

บทที่ 7

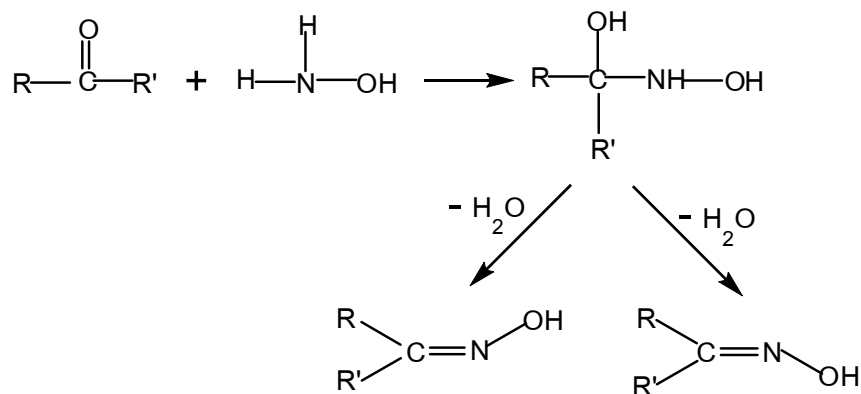
สเตอริโอเคมีของออกซิม

และ

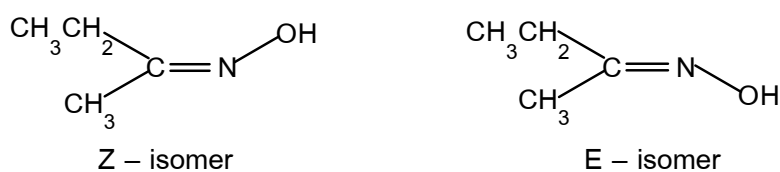
Beckmann rearrangement

7.1 บทนำ

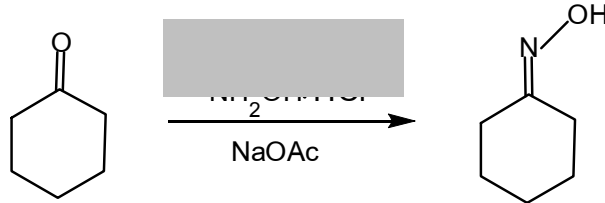
ปฏิกิริยาการเตรียมออกซิมเกิดจากไนโตรเจนอะตอม (ศูนย์เบส) ของไฮดรอกซิลามีน เกิดพันธะกับคาร์บอนอะตอม (ศูนย์กรด) ของหมู่คาร์บอนิลของคีโตน หรือแอลดีไฮด์ซึ่งเป็นปฏิกิริยาเพิ่มเข้า (addition) เกิดสารมัธยันตร์ที่ไม่เสถียร จะสูญเสียน้ำอย่างรวดเร็ว เกิดผลิตภัณฑ์เป็นออกซิม



ไนโตรเจนของออกซิมเป็น sp^2 -ไฮบริดส์ การจัดตัวรอบๆ พันธะ C=N นำไปสู่การเกิด geometrical isomers สองตัวคือ E-ไอโซเมอร์และ Z-ไอโซเมอร์ ตัวอย่างเช่น ออกซิมของ n-Butanone มีสอง geometrical isomers :



ส่วนคีโตนที่มีหมู่ที่เกาะกับคาร์บอนิลเหมือนกัน ($R=R'$) จะเกิดเป็นออกซิมที่ไม่มี Z- และ E- ไอโซเมอร์ ตัวอย่างเช่น ออกซิมของไซโคลเฮกซานอน :



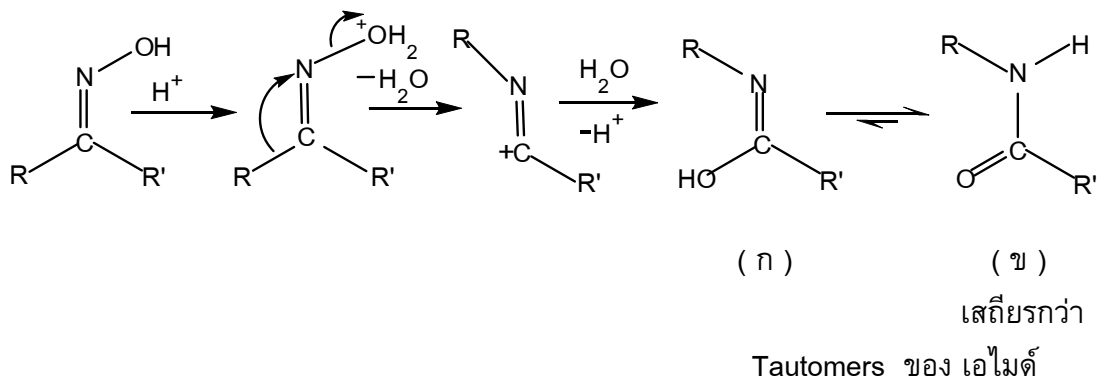
7.2 Beckman rearrangement

ปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ของออกซิมโดยมีกรดเป็นตัวเร่ง เป็นปฏิกิริยาตั้งเดิมค้นพบโดยศาสตราจารย์ Ernst Beckmann ในปี 1886 จึงเรียกปฏิกิริยานี้ว่า Beckmann rearrangement การจัดตัวใหม่นี้ไม่เพียงแต่ย้ายหมู่ที่ติดกับคาร์บอนอะตอมไปที่ไนโตรเจนอะตอม หมู่ที่ถูกย้ายยังต้องเป็นหมู่ที่อยู่ตำแหน่งทรานส์ (trans) หรือตรงข้ามกับหมู่ไฮดรอกซีของออกซิม

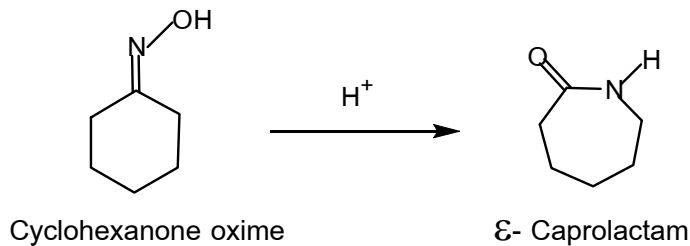
ตัวเร่งปฏิกิริยาสำหรับ Beckmann rearrangement เป็นกรดลิวอิส (Lewis acids) เช่น กรดซัลฟูริก, กรดฟอสฟอริก, กรดไฮโดรคลอริก, กรดพอลิฟอสฟอริก และ ฟอสฟอรัสเพนตะคลอไรด์ เป็นต้น สำหรับการทดลองนี้ ใช้กรดซัลฟูริกเข้มข้น 85% เป็นตัวเร่ง ออกซิมของคีโตน (ketoxime) จะเกิด Beckmann rearrangement ไปเป็นเอไมด์

กลไกของปฏิกิริยา จะเป็นขั้นตอนดังนี้

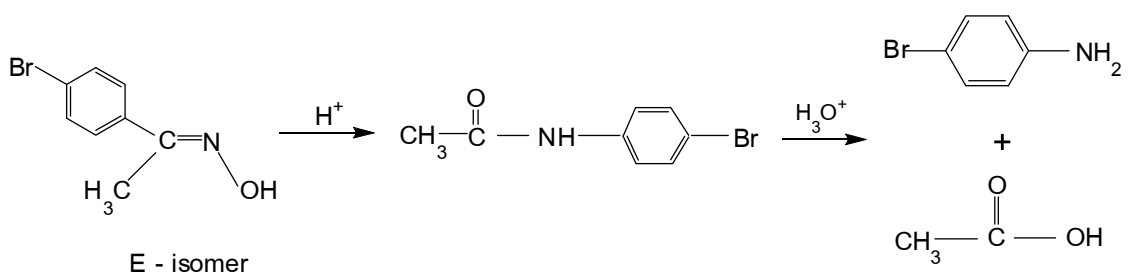
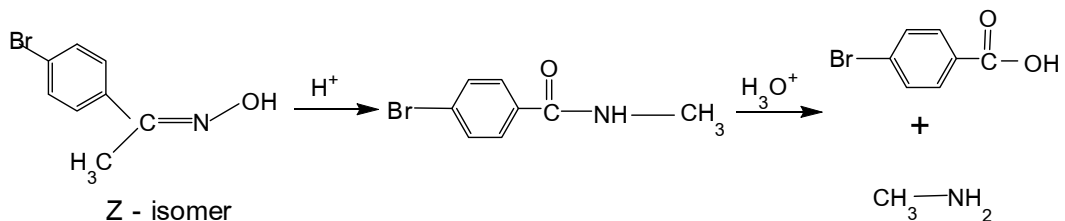
- (1) หมู่ OH ของออกซิมจะถูกเปลี่ยนเป็นหมู่ที่หลุดง่าย (good leaving group)
- (2) หมู่อัลกิลซึ่งอยู่ตรงข้าม (anti หรือ trans) กับหมู่ OH ของออกซิมจะเข้าจู่โจมแบบนิวคลีโอฟิลิกที่ไนโตรเจนอะตอม
- (3) การไฮโดรไลซิสสารมัธยันตร์ไปเป็นเอไมด์ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์สุดท้าย



การจัดตัวใหม่ของออกซิมที่มีหมู่ R และ R' เหมือนกันจะไม่แสดงให้เห็นถึงหมู่เคลื่อนที่ที่อยู่ตรงข้ามกับหมู่ OH ตัวอย่างเช่น ไซโคลเฮกซาโนนออกซิม ซึ่งมีวงไซโคลเฮกเซนที่สมมาตร สิ่งที่เกิดขึ้นหลังการจัดตัวใหม่ของไซโคลเฮกซาโนนออกซิม คือ การแตกออกของวงหกเหลี่ยมไปเป็นวงเจ็ดเหลี่ยมที่มีไนโตรเจนเป็นส่วนของวง

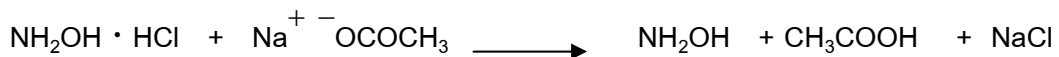


ปฏิกิริยาจัดตัวใหม่ของพารา-โบรโมอะซิโตฟีโนน เป็นปฏิกิริยาที่สเตอริโอซีเลคทีฟมาก (highly stereoselective) โดยทั่วไป ผลิตภัณฑ์ที่เกิดมักเกิดจากการเคลื่อนย้ายหมู่ที่อยู่ตรงข้ามกับ OH ของออกซิม อย่างไรก็ตาม ภายใต้สภาวะที่เป็นกรดแก่ อาจเกิด equilibrium ระหว่าง Z และ E ไอโซเมอร์ก่อนการจัดตัวใหม่ ถ้า equilibrium เกิดเร็วกว่าอัตราการเกิด Beckmann rearrangement จะมีทั้ง Z และ E ไอโซเมอร์ซึ่งจะเกิด Beckmann rearrangement ไปเป็นผลิตภัณฑ์เอไมด์ที่แตกต่างกัน การพิสูจน์ว่า เอไมด์ที่เกิดเป็นตัวไหนจึงต้องใช้วิธีไฮโดรไลส์เอไมด์ด้วยกรดและพิจารณาจากผลิตภัณฑ์ที่เกิด



แต่ถ้าออกซิมีตัวไหนเกิดการจับตัวใหม่เร็วกว่าการเกิด equilibrium ผลิตภัณฑ์เอไมด์ที่เกิดจะสะท้อนให้เห็นว่า ออกซิมีที่เป็นสารตั้งต้นของ Beckmann rearrangement เป็นตัวไหน

ไฮดรอกซีลามีนที่ใช้ในปฏิกิริยานี้อยู่ในรูปของเกลือไฮดรอกซีลามีนไฮโดรคลอไรด์ ซึ่งเสถียรต่อการถูกออกซิไดส์ในอากาศมากกว่าเบสอิสระ แต่จะต้องเติมโซเดียมอะซิเตตในปฏิกิริยาด้วย เพื่อให้ทำปฏิกิริยากับเกลือแล้วปล่อยไฮดรอกซีลามีนออกมาตั้งปฏิกิริยาต่อไป



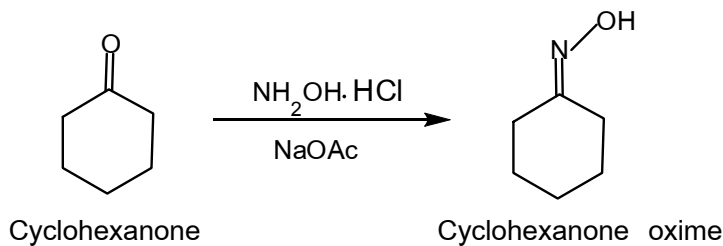
การทดลองที่ 7.1

การเตรียมแอมป์ซิลอน-คาโพรแลกแทมจาก

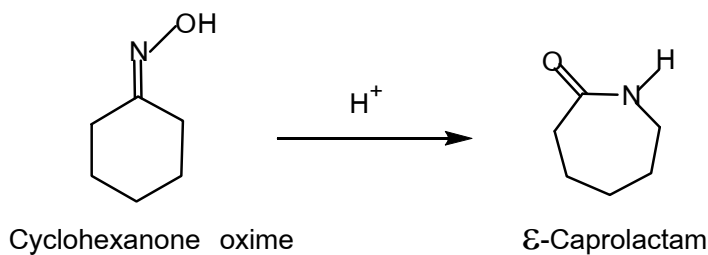
Beckmann rearrangement ของไซโคลเฮกซาโนออกซิมี

ในการเตรียมแอมป์ซิลอน-คาโพรแลกแทม (ϵ -Caprolactam) ประกอบด้วย 2 ขั้นตอนคือ

1. การเตรียมไซโคลเฮกซาโนออกซิมี (Cyclohexanone oxime) จากปฏิกิริยาระหว่างไซโคลเฮกซาโนน (Cyclohexanone) กับ ไฮดรอกซีลามีน (hydroxylamine) โดยมีกรดเป็นตัวเร่ง



2. การเตรียมแอมป์ซิลอน-คาโพรแลกแทมจาก Beckmann rearrangement ของไซโคลเฮกซาโนนไนกรด



วิธีทดลอง

การเตรียมไซโคลเฮกซาโนนออกซิม

ชั่งไฮดรอกซีลามีนไฮโดรคลอไรด์ 7 กรัมและโซเดียมอะซิเตต 10 กรัมใส่ใน Erlenmeyer flask ที่มีน้ำ 30 มิลลิลิตรใส่อยู่ จากนั้น ใส่ไซโคลเฮกซาโนน 7 กรัม (7.5 มิลลิลิตร, หรือ 0.070 โมล) โดยเติมทีละ 2 มิลลิลิตร ทั้งช่วงห่างประมาณ 30-40 วินาที ถ้ามีความร้อนเกิดขึ้น แช่ flask ในน้ำเย็น เมื่อใส่ไซโคลเฮกซาโนนทั้งหมดแล้ว ปิดจุกแล้วเขย่าแรงๆ เป็นเวลา 2-3 นาที แช่ในน้ำแข็งเพื่อให้ผลึกตกสมบูรณ์ เก็บผลึกโดยการกรองดูด ล้างผลึกด้วยน้ำเย็นเล็กน้อย เปิดเครื่องกรองดูดสักครู่หนึ่ง เพื่อให้น้ำถูกดูดออกมากที่สุด เกลี่ยผลึกบนกระดาษกรองแผ่นใหม่เพื่อซับน้ำออก เมื่อผลึกแห้งแล้ว ให้หาจุดหลอมเหลวของผลิตภัณฑ์ (จุดหลอมเหลวของไซโคลเฮกซาโนนออกซิม คือ 89-90 °C) คำนวณหาเปอร์เซ็นต์ผลได้ของไซโคลเฮกซาโนนออกซิม

การเตรียมแอมป์ซิลอน-คาโพรแลกแทมโดย Beckmann rearrangement

ชั่งไซโคลเฮกซาโนนออกซิมที่เตรียมได้จากขั้นตอนที่แล้วมา 5 กรัมใส่ใน Erlenmeyer flask ขนาด 250 มิลลิลิตร เตรียมสารละลายกรดซัลฟูริกโดยบีเปตรดซัลฟูริกเข้มข้น 8 มิลลิลิตรใส่น้ำ 2.5 มิลลิลิตร(หมายเหตุ 1) ค่อยๆเทกรดลงไป flask ที่มีไซโคลเฮกซาโนนออกซิมซึ่งแช่อยู่ในน้ำผสมน้ำแข็ง เขย่า flask จนไซโคลเฮกซาโนนออกซิมละลาย ใช้ Burette clamp ที่มีด้ามจับจับคอ flask ไว้ ยก flask ขึ้นลนไฟจากตะเกียงเบนเสนจนปฏิกิริยาเริ่มเกิด(ปฏิกิริยาเริ่มเกิดที่ 120 °C) สังเกตได้จากการเกิดควันและมีฟองอากาศเกิดขึ้นที่ผิวของของเหลว ทันทีที่เห็นฟองอากาศรีบยก flask ออกจากไฟ นำไปวางไว้ในตู้ควัน (หมายเหตุ 2) ปลอ่ยให้ปฏิกิริยาดำเนินไปจนสมบูรณ์ โดยของเหลวใน flask จะเดือดอย่างรุนแรงและอุณหภูมิจะพุ่งสูงถึง 140 °C เมื่อ flask เย็นลงแล้วจึงเติมน้ำ 40 มิลลิลิตรลงไป

แช่ flask ในน้ำผสมน้ำแข็ง เมื่ออุณหภูมิลดลงประมาณ 5-10 °C ค่อยๆ หยดสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ (เตรียมโดยละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ 10 กรัมในน้ำ 35 มิลลิลิตร) ทีละหยด พยายามรักษาอุณหภูมิให้ใกล้ 0 °C เติมต่างจนสารละลายใน flask เป็นต่างอ่อนๆ ตรวจสอบด้วยกระดาษลิตมัส แอมป์ซิลอน-คาโพรแลกแทมจะแยกออกเป็นน้ำมัน แต่อาจมีตะกอนสีขาวของโซเดียมซัลเฟตเดคะไฮเดรตเกิดขึ้น เติมน้ำเล็กน้อยลงไปละลายตะกอน เติมน้ำละลายทั้งหมดลงในกรวยแยก แล้วสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 3 ครั้งๆ ละ 20 มิลลิลิตร ไซชั้นไดคลอโรมีเทนจากการสกัดทั้ง 3 ครั้งรวมกัน แล้วใส่ anhydrous Na_2SO_4 ลงไปดูดน้ำออกเพื่อให้สารละลายแห้ง กรอง anhydrous Na_2SO_4 ออก นำสารละลายมากลั่นแบบธรรมดาเพื่อแยกไดคลอ

หมายเหตุ 1 ความเข้มข้นของกรดที่เตรียมมีส่วนสำคัญต่อปฏิกิริยาการจัดตัวใหม่ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงง่ายถ้าความเข้มข้นของกรดเปลี่ยน ถ้ากรดเข้มข้นเกินไป ปฏิกิริยาจัดตัวใหม่จะเกิดไม่สมบูรณ์นัก แต่ถ้ากรดเจือจางเกินไป ออกซิซึมจะถูกไฮโดรไลส์ก่อนเกิดการจัดตัวใหม่ ดังนั้นจะต้องเตรียมกรดให้มีความเข้มข้นตามที่ระบุและจะต้องทำให้ออกซิซึมแห้งก่อนนำไปทำปฏิกิริยาขั้นตอนที่สอง

หมายเหตุ 2 บางครั้งปฏิกิริยาอาจเกิดอย่างรุนแรงและฉับพลัน จึงต้องระวัง ไม่เบนปาก flask ไปยังผู้หนึ่งผู้ใดและผู้ทดลองควรใส่แว่นตาขณะทำการทดลอง

หมายเหตุ 3 ผลิตภัณฑ์อาจไม่ตกผลึกถ้ามีความชื้นอยู่

การตกผลึกใหม่แอปซิลอน-คาโปรแลกแทม

คาโปรแลกแทมเป็นสารทำให้บริสุทธิ์ได้ค่อนข้างยาก จึงเป็นการทำหายความสามารถของผู้ทำการตกผลึก

วิธีที่ 1 ละลายผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในขวดกลั่นด้วยไดคลอโรมีเทนร้อนประมาณ 5 มิลลิลิตร กรองสารละลายขณะร้อนลงใน flask ที่มีไดคลอโรมีเทนร้อนเล็กน้อย (3-4 มิลลิลิตร) นำ flask ไปวางบนอ่างไอน้ำแล้วหยดปิโตรเลียมอีเทอร์ (จุดหลอมเหลว 60-80 °ซ) จนสังเกตเห็นสารละลายขุ่น ปล่อยให้ flask เย็นลงจนถึงอุณหภูมิห้องและนำไปแช่ในน้ำแข็งก่อนจะกรองเก็บผลึก

ถ้าสารละลายไม่ขุ่นหลังจากเติมปิโตรเลียมอีเทอร์จนปริมาตรของสารละลายเพิ่มขึ้น 4-5 เท่าแล้ว แสดงว่า เติมไดคลอโรมีเทนมากเกินไป ให้ระเหยตัวทำละลายจนเหลือเล็กน้อยแล้วใส่ปิโตรเลียมอีเทอร์อีกครั้งหนึ่ง เขย่า flask จนความขุ่นเกิดถาวร แช่ในน้ำแข็งให้ผลึกตกสมบูรณ์ กรองผลึกและล้างผลึกด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์เล็กน้อย

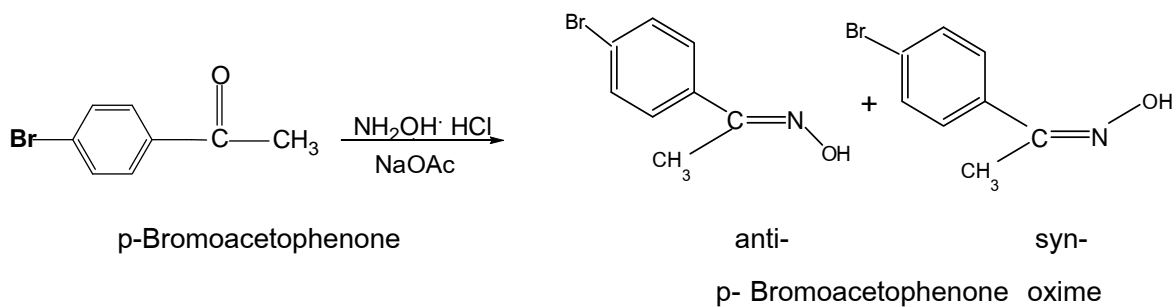
วิธีที่ 2 มีวิธีตกผลึกอีกวิธีหนึ่ง คือ ใส่ปิโตรเลียมอีเทอร์ 10 มิลลิลิตรในผลึก 0.350 กรัม ต้มสารละลายให้เดือดเบาๆ แล้วใส่ไดคลอโรมีเทนจนผลึกละลายหมดพอดี กรองสารละลายขณะร้อนแล้วปล่อยให้เย็นลงจนถึงอุณหภูมิห้อง ผลึกจะเกิดทันที

กรองดูดผลึกของแอปซิลอน-คาโปรแลกแทม เมื่อผลึกแห้งแล้วจึงนำไปชั่งและหาจุดหลอมเหลว คำนวณเปอร์เซ็นต์ผลได้ของผลิตภัณฑ์

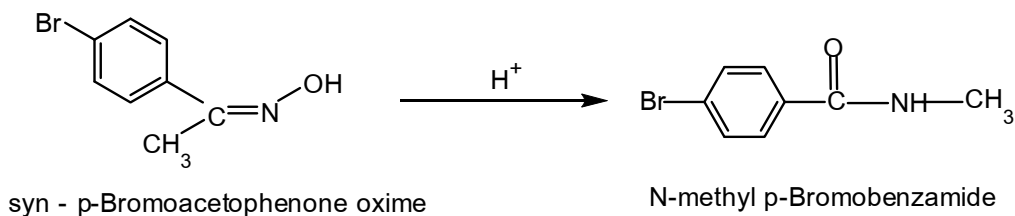
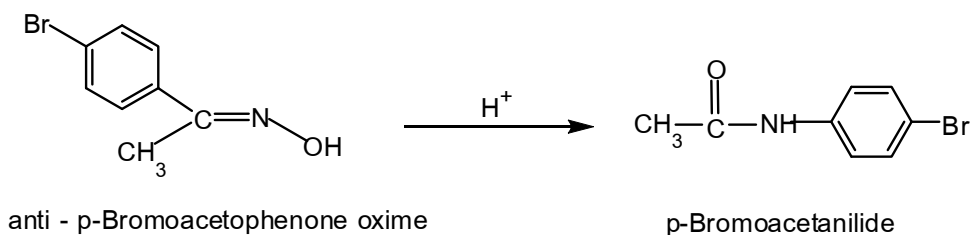
การทดลองที่ 7.2

Beckmann rearrangement ของ พารา-โบรโมอะซิโตฟีโนน ออกซิม

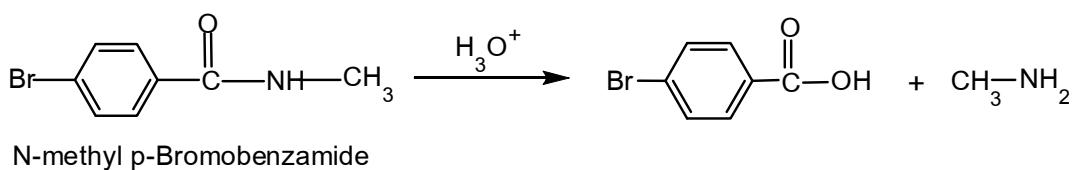
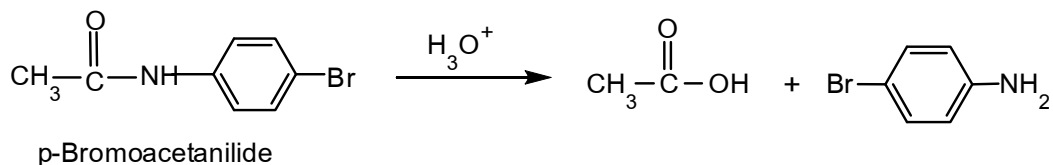
1. การเตรียมพารา-โบรโมอะซิโตฟีโนน ออกซิม



2. Beckmann rearrangement ของพารา-โบรโมอะซิโตฟีโนนออกซิม



3. ไฮโดรลิซิสของเอไมด์



วิธีทดลอง

การเตรียมพารา-โบรมอะซิโตฟีโนน ออกซิม

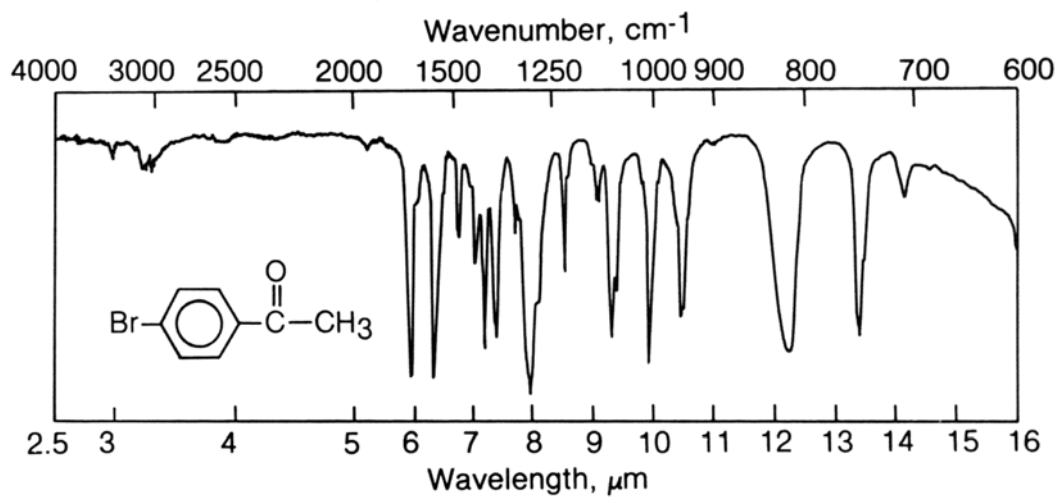
เติม 2.5 กรัม (0.0125 โมล) ของพารา-โบรมอะซิโตฟีโนนในขวดก้นกลมขนาด 250 มิลลิลิตรที่บรรจุ 15 มิลลิลิตรของ 95% เอทานอลไว้แล้ว เขย่าขวดเป็นวงจนพารา-โบรมอะซิโตฟีโนนละลายหมด แล้วใส่สารละลายที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีลามีนไฮโดรคลอไรด์ (1.5 กรัม, 0.0265 โมล) และโซเดียมอะซิเตตไตรไฮเดรต (sodium acetate trihydrate) (1.5 กรัม, 0.11 โมล) ในน้ำอุ่น 15 มิลลิลิตร ต้มกลั่น (reflux) สารผสมด้วยไฟอ่อนๆ ใน steam bath เป็นเวลา 20 นาที แล้วกรองสารละลายอย่างรวดเร็วผ่านกระดาษกรองพับจีบ ฟิลเทรตที่กรองได้นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็งให้เย็นลง กรองผลึกของพารา-โบรมอะซิโตฟีโนนออกซิมด้วยวิธีการกรองดูด ล้างผลึกด้วย 95% เอทานอลที่เย็น เมื่อผลึกแห้งแล้วให้ชั่งน้ำหนักเพื่อหาเปอร์เซ็นต์ผลได้และหาจุดหลอมเหลว

Beckmann rearrangement ของ พารา-โบรมอะซิโตฟีโนน ออกซิม

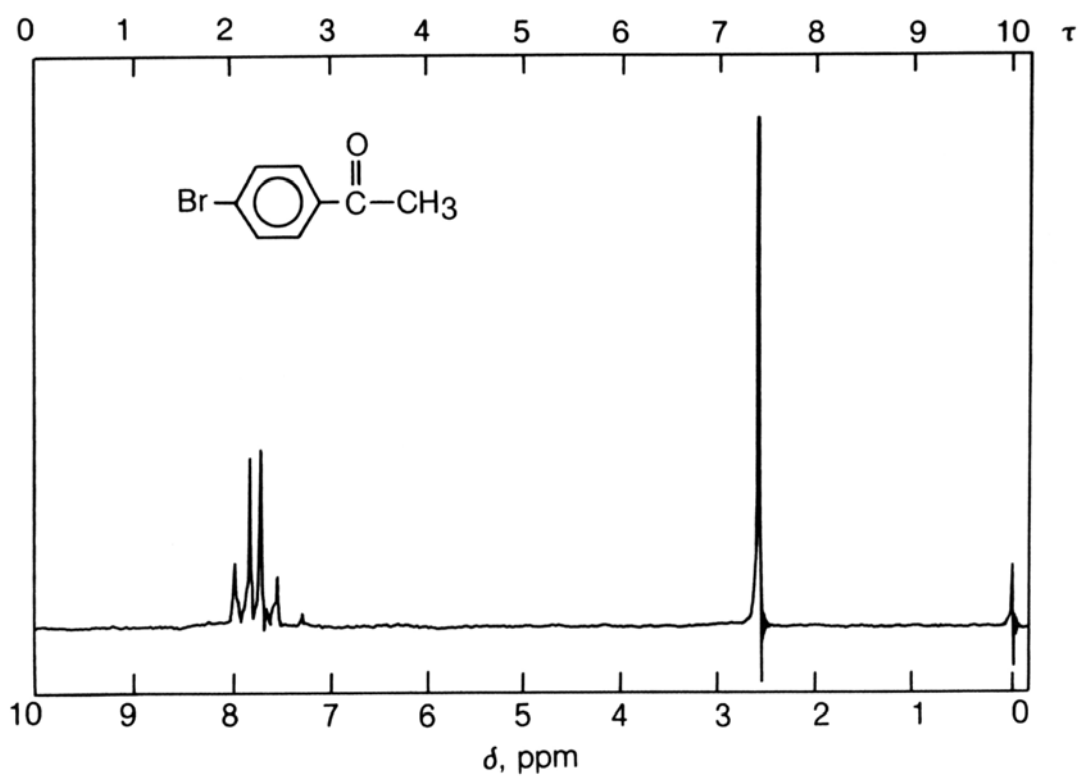
ใส่ 4 มิลลิลิตรของกรดซัลฟูริกในขวด Erlenmeyer flask ขนาด 50 มิลลิลิตรที่มีน้ำ 1 มิลลิลิตรบรรจุอยู่ ต้มใน steam bath หรือ hot plate (ระวังอย่าให้ความร้อนสูงเกิน 100 °C) แล้วเติมพารา-โบรมอะซิโตฟีโนนออกซิม 1.25 กรัม (0.01 โมล) ต้มต่อไปและคนด้วยแท่งแก้วเป็นเวลา 10 นาที หลังจากนั้น เทสารละลายร้อนในบีกเกอร์ที่มีน้ำแข็งทุบประมาณ 100 กรัม อยู่ คนสารผสมให้จับเป็นก้อน เก็บผลึกโดยการกรองดูด แล้วล้างผลึกด้วยน้ำเย็นจนสารละลายไม่เป็นกรดกับกระดาษลิตมัส บดผลึกให้จับเป็นก้อนและทำให้ผลึกแห้งมากที่สุดที่จะทำได้ เมื่อผลึกแห้งแล้วนำไปชั่งน้ำหนักและหาจุดหลอมเหลว

ไฮโดรลิซิสของเอไมด์

ใส่ 0.5 กรัม (2.5 มิลลิลิตร) ของเอไมด์ที่ได้จากการทดลองและ 6 มิลลิลิตรของกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้นในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร ต้มกลั่นด้วยไฟอ่อนในตู้ควันเป็นเวลา 30 นาที (ระวัง! กรดไฮโดรคลอริกกัดกร่อนและเป็นพิษ) หลังต้ม ใส่น้ำ 5 มิลลิลิตรเพื่อให้เจือจาง เทสารผสมช้าๆ ลงใน 10 มิลลิลิตรของแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์เข้มข้นใน Erlenmeyer flask ที่แช่เย็น (ภายในตู้ควัน) เขย่าสารผสมให้ทั่วในขณะที่แช่เย็นในอ่างน้ำแข็ง สังเกตดูว่ามีผลึกเกิดใหม่ในขั้นนี้หรือไม่ (การเหนียวนำไปตกผลึกทำได้โดยการชูดผนังภายใน flask ด้วยแท่งแก้ว) เก็บผลึกโดยการกรองดูด ล้างผลึกด้วยน้ำเย็น กรองดูดให้แห้งที่สุดเท่าที่ทำได้ หาจุดหลอมเหลว บันทึกผลและเปรียบเทียบผลึกทั้งหมดที่ได้ จากข้อมูลเหล่านี้ ให้หาผลสรุป



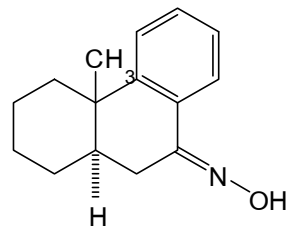
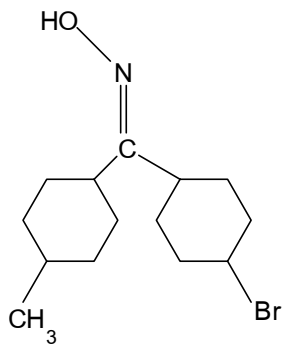
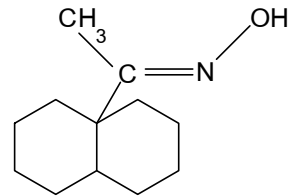
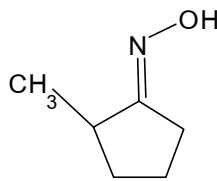
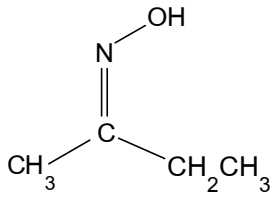
รูปที่ 7.1 IR สเปกตรัมของ p-Bromoacetophenone



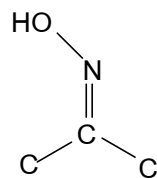
รูปที่ 7.2 $^1\text{H-NMR}$ สเปกตรัมของ p-Bromoacetophenone

คำถามท้ายบท

1. จงเขียนสูตรโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่เกิดจาก Beckman rearrangement ของออกซิมต่อไปนี้



2. ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจาก Beckman rearrangement ของออกซิมเป็นผลิตภัณฑ์ประเภทใด
3. คาร์บอนทั้ง 6 อะตอมในโมเลกุลของไซโคลเฮกซาโนนตั้งอยู่บนระนาบเดียวกันหรือไม่
4. โมเลกุลของไซโคลเฮกซาโนนออกซิม อะตอมทั้ง 5 ตัวของหมู่ข้างล่างนี้ตั้งอยู่บนระนาบเดียวกันหรือไม่



5. ออกซิมีละลายในต่างอ่อนได้หรือไม่
6. แลกแทม(lactam)ต่างจากเอไมด์(amide)อย่างไร
7. โครงสร้างของแลกแทมมีส่วนคล้ายคลึงกับแลกโตน(lactone) อย่างไร
8. จงเขียนสูตรโครงสร้างของ syn- และ anti- Benzaldoxime Benzophenone oxime มี syn- และ anti-isomers หรือไม่
9. ไฮโดรลิซิสของ ϵ -Caprolactam จะได้ ϵ -aminocaproic acid ซึ่งเป็น monomer ที่ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตโพลีเมอร์ชื่อ Nylon 66 จงเขียนสูตรโครงสร้างของโพลีเมอร์นี้
10. สารประกอบ ก มีสูตรโมเลกุล $C_{13}H_{10}ClNO$ เมื่อละลายในอีเทอร์แห้งแล้วทำปฏิกิริยากับ PCl_5 ที่ $0^\circ C$ ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ ข ซึ่งเมื่อถูกไฮโดรไลส์จะได้ p-Chloroaniline และ Benzoic acid
 - ก. จงเขียนสูตรโครงสร้างของ ก และ ข
 - ข. จงเขียนกลไกปฏิกิริยาจาก ก ไป ข