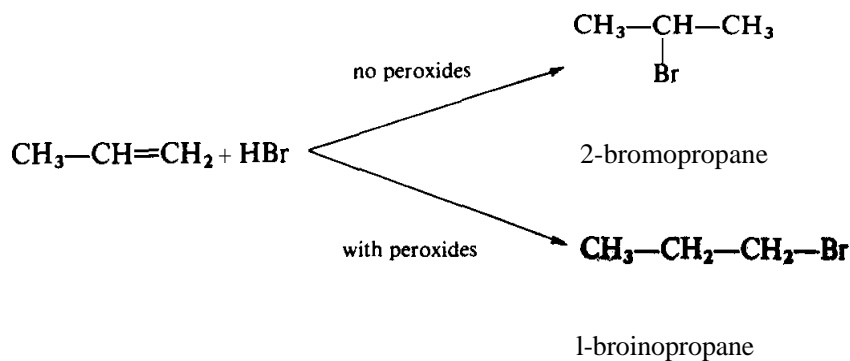


บทที่ 10 การศึกษาสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น

การที่จะเข้าใจกลไกของปฏิกิริยาเคมีได้นั้น จะต้องทราบว่าปฏิกิริยานั้นเป็นอย่างไร กล่าวคือจะต้องทราบโครงสร้างของสารตั้งต้น และหาโครงสร้างที่แน่นอนของสารผลิตภัณฑ์ได้ ถึงแม้ว่าสิ่งนี้เป็นเรื่องธรรมดา แต่มีความจำเป็นที่จะต้องทราบจุดเริ่มต้นและจุดสุดท้ายของปฏิกิริยา ก่อนที่จะทำการศึกษาสิ่งที่อยู่ระหว่าง 2 จุดนี้ (กล่าวคือก่อนจะหากกลไกที่เกิดขึ้น)

นอกจากนี้ ความบริสุทธิ์ของทั้งสารตั้งต้นที่ใช้และสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นก็นับว่ามีความสำคัญ ตัวอย่างเช่น ปฏิกิริยาระหว่าง propylene กับ HBr จะเกิดขึ้นได้ 2 แบบด้วยกัน และจะเป็นแบบใดนั้นขึ้นอยู่กับว่า จะมีสารเจือปนประเภท peroxide อยู่หรือไม่ ถึงแม้ว่าจะมีอยู่เพียงเล็กน้อยก็จะทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์แตกต่างออกไป ดังสมการต่อไปนี้



เมื่อได้สารผลิตภัณฑ์ จะต้องหาปริมาณของผลผลิตว่ามีเปอร์เซ็นต์มากน้อยเพียงใด ทั้งนี้เพื่อให้แน่ใจว่าปฏิกิริยาที่กำลังศึกษานั้น เป็นปฏิกิริยาที่เป็นเส้นทางสำคัญ (major reaction pathway) เพราะในบางครั้งอาจเกิดปฏิกิริยาข้างเคียง (side reaction) ขึ้นได้ และถ้าบังเอิญว่าสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากกรณีนี้ ถึงแม้ว่าจะมีปริมาณน้อยกว่า แต่อาจแยกได้ง่ายกว่าสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมาก ซึ่งอาจได้ปริมาณสารผลิตภัณฑ์ข้างเคียงมากกว่า

ความเป็นจริง ทำให้เกิดการเข้าใจผิดได้ การทดสอบการทดลองขึ้นไปควรเป็นการแสดงให้เห็นว่าผลผลิตของสารผลิตภัณฑ์เปลี่ยนแปลงไปอย่างไร เมื่อเปลี่ยนค่าต่าง ๆ เช่น อุณหภูมิ pH ตัวทำละลาย ฯลฯ การที่มีหรือไม่มีสารผลิตภัณฑ์ข้างเคียง (side products) เกิดขึ้นหรือไม่นั้น จะต้องตรวจสอบดูให้เป็นที่แน่ใจ บ่อยครั้งที่เดียวที่การเกิดสารผลิตภัณฑ์ข้างเคียงทำให้เราได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการตัดสินใจว่าโอกาสที่จะเกิดกลไกนั้นมีได้อย่างไรบ้าง แต่ก็มีบ่อยครั้งเช่นกันที่สารดังกล่าวเกิดขึ้นในเส้นทางที่แตกต่างไปอย่างสิ้นเชิง ซึ่งอาจมีประโยชน์น้อย หรือกลับทำให้เกิดความยุ่งยากขึ้นได้

จากวิธีการต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้น จะขอยกตัวอย่างในบางเรื่องเพื่อแสดงให้เห็นข้อเท็จจริงได้ชัดเจน

ก่อนอื่นต้องขอย้ำอีกครั้งว่า ขั้นตอนแรกของการศึกษากลไกของปฏิกิริยาเราจะต้องทำการวิเคราะห์เชิงคุณภาพ (qualitative analysis) แล้วทำการวิเคราะห์เชิงปริมาณ (quantitative analysis) ของสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น ถ้าเราไม่ทำการวิเคราะห์เชิงปริมาณแล้ว เราจะไม่สามารถทราบอย่างแน่ใจว่า สารที่เราได้นั้นเป็นสารผลิตภัณฑ์เพียงชนิดเดียวหรือ แม้แต่เป็นสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมาก (major product) ในปฏิกิริยานั้น ๆ นอกจากนี้เราจะต้องหาว่าสารผลิตภัณฑ์ข้างเคียงที่เกิดขึ้น (ถ้ามี) เป็นสารใด เพราะจะเป็นแนวทางที่จะทราบธรรมชาติของปฏิกิริยาที่สำคัญ

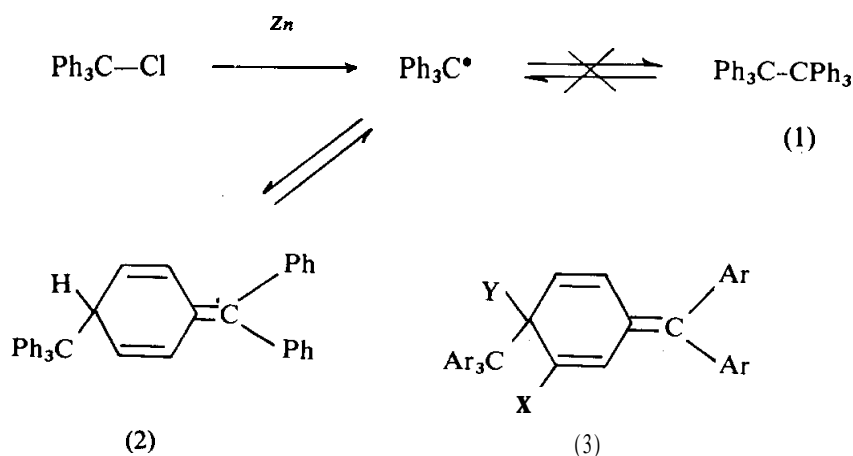
ในการศึกษากลไกของปฏิกิริยา บางครั้งผู้ทดลองได้หาโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ออกมาอย่างผิด ๆ และเป็นข้อผิดพลาดที่พบเสมอ เช่น ได้มีการศึกษาพบว่า แรดิคัล triphenylmethyl (ซึ่งเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง triphenylmethyl chloride กับสังกะสีหรือโลหะอื่น ๆ) จะอยู่ในสารละลายในลักษณะที่เป็นสมดุลกับไดเมอร์ (dimer) นักเคมีได้ยอมรับกันมาเรื่อย ๆ ว่าไดเมอร์ดังกล่าวคือ hexaphenylethane (1) และจากพื้นฐานนี้ได้มีการศึกษา equilibrium constant และผลของหมู่แทนที่ (substituents) กันเป็นอันมาก ผลการทดลองบางอย่างอาจจะเป็นสิ่งที่แปลกกว่าปรกติ เช่น ผลของหมู่แทนที่เมธิล (CH₃) ซึ่งอยู่ที่ตำแหน่ง *meta* และ *para* (ตารางที่ 10.1) จะเห็นว่า degree of dissociation มีความแตกต่างกันน้อย เมื่อมีหมู่เมธิลหมู่ที่ 2 ใน triarylmethyl radical แต่ผลของการเพิ่มหมู่ที่ 3 เข้าไปจะส่งผลแตกต่างอย่างมาก การอธิบายโดยใช้ resonance effect ของหมู่เมธิลนั้น ไม่เพียงพอที่จะให้เหตุผลของการ “กระโดด” ของค่า degree of dissociation นี้ และก็ไม่

สามารถอธิบายผลที่ว่าทำไมหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง *meta* จึงส่งผลมากกว่าหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง *para*

ตารางที่ 10.1 Apparent degree of dissociation (%) ของ methyl-substituted “hexaphenylethanes”
0.1 M solution in benzene (Tol = CH₃C₆H₄)

	“(Ph ₂ TolC-)” ₂	“(PhTol ₂ C-)” ₂	“(Tol ₃ C-)” ₂
<i>meta</i> -Tol	6.5	7	40
<i>para</i> -Tol	5	5.5	16

ความเข้าใจที่ไม่ถูกต้องนี้ได้เป็นที่ยอมรับกันมาจนถึงปี ค.ศ. 1968 จึงได้มีการแสดงให้เห็นอย่างแน่ชัดว่า triphenylmethyl dimer มีโครงสร้างเป็น (2) ไม่ใช่ (1) ดังที่เคยเข้าใจกันมา วิธีตรวจสอบที่ทำได้ง่ายก็คือดูจากนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกตรัม (nuclear magnetic resonance (n.m.r.) spectrum)



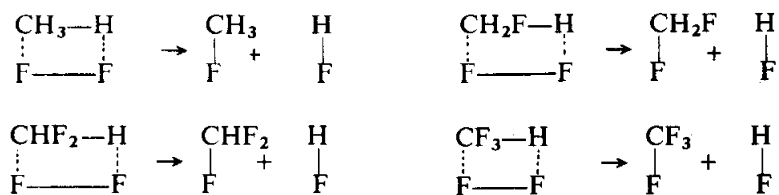
ถ้าเป็น hexaphenylethane ตาม (1) แล้ว เราควรเห็น aromatic protons เท่านั้น แต่ถ้าเป็น (2) เราจะเห็น aromatic protons และ olefinic protons ด้วย ซึ่งปรากฏว่าเป็นไปตามกรณีหลังนี้ ฉะนั้น dimerization จึงเกิดจากการที่ triphenylmethyl radical หนึ่งเข้าทำ

ปฏิกิริยากับอีกเรดิคัลหนึ่งที่ตั้งตำแหน่ง *para* สูตรโครงสร้างที่ทบทวนใหม่นี้จะสามารถใช้อธิบายผลการทดลองในตารางข้างต้นได้ เนื่องจาก dimerization จะถูกขัดขวางโดยหมู่ที่แทนที่ (เป็น steric effect) ทั้งที่ตั้งตำแหน่ง *meta* (หมู่ X ใน (3)) และที่ตั้งตำแหน่ง *para* (หมู่ Y ใน (3)) การที่มีหมู่แทนที่หมู่ที่ 3 จะส่งผลอย่างมาก เราอธิบายได้ว่า เนื่องจากเรดิคัลที่มีหมู่แทนที่เพียง 1 หรือ 2 หมู่ จะยังคงมีตำแหน่งที่ไม่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง *para* ซึ่งว่างสำหรับอีกเรดิคัลหนึ่งจะเข้าทำปฏิกิริยาได้ แต่กรณีของ tritolylmethyl radical นั้นจะไม่มีตำแหน่ง *para* ที่ว่างเลย

ปฏิกิริยาเคมีที่จะได้สารผลิตภัณฑ์เพียงชนิดเดียว 100% นั้น เราไม่ค่อยพบกันปรกติแล้วมักจะได้สารผลิตภัณฑ์อื่นด้วยไม่มากนักน้อย สารผลิตภัณฑ์ข้างเคียงที่เกิดขึ้นนั้น อาจเกิดขึ้นโดยปฏิกิริยาที่แข่งกันกับปฏิกิริยาที่ให้สารผลิตภัณฑ์ตามปรกติ แต่อาจเกิดช้ากว่า จึงอาจทำให้ได้ปริมาณสารน้อยกว่า อย่างไรก็ตาม สารผลิตภัณฑ์ข้างเคียงที่เกิดขึ้นนี้อาจจะทำให้ทราบว่าอินเทอร์มีเดียตอาจเกิดปฏิกิริยาแบบอื่น ทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์อื่นได้ ซึ่งเป็นข้อมูลที่จะทำให้ทราบเกี่ยวกับกลไกของปฏิกิริยา

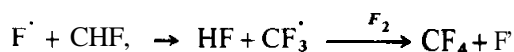
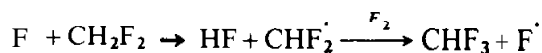
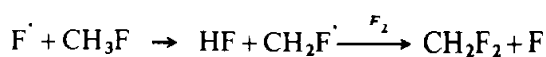
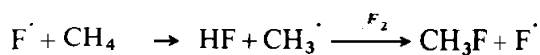
ตัวอย่างเช่น ปฏิกิริยา fluorination ของมีเทนโดยใช้ฟลูออรีนโมเลกุล จะได้ส่วนผสมของ CH_3F , CH_2F_2 , CHF_3 และ CF_4 เราอาจเสนอกฎที่อาจเป็นไปได้ 2 แบบคือ

แบบที่ 1



แบบที่ 2

Initiating reaction $\rightarrow \text{F}^\cdot$

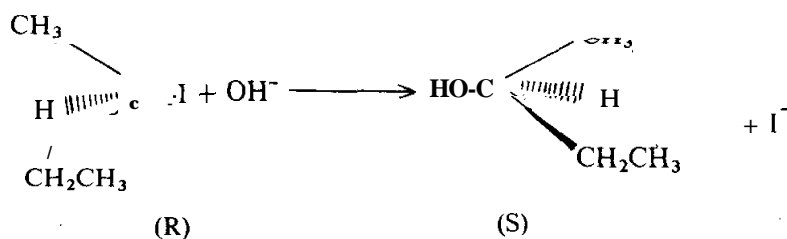


แต่จากการตรวจสอบดูสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น ปรากฏว่ามี C_2F_6 เกิดขึ้นเป็น สารผลิตภัณฑ์ข้างเคียงของปฏิกิริยานี้ เมื่อเป็นเช่นนี้เราอาจจะพิจารณาได้ว่า ปฏิกิริยาน่า จะมีกลไกแบบเรดิคัลคือ แบบที่ 2 กล่าวคือถ้าเกิด CF_3 เป็นอินเทอร์มีเดียตขึ้นแล้วโอกาส ที่จะเกิด dimerize เป็น C_2F_6 ย่อมมีได้เช่นเดียวกับที่จะทำปฏิกิริยากับ F_2 เพื่อให้ได้ CF_4 ฉะนั้นการตรวจพบว่ามี C_2F_6 เกิดขึ้นพร้อมกับสารผลิตภัณฑ์อื่น ๆ จึงเป็นหลักฐานที่ สนับสนุนกลไกที่เป็นแบบเรดิคัลคือแบบที่ 2 มากกว่าเป็นแบบโมเลกุล (แบบที่ 1)

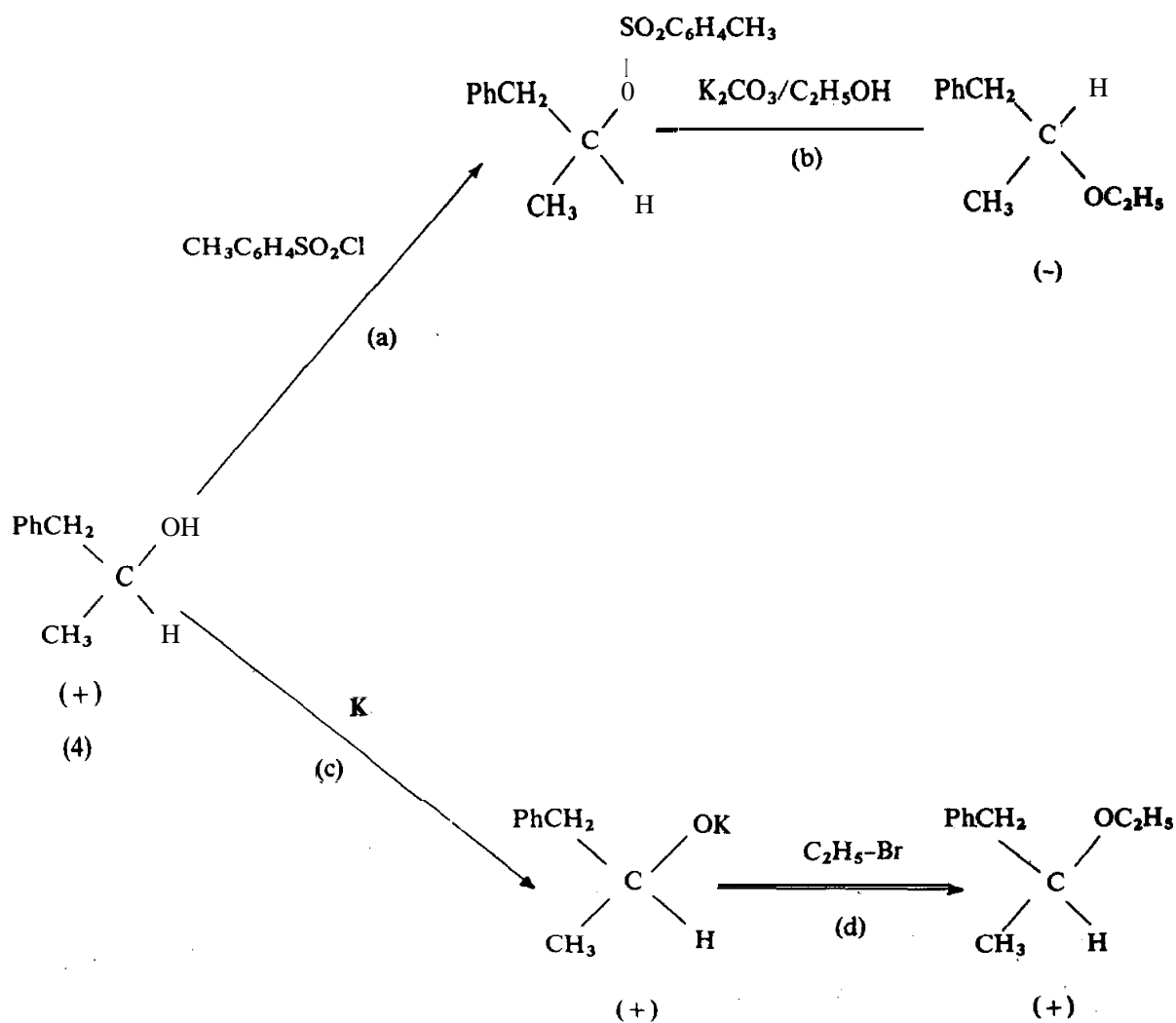
ในการศึกษาสารผลิตภัณฑ์ เพื่อนำไปสู่การหากลไกที่ถูกต้องนั้น มีหัวข้อสำคัญ 2 ข้อ ที่ควรกล่าวถึงคือ stereochemistry และการกำหนดตำแหน่งด้วยไอโซโทป (isotope labelling)

10.1 Stereochemistry

ในการหาโครงสร้างที่แน่นอนของสารผลิตภัณฑ์ นักเคมีมักจะต้องอาศัยข้อมูล ทาง stereochemistry ที่เกิดขึ้นจากคาร์บอนอะตอมที่ asymmetric ในโมเลกุลของสาร เช่น การแทนที่ไฮโอไดด์ไอออน (I^-) ใน อัลคิลไฮโอไดด์ (RI) ชนิดไพรมารี (1°) หรือเซคันดารี (2°) ด้วยไฮดรอกไซด์ไอออน (OH^-) จะเกิดขึ้นโดยได้สารผลิตภัณฑ์ที่มี stereochemistry กลับกับสารตั้งต้น (inversion) ถ้าใช้อัลคิลไฮโอไดด์ที่ง่าย ๆ เช่น methyl iodide (CH_3I) เรา จะไม่ได้ข้อมูลเหล่านี้ กล่าวคือจะต้องใช้ dissymmetric molecule เช่น (R)-2-iodobutane เมื่อผลปรากฏว่าได้สารผลิตภัณฑ์เป็น (S)-2-butanol แสดงว่าไฮดรอกไซด์ไอออนจะเข้า ทางด้านหลัง คือเข้าทางด้านตรงข้ามกับไฮโอไดด์ที่หลุดออกไป ซึ่งเป็นปฏิกิริยาชนิด S_N2



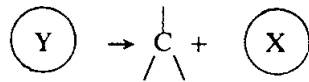
จากการเปลี่ยน (+)-benzylmethylcarbinol (4) ไปเป็น (+) และ (-) forms ของ methyl ether ของสารนี้ ด้วยปฏิกิริยา 2 ชุดด้วยกันดังแสดง ซึ่งจะมีปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้อง 4 ปฏิกิริยาด้วยกัน การที่ได้สารผลิตภัณฑ์ต่างกันเช่นนี้ แสดงว่าจะต้องมีปฏิกิริยาหนึ่ง



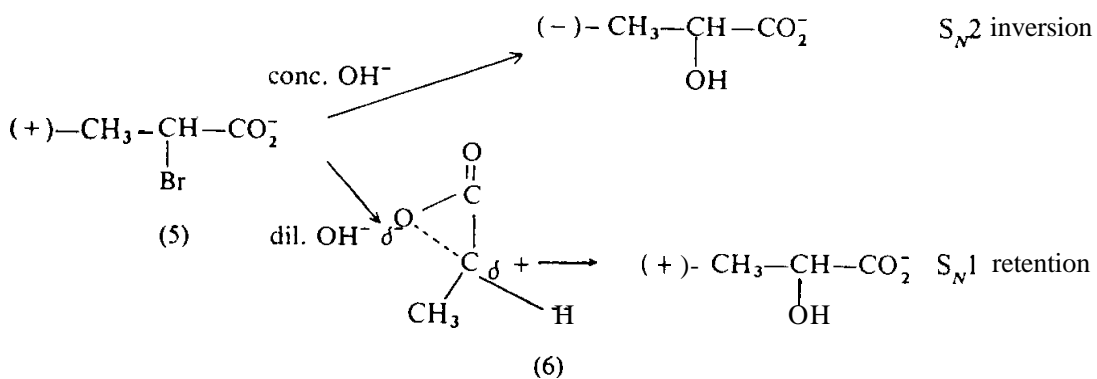
หรือ 3 ปฏิกิริยาใน 4 ปฏิกิริยาดังกล่าวนี้ เกิด inversion of configuration ส่วนปฏิกิริยาที่เหลือจะเป็น retention of configuration ปฏิกิริยา (a), (c) และ (d) ไม่เกี่ยวข้องกับกรเข้าทำปฏิกิริยาที่ asymmetric center ฉะนั้น เราจึงค่อนข้างมั่นใจว่า configuration ของ optically active carbon จะไม่เปลี่ยนกลับไปเป็นอย่างอื่น ฉะนั้นปฏิกิริยา (b) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาชนิด S_N2 โดยนิวคลีโอไฟล์คือเอธานอลจะเข้าทำปฏิกิริยาที่ asymmetric carbon และเกิด inversion of configuration ทั้งหมด

โดยปรกติแล้วปฏิกิริยา S_N1 ของอัลคิลเฮไลด์ $RR'R''C-X$ จะมีอินเทอร์มีเดียตเป็นการโบแคตไอออน ถ้าใช้อัลคิลเฮไลด์ที่ optically active มักจะได้สารผลิตภัณฑ์ที่เป็น

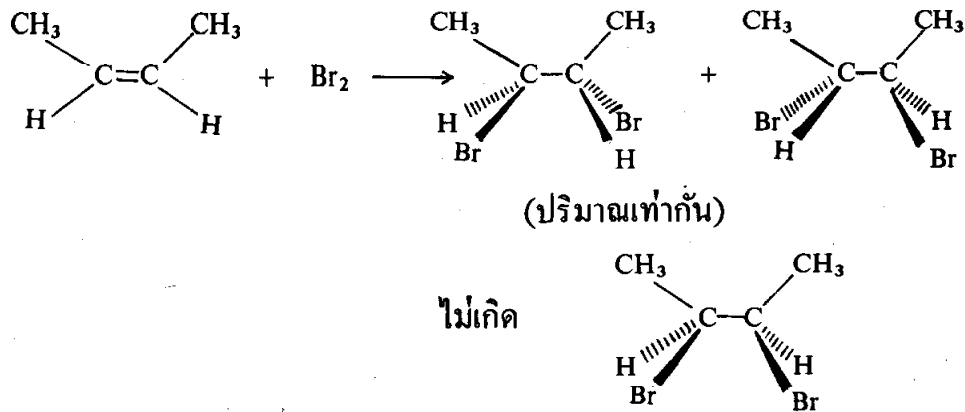
racemic แต่ในบางครั้งก็ไม่ได้สารผลิตภัณฑ์ที่ racemic อย่างแท้จริง ถ้าผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น partial inversion of configuration เรามักจะเข้าใจเอาไว้ ถึงแม้ว่าจะเกิดเป็นคาร์โบแคตไอออนที่อิสระจริง แต่หมู่ที่หลุดออกไป (X) จะป้องกันหมู่อื่นที่จะเข้ามาทำปฏิกิริยาทางด้านที่ X หลุดออกไปได้บ้าง ฉะนั้นหมู่ที่จะเข้าทำปฏิกิริยา (Y) จึงเข้าทำปฏิกิริยาทางด้านตรงข้ามกับ X ที่หลุดออกไปได้ดีกว่าทางด้านที่ X หลุดออกไป



จากการศึกษาปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของ (5) พบว่าเมื่อใช้ด่างมีความเข้มข้นสูง จะเกิดปฏิกิริยา S_N2 คือเกิด inversion of configuration เมื่อใช้ด่างที่เจือจางลง ปฏิกิริยาจะเป็นชนิด unimolecular จะได้สารผลิตภัณฑ์ชนิด retention of configuration เป็นส่วนใหญ่ เหตุที่เป็นเช่นนี้เข้าใจว่าอินเทอร์มีเดียต (6) ซึ่งเป็นคาร์โบแคตไอออน จะมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างหมู่ carboxylate กับศูนย์กลางของคาร์โบแคตไอออน ซึ่งจะช่วยให้คาร์โบแคตไอออนมีเสถียรภาพสูงขึ้นและยังป้องกันไม่ให้นิวคลีโอไฟล์ (คือ OH^-) เข้าทำปฏิกิริยาทางด้านที่มีออกซิเจนของหมู่ carboxylate ด้วย นิวคลีโอไฟล์จึงเข้าทำปฏิกิริยาทางด้านเดียวกับหมู่ที่หลุดออกไป (Br^-) มากกว่าอีกด้านหนึ่ง ทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์ที่มี retention of configuration มากกว่า

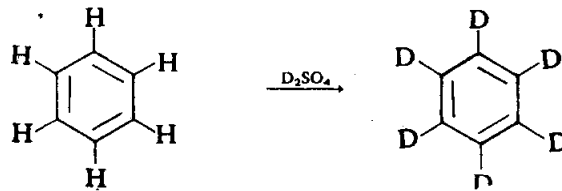


ถึงแม้ว่าสารตั้งต้นจะไม่ optically active แต่ถ้าสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมี stereochemistry เข้ามาเกี่ยวข้องแล้ว ควรจะทำการศึกษาค้นคว้าด้วย ตัวอย่างเช่น ปฏิกิริยา addition โบรมีนเข้าที่พันธะคู่ของ *cis*-2-butene จะได้ racemic 2,3-dibromobutane แต่ไม่ได้ *meso*-dibromobutane ผลที่ได้นี้แสดงให้เห็นว่า โบรมีนอะตอมทั้งสองจะเข้ารวมกับพันธะไพ (π bond) ทางด้านตรงกันข้าม ฉะนั้นการที่จะเสนอกกลไกจะต้องเป็นไปตามผลที่ได้นี้



10.2 การกำหนดตำแหน่งด้วยไอโซโทป (Isotope labelling)

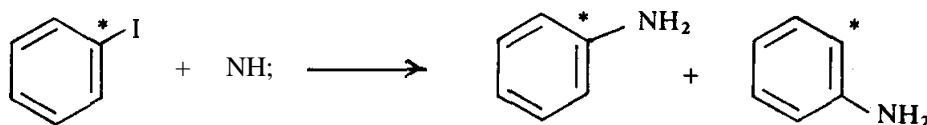
การใช้ไอโซโทป เป็นวิธีการหนึ่งที่จะได้ข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวกับพันธะต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องในปฏิกิริยา ผลของไอโซโทปทางด้านไคเนติกส์ (kinetic isotope effects) จะมีประโยชน์ในด้านนี้ (จะกล่าวต่อไปภายหลัง) เมื่อใช้ไอโซโทปเป็นตัวกำหนดตำแหน่งจะทำให้เราสามารถบ่งบอกความแตกต่างระหว่างอะตอมหนึ่งกับอะตอมอื่นได้ว่าเป็นอะตอมใด ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการศึกษาปฏิกิริยา ตัวอย่างเช่น เมื่อเบนซีนอยู่ใน deuteriosulphuric acid จะทำให้ไฮโดรเจนในวง (ring) เกิดแลกเปลี่ยนกับดิวทีเรียม (deuterium) อย่างรวดเร็ว ได้ deuterobenzene ดังนี้



ถ้าใช้กรดซัลฟูริกธรรมดา เราจะไม่สามารถทราบได้ว่า มีการแลกเปลี่ยนไฮโดรเจนเกิดขึ้น แต่การใช้ไอโซโทป เราจะทราบว่ามีการแลกเปลี่ยนดังกล่าวเกิดขึ้น โดยทำการตรวจสอบด้วยวิธีนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี ทำนองเดียวกัน เราอาจใช้ deuterobenzene และกรดซัลฟูริกทดลองการแลกเปลี่ยนดังกล่าวได้

นอกจากตัวที่เตรียม เขายังนิยมใช้ คาร์บอน-13 (^{13}C , มีอยู่ในธรรมชาติ 1.1% ของคาร์บอนทุกไอโซโทป) และคาร์บอน-14 (^{14}C , เป็นธาตุกัมมันตรังสี) เนื่องจากคาร์บอน-13 มี nuclear spin ฉะนั้นจึงใช้เทคนิคทางนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปีได้ และเทคนิคนี้มีประโยชน์ในการหาโครงสร้างของสาร เนื่องจากค่า chemical shift ของคาร์บอน-13 จะเปลี่ยนแปลงไปได้มาก เมื่อโครงสร้างของสารเปลี่ยนแปลงไป จึงสามารถให้รายละเอียดเกี่ยวกับโครงสร้างของโมเลกุลได้มาก ตัวอย่างเช่น เราอาจชี้ได้ว่าค่า chemical shift ของคาร์บอน-13 ทุกคาร์บอนในสเตอรอยด์ (steroid) ตรงกับฟิเคอิด แต่ถ้าเป็นกรณีของไฮโดรเจนแล้ว เราจะบอกว่าฟิเคอิดตรงกับโปรตอนที่อยู่ตำแหน่งใดของโครงสร้างของสเตอรอยด์ได้ไม่หมดทุกตัว ฉะนั้นในการศึกษากลไกของปฏิกิริยา เราจึงนิยมใช้คาร์บอน-13 เป็นตัวกำหนดตำแหน่ง เพราะสามารถทราบตำแหน่งของคาร์บอน-13 ได้อย่างรวดเร็ว และแน่นอน โดยการใช้เทคนิคทางสเปกโตรสโคปี

การใช้คาร์บอน-14 ในการพิสูจน์ว่าเกิดอินเทอร์มีเดียตเป็น benzyne เป็นตัวอย่างที่แสดงให้เห็นประโยชน์ของคาร์บอน-14 ได้เป็นอย่างดี เช่นเมื่อกำหนดตำแหน่งคาร์บอนอะตอมหนึ่งด้วยคาร์บอน-14 ใน iodobenzene การใส่ที่ไอโอไดด์ไอออนด้วยเอไมด์ไอออน (NH_2^-) จะเกิดขึ้นในลักษณะของปฏิกิริยาที่สลับซับซ้อนกว่าที่คิดไว้ ดังนี้



* หมายถึงตำแหน่งที่มีคาร์บอน-14

(อัตราส่วนที่เกิดขึ้น 1:1)

Benzyne

ไปอยู่ที่หมู่ hydroxyl (OH) ของกรดคาร์บอกซิลิกหรือแอลกอฮอล์ หรืออาจกล่าวได้อย่าง

