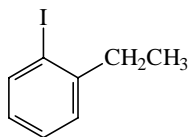
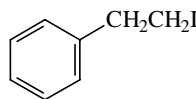


แฮริลเฮไลด์ (Aryl halides)

Aryl halides คือสารประกอบที่มี halogen (X) atom ต่อกับคาร์บอนของ benzene ring (หรือ aromatic ring อื่นๆ) เช่น



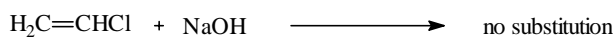
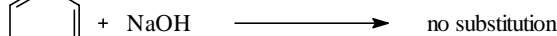
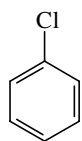
1-Ethyl iodobenzene
(เป็น Aryl iodide)



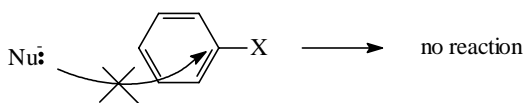
2-Phenylethyl iodide
(ไม่ใช่ Aryl halide เพราะ I ไม่ได้
ต่อกับ benzene ring)

1. Aryl halide กับปฏิกิริยา Nucleophilic Aromatic Substitution

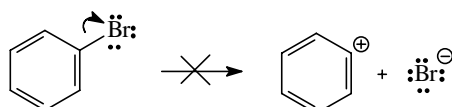
Aryl halide และ Vinyl halide จะมีลักษณะคล้ายกันคือจะไม่ว่องไว (unreactive) ในการทำปฏิกิริยา Nucleophilic Substitution ภายใต้สภาวะเดียวกันทั้ง Alkyl halide และ vinyl chloride เช่น chlorobenzene เมื่อนำมาต้มกับสารละลาย NaOH จะไม่เกิดปฏิกิริยาดังสมการ



การที่ aryl halide ขาดความว่องไวในการทำปฏิกิริยา Nucleophilic Substitution มีปัจจัยหลายประการ คือ ประการแรกในปฏิกิริยาแบบ $\text{S}_{\text{N}}2$ นั้น nucleophile ไม่สามารถเข้าชนด้านหลังของ benzene ring ของ aryl halide ได้

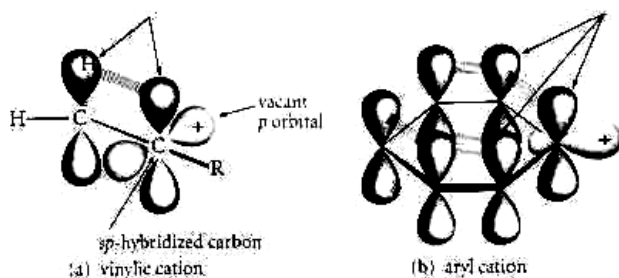


ประการที่สอง เนื่องจาก phenyl cation ไม่เสถียร ทั้งนี้เป็นเพราะคาร์บอนใน aryl cation ขาดอิเล็กตรอน ซึ่งคาร์บอนอะตอมนี้ต่อกับคาร์บอนอะตอมอื่นอีก 2 อะตอม คาร์บอนตัวที่ขาดอิเล็กตรอนชอบที่จะเกิด hybridization แบบ sp ซึ่งจะมี geometry เป็นเส้นตรง (linear) แต่ไม่สามารถทำได้เพราะจะทำให้วงแหวนแตก จึงทำให้ orbital ที่ว่างไม่สามารถเปลี่ยนเป็น p orbital ได้ คาร์บอนนี้จึงต้องคง hybridization แบบเดิม ทำให้มี strain สูง และนอกจากนี้การดึงอิเล็กตรอนของพันธะคู่ใน aryl cation โดย polar effect ยังเป็นตัวทำให้ความเสถียรของ aryl cation สูญเสียไป ดังนั้นปฏิกิริยา $\text{S}_{\text{N}}1$ จึงไม่สามารถเกิดขึ้นได้ ดังเช่น bromobenzene ไม่สามารถแตกตัวให้ phenyl cation และ bromide ion ได้ดังสมการ



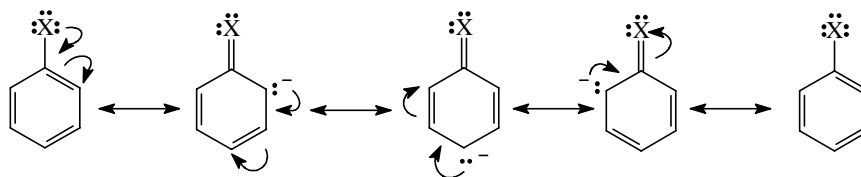
p orbital ของ double bond

C 3 อะตอมที่ไม่สามารถเป็นเส้นตรงได้



นอกจากนี้พันธะระหว่าง carbon-halide (C-X) ของ aryl halide ยังสั้นและแข็งแรงกว่าในกรณีของสารประกอบพวก alkyl halide นั้นหมายความว่าพันธะ C-X จะแตกออกในปฏิกิริยา S_N1 และ S_N2 จะต้องใช้พลังงานสูงมากขึ้น ปัจจัยที่ทำให้พันธะ C-X สั้นและแข็งแรงขึ้นมี 2 ประการด้วยกัน คือ

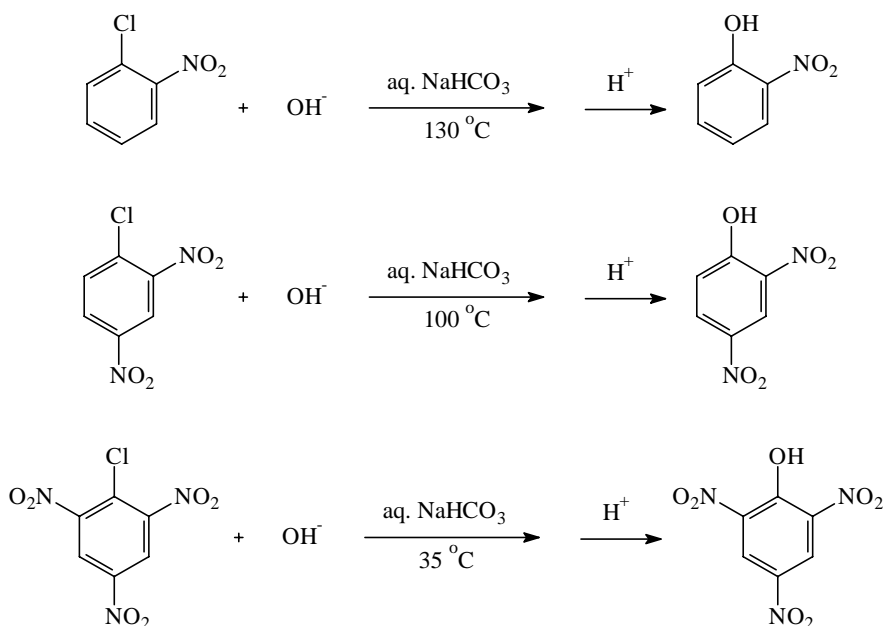
- 1.) เนื่องจากคาร์บอนที่ติดอยู่กับ halide มี hybridization เป็นแบบ sp^2 ดังนั้นอิเล็กตรอนใน orbital ของคาร์บอนจึงอยู่ใกล้กับ nucleus มากกว่าของคาร์บอนที่มี hybridization เป็นแบบ sp^3
- 2.) การเกิด resonance จะทำให้พันธะ C-X สั้นลง เนื่องจากทำให้เกิด double-bond character ของ C-X เพิ่มมากขึ้น



2. ปฏิกิริยา Nucleophilic Aromatic Substitution โดยกลไกแบบ Addition-Elimination : S_NAr

การที่ aryl halide สามารถทำปฏิกิริยา nucleophilic substitution ได้จะต้องมีหมู่ดึงอิเล็กตรอน (strongly electron withdrawing group) อย่างแรงมาติดอยู่ที่ตำแหน่ง ortho หรือ para กับหมู่ halogen และอนุมูลก็มีส่วนเกี่ยวข้องด้วยเช่นกัน

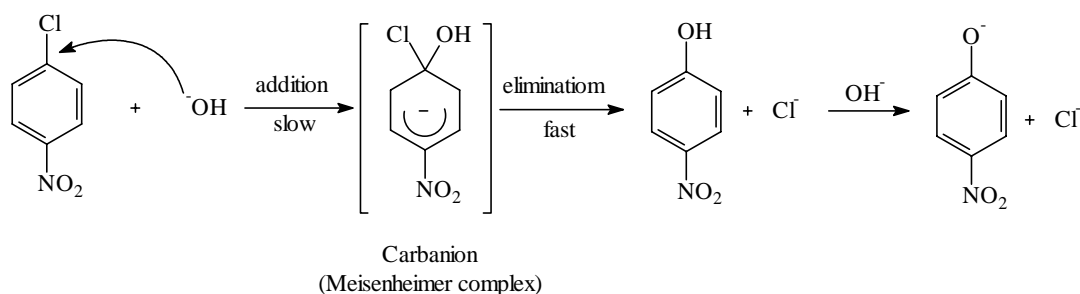
ตัวอย่างข้างล่างนี้จะเห็นได้ว่าอนุมูลที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาซึ่งจะขึ้นอยู่กับการมีจำนวนหมู่ nitro ที่มาติดอยู่กับ



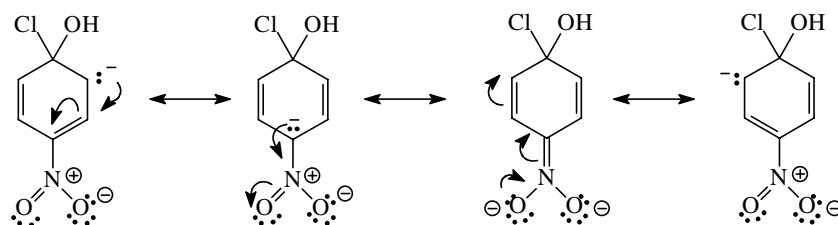
benzene ring กล่าวคือ *o*-nitrochlorobenzene จะให้อุณหภูมิสูงที่สุด ส่วน 2,4,6-trinitrochlorobenzene ให้อุณหภูมิต่ำสุด ถ้าหมู่ nitro มาต่ออยู่ที่ตำแหน่ง *meta* จะไม่ให้ผลเหมือนกับกรณีที่มาต่ออยู่ที่ตำแหน่ง *ortho* และ *para*

กลไกที่เกิดขึ้นในปฏิกิริยานี้จะเรียกว่ากลไกแบบ addition-elimination ซึ่งจะเป็นการสร้าง carbanion ที่มีอิเล็กตรอนอยู่ไม่ประจำที่ (delocalize) ซึ่งเรียกว่า Meisenheimer complex ตามชื่อของนักเคมีชาวเยอรมัน (Jacob Meisenheimer) ผู้ซึ่งเสนอโครงสร้างได้ถูกต้อง โดยขั้นตอนแรกจะเป็นการเติมหมู่ -OH เข้าไปที่ C1 ของ *p*-nitrochlorobenzene เกิดเป็น carbanion หลังจากนั้นจะเป็นการกำจัดหมู่ chloride ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ตามต้องการ และยังได้ความเป็น aromaticity กลับคืนมาด้วย กลไกแบบนี้เรียกว่า $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ mechanism

กลไกแบบ $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ มีดังนี้

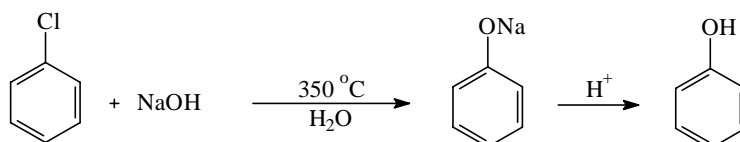


carbanion นี้จะเสถียรขึ้นได้โดยมีหมู่ดึงอิเล็กตรอนอยู่ที่ตำแหน่ง ortho และ para กับ halogen atom ดังนี้

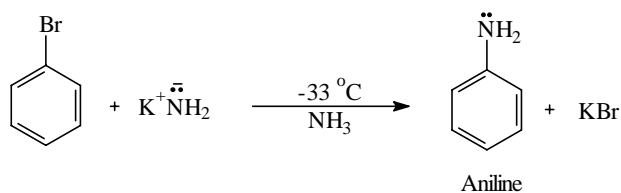


3. ปฏิกิริยา Nucleophilic Aromatic Substitution โดยกลไกแบบ Elimination-Addition : Benzene

ถึงแม้ว่า aryl halide เช่น chlorobenzene และ bromobenzene จะไม่เกิดปฏิกิริยาแทนที่ที่สภาวะปกติ แต่ถ้าเราใช้สภาวะที่รุนแรง เช่น ภายใต้อุณหภูมิและความดันสูงๆ จะทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ เช่น chlorobenzene จะเปลี่ยนเป็น phenol ได้โดยการให้ความร้อน chlorobenzene ที่อยู่ในสารละลาย NaOH ที่ 350 °C ภายใต้อุณหภูมิสูงจะเปลี่ยนเป็น phenol



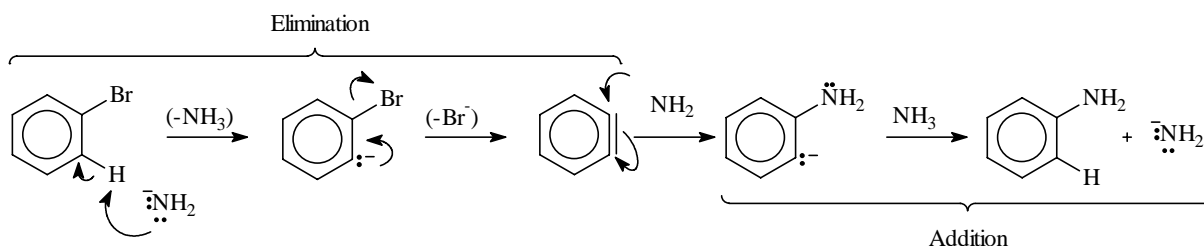
และ bromobenzene ก็เกิดปฏิกิริยากับเบสที่แรง เช่น amide ion (NH_2^-) ในแอมโมเนียได้เช่นเดียวกัน ดังนี้



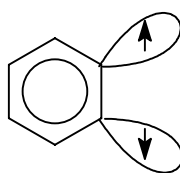
การเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวนี้เกิดผ่านกลไกแบบ elimination-addition ซึ่งจะเป็นการสร้าง intermediate ที่เรียกว่า benzyne (หรือ dehydrobenzene)

ในขั้นตอนแรก amide ion จะเป็นตัวเริ่มทำปฏิกิริยา elimination โดยการดึงเอาโปรตอนที่อยู่ตำแหน่ง ortho ออกไปตัวหนึ่ง สาเหตุที่เป็นที่ตำแหน่ง *ortho* เพราะเป็นโปรตอนที่เป็นกรดแรงที่สุด และประจุลบที่เกิดที่คาร์บอนที่ตำแหน่ง ortho จะถูกทำให้เสถียรโดย inductive effect ของ bromine หลังจากนั้น bromide ion ก็จะหลุดออกไปพร้อมกับอิเล็กตรอนคู่ร่วมพันธะ ปฏิกิริยา elimination นี้จะเกิด benzyne ซึ่งเป็น intermediate ที่ไม่เสถียร (unstable) และมีความว่องไวสูง (highly reactive) แล้วจะเข้าทำปฏิกิริยากับ nucleophile ที่อยู่ใกล้ๆ (ในที่นี้ คือ amide ion) ขั้นตอนที่ 2 จะเป็นปฏิกิริยา addition ทำให้เกิด aniline เป็นผลิตภัณฑ์

กลไกแบบ elimination-addition

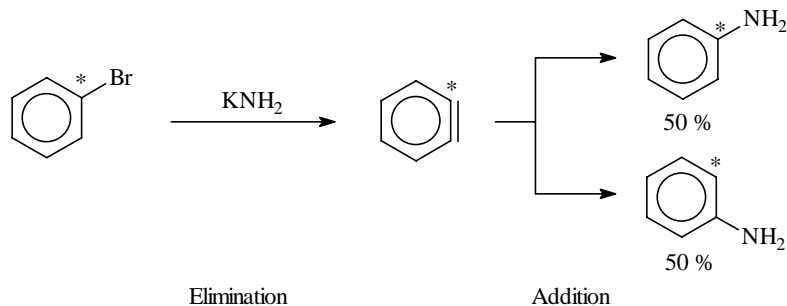


ลักษณะของ benzyne จะเห็นได้ชัดจาก diagram ต่อไปนี้

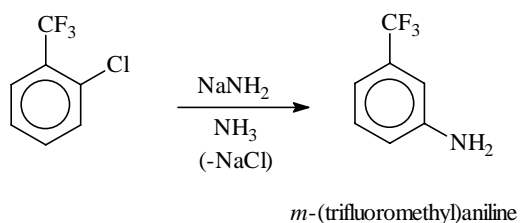


พันธะที่เกิดขึ้นใหม่ใน benzyne เกิดจากการ overlap ของ sp^2 orbital ของคาร์บอนที่อยู่ติดกันบน benzene ring แกนของ orbital นี้จะอยู่ในระนาบเดียวกัน ซึ่ง orbital นี้จะตั้งฉากกับ π orbital ของ aromatic ring และจะไม่เกิดการรบกวนระบบ aromatic และไม่สามารถเกิด resonance ได้ด้วย พันธะที่เกิดขึ้นใหม่จะไม่แข็งแรง และถึงแม้ว่าวงแหวนจะเป็นรูป 6 เหลี่ยม (hexagon) แต่ก็พยายามที่จะ distort เพื่อจะทำให้เกิดการ overlap ของ sp^2 orbital ให้มากที่สุด แต่ก็ไม่สามารถ distort จนทำให้เกิดการ overlap ได้มากพอ ดังนั้น benzyne จึงเป็น intermediate ที่ไม่เสถียรและว่องไวในการเกิดปฏิกิริยามาก เราไม่สามารถแยก benzyne ออกจากสารละลายได้

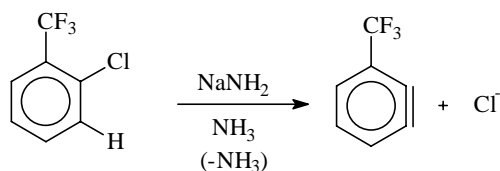
ในปี 1953 J.D. Roberts ได้ค้นพบหลักฐานที่เป็นเครื่องพิสูจน์ว่าปฏิกิริยาเกิดผ่านกลไกแบบ elimination-addition ซึ่งไม่ใช่กลไกแบบ addition-elimination โดยในการศึกษานี้ใช้ ^{14}C -label (C^*) bromobenzene นำมาทำปฏิกิริยากับ amide ion ในแอมโมเนียเหลวเกิดเป็น aniline ได้โดยมี ^{14}C -label ที่ตำแหน่ง 1 และ 2 อย่างละครึ่งๆ กัน



อีกตัวอย่างหนึ่งได้แก่ ปฏิกิริยาของ *m*-(trifluoromethyl)chlorobenzene กับ sodium amide ได้ผลิตภัณฑ์เป็น *m*-(trifluoromethyl)aniline

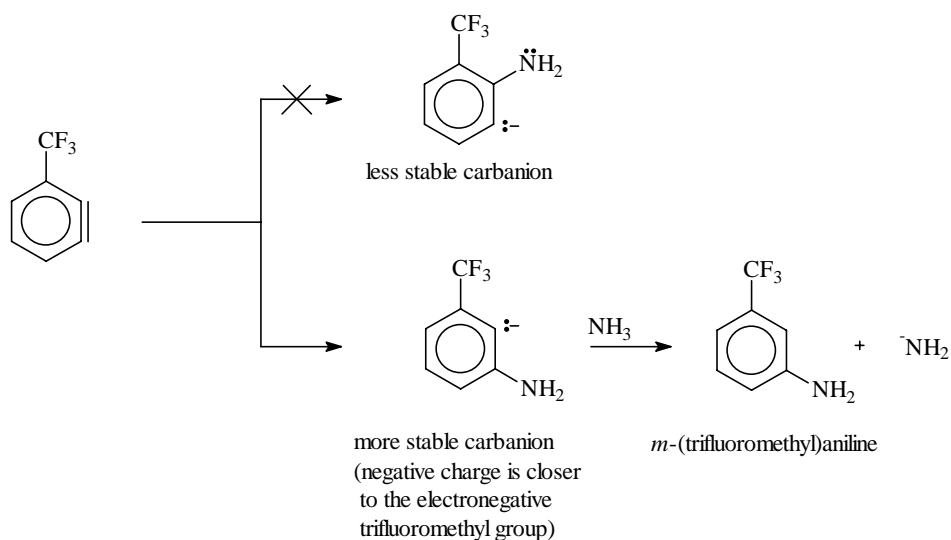


ผลของปฏิกิริยาสามารถอธิบายได้ด้วยว่ากลไกแบบ elimination-addition ในขั้นแรกจะเกิด benzyne ก่อน



benzyne ที่เกิดขึ้นจะรวมตัวกับ amide ion ทำให้เกิด carbanion ที่เสถียรที่สุด (*meta* เสถียรมากกว่า *ortho*) ได้

ดังนี้



Carbanion ที่มีประจุลบอยู่ที่ตำแหน่ง C2 จะเสถียรมากกว่าที่ตำแหน่ง C3 ซึ่งประจุลบจะอยู่ใกล้หมู่ดึงอิเล็คตรอน (trifluoromethyl) มากกว่า การดึงอิเล็คตรอนจะทำโดย inductive effect (resonance เกิดไม่ได้เพราะ sp^2 orbital ที่มีอิเล็คตรอนคู่โดดเดี่ยวไม่ได้อยู่ในระนาบเดียวกับ π orbital ของ aromatic system)

Benzyne สามารถถูกจับ (trapped) ได้โดยปฏิกิริยา Diels-Alder และ benzyne ที่เกิดขึ้นใน diene furan จะเกิดเป็น Diels-Alder adduct ดังสมการ

