ ถ้าหมู่เคลื่อนย้ายไม่พาอิเล็กตรอนคู่ไปด้วย เรียกปฏิกิริยานี้ว่า ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบอิเล็กโตรไฟล์ (electrophilic rearrangement) โดยที่หมู่เคลื่อนย้ายเป็นอิเล็กโตรไฟล์ และถ้าหมู่เคลื่อนย้ายพาอิเล็กตรอนติดตัวไปเพียงตัวเดียว เรียกปฏิกิริยานี้ว่า ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบฟรีเรดิคัล (free radical rearrangement) อะตอม A ในสมการ 12.171 เรียกว่า จุดเริ่มต้นการเคลื่อนย้าย (migration origin) และอะตอม B ในสมการ 12.171 เรียกว่า จุดหมายปลายทางการเคลื่อนย้าย (migration terminus)

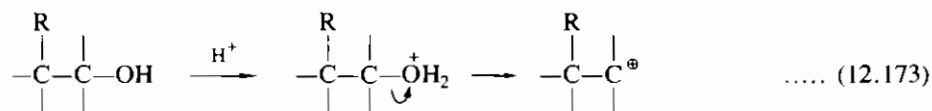
### 12.4.1 ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบนิวคลีโอไฟล์

12.4.1.1 กลไกปฏิกิริยา กลไกปฏิกิริยามีทั้งหมดสามขั้นตอน แต่การเคลื่อนย้ายจะเกิดในขั้นที่สอง ดังสมการ 12.172

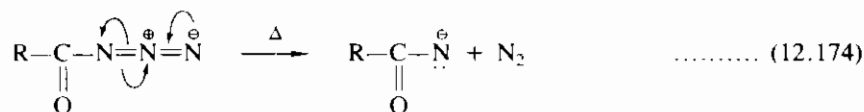


เนื่องจากหมู่เคลื่อนย้ายพาอิเล็กตรอนคู่ไปด้วย จุดหมายปลายทาง B จึงต้องเป็นอะตอมที่มีอิเล็กตรอนวงนอกสุดได้อย่างมากเพียงหกตัวเท่านั้น ดังนั้นในขั้นตอนแรกซึ่งเป็นขั้นตอนก่อนที่จะมีการเคลื่อนย้ายจึงเป็นขั้นตอนที่จะต้องสร้างอะตอม B ให้มีอิเล็กตรอนวงนอกสุดเพียงหกตัวก่อน วิธีสร้างอะตอม B ให้มีอิเล็กตรอนวงนอกสุดเพียงหกตัวมีหลายวิธี แต่วิธีที่สำคัญที่สุดมีสองวิธี คือ

(1) การเตรียมคาร์โบแคตไอออน การเตรียมคาร์โบแคตไอออนมีหลายวิธี แต่วิธีที่นิยมมากที่สุดเพื่อต้องการให้เกิดปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ก็คือ การให้แอลกอฮอล์ทำปฏิกิริยากับกรด ดังสมการ 12.173

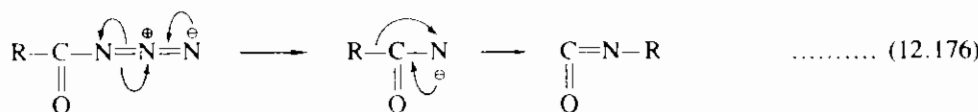
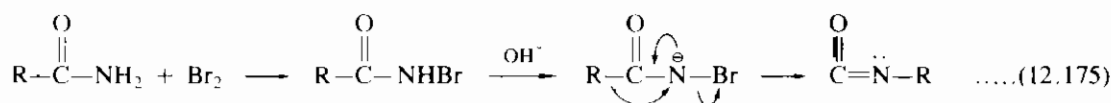


(2) **การเตรียมไนทริน** การสลายตัวของเอซิลเอไซด์ (acyl azide) เป็นวิธีหนึ่งในหลายวิธีที่ใช้เตรียมไนทริน (nitrene)

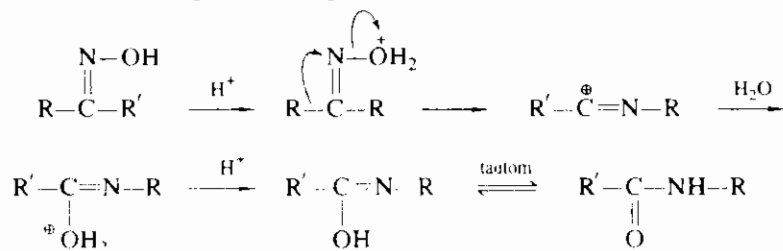


หลังจากเกิดการเคลื่อนย้ายในขั้นที่สองแล้ว อะตอม A ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นการเคลื่อนย้ายก็จะมีอิเล็กตรอนวงนอกสุดเหลือเพียง 6 ตัวเท่านั้น ดังนั้นในขั้นตอนที่สามอะตอม A จะต้องแสวงหาอิเล็กตรอนเพิ่มขึ้นอีกหนึ่งคู่เพื่อให้มีอิเล็กตรอนวงนอกสุดครบแปด ดังนั้นในกรณีที่ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่เกิดผ่านคาร์โบแคตไอออน ในขั้นตอนที่สามจะมีนิวคลีโอไฟล์มาเกาะที่อะตอม A (ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ตามด้วยปฏิกิริยาการแทนที่) หรือเกิดการทิ้งโปรตอนไปหนึ่งอะตอม (ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ตามด้วยปฏิกิริยาการจัด)

**12.4.1.2 สมรรถภาพการเคลื่อนย้าย** ถ้ามีหมู่เคลื่อนย้ายเพียงหมู่เดียวย่อมทราบได้ทันทีว่าหมู่ใดเป็นหมู่เคลื่อนย้าย ดังเช่นปฏิกิริยาแบบฮอฟมันน์ (Hofmann reaction) ในสมการ 12.175 และปฏิกิริยาแบบเคอร์เซียส (Curtius reaction) ในสมการ 12.176



ถ้ามีหมู่เคลื่อนย้ายมากกว่าหนึ่งหมู่ การพิจารณาจากโครงสร้างโมเลกุลอาจจะหาคำตอบได้ว่าหมู่ใดจะเป็นหมู่เคลื่อนย้าย เช่น ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบเบกมันน์ (Beckmann rearrangement) จะเห็นได้ว่าหมู่อะตอมที่อยู่ตรงข้ามกับหมู่ -OH เท่านั้นที่จะเป็นหมู่เคลื่อนย้าย

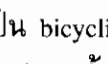


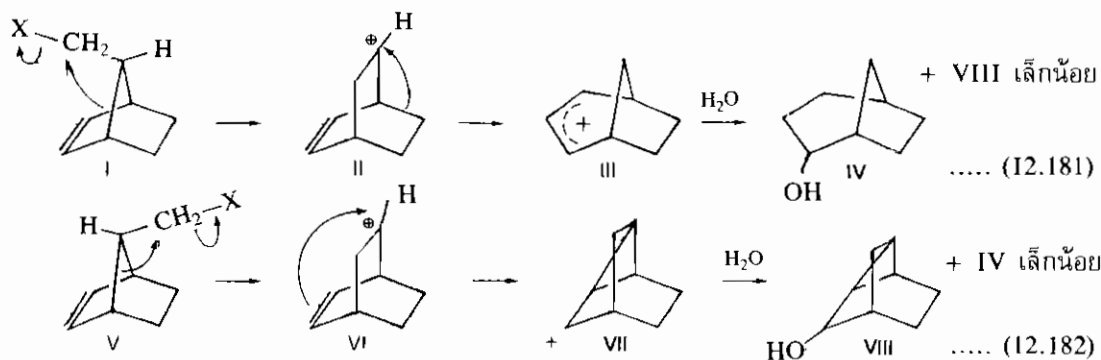
**แผนปฏิกิริยา 12.6** ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่แบบเบกมันน์



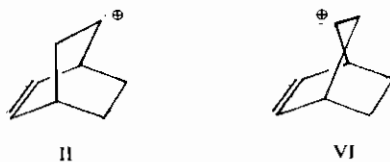


โดยทั่วไปแล้วสมรรถภาพการเคลื่อนย้ายจะเป็นไปตามลำดับดังนี้ แอริล > แอลคิล แต่อาจมีการยกเว้นได้ในบางกรณี และในบรรดาหมู่แอริลด้วยกันแล้ว ถ้ามีหมู่ให้อิเล็กตรอน เกาะที่ตำแหน่งเมตาหรือพารา จะช่วยเพิ่มสมรรถภาพการเคลื่อนย้าย แต่ถ้าหมู่ให้อิเล็กตรอน เกาะที่ตำแหน่งออร์โทแล้วจะลดสมรรถภาพการเคลื่อนย้ายลง นอกจากนี้แล้วหมู่ดึงอิเล็กตรอน ไม่ว่าจะเกาะที่ตำแหน่งออร์โท เมตา หรือพาราก็ตาม จะทำให้สมรรถภาพการเคลื่อนย้าย ลดลงไป

**12.4.1.3 ปฏิกิริยาการเคลื่อนย้าย** ปฏิกิริยาซอลวอลิซิส (solvolysis) ของสารตั้งต้น I (เมื่อ X = -ONs หรือ -OSO<sub>2</sub>--NO<sub>2</sub>) ให้ผลผลิตเป็น bicyclic allylic alcohol (IV) และ tricyclic alcohol (VIII) เล็กน้อย (สมการ 12.181) แต่สารตั้งต้น V ซึ่งเป็นไอโซเมอร์กับ I ให้ผลผลิตส่วนใหญ่คือ VIII กับ IV อีกเล็กน้อย (สมการ 12.182) จะเห็นได้ว่าสารตั้งต้นทั้งสองซึ่งเป็นไอโซเมอร์กัน แต่ให้ผลผลิตในอัตราส่วนที่แตกต่างกันทั้ง ๆ ที่เกิดผ่านคาร์โบแคตไอออนที่ดูแล้วคล้ายกันมาก (II และ VI) ในกรณีที่เกิดผ่านคาร์โบแคตไอออน II จะเกิดปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ต่อไปโดยเลื่อนพันธะซิกมาระหว่าง C<sub>1</sub> กับ C<sub>7</sub> ไปที่คาร์บอนที่มีประจุบวก ส่วนในกรณีของคาร์โบแคตไอออน VI คาร์บอนที่มีประจุบวกจะให้พันธะเข้ามาเกาะ เนื่องจากคาร์โบแคตไอออนทั้งสองมีพฤติกรรมต่างกัน จึงทำให้ดูคล้ายกับว่าคาร์โบแคตไอออน II และ VI ต่างก็จดจำความเป็นมาของตัวเองได้ จึงทำปฏิกิริยาต่อไปอย่างแตกต่างกัน ปฏิกิริยาการเคลื่อนย้ายนี้เรียกว่า ปฏิกิริยาการเคลื่อนย้าย (memory effect)



สาเหตุของปรากฏการณ์ความทรงจำยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าสาเหตุประการหนึ่งก็คือ คาร์โบแคตไอออนที่เกิดขึ้นอาจมีโครงสร้างบิดเบี้ยวแตกต่างกันดังต่อไปนี้



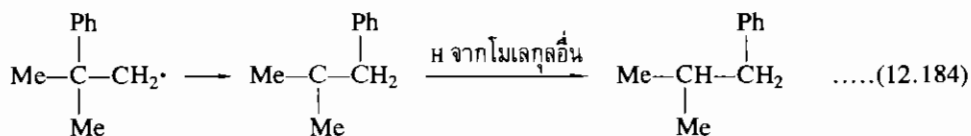
จะเห็นได้ว่าโครงสร้างบิดเบี้ยว VI มีคาร์บอนที่มีประจุบวกอยู่ใกล้พันธะคู่มากกว่า โครงสร้างบิดเบี้ยว II นอกจากนี้แล้วยังได้ค้นพบเพิ่มเติมอีกว่า การเปลี่ยนแปลงจาก I→II—III และ V→VI→VII เกิดขึ้นพร้อมกันในระดับเดียวกัน ดังนั้น II และ VI จึงไม่มีตัวตนปรากฏ

**12.4.2 ปฏิริยาการจัตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัล** ปฏิริยาการจัตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัล โดยการเลื่อนแบบ 1, 2 ไม่ค่อยพบเห็นมากเท่ากับปฏิริยาการจัตัวใหม่แบบนิวคลีโอไฟล์

**12.4.2.1 กลไกปฏิริยา** กลไกปฏิริยามีทั้งหมดสามขั้นตอนเช่นเดียวกัน ขั้นตอนแรกเป็นการเตรียมฟรีแรดิคัล ขั้นที่สองเป็นการเคลื่อนย้ายของหมู่เคลื่อนย้ายโดยพาอิลิกตรอนติดตัวไปเพียงตัวเดียวดังสมการ 12.183 ในขั้นสุดท้ายฟรีแรดิคัลที่เกิดขึ้นใหม่จะทำปฏิริยาตามปกติต่อไป สาเหตุที่มีการเคลื่อนย้ายก็เพื่อต้องการเป็นฟรีแรดิคัลที่เสถียรกว่าเดิม นั่นคือฟรีแรดิคัลจะเปลี่ยนจากปฐมภูมิเป็นทุติยภูมิ หรือจากทุติยภูมิเป็นตติยภูมิ

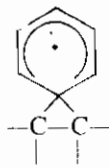


การเตรียมฟรีแรดิคัลสำหรับปฏิริยาการจัตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัลมีวิธีเตรียมโดยใช้แอลดิไฮด์ การขจัดหมู่คาร์บอนิลในแอลดิไฮด์จะทำให้ได้ฟรีแรดิคัล ตัวอย่างเช่น  $\text{PhCM}_2\text{CH}_2\text{CHO}$  เมื่อให้ทำปฏิริยากับ  $(\text{CH}_3)_3\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$  (di-*tert*-butyl peroxide) ให้ผลผลิตสองอย่าง อย่างแรกเป็นผลผลิตที่ปราศจากการเคลื่อนย้ายคือ  $\text{PhCM}_2\text{CH}_3$  อย่างที่สองคือผลผลิตที่มีการเคลื่อนย้ายของหมู่ฟีนิลคือ  $\text{Me}_2\text{CHCH}_2\text{Ph}$  ดังสมการ 12.184

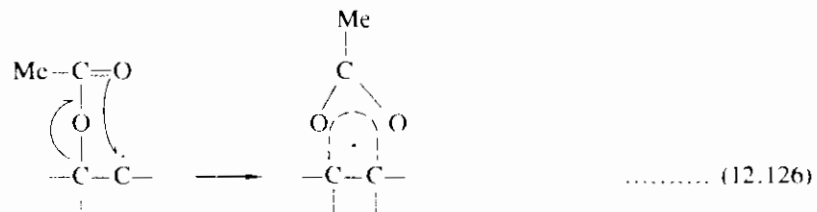
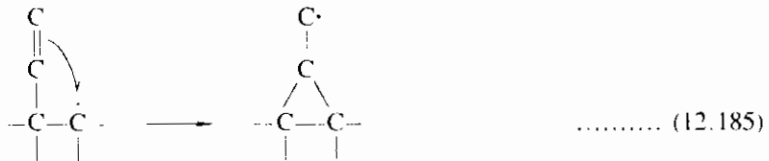


ตัวอย่างในสมการ 12.184 มีการเคลื่อนย้ายประมาณ 50% เท่านั้น ซึ่งแตกต่างจากการเคลื่อนย้ายแบบนิวคลีโอไฟล์ที่เกิดได้มากกว่า และจากตัวอย่างในสมการ 12.184 จะสังเกตได้ว่าไม่มีการเคลื่อนย้ายของหมู่เมทิล ซึ่งเป็นความจริงที่พบในปฏิริยาการจัตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัลว่าจะไม่มีการเคลื่อนย้ายของหมู่เมทิลเลย นอกจากนี้แล้วก็จะไม่พบการเคลื่อนย้ายของไฮโดรเจนแบบ 1, 2 ในปฏิริยาการจัตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัลอีกด้วย

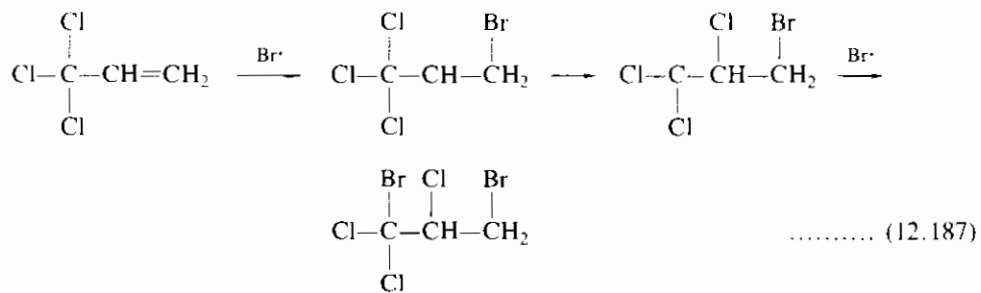
การที่หมู่ฟีนิลสามารถเคลื่อนย้ายแบบฟรีแรดิคัลได้ เชื่อว่าเป็นเพราะมีสภาวะแทรนซิชัน (ซึ่งไม่ใช่อินเทอร์มีเดียต) ดังต่อไปนี้



นอกจากหมู่ฟีนิลแล้ว หมู่ไวนิลและหมู่อะเซทอกซี (acetoxy group) ก็สามารถเคลื่อนย้ายได้เช่นเดียวกัน โดยที่หมู่ไวนิลขณะเคลื่อนย้ายมีโครงสร้างเป็น cyclopropylcarbinyl radical ซึ่งเป็นอินเทอร์มีเดียต (สมการ 12.185) ส่วนหมู่อะเซทอกซีในขณะเคลื่อนย้ายมีสภาวะแทรน-ซิชันเป็นวงขนาดห้าอะตอม (สมการ 12.186)



นอกจากนี้แล้วยังมีการเคลื่อนย้ายของคลอรีน (และโบรมีนบ้างเล็กน้อย) อีกด้วย ตัวอย่างเช่น  $\text{Cl}_3\text{CCH}=\text{CH}_2$  กับ  $\text{Br}_2$  ที่มีเปอร์ออกไซด์ผสมอยู่ด้วย ให้ผลผลิตสองอย่าง อย่างแรกเป็นผลผลิตที่เกิดจากปฏิกิริยาการเพิ่มคือ  $\text{Cl}_3\text{CCHBrCH}_2\text{Br}$  ประมาณ 47% อย่างที่สองเป็นผลผลิตที่เกิดจากปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่คือ  $\text{BrCCl}_2\text{CHClCH}_2\text{Br}$  ประมาณ 53% ดังสมการ 12.187



แรงผลักดันที่ทำให้คลอรีนเกิดการเคลื่อนย้ายในสมการ 12.187 ก็คือ อิเล็กตรอนเดี่ยวใน  $\text{Cl}-\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2$  สามารถเคลื่อนที่เข้าไปใน d-ออร์บิทัลที่ว่างในคลอรีนได้

โดยสรุปแล้วการเคลื่อนย้ายแบบฟรีแรดิคัลแบบ 1, 2 ไม่ค่อยพบเห็นมากเท่ากับการเคลื่อนย้ายแบบนิวคลีโอไฟล์ หมู่เคลื่อนย้ายแบบฟรีแรดิคัลที่สำคัญคือ หมู่เฟนิล ไวนิล อะเซทอกซี และหมู่ธาตุแฮโลเจน

**12.4.3 ปฏิริยาการจัตัวใหม่แบบอเล็กโทรไฟล์** ปฏิริยาการจัตัวใหม่แบบอเล็กโทรไฟล์ซึ่งเป็นการเคลื่อนย้ายของอะตอมหรือหมู่อะตอมโดยที่ไม่พาอเล็กตรอนไปด้วยเลยจะหาปฏิริยาแบบนี้ได้ยากมาก และยากกว่าปฏิริยาการจัตัวใหม่แบบฟรีแรดิคัลเสียอีก

**12.4.3.1 กลไกปฏิริยา** ปฏิริยาการจัตัวใหม่แบบอเล็กโทรไฟล์มีกลไกปฏิริยาสามขั้นตอน ขั้นตอนแรกเป็นการเตรียมคาร์เบนไอออน ขั้นตอนที่สองเป็นการเคลื่อนย้ายที่ไม่พาอเล็กตรอนไปด้วย (สมการ 12.188) ผลลัพธ์หลังจากการเคลื่อนย้ายแล้วอาจเป็นผลผลิตที่เสถียรหรือไม่เสถียรก็จะทำปฏิริยาต่อไป

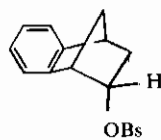


## คำถามบทที่ 12

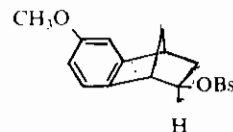
- 12.1 รีเอเจนต์แต่ละคู่ต่อไปนี้ ตัวใดเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่า
- (1)  $\text{NH}_2^-$  กับ  $\text{NH}_3$
  - (2)  $\text{RS}^-$  กับ  $\text{RSH}$
  - (3)  $\text{PH}_3$  กับ  $\text{NH}_3$
- 12.2 ปฏิริยาต่อไปนี้ใช้ตัวทำละลายผสมซึ่งประกอบด้วยน้ำกับเอทานอล ถ้าเพิ่มความเข้มข้นของน้ำในตัวทำละลายผสม จะทำให้อัตราการเกิดปฏิริยาเร็วขึ้นหรือช้าลง
- (1)  $\text{NH}_3 + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{I} \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{H}_2\text{O}} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 + \text{I}^-$
  - (2)  $\text{CN}^- + \text{CH}_3\text{Br} \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{H}_2\text{O}} \text{CH}_3\text{CN} + \text{Br}^-$
  - (3)  $(\text{CH}_3)_3\text{CBr} + \text{OH}^- \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{H}_2\text{O}} (\text{CH}_3)_3\text{COH} + (\text{CH}_3)_2\text{OC}_2\text{H}_5 + \text{Br}^-$
- 12.3 จากปฏิริยาระหว่างแอลคิลเฮไลด์กับ  $\text{NaOH}$  ในตัวทำละลายผสมซึ่งประกอบด้วยน้ำกับเอทานอล จงเขียนตารางเพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลไกปฏิริยาแบบ  $\text{S}_{\text{N}}2$  และแบบ  $\text{S}_{\text{N}}1$  เกี่ยวกับพฤติกรรมต่อไปนี้
- (1) สเตอริโอเคมี
  - (2) อันดับปฏิริยา
  - (3) ปฏิริยาการจัดตัวใหม่
  - (4) เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิริยาระหว่าง  $\text{CH}_3\text{X}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{X}$ , *iso*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{X}$ , *tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{X}$
  - (5) เปรียบเทียบอัตราการเกิดปฏิริยาระหว่าง  $\text{RCl}$ ,  $\text{RBr}$  และ  $\text{RI}$
  - (6) ผลกระทบต่ออัตราการเกิดปฏิริยาเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น
  - (7) ผลกระทบต่ออัตราการเกิดปฏิริยาเมื่อความเข้มข้นของ  $\text{RX}$  เพิ่มขึ้นสองเท่า
  - (8) ผลกระทบต่ออัตราการเกิดปฏิริยาเมื่อความเข้มข้นของ  $\text{OH}^-$  เพิ่มขึ้นสองเท่า
  - (9) ผลกระทบต่ออัตราการเกิดปฏิริยาเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของน้ำ
  - (10) ผลกระทบต่ออัตราการเกิดปฏิริยาเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของแอลกอฮอล์
- 12.4 เมื่อให้ 1-โบรมโพรเพนทำปฏิริยากับ  $\text{HC}\equiv\text{C}^-$  ซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงในตัวทำละลายอีเทอร์ จะได้ผลผลิตอินทรีย์อะไรและกลไกปฏิริยาแบบใด

12.5 สารประกอบแต่ละคู่ต่อไปนี้ ตัวใดทำปฏิกิริยาได้เร็วกว่า เพราะเหตุใด

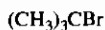
(1) ทำปฏิกิริยากับกรดอะซีติก



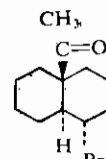
หรือ



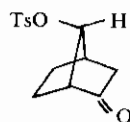
(2) ทำปฏิกิริยากับกรดอะซีติก



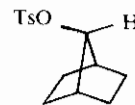
หรือ



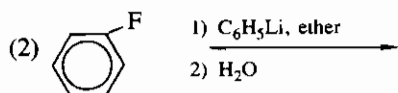
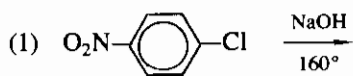
(3) ทำปฏิกิริยากับกรดอะซีติก



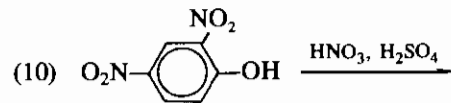
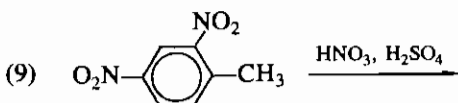
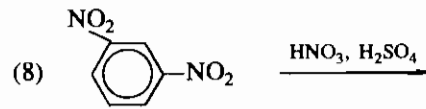
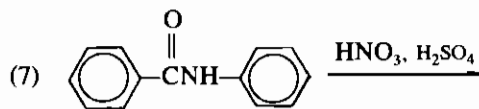
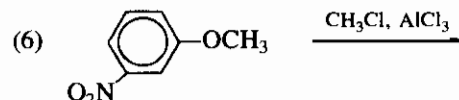
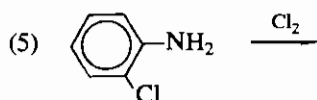
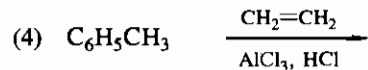
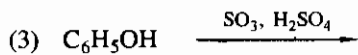
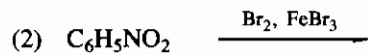
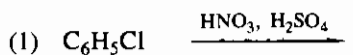
หรือ



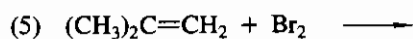
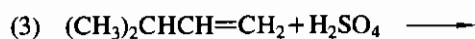
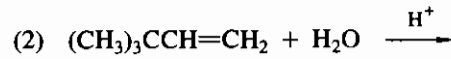
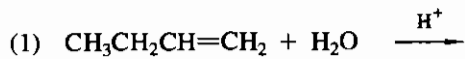
12.6 ปฏิกิริยาต่อไปนี้ให้ผลผลิตอินทรีย์อะไร และกลไกปฏิกิริยาเป็นแบบใด



12.7 ปฏิกิริยาต่อไปนี้ให้ผลผลิตอินทรีย์อะไร



12.8 ปฏิกิริยาต่อไปนี้ให้ผลผลิตอินทรีย์อะไร



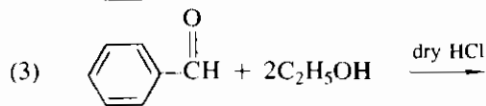
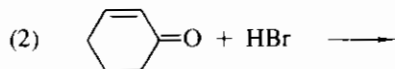
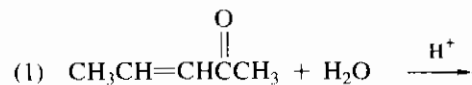
12.9 จงเขียนโครงสร้างของสภาวะแทรนซิชันและของผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาระหว่าง 1-methyl-1-cyclohexene กับ  $\text{Br}_2$

12.10 (1) จงเขียนโครงสร้างทั้งหมดของคาร์โบแคตไอออนอินเทอร์มีเดียตที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง HI (1 โมล) กับ 2,4-hexadiene

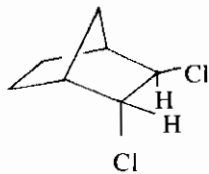
(2) โครงสร้างของอินเทอร์มีเดียตใดที่เกิดขึ้นได้เร็วกว่า

(3) จงเขียนผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาข้างต้น

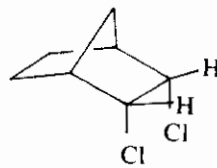
12.11 จงเขียนผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



12.12 จากปฏิกิริยาการขจัดแบบ E2 ของ A และ B โดย  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{ONa}/n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$  ต่างก็ให้ผลผลิตเป็น 2-chloronorbornene ปรากฏว่า A ทำปฏิกิริยาได้เร็วกว่า B ถึง 100 เท่า ทำไมจึงเป็นเช่นนั้น



A



B

12.13 เมื่อต้ม 2-methyl-3-pentyl tosylate ในตัวทำละลาย  $n\text{-BuOH}$  โดยไม่มีเบสแต่อย่างใด จะได้ผลผลิตเป็นแอลคีนต่าง ๆ ที่มีอัตราส่วนแตกต่างกันดังต่อไปนี้ : 2-methyl-2-pentene (80%), 4-methyl-2-pentene (11%), 2-methyl-1-pentene (9%) อยากทราบว่า

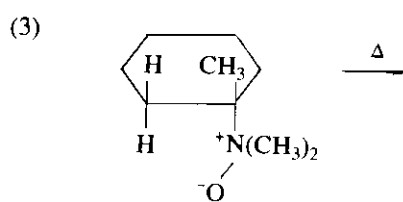
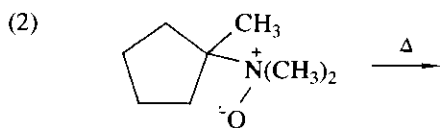
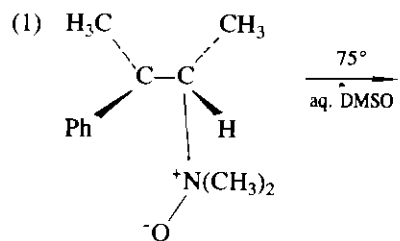
(1) แอลคีนต่าง ๆ เหล่านี้เกิดได้อย่างไร

(2) ทำไมแอลคีนเหล่านี้จึงมีอัตราส่วนแตกต่างกัน

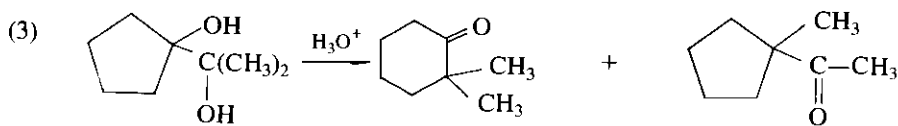
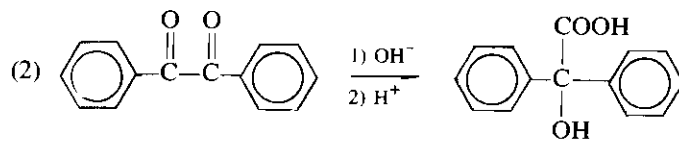
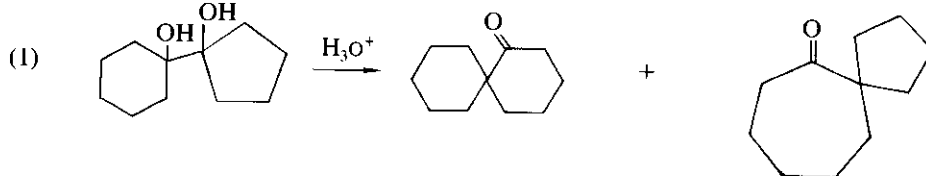
(3) ทำไม 4-methyl-2-pentene จึงเป็นไอโซเมอร์แบบแทรนส์ได้แบบเดียว



12.14 จงเขียนผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



12.15 จงเขียนกลไกปฏิกิริยาของผลผลิตอินทรีย์จากปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ต่อไปนี้



☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

