Organic Chemistry II (2302266)

Part II

ผศ. ดร.บัญชา พูลโภคา Office: **ห้อง** 1540 **ตึก** Sci 25 **โทร.** 0-2218-7644

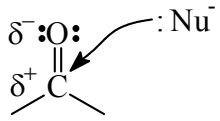
1. Carbanion Reactions of Carboxylic Acid Derivatives

ในบทนี้จะกล่าวถึงปฏิกิริยาที่น่าสนใจของ carbanion ที่เกิดจากอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก โดยปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องมีดังนี้ คือ

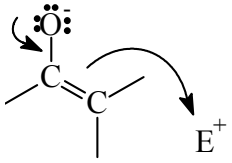
- Claisen Condensation
- Dieckmann Condensation
- Crossed Claisen Condensation

} ต้องมี α-H เสมอ

เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าสารประกอบ carbonyl สามารถเป็นได้ทั้ง Nucleophile (Nü) และ Electrophile (E^+) ในปฏิกิริยา Nucleophilic addition และปฏิกิริยา Nucleophilic acyl substitution หมู่ carbonyl ก็จะทำตัวเหมือนเป็น electrophile โดยรับอิเล็กตรอนจาก nucleophile ที่วิ่งเข้ามาชน และในปฏิกิริยา α-substitution หมู่ carbonyl จะทำหน้าที่เป็นเหมือน nucleophile เมื่อหมู่นี้ถูกเปลี่ยนเป็น enol หรือ enolate ion



Electrophilic carbonyl group
ถูกชนโดย nucleophiles

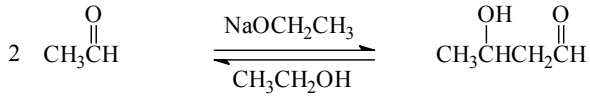


Nucleophilic enolate ion
เข้าชนโดย electrophile

ปฏิกิริยา carbonyl condensation จะเกี่ยวข้องกับความว่องไวของสปีชีส์ทั้งสอง ในปฏิกิริยาหนึ่งๆ จะมีทั้งสององค์ประกอบ (สองโมเลกุล) ดังนั้นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะมีทั้งปฏิกิริยา nucleophilic addition และ α-substitution รวมอยู่ด้วยกัน สปีชีส์หนึ่งจะทำหน้าที่เป็นตัวให้อิเล็กตรอน (electron donor) และจะเกิดปฏิกิริยา α-substitution ส่วนอีกสปีชีส์หนึ่งจะทำหน้าที่เป็นตัวรับอิเล็กตรอน (electron acceptor) และจะเกิดปฏิกิริยา nucleophilic addition ปฏิกิริยา carbonyl condensation อาจมีได้หลายชนิดทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสารประกอบ carbonyl ที่มาทำปฏิกิริยา แต่โดยทั่วไปแล้ว กลไกในการเกิดปฏิกิริยาจะเหมือนกัน

<u>ความรู้ที่ควรมีมาก่อน (Background)</u>

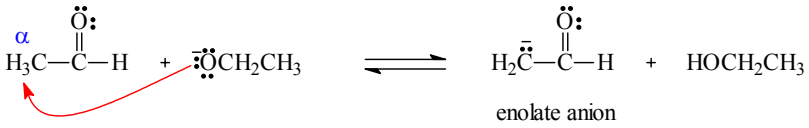
- **Aldol condensation** : เป็นปฏิกิริยา carbonyl condensation ระหว่าง aldehydes หรือ ketones 2 โมเลกุลในสภาวะที่เป็นเบส ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์เป็น β-hydroxy ketones หรือ β-hydroxy aldehydes



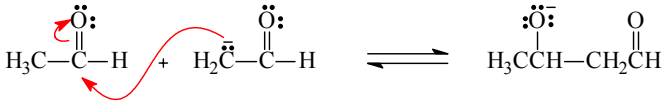
ถ้า aldehyde หรือ ketones ไม่มี α-H จะไม่สามารถเกิดปฏิกิริยาได้

ปฏิกิริยา Aldol condensation มีกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังนี้

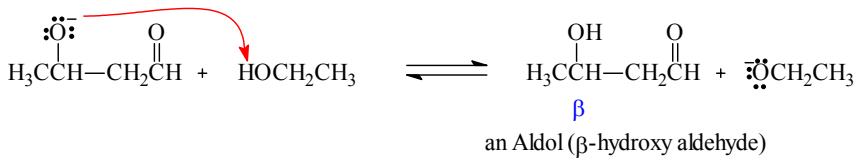
ขั้นที่ 1



ขั้นที่ 2

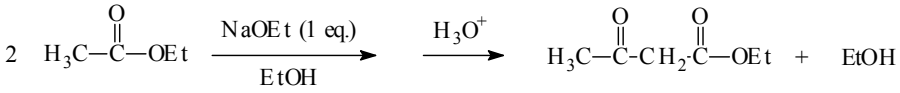


ขั้นที่ 3

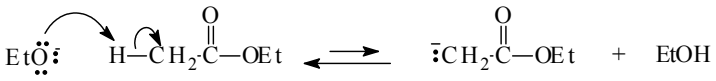


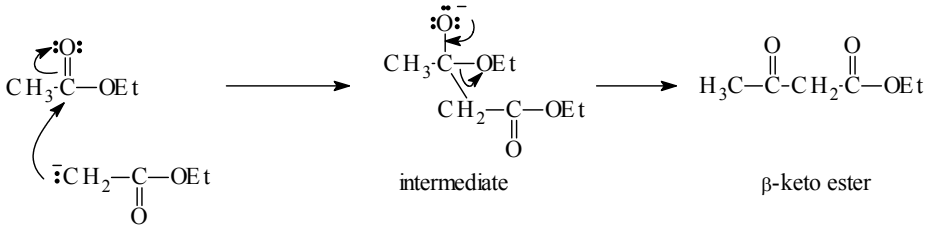
1.1. <u>Claisen condensation</u> (ตั้งชื่อโดย : Ludwig Claisen 1851 – 1930)

เป็นปฏิกิริยาการควบแน่น (condensation) ระหว่าง ester ที่มี α-H 2 โมเลกุล โดยมีเบสแก่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้ผลิตภัณฑ์เป็น β-keto ester ตัวอย่างที่รู้จักกันดีคือ



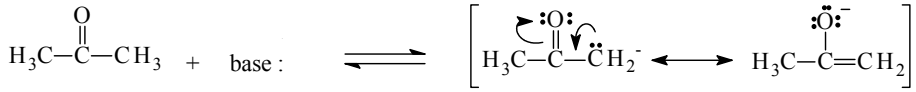
<u>กลไกของปฏิกิริยา</u>





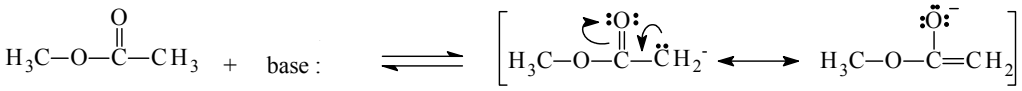
ข้อควรสังเกต Ethoxide ion เป็น strong nucleophile ซึ่งสามารถเข้าชนที่ –C(=O)- ได้ ดังนั้นน่าจะเกิดปฏิกิริยา nucleophilic acyl substitution แต่ถ้าเกิดแล้วก็คงจะได้ผลิตภัณฑ์เป็น ethyl acetate คือสารตั้งต้นดังเดิม ด้วยเหตุนี้จึงใช้ ethoxide เป็นเบสสำหรับปฏิกิริยา Claisen condensation ของ ethyl acetate

ความแรงของ carbanion



Acetone
(pK = 20)

Carbanion (carbon + anion)
enolate of acetone

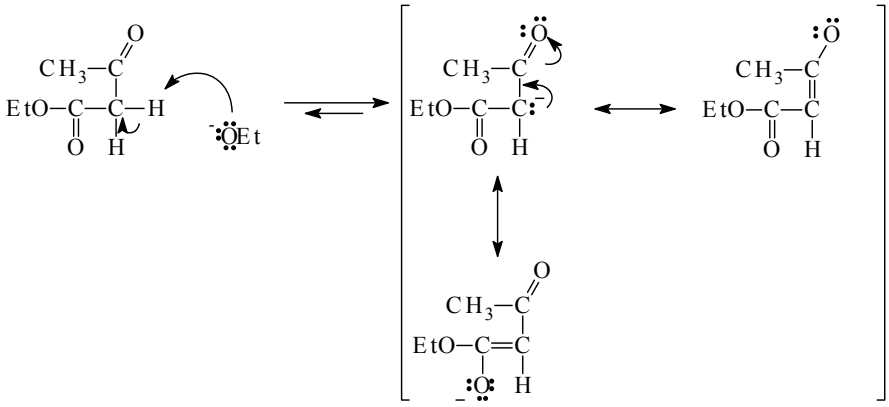


Methyl acetate
(pK = 24)

Carbanion
enolate of methyl acetate

Enolate เป็น Strong nucleophile (Nü)

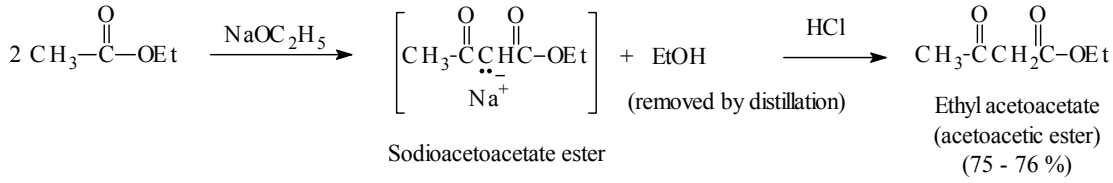
β-keto ester มีหมู่ carbonyl 2 หมู่ ทำให้เป็นกรดแรงกว่า simple ketones, aldehydes และ esters (pKa ≈ 11) ทั้งนี้เพราะ ประจุลบของ enolate จะเกิด delocalize อยู่บนหมู่ carbonyl ทั้งสองหมู่



Resonance-stabilized enolate ion

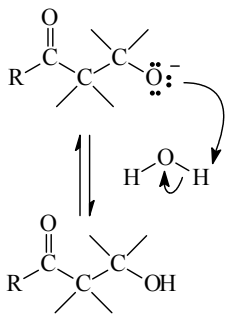
deprotonation ของ β-keto ester จะเป็นแรงขับ (driving force) สำหรับปฏิกิริยา Claisen reaction เนื่องจากปฏิกิริยา deprotonation ทำให้เกิดการคายความร้อนอย่างมาก (strongly exothermic) ทำให้ปฏิกิริยาโดยรวมมีความร้อนสูงขึ้น จึงเป็นแรงขับให้ปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ ในปฏิกิริยา deprotonation นี้ เบสจะถูกใช้ไป 1 equivalent เต็ม (เมื่อรวมกับขั้นแรกจะเป็น 2 equivalents) ทำให้ปฏิกิริยา Claisen condensation เป็นปฏิกิริยาชนิด base promotion (ซึ่งไม่ใช่ base catalyst) เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์จะต้องเติมกรดลงไปเพื่อเปลี่ยน enolate ให้เป็น β-keto ester

ปฏิกิริยารวม

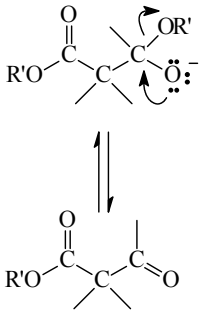


หมายเหตุ ข้อแตกต่างระหว่าง Aldol condensation และ Claisen condensation คือ tetrahedron intermediate ของ Aldol condensation จะถูก protonated ได้เป็นแอลกอฮอล์ แต่ tetrahedron intermediate ของ Claisen condensation จะกำจัดหมู่ alkoxide ออก เกิดเป็น acyl substitution product

Aldol condensation



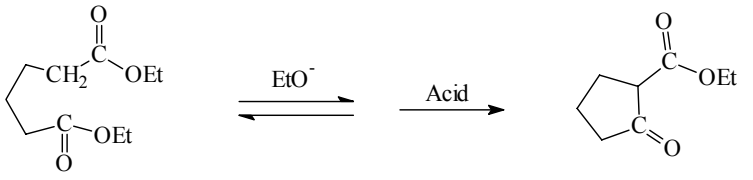
Claisen condensation



tetrahedron intermediate

1.2. Dieckmann condensation : An Intramolecular Claisen Condensation

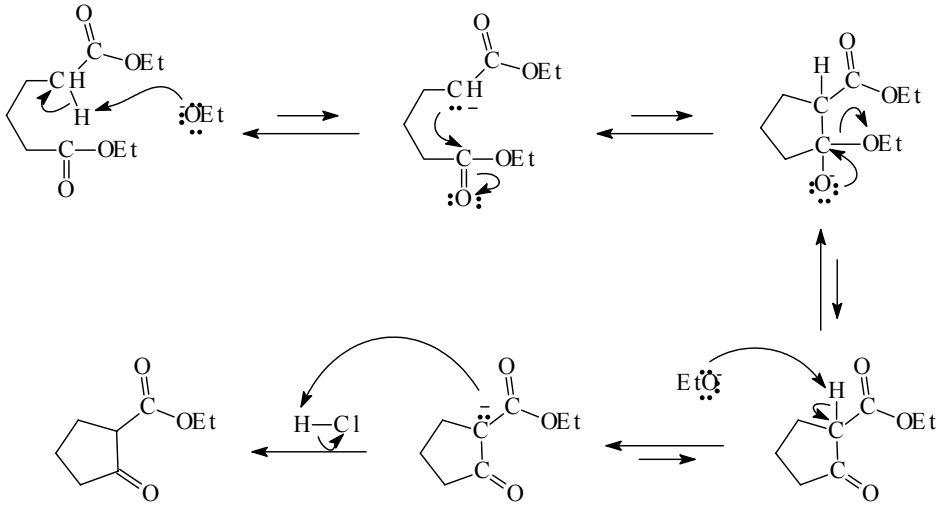
เมื่อ diester เกิดปฏิกิริยา internal Claisen condensation จะเกิดวงแหวน (ring) ขึ้น ซึ่งปฏิกิริยานี้เรียกว่า Dieckmann cyclization และวงแหวนชนิด 5 หรือ 6 เหลี่ยม (five- or six-membered ring) จะเป็นโมเลกุลที่เสถียรที่สุด



Diethyl adipate

Ethyl 2-oxocyclopentane carboxylate

กลไกของปฏิกิริยา



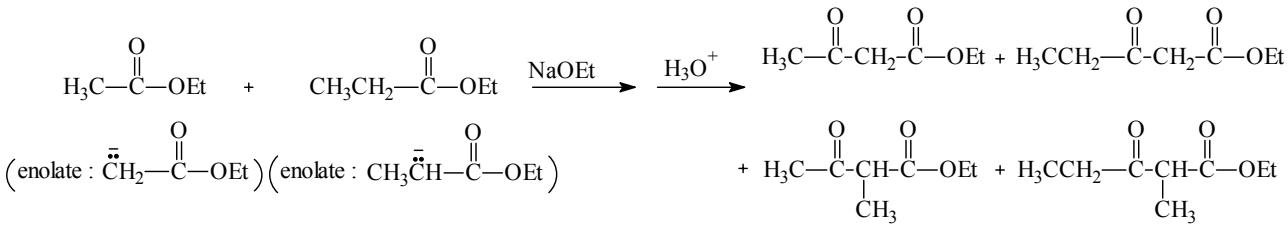
Ethyl 2-oxocyclopentane-
Carboxylate
(74 - 81 % yield)

deprotonation ในขั้นนี้
จะเป็น driving force ให้ปฏิกิริยา
เกิดไปข้างหน้ามากขึ้น

1.3. Crossed Claisen condensation

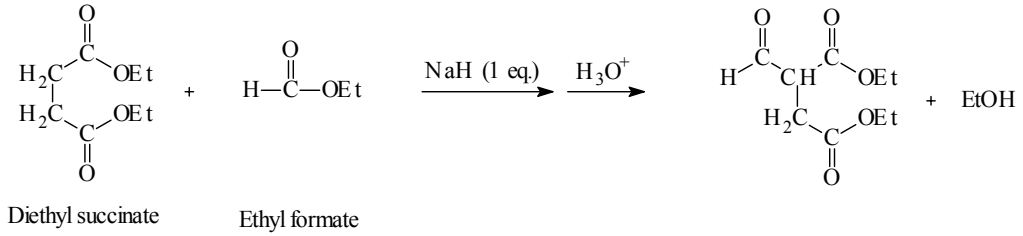
เป็นปฏิกิริยา Claisen condensation ของ ester 2 ชนิด

- ถ้า ester ทั้งสองชนิดมี α-H จะเกิด enolate ได้ 2 ชนิด ทำให้เกิดเป็นผลิตภัณฑ์ 4 ชนิด เช่น



ผลิตภัณฑ์ทั้ง 4 ชนิดนี้จะแยกออกจากกันยาก เพราะฉะนั้นปฏิกิริยา crossed Claisen condensation จะไม่มีประโยชน์ในการสังเคราะห์สาร

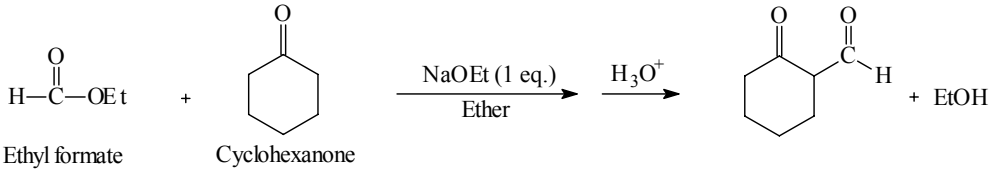
- ถ้า ester ชนิดหนึ่งไม่มี α-H จะเกิด enolate เพียงชนิดเดียว ทำให้ผลิตภัณฑ์เพียงเกิดขึ้นเพียงชนิดเดียว เช่น



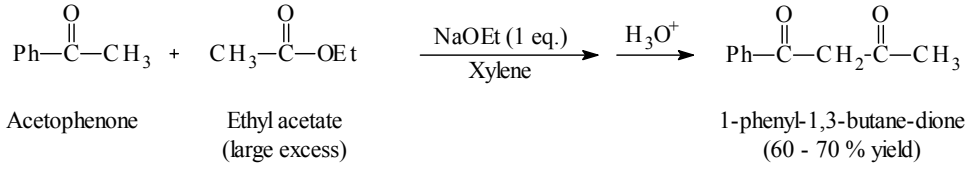
Diethyl succinate Ethyl formate

Formate ester จะทำให้ปฏิกิริยา crossed Claisen condensation เกิดได้ดี เนื่องจาก formate ester มีคุณสมบัติตามที่ต้องการในการเกิดปฏิกิริยา กล่าวคือ ประการแรก formate ester ไม่มี α-H และประการที่สองคือ หมู่ carbonyl ของ formate ester จะว่องไวในการทำปฏิกิริยา (reactive) มากกว่า ester อื่นๆ สาเหตุก็คือ carbonyl ของ formate ester จะมีคุณสมบัติเป็น aldehyde อยู่ด้วย ซึ่งจะมีความว่องไวต่อ nucleophile

ปฏิกิริยา crossed Claisen reaction อื่นๆ ก็มีเช่นกัน เช่นปฏิกิริยาระหว่าง ketones และ esters ปฏิกิริยาชนิดนี้ ketones จะทำให้เกิด enolate แล้วเข้าชนกับหมู่ carbonyl ของ ester ทำให้เกิดปฏิกิริยา เช่น



Ethyl formate Cyclohexanone

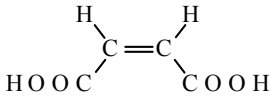


Acetophenone Ethyl acetate (large excess) 1-phenyl-1,3-butane-dione (60 - 70 % yield)

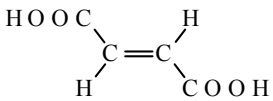
2. Bifunctional Compounds

สารประกอบไบฟังก์ชันนอล (bifunctional compounds) : คือสารประกอบที่มีหมู่ฟังก์ชัน 2 หมู่อยู่ในโมเลกุลเดียวกัน ซึ่งหมู่ฟังก์ชันทั้งสองอาจเป็นชนิดเดียวกันหรือต่างชนิดกันก็ได้ เช่น

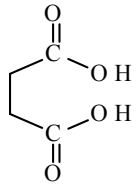
<u>Diacids</u> :



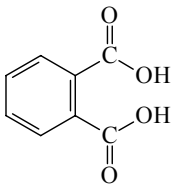
Maleic acid
(*cis*-)



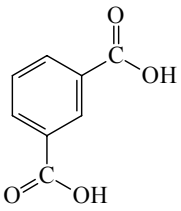
Fumaric acid
(*trans*-)



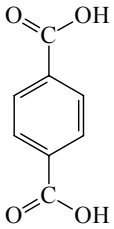
Succinic acid



Phthalic acid

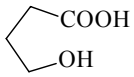


Isophthalic acid

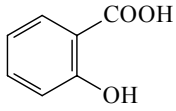


Terephthalic acid

<u>Hydroxy acids</u> :

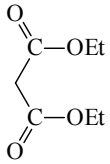


4-hydroxybutanoic acid

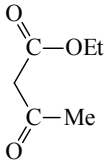


Salicylic acid

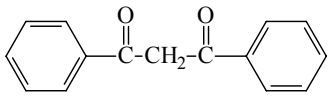
<u>Dicarbonyl compounds</u> :



Malonic ester
(diester)



Ethyl acetoacetate
(keto ester)

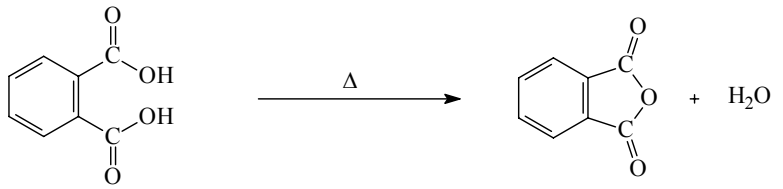


1,3-diphenyl-1,3-propanedione
(or Dibenzoylmethane : diketone)

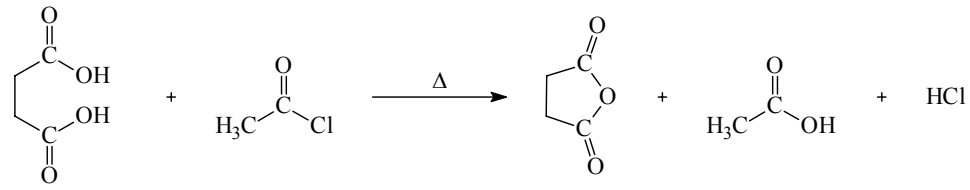
สารประกอบไบฟังก์ชันนอลนี้ ถ้ามีความยาวของโมเลกุลที่พอเหมาะจะสามารถเกิดปฏิกิริยาแบบ intramolecular ได้ ดังนี้

2.1. ปฏิกิริยาของ diacids

สารประกอบประเภท dicarboxylic acids นี้ ในระบบ IUPAC จะเรียกว่า alkanedioic acids สามารถนำเอาไปเตรียมสารประกอบประเภท cyclic anhydrides ได้ โดยการให้ความร้อน (heating) แก่สารประกอบ diacids และจะต้องมีสารกำจัดน้ำ (dehydrating agent) เช่น acetyl chloride หรือ acid anhydride ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาอยู่ด้วย โดยทั่วไป cyclic anhydrides ที่เป็นวงแหวนขนาด 5- หรือ 6- เหลี่ยม (5- or 6-membered cyclic anhydrides) จะเสถียร (stable) ที่สุด

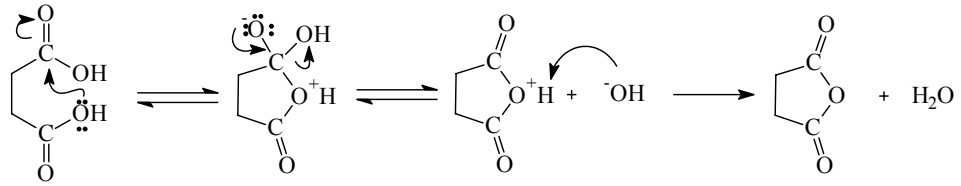


Phthalic acid Phthalic anhydride



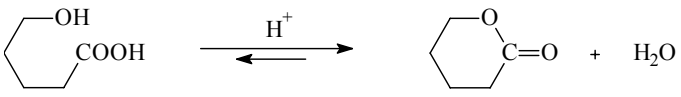
Succinic acid Acetyl chloride Succinic anhydride

กลไกในการเกิดปฏิกิริยา

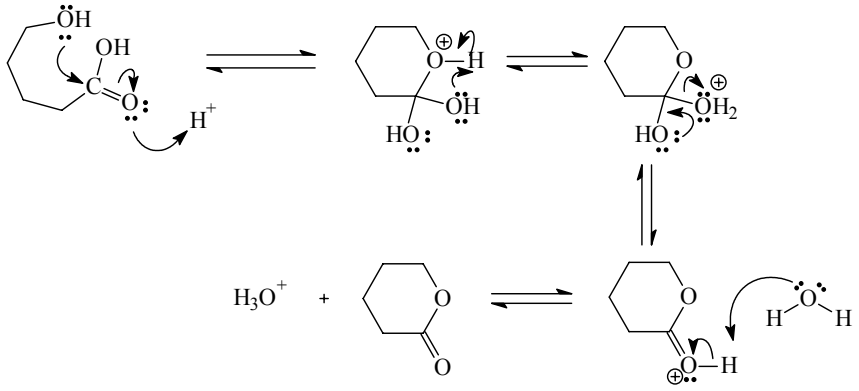


2.2. ปฏิกิริยาของ hydroxy acids

สารประกอบ carboxylic acid ที่มีหมู่ hydroxy ที่ตำแหน่งคาร์บอนที่ γ หรือ δ (โมเลกุลที่มีคาร์บอน 5 หรือ 6 อะตอม) สามารถเกิดปฏิกิริยา intramolecular esterification (แบบ acid-catalyzed Fischer esterification) ได้สารประกอบ cyclic ester (γ- หรือ δ-lactones) ที่มีขนาดวงแหวนเป็น 5 หรือ 6 เหลี่ยม ซึ่งโดยปกติแล้ว lactones จะมีความเสถียรสูงกว่า hydroxy acids ตามปฏิกิริยาต่อไปนี้

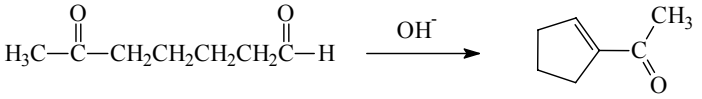


กลไกในการเกิดปฏิกิริยา



2.3. ปฏิกิริยาของ dicarbonyl compounds

สารประกอบประเภท dialdehydes, keto aldehydes และ diketones สามารถที่จะเกิดปฏิกิริยา cyclization โดยผ่านปฏิกิริยา intramolecular Aldol condensation ซึ่งเหมาะสำหรับเตรียมโมเลกุลที่เป็นวงแหวน 5 หรือ 6 เหลี่ยม เช่น

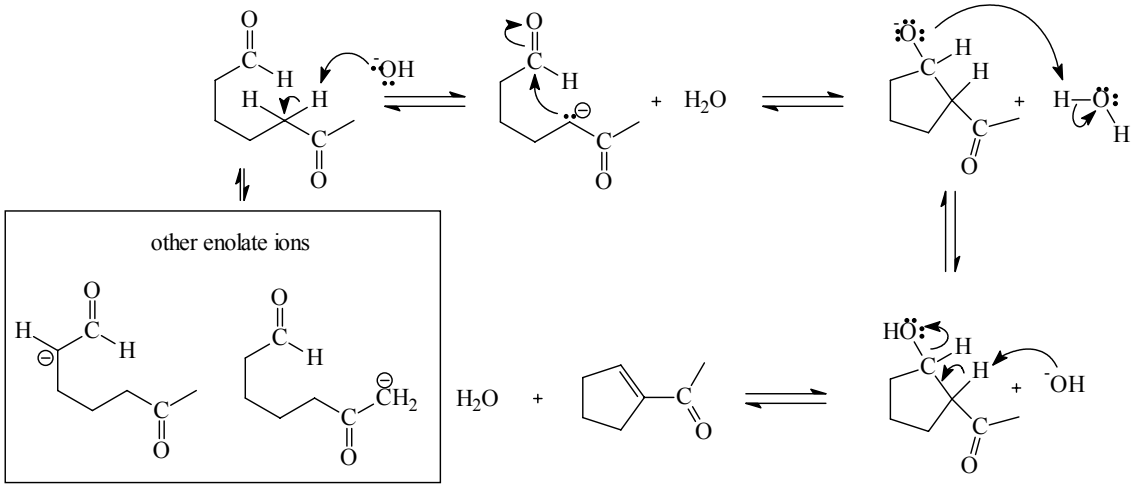


5-Acetylpentanal

1-Cyclopentenyl methyl ketone
(73 %)

ปฏิกิริยาจะมี enolate ions เกิดขึ้น 3 ชนิด (ดังแสดงในสมการข้างล่าง) แต่มีเพียง enolate ที่เกิดขึ้นที่ข้าง ketone เท่านั้นที่จะสามารถเข้าชนที่ aldehyde ได้ ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ ดังนี้

กลไกของปฏิกิริยา



2.4. ปฏิกิริยาของ β-dicarbonyl compounds

ปฏิกิริยา Alkylation และ ปฏิกิริยา Acylation เป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้ดี เมื่อ β-dicarbonyl compounds ถูก deprotonated โดยสมบูรณ์ด้วยเบสแก่ เช่น methoxide หรือ ethoxide แล้วเกิดเป็น enolate ions (anions) ปฏิกิริยา malonic ester synthesis และปฏิกิริยา Acetoacetic ester synthesis จะเริ่มด้วย β-dicarbonyl compounds ซึ่งจะถูก alkylated หรือ acylated ได้ง่าย ในขั้นสุดท้ายของปฏิกิริยาจะเป็นปฏิกิริยา decarboxylation

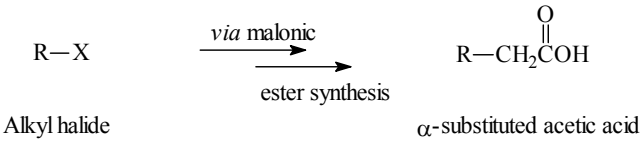
เมื่อเราเปรียบเทียบความเป็นกรด (acidity) ของสารประกอบ β-dicarbonyl compounds กับอัลกอฮอล์และน้ำ (ดูตาราง) จะพบว่า α-H ของสารประกอบ β-dicarbonyl compounds จะเป็นกรดที่แรงกว่า proton ของหมู่ hydroxy ของอัลกอฮอล์และน้ำ สาเหตุที่ β-dicarbonyl compounds ที่มี α-H เป็นที่แรงกว่าก็เนื่องมาจาก enolate ion มีความเสถียรกว่า เพราะเกิด resonance

ตารางเปรียบเทียบความเป็นกรดของสารประกอบชนิดต่างๆ

คู่กรด (conjugate acids)	**คู่เบส** (conjugate bases)	pK_a
	Commonly used bases	
H-O-H Water	$^{-}$OH	15.7
CH_3O-H Methanol	CH_3O^{-}	15.5
CH_3CH_2O-H Ethanol	$CH_3CH_2O^{-}$	15.9
	Simple ketones and esters	
CH_3-C(=O)-CH_3 Acetone	$^{-}$:CH_2-C(=O)-CH_3	20
CH_3-C(=O)-OCH_2CH_3 Ethyl acetate	$^{-}$:CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3	25
	β-dicarbonyl compounds	
CH_3CH_2O-C(=O)-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3 Diethyl malonate (malonic ester)	CH_3CH_2O-C(=O)-$^{-}$:CH-C(=O)-OCH_2CH_3	13
CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3 Ethyl acetoacetate (acetoacetic ester)	CH_3-C(=O)-$^{-}$:CH-C(=O)-OCH_2CH_3	11

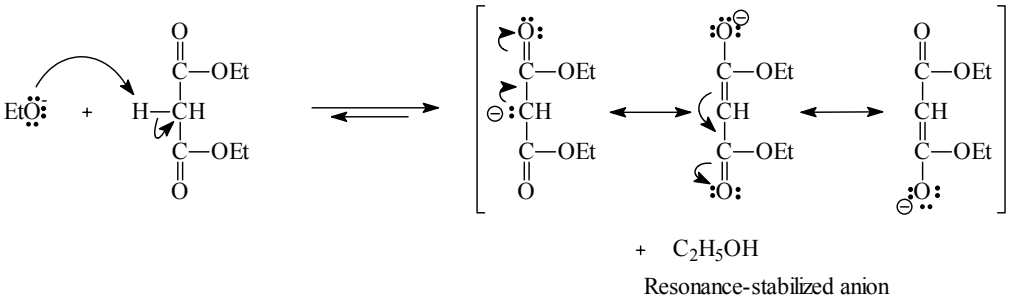
ก.) <u>ปฏิกิริยาของ Malonic ester (Malonic ester synthesis)</u>

Malonic ester synthesis เป็นวิธีเตรียมสารประกอบ α-(mono- หรือ di-) substituted acetic acid ที่ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง diethyl malonate กับ alkyl halide แล้วตามด้วยปฏิกิริยา decarboxylation ซึ่งสมการแสดงปฏิกิริยาโดยทั่วๆ ไปของ Malonic ester synthesis เป็นดังนี้

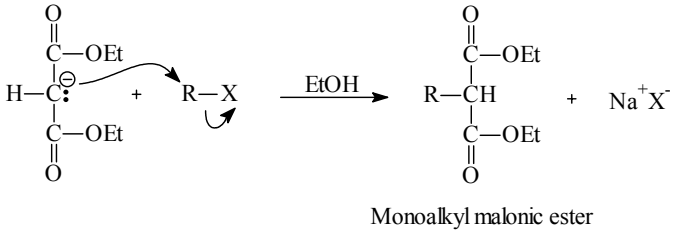


<u>กลไกของปฏิกิริยา</u>

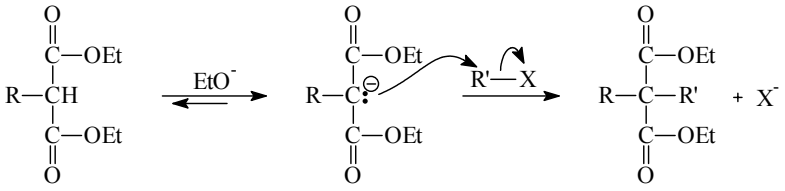
<u>ขั้นที่ 1</u> : จะเป็นการสร้าง malonate ion (enolate ion) โดยนำเอา diethyl malonate มาทำปฏิกิริยากับ sodium ethoxide (NaOEt) ดังสมการ



<u>ขั้นที่ 2</u> : เนื่องจากคู่เบส (conjugated base anion) ของ diethyl malonate เป็น nucleophile ดังนั้นจึงสามารถทำปฏิกิริยากับ alkyl halide หรือ sulfonate ester ได้ด้วยกลไกแบบ S_N2

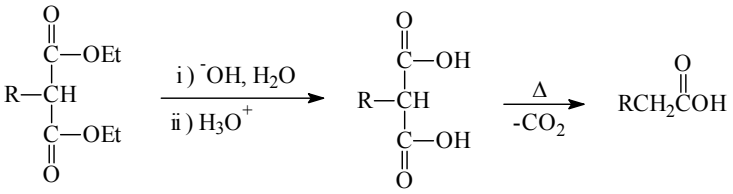


และเนื่องจากคาร์บอนที่ตำแหน่ง α ยังมี acidic hydrogen เหลืออีก 1 ตัว ดังนั้นจึงสามารถทำปฏิกิริยากับหมู่ alkyl halide ได้อีก 1 ตัว ดังสมการ

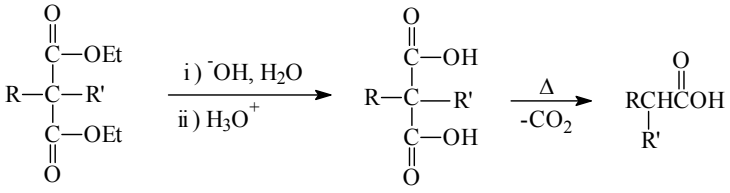


Dialkyl malonic ester

ขั้นที่ 3 : เมื่อ alkylated malonic esters เกิดขึ้นจะถูก hydrolyzed ด้วยเบสโดยมีความร้อนช่วย เมื่อนำเอา alkyl malonate มาทำปฏิกิริยากับกรดแล้วให้ความร้อนจะเกิดปฏิกิริยา decarboxylation ขึ้นและได้สารประกอบ alkylacetic acid เป็นผลิตภัณฑ์ดังสมการ



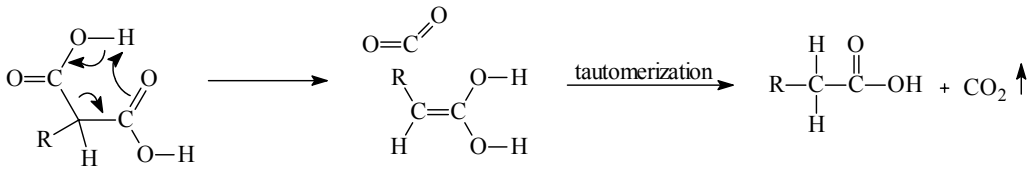
Monoalkyl malonic ester Monoalkylacetic acid



Dialkyl malonic ester Dialkylacetic acid

หมายเหตุ ปฏิกิริยา decarboxylation เป็นปฏิกิริยาจำเพาะ ใช้ได้ดีสำหรับ 1,3-dicarboxylic acid เท่านั้น โดยกลไกในการเกิดปฏิกิริยาจะเกิด 6-membered ring transition state ก่อนที่ carbon dioxide จะหลุดออกไปแล้วเกิดเป็น enol form

กลไกการเกิดปฏิกิริยา decarboxylation



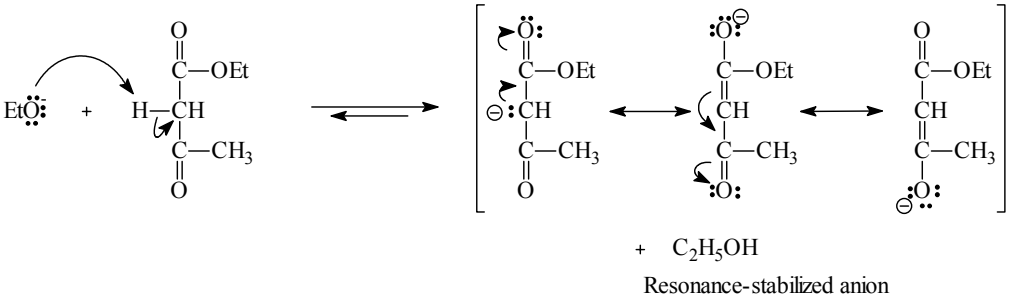
ข.) ปฏิกิริยาของ Acetoacetic ester synthesis

ปฏิกิริยานี้จะคล้ายกับ Malonic ester synthesis แต่จะต่างกันตรงที่ว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเป็น ketone

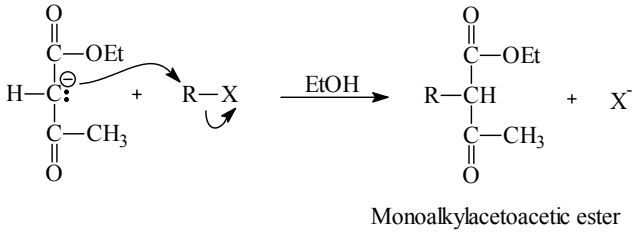
ปฏิกิริยาของ Acetoacetic ester synthesis เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ substituted acetone โดยเริ่มจาก alkylation สารประกอบ ethyl acetoacetate แล้วตามด้วยปฏิกิริยา saponification, protonation และ decarboxylation ตามลำดับ

กลไกของปฏิกิริยามี 3 ขั้นตอน คือ

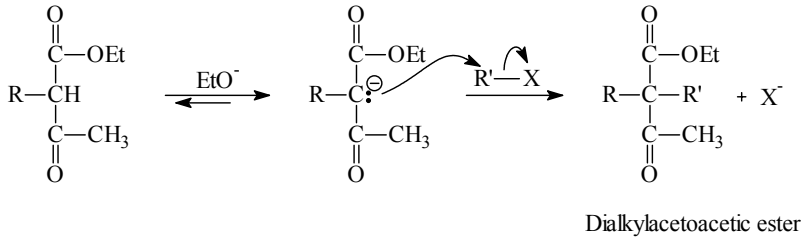
ขั้นที่ 1 : deprotonation ของ ethyl acetoacetate



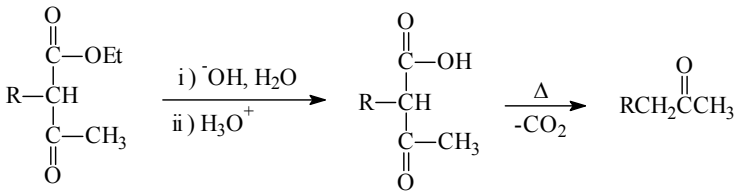
ขั้นที่ 2 : alkylation ของ enolate ion



เนื่องจาก monoalkylacetoacetic ester ยังมี α-H เหลืออยู่อีก 1 ตัวจึงสามารถเกิดปฏิกิริยา alkylation ได้อีกครั้ง ดังสมการ

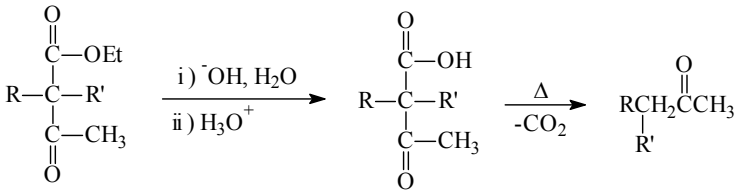


ขั้นที่ 3 : hydrolysis แล้วตามด้วยปฏิกิริยา decarboxylation



Monoalkylacetoacetic ester Monosubstituted acetone

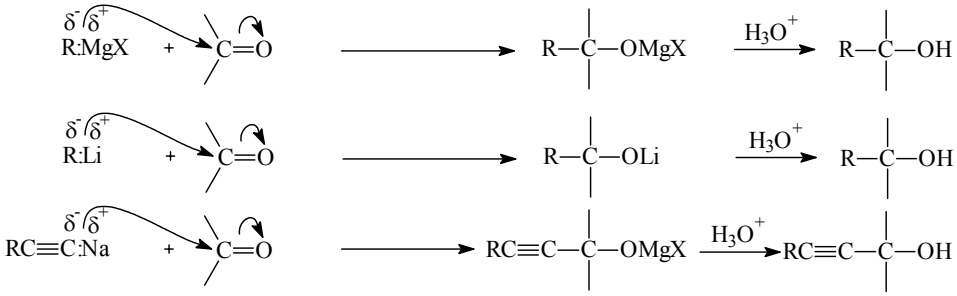
สำหรับ dialkylacetoacetic ester ก็จะเกิดขึ้นทำนองเดียวกัน ดังนี้



Dialkylacetoacetic ester Disubstituted acetone

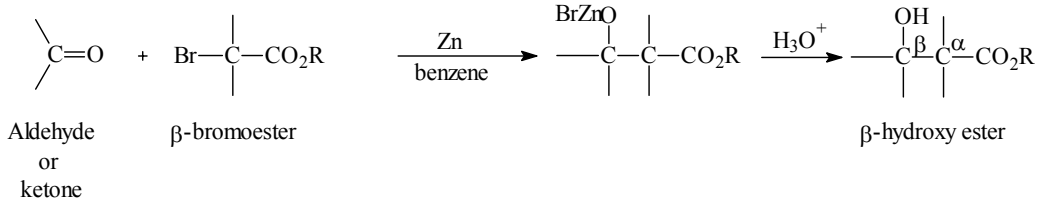
2.5. ปฏิกิริยาของ Reformatsky

จากการศึกษาปฏิกิริยาการเติม (addition reaction) ของ aldehydes และ ketones ด้วย Grignard reagent, organolithium และ sodium alkynides ที่ผ่านมาจะรู้ว่าปฏิกิริยาเหล่านี้จะให้ผลิตภัณฑ์เป็นอัลกอฮอล์ชนิดต่างๆ ได้ดังนี้



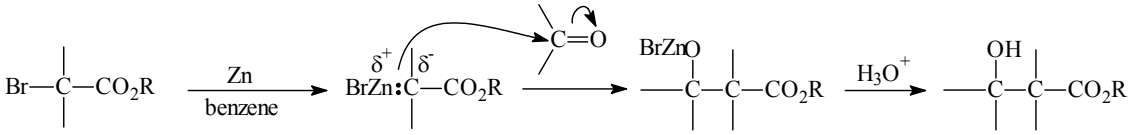
ปฏิกิริยาอีกชนิดหนึ่งที่มีลักษณะคล้ายกับปฏิกิริยาข้างต้นคือปฏิกิริยาการเติมของ organozinc reagent ที่หมู่ carbonyl ของ aldehydes หรือ ketones ปฏิกิริยานี้เรียกว่า Reformatsky reaction ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่ใช้ต่อโครงสร้างคาร์บอนของ aldehydes หรือ ketones ให้ได้ผลิตภัณฑ์เป็น β-hydroxy ester ปฏิกิริยานี้จะเป็นการทำปฏิกิริยาระหว่าง aldehydes หรือ ketones กับ α-bromo ester โดยมีโลหะสังกะสี (Zinc metal) อยู่ด้วย โดยทั่วๆ ไปตัวทำละลายที่ใช้

จะเป็นเบนซีน ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นในตอนแรกจะเป็น zinc alkoxide ซึ่งจะถูกhydrolyzed ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์เป็น β-hydroxy ester ตามสมการ

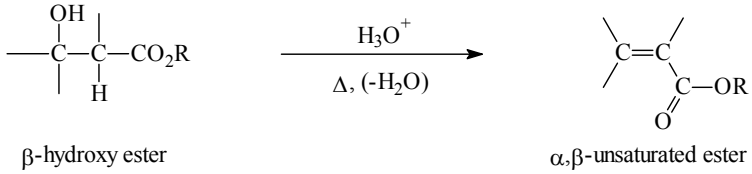


intermediate ที่เกิดขึ้นในปฏิกิริยานี้เชื่อว่าเป็น organozinc reagent ซึ่งจะเข้าไปเติมที่หมู่ carbonyl ในลักษณะเดียวกับ Grignard reagent

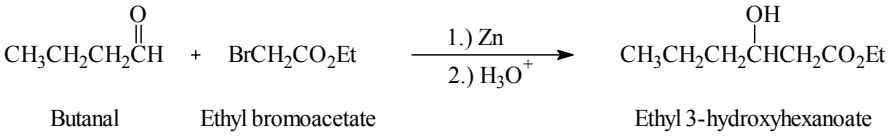
<u>กลไกของปฏิกิริยา</u> มีดังนี้



เนื่องจาก organozinc reagent ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาน้อยกว่า Grignard reagent ดังนั้นจึงไม่เข้าไปเติมที่หมู่ ester สำหรับ β-hydroxy ester ที่เกิดขึ้นในปฏิกิริยา Reformatsky นี้จะถูกกำจัดน้ำ (dehydrated) ได้ง่ายได้เป็น α,β-unsaturated ester ทั้งนี้เนื่องจากปฏิกิริยากำจัดน้ำ (dehydration) นี้จะทำให้เกิดระบบซึ่ง C=C จะ conjugate กับ C=O ของ ester



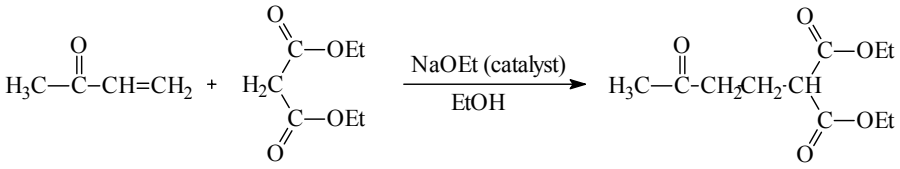
ตัวอย่างของปฏิกิริยา Reformatsky เช่น



2.6. ปฏิกิริยา Michael Addition

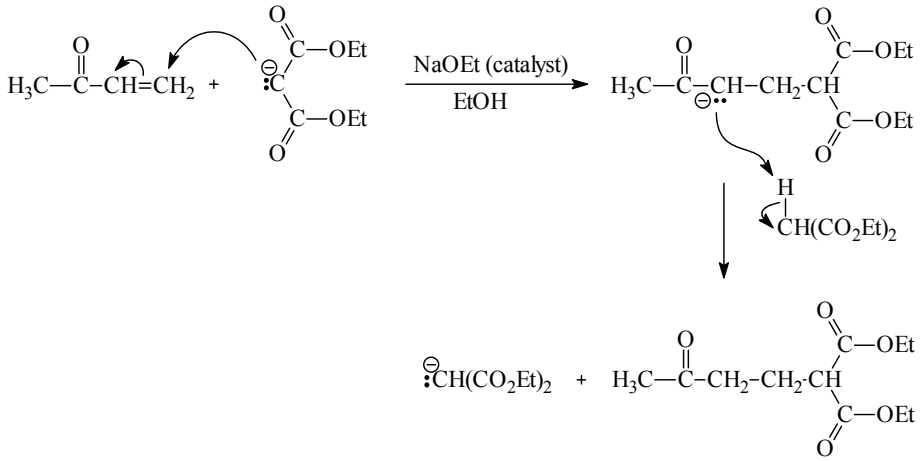
ปฏิกิริยา Michael addition เป็นปฏิกิริยา conjugate addition ของ carbanions บนสารประกอบประเภท α,β-unsaturated carbonyl ซึ่งปฏิกิริยานี้ถูกค้นพบโดย Arthur Michael ในปี 1887

Enolate ion ที่ได้มาจากอนุพันธ์ของ malonic ester ซึ่งเป็น β-keto ester จะเกิดปฏิกิริยา conjugate addition กับสารประกอบประเภท α,β-unsaturated carbonyl ตัวอย่างของปฏิกิริยานี้ได้แก่

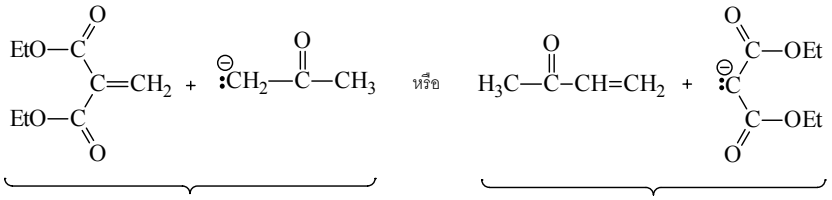


กลไกในการเกิดปฏิกิริยานี้จะเหมือนกับกลไกโดยทั่วไปสำหรับปฏิกิริยา nucleophilic conjugate addition และในปฏิกิริยา Michael addition นี้ enolate ion ที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาระหว่าง ethoxide กับ diethyl malonate จะเป็น nucleophile แต่ที่น่าสังเกตคือปฏิกิริยานี้จะต่างไปจาก Claisen ester condensation ตรงที่ว่าปฏิกิริยานี้จะใช้เบสในปริมาณเล็กน้อยเพื่อเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (catalyst) เท่านั้น ทั้งนี้เนื่องจากปฏิกิริยานี้ไม่จำเป็นต้องให้เกิดการแตกตัว (ionization ซึ่งก็คือ การ deprotonation) ของผลิตภัณฑ์เพื่อบังคับให้ปฏิกิริยาดำเนินไปข้างหน้า ซึ่งจะเกิดขึ้นได้โดยสมบูรณ์เนื่องจากพันธะ π ของ C-C ในสารตั้งต้น (α,β-unsaturated carbonyl compound) จะถูกแทนที่ด้วยพันธะ σ ที่แข็งแรงกว่า

<u>กลไกในการเกิดปฏิกิริยา</u> มีดังนี้



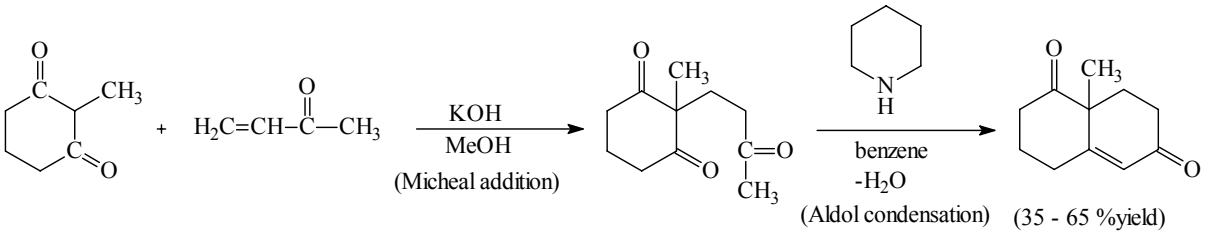
การใช้ปฏิกิริยา Michael addition ในการสังเคราะห์สาร จะต้องพิจารณาก่อนว่าควรจะเริ่มจากสารตั้งต้นตัวใดมีความเป็นกรดเบสมากกว่ากัน ทั้งนี้เพราะผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยานี้อาจจะเริ่มต้นจากสารตั้งต้น (reactant) ได้หลายคู่ เช่น ผลิตภัณฑ์ข้างต้นอาจมาจากสารตั้งต้น 2 คู่ ดังนี้



คู่ที่ 1 คู่ที่ 2

การที่จะเลือกสารตั้งต้นคู่ใดต้องดูก่อนว่าโดยปกติแล้ว enolate ที่เป็นเบสที่อ่อนกว่าจะเกิดปฏิกิริยาแบบ conjugate addition แต่ถ้าเป็นเบสที่แรงกว่าจะเกิดปฏิกิริยาที่หมู่ carbonyl (carbonyl-group reaction) ดังนั้นถ้าจะให้เกิดปฏิกิริยา conjugate addition มากที่สุดจะต้องเลือก enolate ที่เป็นเบสน้อยที่สุด คือคู่ที่ 2 นั่นเอง

นอกจากนี้ปฏิกิริยา Michael addition ยังมีประโยชน์อื่นๆ อีก เช่นผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจะสามารถเกิดปฏิกิริยา Aldol condensation เพื่อทำให้เกิดการปิดวงแหวน (ring closing) ได้ เช่น



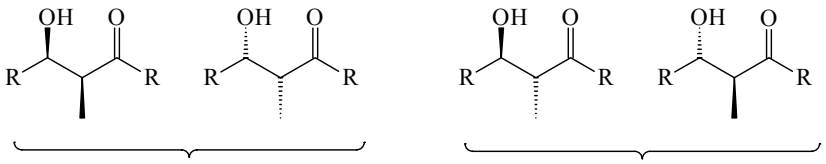
ปฏิกิริยานี้เรียกว่า **Robinson annulation** ซึ่งค้นพบโดย *Sir* Robert Robinson

3. <u>Stereochemistry **ของปฏิกิริยาของ** carbanion</u>

Stereoselectivity : คือการที่ปฏิกิริยาเคมีใดๆ ที่เกิดขึ้นแล้วทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น stereoisomers รูปหนึ่งมากกว่าอีกรูปหนึ่ง

ถ้า stereoisomers นั้นเป็น enantiomers เราจะเรียกปฏิกิริยานี้ว่าเป็น **enantioselective reaction**
ถ้า stereoisomers นั้นเป็น diasteriomers เราจะเรียกปฏิกิริยานี้ว่าเป็น **diasterioselective reaction**

ปฏิกิริยา Aldol condensation และปฏิกิริยา Michael addition ส่วนใหญ่จะทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่มี chiral center เกิดใหม่ขึ้นอีก 2 ตำแหน่ง ซึ่ง stereoisomers ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยาดังกล่าวจะเป็นดังนี้



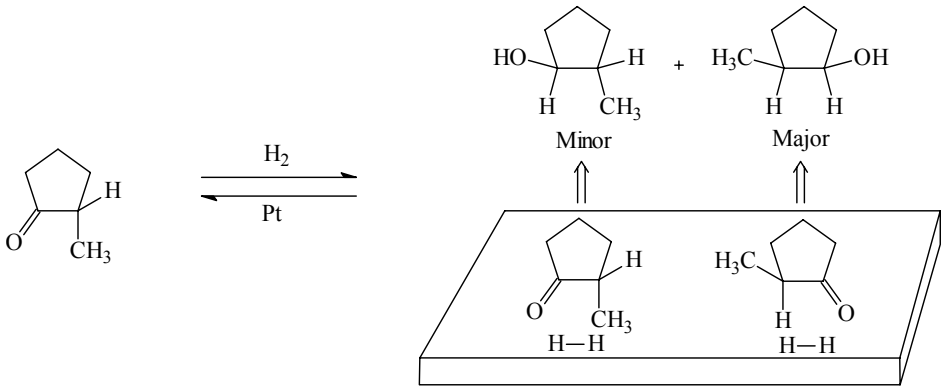
Syn (or **erytho**) (±) pair ***Anti*** (or **threo**) (±) pair

อนุพันธ์ enol ที่ใช้ในการสังเคราะห์จะเป็น enolate ของโลหะต่างๆ เช่น magnesium, lithium, titanium เป็นต้น โดยทั่วไป mettalic *Z* enolate จะให้ผลิตภัณฑ์ที่ *syn* (หรือ erytho) (±) pair และถ้าเป็น mettalic *E* enolate จะให้เกิดปฏิกิริยาที่ไม่เป็น stereoselective เว้นแต่โลหะนั้นจะเป็น magnesium หรือ titanium

Stereospecificity : ปฏิกิริยาที่ได้ชื่อว่าเป็น stereospecific นั้น สารตั้งต้น (starting materials) จะต่างกันเฉพาะ configuration เท่านั้น และจะถูกเปลี่ยนไปเป็นผลิตภัณฑ์ที่เป็น stereoisomers จะเห็นได้ว่าตามคำนิยามนี้ กระบวนการ stereospecific จำเป็นจะต้องมี stereoselectivity อยู่ด้วย แต่ stereoselectivity ไม่ได้หมายความว่ามี stereospecificity อยู่ด้วย

เทอมนี้อาจจะขยายความไปถึงกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับ chiral catalyst (รวมถึงเอนไซม์ด้วย) หรือ chiral reagent เมื่อ configuration ของผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยาหนึ่งๆ ขึ้นอยู่กับ configuration ของคะตะลิสต์หรือรีเอเจนต์เพียงอย่างเดียว เช่น configuration จะกลับกันถ้าใช้คะตะลิสต์หรือรีเอเจนต์ที่มี configuration ตรงกันข้าม

การใช้เทอม stereospecific มักจะหมายถึงปฏิกิริยานั้นเป็นปฏิกิริยาประเภท highly stereoselective ตัวอย่างของปฏิกิริยาที่เป็นประเภท stereospecific เช่น ปฏิกิริยา reduction ของ cyclic ketone



สารตั้งต้นจะมี configuration เป็น *S* และเมื่อทำปฏิกิริยาจะได้ผลิตภัณฑ์ 2 ชนิด (*1S,2S* และ *1R,2S*) ในปฏิกิริยานี้ เราใช้โลหะ platinum เป็นคะตะลิสต์ ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะเกิดที่ผิวของโลหะ ซึ่งสารตั้งต้นจะไปเกาะที่ผิวหน้าแล้วเกิดปฏิกิริยา แต่เนื่องจากสารตั้งต้นมี 2 ด้าน (ด้านที่มีหมู่ $-CH_3$ และด้านที่มีหมู่ –H) การที่สารตั้งต้นหันด้านที่มีหมู่ –H เข้าหาผิวของโลหะจะเกิดได้ดีเพราะไม่เกะกะเหมือนด้านที่มีหมู่ $-CH_3$ จึงทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มี configuration เป็น *1R,2S* เกิดมากกว่า