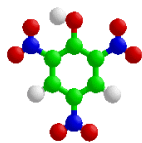
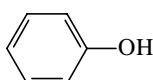


## ฟีนอล (Phenols)

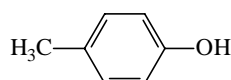


### 1. โครงสร้างและการเรียกชื่อสารประกอบฟีนอล

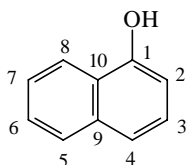
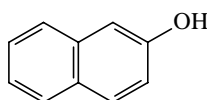
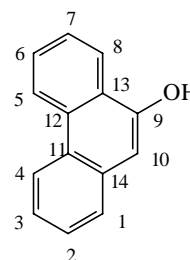
ฟีนอลคือสารประกอบที่มีหมู่ hydroxy (-OH) ต่ออยู่กับวงแหวน benzene โดยตรง ดังนั้นชื่อของฟีนอลจึงเป็นชื่อเฉพาะของ hydroxy benzene ซึ่งเราจะถือว่าฟีนอลเป็นชื่อรวมของ family ของสารประกอบที่ได้มาจาก hydroxy benzene



Phenol

4-Methylphenol  
(a phenol)

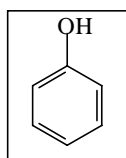
สารที่มีหมู่ -OH ต่ออยู่กับ polycyclic benzenoid ring ซึ่งจะมีคุณสมบัติทางเคมีคล้ายกับฟีนอลเราจะเรียกว่า naphthol หรือ phenanthrols

1-Naphthol  
(หรือ  $\alpha$ -Naphthol)2-Naphthol  
(หรือ  $\beta$ -Naphthol)

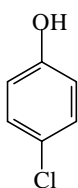
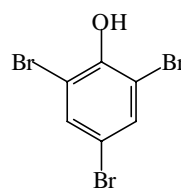
9-Phenanthrol

### การเรียกชื่อสารประกอบฟีนอล

การเรียกชื่อ phenol จะเรียกโดยให้เป็นอนุพันธ์ของ phenol โดยจะใช้คำว่า phenol เป็นชื่อหลักและเรียกหมู่อื่นเป็นหมู่แทนที่ เช่น



Phenol

*p*-Chlorophenol

2,4,6-Tribromophenol

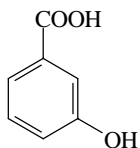
- แต่จะเรียกหมู่ -OH เป็นหมู่แทนที่ ในกรณีที่มีหมู่ฟังก์ชันต่อไปนี้เป็น

- carboxylic acid

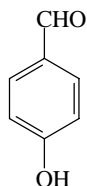
- aldehyde

- ketone

ต่ออยู่กับ aromatic ring

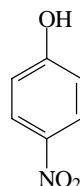


*m*-hydroxy-  
benzoic acid  
(Salicylic acid)



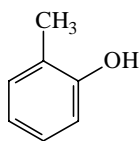
*p*-Hydroxy-  
benzaldehyde  
(*m*-Salicylaldehyde)

but

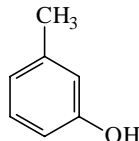


*p*-nitrophenol

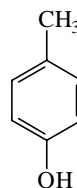
- methylphenol มีชื่อสามัญว่า cresols:



2-Methylphenol  
(*o*-cresol)

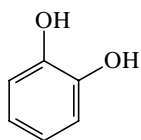


3-Methylphenol  
(*m*-cresol)

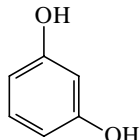


4-Methylphenol  
(*p*-cresol)

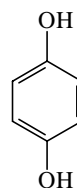
- benzenediol มีชื่อสามัญเฉพาะ เช่น



1,2-Benzenediol  
(Catechol)



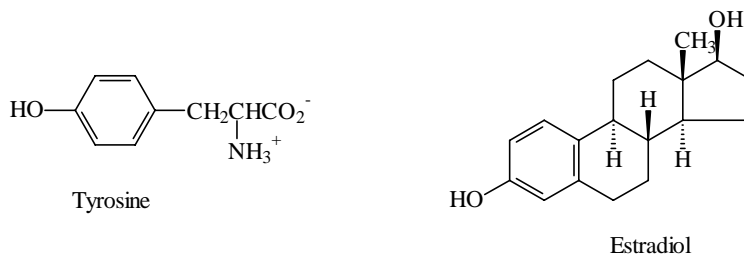
1,3-Benzenediol  
(Resorcinol)



1,4-Benzenediol  
(Hydroquinone)

## 2. ฟีนอลที่เกิดในธรรมชาติ

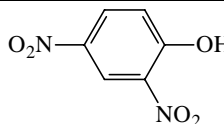
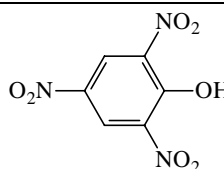
ในธรรมชาติมีสารประกอบฟีนอลและสารประกอบที่เกี่ยวข้องหลายชนิดที่เกิดขึ้นเอง เช่น Tyrosine เป็น amino acid ที่เกิดขึ้นในโปรตีน อีกตัวอย่างหนึ่งได้แก่ Estradiol เป็นฮอร์โมนของผู้หญิงมีสูตรดังนี้



### 3. คุณสมบัติทางกายภาพของฟีนอล

การที่ฟีนอลมีหมู่ -OH เหมือนกับในแอลกอฮอล์ จึงทำให้ฟีนอลมีคุณสมบัติที่คล้ายกับแอลกอฮอล์ กล่าวคือ สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลที่แข็งแรง (strong intermolecular hydrogen bond) ได้ จึงทำให้ฟีนอลเกิดการจับตัวกัน (association) ส่งผลให้ฟีนอลมีจุดเดือดสูงกว่า hydrocarbon โดยทั่วไปที่มีมวลโมเลกุลใกล้เคียงกัน

#### ตาราง แสดงคุณสมบัติทางกายภาพของฟีนอล

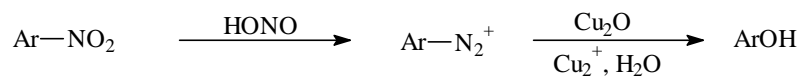
ชื่อ	สูตร	จุดหลอมเหลว (°C)	จุดเดือด (°C)	การละลายน้ำ (g/ น้ำ 100 มล.)
Phenol	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	43	182	9.3
2-Methyphenol	<i>o</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	30	191	2.5
3-Methyphenol	<i>m</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	11	201	2.6
4-Methyphenol	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	35.5	201	2.3
2-Chlorophenol	<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	8	176	2.8
3-Chlorophenol	<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	33	214	2.6
4-Chlorophenol	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	43	220	2.7
2-Nitrophenol	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	45	217	0.2
3-Nitrophenol	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	96		1.4
4-Nitrophenol	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	114		1.7
2,4-Dinitrophenol		113		0.6
2,4,6-Trinitrophenol (picric acid)		122		1.4

จากตารางจะเห็นได้ว่าฟีนอล (จุดเดือด 182 °C) มีจุดเดือดสูงกว่า toluene (จุดเดือด 110.6 °C) ประมาณ 70 °C นอกจากนี้ยังสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนได้ด้วยจึงสามารถละลายน้ำได้เล็กน้อย

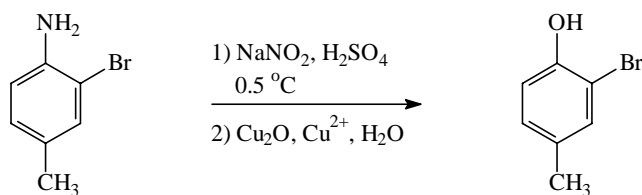
#### 4. การสังเคราะห์ฟีนอล

ก.) การสังเคราะห์ในห้องทดลอง

ปฏิกิริยาโดยทั่วไป :



ปฏิกิริยาจำเพาะที่ใช้ :



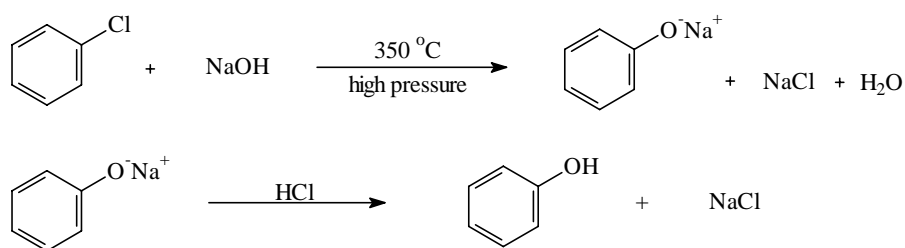
2-bromo-4-methylaniline

2-bromo-4-methylphenol

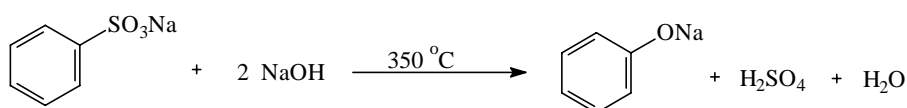
ข.) การสังเคราะห์เชิงอุตสาหกรรม

เนื่องจากฟีนอลมีประโยชน์มากมายในเชิงอุตสาหกรรม โดยนำไปใช้เป็นวัตถุดิบในการผลิตสินค้าหลายประเภท เช่น แอสฟริลีน และผลิตภัณฑ์พลาสติกอีกหลายชนิด ทั้งนี้การผลิตในเชิงอุตสาหกรรมจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง กระบวนการที่ใช้ในการผลิตมีหลายวิธี เช่น

1. Hydrolysis สารประกอบ chlorobenzene (Dow Process) กระบวนการสังเคราะห์นี้จะเป็นการทำปฏิกิริยาระหว่าง chlorobenzene กับ NaOH ที่อุณหภูมิและความดันสูงเพื่อให้ได้เกลือโซเดียมฟีนอกไซด์ แล้วจึงนำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาทำปฏิกิริยากับกรดจะได้ฟีนอลเป็นผลิตภัณฑ์ดังกล่าว



2. Alkali fusion ของสารประกอบ Sodium benzenesulfonate วิธีนี้เป็นวิธีที่ใช้ในการสังเคราะห์ฟีนอลในเชิงอุตสาหกรรมครั้งแรกในเยอรมัน โดยการนำเอา Sodium benzenesulfonate มาทำปฏิกิริยากับ NaOH ที่อุณหภูมิสูง

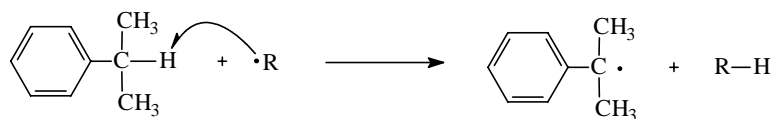




ปฏิกิริยาที่ 2 : Chain reaction

Chain initiation :

ขั้นที่ 1 :

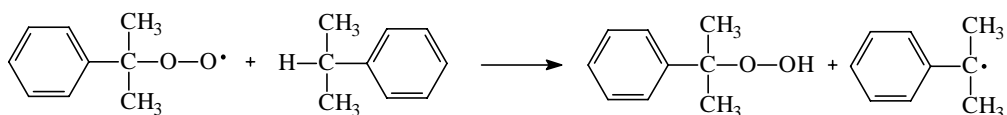


Chain propagation

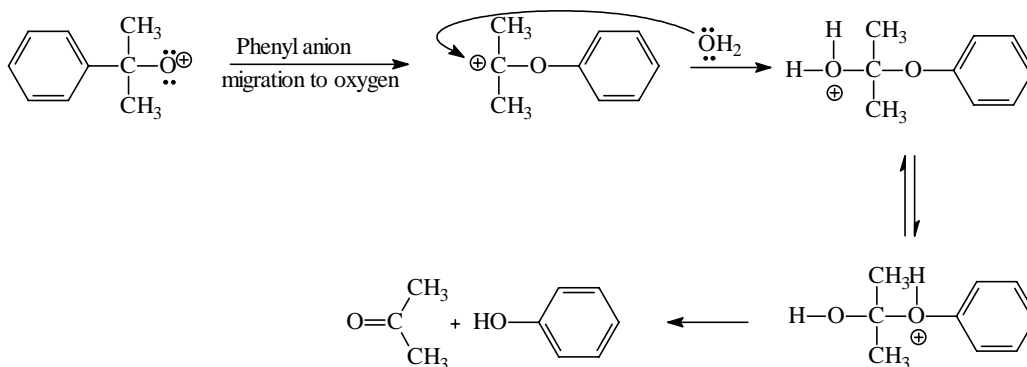
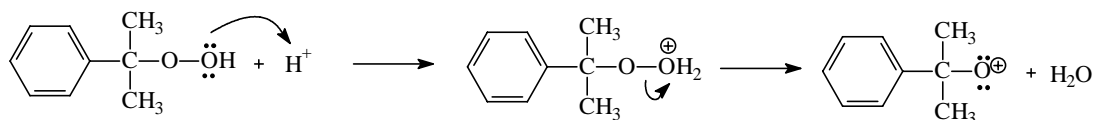
ขั้นที่ 2 :



ขั้นที่ 3 :



ปฏิกิริยาที่ 3 : Hydrolytic rearrangement



## 5. ปฏิกิริยาของฟีนอล (Reaction of phenols)

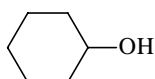
### 1. ปฏิกิริยาของฟีนอลเมื่อทำหน้าที่เป็นกรด

ถึงแม้ว่าฟีนอลจะมีโครงสร้างคล้ายกับแอลกอฮอล์ แต่ฟีนอลก็เป็นกรดที่แรงกว่าซึ่งจะเห็นได้จากค่า  $pK_a$  ของแอลกอฮอล์จะอยู่ในช่วง 18 แต่ของฟีนอลจะมีค่าต่ำกว่า 11 (ดูตารางประกอบ)

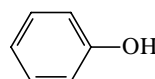
ตารางแสดงค่าคงที่ความเป็นกรดของฟีนอล

ชื่อ	$pK_a$ (ในน้ำ ที่ 25 °C)
Phenol	9.89
2-Methylphenol	10.20
3-Methylphenol	10.01
4-Methylphenol	10.17
2-Chlorophenol	8.11
3-Chlorophenol	8.80
4-Chlorophenol	9.20
2-Nitrophenol	7.17
3-Nitrophenol	8.28
4-Nitrophenol	7.15
2,4-Dinitrophenol	3.96
2,4,6-Trinitrophenol (picric acid)	0.38
1-Naphthol	9.31
2-Naphthol	9.55

ถ้าเราเปรียบเทียบค่า  $pK_a$  ของ cyclohexanol และ phenol ซึ่งมีลักษณะคล้ายกันจะพบว่า phenol ซึ่งเป็นกรดอ่อนเมื่อเปรียบเทียบกับ carboxylic acid (เช่น acetic acid ( $pK_a = 4.76$ )) ยังเป็นกรดที่แรงกว่า cyclohexanol อยู่ประมาณ 8 หน่วย  $pK_a$



Cyclohexanol  
 $pK_a = 18$

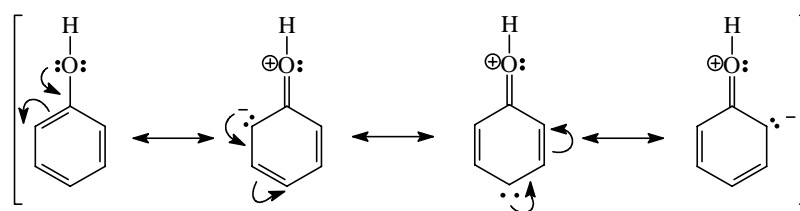


Phenol  
 $pK_a = 9.89$

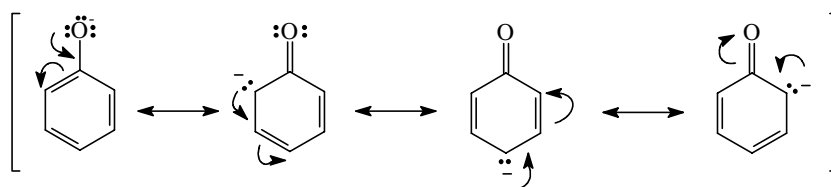
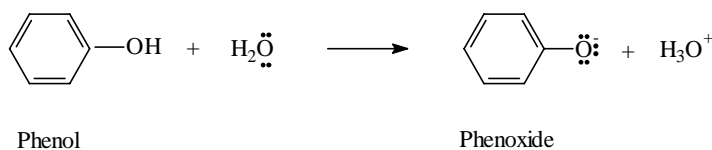
จากการทดลองและจากทฤษฎีชี้ให้เห็นว่าการที่ phenol มีความเป็นกรด (acidity) สูงกว่า cyclohexanol ทั้งนี้เนื่องจากการกระจายประจุ (electrical charge distribution) ใน phenol ทำให้หมู่ -OH เป็นบวกเพิ่มมากขึ้น จึงทำให้โปรตอนถูกจับไม่แน่นพอ แท้จริงแล้ววงแหวนเบนซีน (benzene ring) ใน phenol จะทำหน้าที่เป็นเสมือนหมู่ดึงอิเล็กตรอนเมื่อเปรียบเทียบกับ cyclohexane ring

เราจะเข้าใจอิทธิพลของวงแหวนเบนซีนได้โดยพิจารณาจากการ hybridization ของอะตอมคาร์บอนใน phenol อะตอมคาร์บอนจะมี hybridization เป็นแบบ  $sp^2$  ในขณะที่ของ cyclohexane ring เป็นแบบ  $sp^3$  เนื่องจาก  $sp^2$  มี s character สูงกว่า  $sp^3$  ทำให้อะตอมคาร์บอนที่มี hybridization เป็น  $sp^2$  ดึงอิเล็กตรอนได้มากกว่าจึงมีประจุลบสูงกว่า

แต่ปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายประจุของฟีนอลมากกว่าคือการเกิด resonance จาก resonance structures เราจะสังเกตเห็นว่าอิทธิพลนี้จะดึงอิเล็กตรอนจากหมู่ -OH ทำให้ออกซิเจนเป็นบวกมากขึ้น

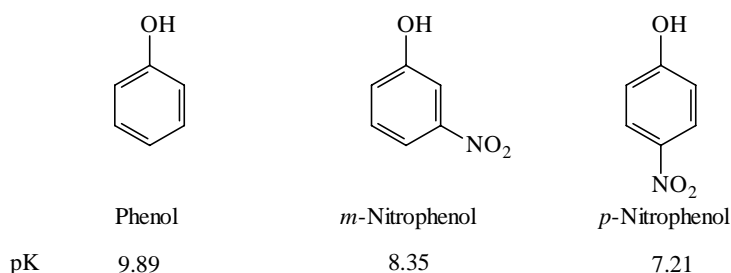


นอกจากนี้ความเป็นกรดของฟีนอลที่เพิ่มมากขึ้นยังเป็นผลมาจากเมื่อฟีนอลสูญเสียโปรตอนแล้วจะเปลี่ยนเป็น phenoxide ซึ่งจะถูก stabilize ได้ด้วย resonance ได้ด้วยเช่นกัน

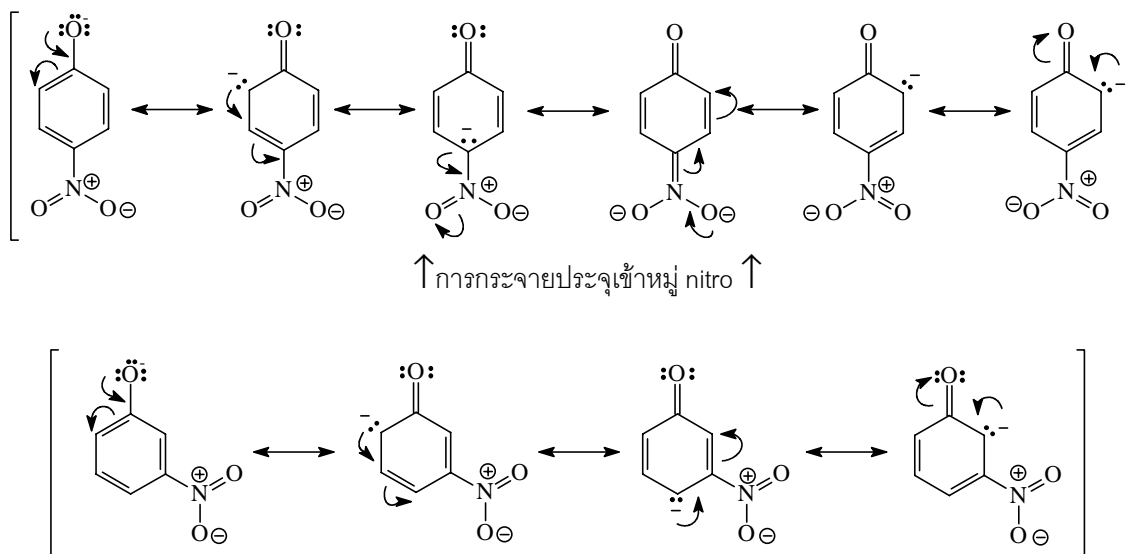


นอกจากนี้ phenoxide ยังถูก stabilize ด้วย polar effect เช่นเดียวกับ benzylic carbanion

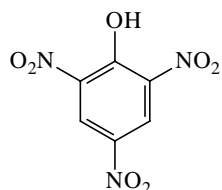
นอกจากนี้หมู่แทนที่ซึ่งมีผลต่อความเป็นกรดของสารประกอบฟีนอลอีกด้วย เช่น เมื่อเปรียบเทียบความเป็นกรดระหว่าง phenol, *m*-nitrophenol และ *p*-nitrophenol จะพบว่า *m*-nitrophenol จะเป็นกรดที่แรงกว่า phenol เนื่องจากมีหมู่ nitro ต่ออยู่ที่ตำแหน่ง meta ซึ่งเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่ดีจะช่วย stabilize ประจุลบของ conjugate base anion โดย



polar effect แต่ *p*-nitrophenol จะเป็นกรดที่สูงกว่า *m*-nitrophenol ถึงแม้ว่าจะมีหมู่ nitro อยู่ไกลออกไป ทั้งนี้ไม่ได้มีสาเหตุมาจาก polar effect แต่เป็นเพราะ resonance effect ทำให้เกิดการกระจายประจุ



จะเห็นได้ว่า *p*-nitrophenoxide มี resonance structure มากกว่า *m*-nitrophenoxide จึงทำให้ *p*-nitrophenoxide เสถียรกว่า *m*-nitrophenoxide นอกจากนี้ resonance effect ยังไปเพิ่มความแรงของของกรดเมื่อมีหมู่ดึงอิเล็กตรอน (electron withdrawing group) อยู่ที่ตำแหน่ง *ortho* และ *para* และถ้ายังมีจำนวนหมู่ดึงอิเล็กตรอนมากขึ้นจะทำให้เป็นกรดของฟีนอลสูงขึ้น เช่น



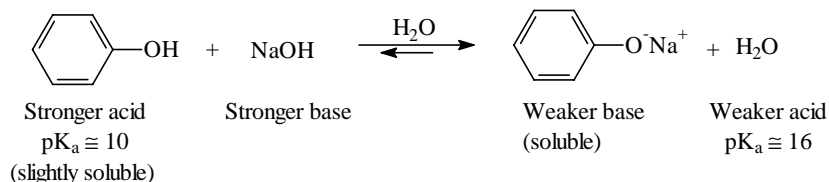
2, 4, 6-Trinitrophenol  
(Picric acid) pKa = 0.38

สรุป ปัจจัยที่มีผลต่อความเป็นกรด (acidity) มีดังนี้คือ

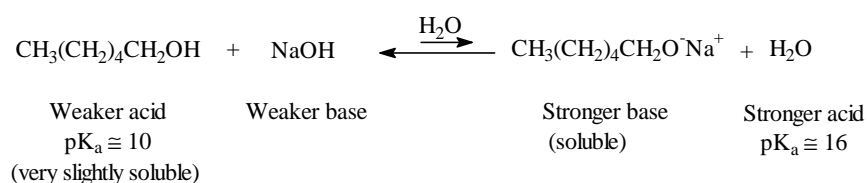
- Element effect : ถ้าทุกสิ่งทุกอย่างเหมือนกันยกเว้นอะตอมที่โปรตอนต่ออยู่ ถ้าอะตอมนี้มีค่า atomic number สูง จะทำให้เป็นกรดมากขึ้น ซึ่งพิจารณาได้ตามตารางธาตุดังนี้
  - อิทธิพลตามคาบ (period) ความเป็นกรดจะเพิ่มจากซ้ายไปขวาตามค่า electronegativity
  - อิทธิพลตามหมู่ (group) ความเป็นกรดจะขึ้นอยู่กับพลังงานของพันธะ ตามตารางธาตุพลังงานพันธะลดลงจากบนลงล่างความเป็นกรดจะเพิ่มขึ้น เช่น thiol จะเป็นกรดที่แรงกว่า alcohol เพราะพันธะของ S-H อ่อนแอกว่าพันธะ O-H
- Resonance effect : การที่เกิดการ delocalize ของอิเล็กตรอนใน conjugate base จะทำให้เป็นกรดสูงขึ้น
- Polar effect : การ stabilization ของประจุใน conjugate base จะทำให้ความเป็นกรดสูงขึ้น

## 2. ความแตกต่างระหว่าง phenols alcohols และ carboxylic acids และการแยก phenols ออกจาก alcohols และ carboxylic acids

เนื่องจากฟีนอลจะเป็นกรดมากกว่าน้ำ ดังนั้นเมื่อนำเอาฟีนอลมาทำปฏิกิริยากับเบสในน้ำจะได้ sodium phenoxide ที่ละลายน้ำ



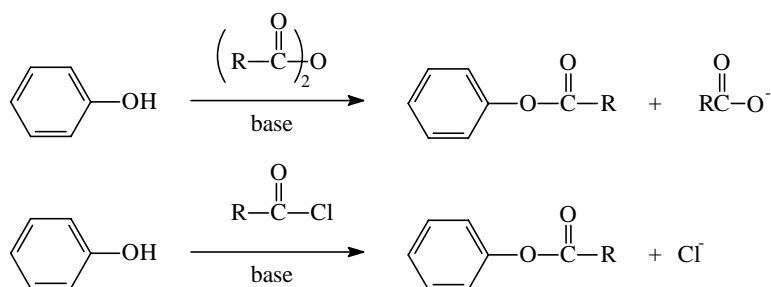
แต่ปฏิกิริยาระหว่าง 1-hexanol กับ sodium hydroxide จะเกิดได้ไม่ดี เพราะ 1-hexanol เป็นกรดที่อ่อนกว่าน้ำ



โดยทั่วไปฟีนอลจะไม่ละลายในสารละลาย sodium bicarbonate( $\text{NaHCO}_3$ ) แต่กรด carboxylic acid จะละลายเพราะเป็นกรดที่แรงพอที่จะทำปฏิกิริยากับเบสอ่อนได้ ดังนั้นเราจะสามารถแยกความแตกต่างระหว่าง phenol กับ carboxylic acid ได้

## 3. ปฏิกิริยาอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับหมู่ O-H ของฟีนอล

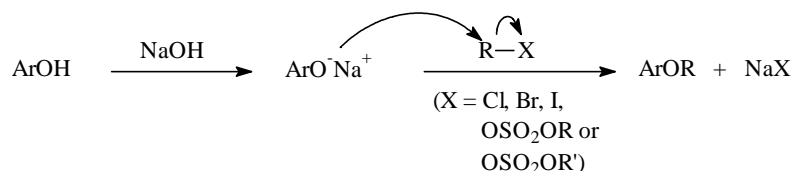
2.1) ฟีนอลเมื่อทำปฏิกิริยากับ acid anhydride หรือ acid chloride จะได้ ester ซึ่งปฏิกิริยานี้จะเหมือนกับ แอลกอฮอล์



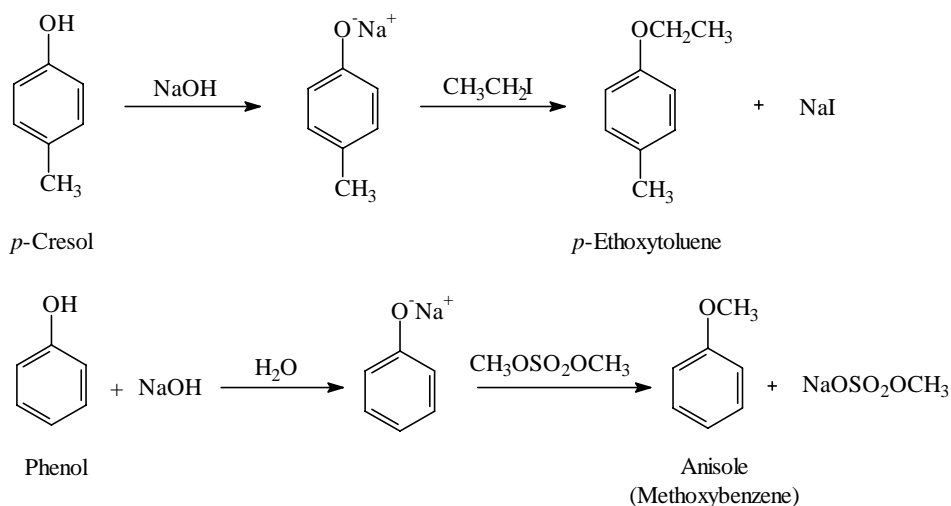
## 2.2) ฟีนอลในปฏิกิริยา Williamson synthesis

เนื่องจากฟีนอลเป็นกรดมากกว่าแอลกอฮอล์จึงสามารถเปลี่ยนเป็น ether ได้ดีกว่าแอลกอฮอล์โดยใช้ปฏิกิริยา Williamson synthesis

สมการแสดงปฏิกิริยาโดยทั่วไป :



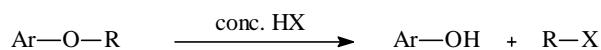
ตัวอย่าง :



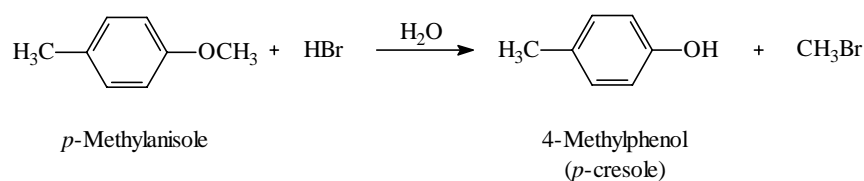
## 4. การแตกตัวของ Alkyl aryl ethers

เมื่อเรานำเอา Alkyl aryl ethers มาให้ความร้อนโดยมีกรด HBr หรือ HI ที่มากเกินไปอยู่ด้วย จะได้ alkyl halide และ phenol ซึ่ง phenol ที่เกิดขึ้นจะไม่เกิดปฏิกิริยาต่อไปเป็น aryl halide เหมือนกับในกรณีของ dialkyl ethers ทั้งนี้เนื่องจากพันธะ C-O ของ phenol จะแข็งแรงกว่าและ phenyl cation เกิดได้ยาก

สมการแสดงปฏิกิริยาโดยทั่วไป :



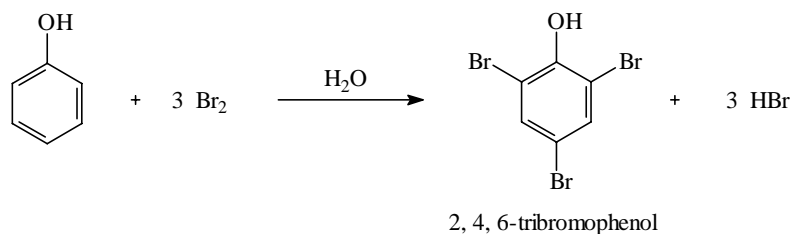
ตัวอย่าง :



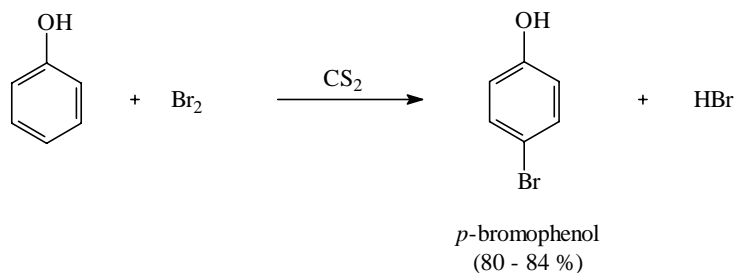
### 5. ปฏิกิริยาของ benzene ring ของ phenol : (Electrophilic aromatic substitution)

เนื่องจากหมู่  $-OH$  เป็นหมู่ activating ที่ดีมากอีกทั้งยังเป็นหมู่ *ortho*-, *para*-directing groups ในปฏิกิริยา electrophilic substitution ในที่นี้เราจะพูดถึงปฏิกิริยาที่สำคัญๆ 4 ปฏิกิริยาคือ

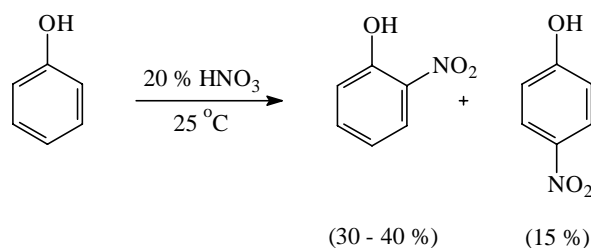
5.1 ) Bromination เมื่อนำเอา phenol มาทำปฏิกิริยากับ bromine ในน้ำจะได้ 2,4,6-tribromophenol เกือบ 100 % สิ่งที่น่าสังเกตคือปฏิกิริยานี้ไม่จำเป็นต้องใช้ Lewis acid เหมือนในปฏิกิริยาของ benzene



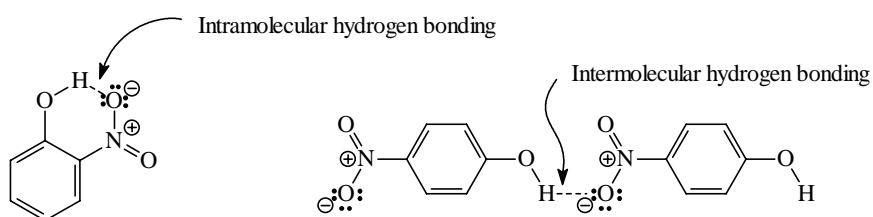
ปฏิกิริยา monobromination สามารถทำได้โดยทำปฏิกิริยาใน carbon disulfide ที่อุณหภูมิต่ำๆ ในสภาวะนี้จะช่วยลด reactivity ของ bromine ผลิตภัณฑ์ที่ได้ส่วนใหญ่จะเป็น *para*-isomer



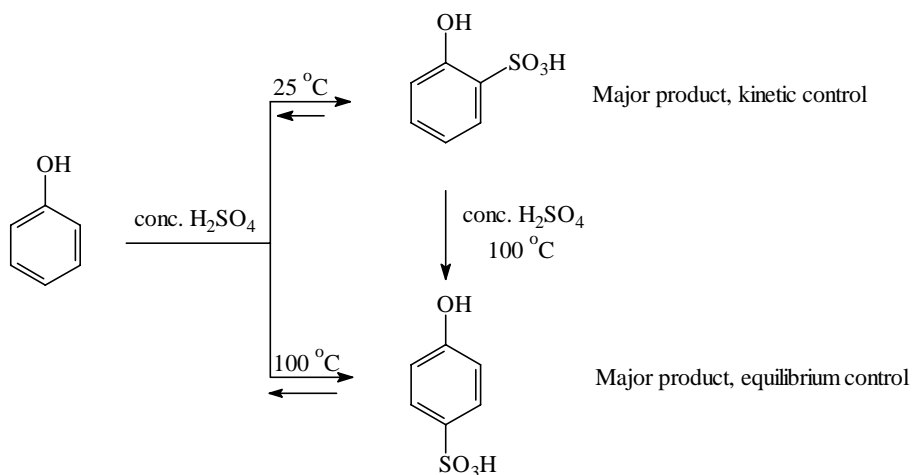
5.2 ) Nitration เมื่อนำเอา phenol มาทำปฏิกิริยากับกรดไนตริก ( $HNO_3$ ) เจือจาง จะได้ *o*- และ *p*-nitrophenol



ผลิตภัณฑ์ทั้งสองสามารถแยกออกจากกันได้โดยการกลั่นด้วยไอน้ำ (Stream distillation) *o*-nitrophenol เป็นน้ำมันที่อุณหภูมิห้องจะระเหยได้ง่ายกว่าเพราะเกิด intramolecular hydrogen bonding ส่วน *p*-nitrophenol เป็นของแข็งที่อุณหภูมิห้องเนื่องจากเกิด intermolecular hydrogen bonding

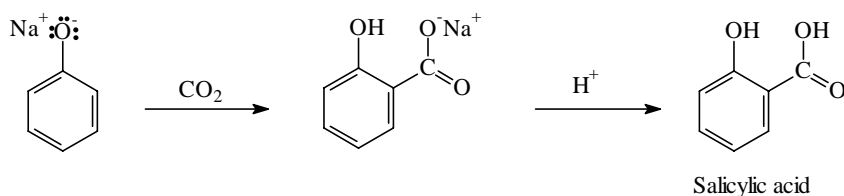


5.3 ) Sulfonation ถ้านำ phenol มาทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟิวริก (Sulfuric acid ;  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) เข้มข้นที่อุณหภูมิต่ำกว่า  $25^\circ\text{C}$  จะได้ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่เป็น *ortho*-sulfonated และถ้าทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิประมาณ  $100^\circ\text{C}$  ผลิตภัณฑ์ที่ได้ส่วนใหญ่เป็น *para*-sulfonated

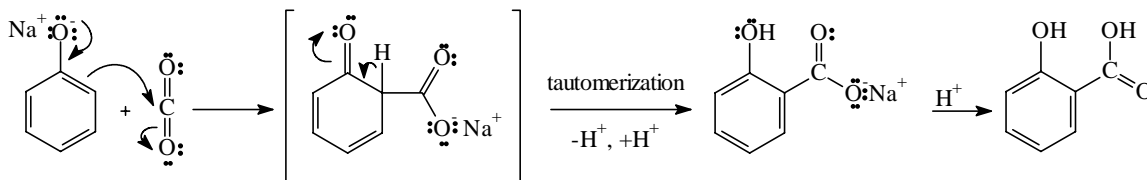


5.4 ) ปฏิกิริยา Klobe (Klobe reaction) phenoxide ion เป็นสปีชีส์ที่ว่องไวในการเกิดปฏิกิริยา electrophilic aromatic substitution ได้ดีกว่าตัว phenol เอง (ทำไม?) เมื่อนำเอาความว่องไวของ phenoxide ion มาใช้ในการทำปฏิกิริยากับคาร์บอนไดออกไซด์ ( $\text{CO}_2$ ) เราจะเรียกปฏิกิริยานี้ว่า Klobe reaction ในปฏิกิริยานี้คาร์บอนไดออกไซด์จะทำหน้าที่เป็น electrophile และจะได้ salicylic acid เป็นผลิตภัณฑ์

สมการแสดงปฏิกิริยาโดยทั่วไป :

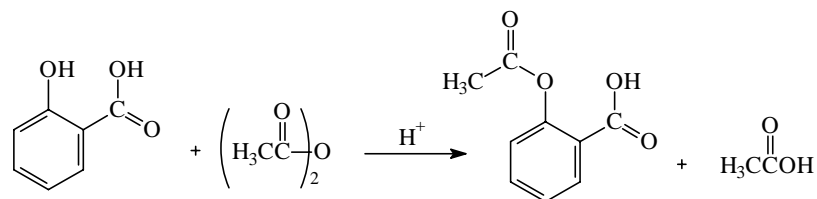


กลไกของปฏิกิริยา มีดังนี้



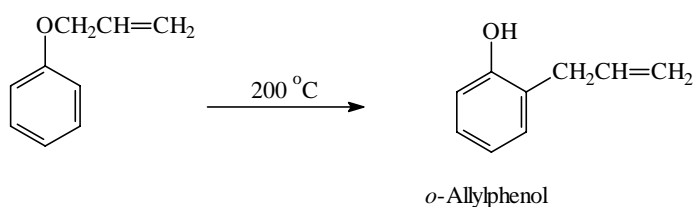
โดยปกติปฏิกิริยาจะทำได้โดยปล่อยให้ phenoxide ion ดูดซับเอาแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ ( $\text{CO}_2$ ) เอาไว้แล้วเผาที่อุณหภูมิ  $125^\circ\text{C}$  ภายใต้บรรยากาศของแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่ความดันสูง intermediate (keto-enol) ที่เกิดขึ้นซึ่งไม่เสถียรจะเกิด tautomerization ได้เป็น sodium salicylate หลังจากทำปฏิกิริยากับกรดแล้วจะได้ salicylic acid เป็นผลิตภัณฑ์

ปฏิกิริยาระหว่าง salicylic acid กับ acetic anhydride จะได้ aspirin ซึ่งเป็นยาแก้ไข้แก้ปวดที่รู้จักกันมานาน และถือกำเนิดมามากกว่า 100 ปี ปัจจุบันนี้ยังค้นพบว่า aspirin สามารถรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับหัวใจได้ด้วย

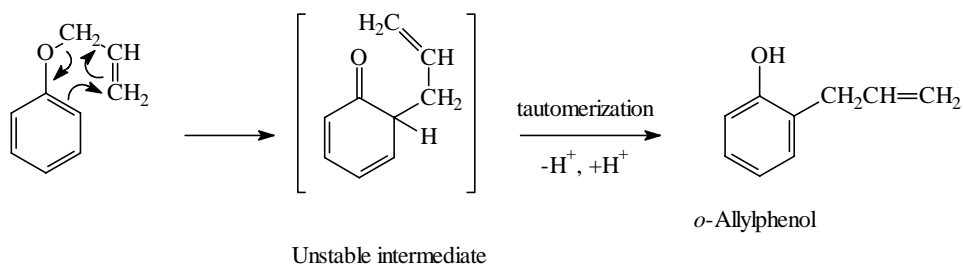


## 6. Claisen rearrangement

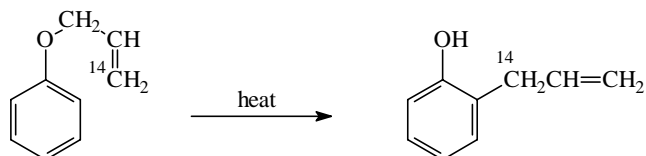
เมื่อนำเอา allyl phenyl ether มาให้ความร้อนที่ 200 °C จะเกิดปฏิกิริยา intramolecular ที่เรียกว่า Claisen rearrangement ผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยา คือ *o*-allylphenol



ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะเกิดผ่าน concerted rearrangement ซึ่งจะเกิดการสร้างพันธะระหว่าง C3 ของหมู่ allyl กับ C ที่ตำแหน่ง ortho ของ benzene ring ในขณะเดียวกันกับการแตกตัวของพันธะ O-C ของ Allyl phenyl ether ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจะเป็น intermediate ที่ไม่เสถียรเหมือนในปฏิกิริยา Klobe ซึ่งจะเกิดการ keto-enol tautomerization ได้เป็น *o*-allylphenol

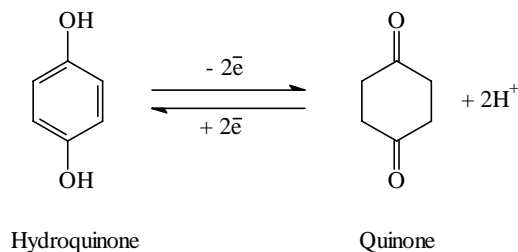


การที่เราทราบว่า C3 ของหมู่ allyl เกิดพันธะกับ C ที่ตำแหน่ง ortho ของ benzene ring ในการเกิด rearrangement นั้นสามารถติดตามได้โดยใช้ Allyl phenyl ether ที่มีการ label  $^{14}\text{C}$  ที่ตำแหน่ง C3 ตามสมการ



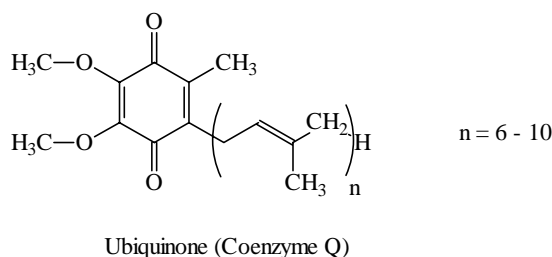
## 7. Quinones

ถ้า นำ hydroquinone มาทำปฏิกิริยา oxidation จะได้ *p*-benzoquinone ซึ่งอาจทำได้โดยใช้ oxidizing agent อย่างอ่อน ปฏิกิริยาโดยรวมจะเป็นการดึงอิเล็กตรอนออก 2 ตัวและโปรตอนอีก 2 ตัวออกจาก hydroquinone (หรือถ้ามองรวมๆ แล้วจะเห็นว่าเป็นปฏิกิริยา oxidation ที่มีการสูญเสีย  $H_2$  โมเลกุล ที่เราเรียกว่าปฏิกิริยา dehydrogenation)

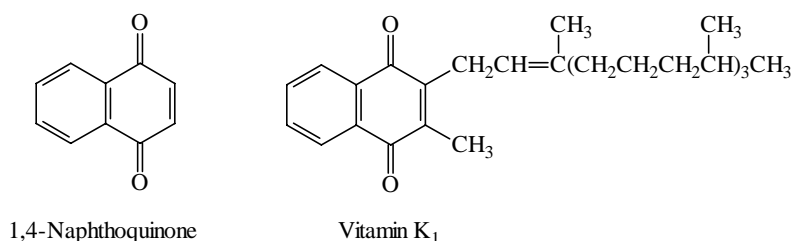


ปฏิกิริยาย้อนกลับคือ ปฏิกิริยา reduction ของ *p*-benzoquinone ด้วย reducing reagent อย่างอ่อน ซึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยาได้ง่ายและได้ hydroquinone เป็นผลิตภัณฑ์

ธรรมชาติได้สร้างปฏิกิริยา oxidation-reduction ที่ผันกลับได้ อันเป็นประโยชน์กับสิ่งมีชีวิต ซึ่งปฏิกิริยานี้จะใช้ในการถ่ายทอดอิเล็กตรอนคู่หนึ่งจากสารหนึ่งไปสู่อีกสารหนึ่งในปฏิกิริยาที่มีเอ็นไซม์เป็นคะตะไลสต์ (enzyme-catalyzed reaction) สารที่สามารถเกิดปฏิกิริยา oxidation-reduction ที่ผันกลับได้ในธรรมชาติได้แก่ ubiquinone (มาจาก ubiquitous + quinone) quinone ชนิดนี้จะพบในระบบสิ่งมีชีวิตโดยทั่วไป ubiquinone จะเรียกว่า coenzyme Q (CoQ) ได้อีกด้วย

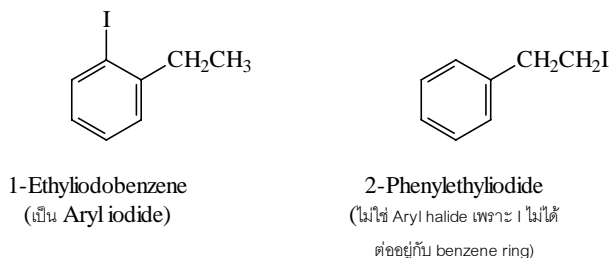


วิตามิน  $K_1$  ซึ่งเป็นสารที่เป็นปัจจัยสำคัญในการอดอาหาร (dietary factor) เป็นเครื่องมือสำคัญในการรักษาสมบัติในการแข็งตัวของเลือด (coagulant properties) จะมีโครงสร้างหลักที่ประกอบด้วย 1,4-naphthaquinone



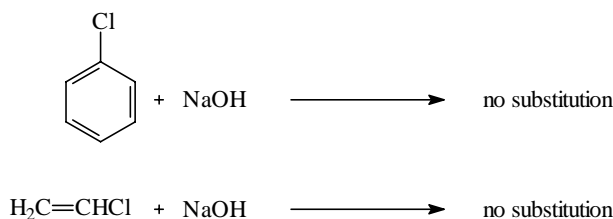
## Aryl halides

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

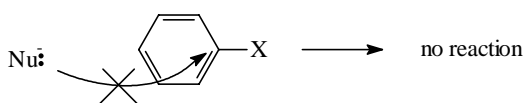


### 1. Aryl halide กับปฏิกิริยา Nucleophilic Aromatic Substitution

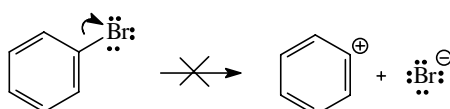
Aryl halide และ Vinyl halide จะมีลักษณะคล้ายกันตรงที่ว่าจะไม่ว่องไว (unreactive) ในการทำปฏิกิริยา Nucleophilic Substitution ภายใต้สภาวะเดียวกับที่ใช้ในกรณีของ Alkyl halide ตัวอย่างเช่น chlorobenzene เมื่อนำมาต้มกับสารละลาย NaOH จะไม่เกิดปฏิกิริยา เช่นเดียวกับในกรณีของ vinyl chloride

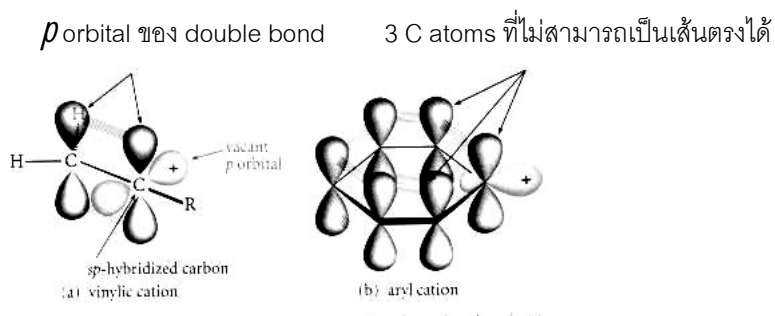


การที่ aryl halide ขาดความว่องไวในการทำปฏิกิริยา Nucleophilic Substitution มีปัจจัยหลายประการ คือ ประการแรกในปฏิกิริยาแบบ  $\text{S}_{\text{N}}2$  นั้น nucleophile ไม่สามารถเข้าชนด้านหลังของ benzene ring ของ aryl halide ได้



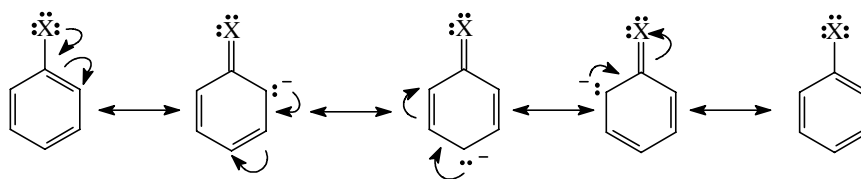
ประการที่สอง เนื่องจาก phenyl cation ไม่เสถียร ทั้งนี้เป็นเพราะการที่คาร์บอนใน aryl cation ขาดอิเล็กตรอน ซึ่งคาร์บอนอะตอมนี้ต่อกับคาร์บอนอะตอมอื่นอีก 2 อะตอม คาร์บอนตัวที่ขาดอิเล็กตรอนชอบที่จะเกิด hybridization แบบ  $sp$  ซึ่งจะมี geometry เป็นเส้นตรง (linear) แต่ไม่สามารถทำได้เพราะจะทำให้วงแหวนแตก จึงทำให้ 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





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

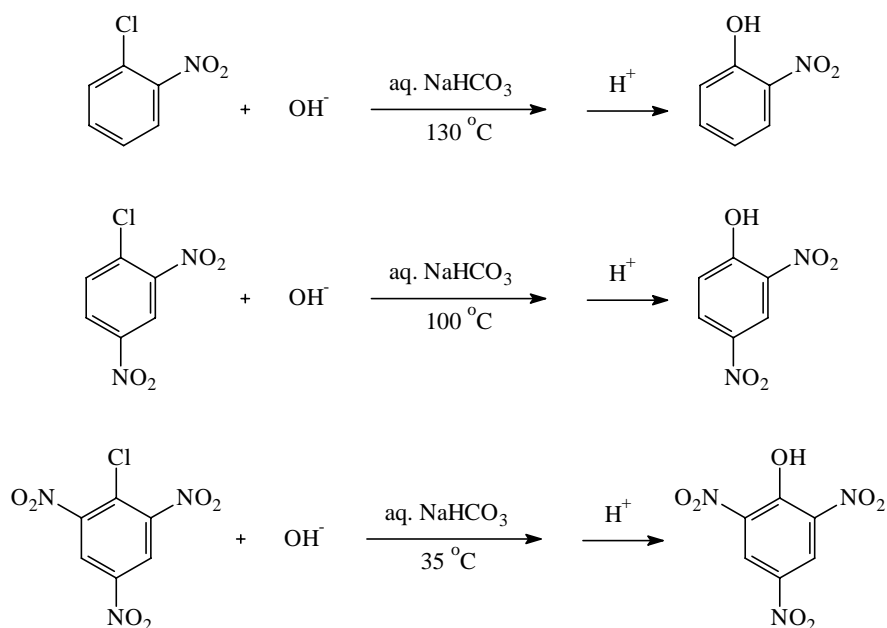
- 1.) เนื่องจากคาร์บอนที่ต่ออยู่กับ halide มี hybridization เป็นแบบ  $sp^2$  ดังนั้นอิเล็กตรอนใน orbital ของคาร์บอนจึงอยู่ใกล้กับ nucleus มากกว่าของคาร์บอนที่มี hybridization เป็นแบบ  $sp^3$
- 2.) การเกิด resonance จะทำให้พันธะ C-X สั้นลง เนื่องจากทำให้เกิด double-bond character ของ C-X เพิ่มมากขึ้น



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

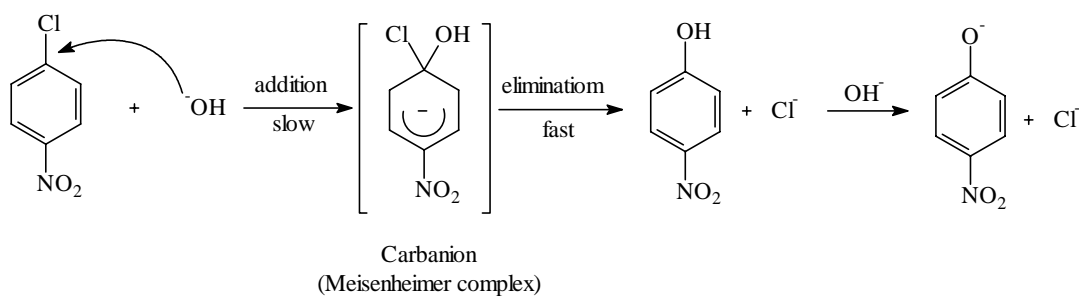
การที่ aryl halide จะสามารถทำปฏิกิริยา nucleophilic substitution ได้จะต้องมีหมู่ดึงอิเล็กตรอน (strongly electron withdrawing group) อย่างแรงมาต่ออยู่ที่ตำแหน่ง ortho หรือ para กับหมู่ halogen

จากตัวอย่างข้างล่างนี้จะเห็นได้ว่าอุณหภูมิที่จะทำให้เกิดปฏิกิริยาจะขึ้นกับจำนวนหมู่ nitro ที่มาต่ออยู่กับ



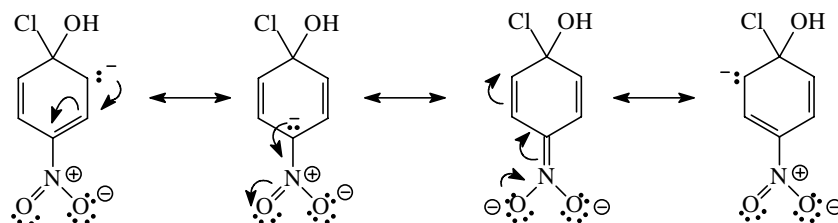
benzene ring กล่าวคือ *o*-nitrochlorobenzene จะใช้คุณสมบัติสูงที่สุด 2,4,6-trinitrochlorobenzene ใช้คุณสมบัติต่ำที่สุด ถ้าหมู่ nitro มาต่ออยู่ที่ตำแหน่ง meta จะไม่ให้เกิดเหมือนกับกรณีที่มาต่ออยู่ที่ตำแหน่ง ortho และ para กลไกที่เกิดขึ้นในปฏิกิริยานี้ จะเรียกว่ากลไกแบบ addition-elimination ซึ่งจะเป็นการสร้าง carbanion ที่มีการ delocalize ของอิเล็กตรอนของ carbanion นี้ เรียกว่า Meisenheimer complex ตามชื่อของนักเคมีชาวเยอรมัน (Jacob Meisenheimer) ผู้ซึ่งเสนอโครงสร้างได้ถูกต้อง ขั้นตอนแรกจะเป็นการเติมหมู่ -OH ไปที่ C1 ของ *p*-nitrochlorobenzene เกิดเป็น carbanion หลังจากนั้นจะเป็นการกำจัดหมู่ chloride ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ตามต้องการ และยังได้ความเป็น aromaticity กลับคืนมาด้วย กลไกแบบนี้เรียกว่า S<sub>N</sub>Ar mechanism

### กลไกแบบ S<sub>N</sub>Ar



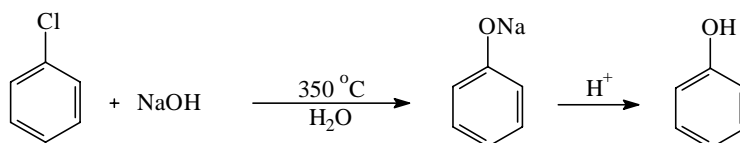
carbanion นี้จะถูกทำให้เสถียรขึ้นโดยหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่อยู่ตำแหน่ง ortho และ para กับ halogen atom ดัง

ใน

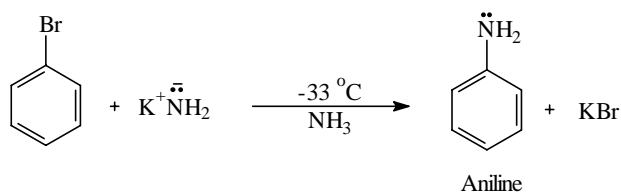


### 3. ปฏิกิริยา Nucleophilic Aromatic Substitution โดยกลไกแบบ Elimination-Addition : Benzyne

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



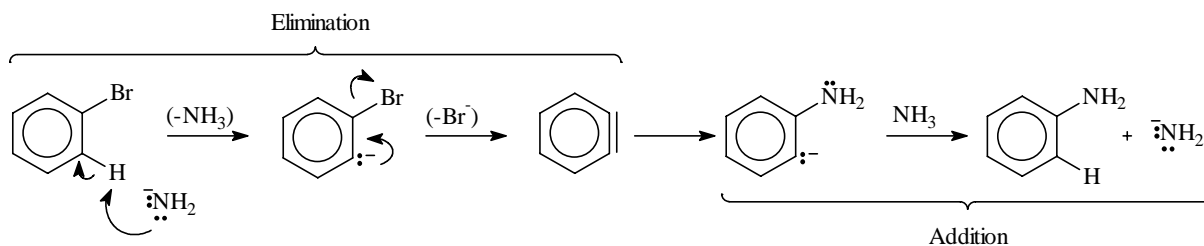
bromobenzene ก็จะทำปฏิกิริยากับเบสที่แรง เช่น amide ion ( $\text{NH}_2^-$ ) ในแอมโมเนีย



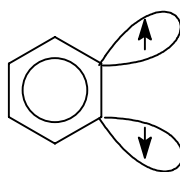
ปฏิกิริยานี้เกิดผ่านกลไกแบบ elimination-addition ซึ่งจะเป็นการสร้าง intermediate ที่เรียกว่า benzyne (หรือ dehydrobenzene)

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

กลไกแบบ elimination-addition



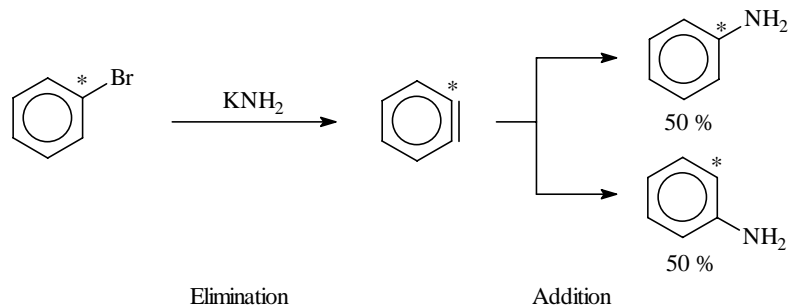
ลักษณะของ benzyne จะเห็นได้ชัดจาก diagram ต่อไปนี้



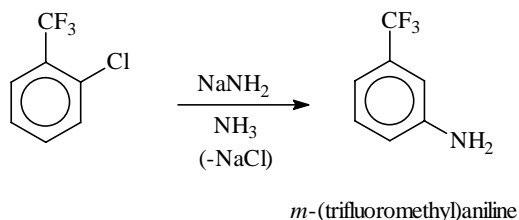
พันธะที่เกิดขึ้นใหม่ใน benzyne เกิดจากการ overlap ของ  $\text{sp}^2$  orbital ของคาร์บอนที่อยู่ติดกันบน benzene ring แกนของ orbital นี้จะอยู่ในระนาบเดียวกัน ซึ่ง orbital นี้จะตั้งฉากกับ  $\pi$  orbital ของ aromatic ring และจะไม่เกิดการรบกวนระบบระบบ aromatic และไม่สามารถเกิด resonance ได้ด้วย พันธะที่เกิดขึ้นใหม่จะไม่แข็งแรง และถึงแม้ว่าวงแหวนจะเป็นรูป 6 เหลี่ยม (hexagon) แต่ก็พยายามที่จะ distort เพื่อจะทำให้เกิดการ overlap ของ  $\text{sp}^2$  orbital ให้มากที่สุด แต่ก็ไม่สามารถ distort จนทำให้เกิดการ overlap มากพอ ดังนั้น benzyne จึงเป็น intermediate ที่ไม่เสถียรและว่องไวในการเกิดปฏิกิริยามาก ซึ่ง benzyne ไม่เคยถูกแยกออกมาได้เลย

หลักฐานที่เป็นเครื่องพิสูจน์กลไกแบบนี้ ค้นพบโดย J.D. Roberts ในปี 1953 โดยการใช้  $^{14}\text{C}$ -label ( $\text{C}^*$ ) bromobenzene นำมาทำปฏิกิริยากับ amide ion ในแอมโมเนียเหลวเกิดเป็น aniline ที่มี  $^{14}\text{C}$ -label ที่ตำแหน่ง 1 และ 2 อย่างละครึ่งๆ กัน จึงเป็นเครื่องพิสูจน์ว่าเกิดกลไกแบบ elimination-addition

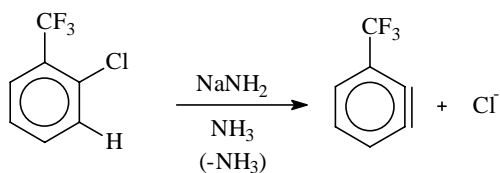
(ทำไมจึงไม่เป็นกลไกแบบ addition-elimination ?)



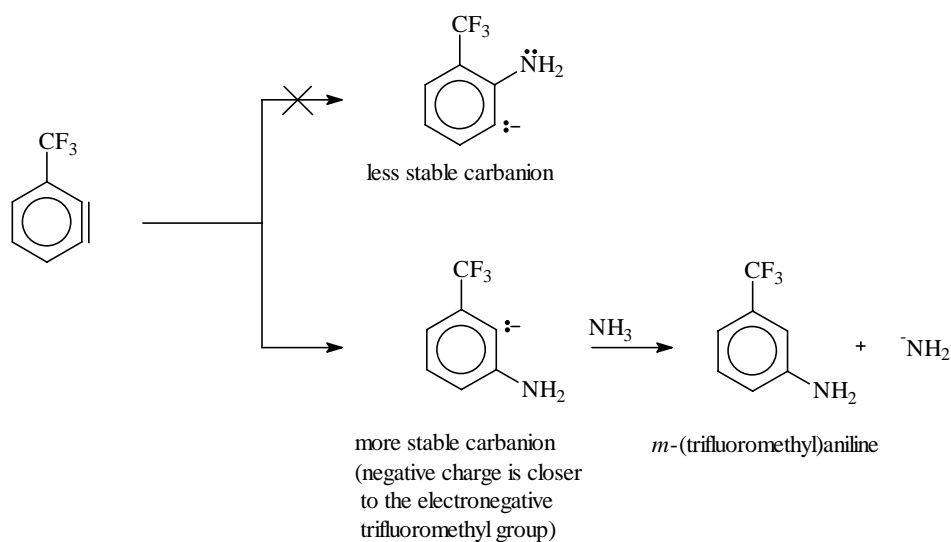
อีกตัวอย่างหนึ่งได้แก่ ปฏิกิริยาของ *m*-(trifluoromethyl)chlorobenzene กับ sodium amide ได้ผลิตภัณฑ์เป็น *m*-(trifluoromethyl)aniline



ผลของปฏิกิริยาสามารถอธิบายได้ด้วยกลไกแบบ elimination-addition โดยในขั้นแรกจะเกิด benzyne



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



Carbanion ที่มีประจุลบอยู่ที่ตำแหน่ง C2 จะเสถียรมากกว่าที่ตำแหน่ง C3 ซึ่งประจุลบจะอยู่ใกล้หมู่ดึงอิเล็กตรอน (trifluoromethyl) มากกว่า การดึงอิเล็กตรอนจะทำโดย inductive effect (resonance เกิดไม่ได้เพราะ sp<sup>2</sup> orbital ที่มีอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวไม่ได้อยู่ในระนาบเดียวกับ  $\pi$  orbital ของ aromatic system)

Benzynes สามารถถูก trapped ได้โดยปฏิกิริยา Diels-Alder โดยเมื่อ benzyne ที่เกิดขึ้นใน diene furan จะเกิดเป็น Diels-Alder adduct

