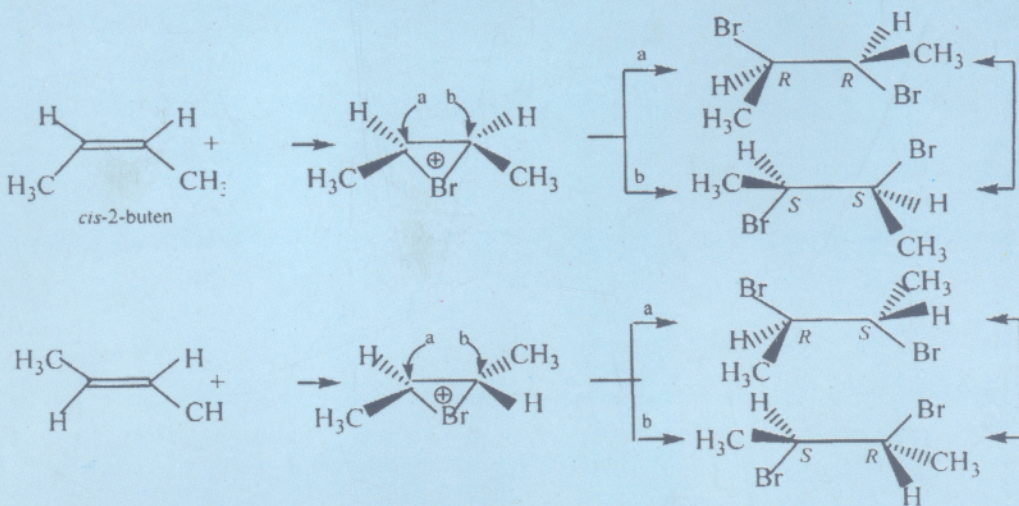


CƠ CHẾ VÀ PHẢN ỨNG HÓA HỌC HỮU CƠ

TẬP 2



PGS. TS. THÁI DOÃN TỈNH

CƠ CHẾ VÀ PHẢN ỨNG HOÁ HỌC HỮU CƠ

TẬP 2

(Trọn bộ 3 tập)

In lần thứ nhất



**NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT
HÀ NỘI**

LỜI NÓI ĐẦU

Cuốn sách "**CƠ CHẾ VÀ PHẢN ỨNG HOÁ HỌC HỮU CƠ**" này được biên soạn trên cơ sở cuốn "*Cơ sở lý thuyết hoá hữu cơ*" (Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội, năm 1999 và tái bản năm 2001) nhằm bổ sung thêm những kiến thức cơ bản và hiện đại về liên kết hoá học, các hiệu ứng cấu trúc, hoá học lập thể, nhất là các cơ chế phản ứng cụ thể trong các loại phản ứng cơ bản của hoá học hữu cơ như phản ứng thế gốc, electrophin và nucleophin; phản ứng cộng gốc, electrophin và nucleophin; phản ứng tách; phản ứng chuyển vị; phản ứng nhiệt và quang hoá; phản ứng oxy hoá khử.

Cuốn sách dùng cho sinh viên đại học, cao học và nghiên cứu sinh đang nghiên cứu về hoá học hữu cơ và có thể làm tài liệu tham khảo cho các cán bộ giảng dạy và nghiên cứu về hoá học hữu cơ.

Cuốn sách gồm 15 chương được chia ra làm ba tập.

Chắc rằng cuốn sách còn có những chỗ chưa đáp ứng được yêu cầu của độc giả, chúng tôi mong nhận được ý kiến nhận xét để cuốn sách được hoàn thiện hơn.

Tác giả

CÁC CHỮ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ

1- Chữ viết tắt:

THF	Tetrahydrofuran
DMF	Dimetylfomamit
HMPA	Hexametylphosphoric triamit
DBN	1,5-Diazabixyclo[3.4.0] nonen-5
DBU	1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undexen-7
DDQ	2,3-Diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
9-BBN	9-Borabixyclo[3.3.1]nonan
LDA	Liti diisopropylamit
DABCO	1,4-Diazabixyclo[2.2.2]octan
DAST	Dietylaminosunfua triflorua
DCC	Dixyclohexylcacbodiimit
DHU	Dixyclohexylure
NBS	N-bromsuxinimit
TEBA	Trietylbenzylamoni clorua
DIBALH	Diisobutyl alumi hydrua

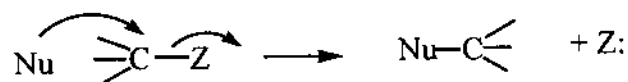
2- Các thuật ngữ từ tiếng La Tinh được giữ nguyên gốc.

3- Các thuật ngữ dịch từ tiếng nước ngoài được ghi thêm tiếng Anh.

PHẢN ỨNG THỂ NUCLEOPHIN S_N CỦA HYDROCACBON ALIPHATIC

5.1. KHÁI NIỆM CHUNG

Phản ứng thể nucleophin S_N xảy ra bằng sự tấn công của tác nhân nucleophin (Nu) vào trung tâm thiếu electron và sự phân cắt anionit của nhóm đi ra (Z) cùng cặp electron liên kết (Z:):



Tác nhân Nu là anion như C^- , H^- , O^- , S^- , N^- ... hoặc những phân tử trung hòa như HOH , RNH_2 , PH_3 ...

Nhóm đi ra Z là những nguyên tố hay nhóm nguyên tố có độ âm điện cao đi ra ở dạng anion Z^- như Hal , OH , OR , OSO_2R ... hoặc những nhóm mang điện tích dương đi ra ở dạng phân tử trung hoà như N^+R_2 , S^+R_2 ...

Trung tâm phản ứng là nguyên tử cacbon ở trạng thái lai hoá sp^3 , sp^2 hay sp và những nguyên tố khác như O, N, S...

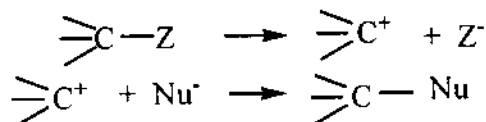
Trong tất cả các trường hợp Nu đều có cặp electron không liên kết, có nghĩa là Nu là những bazơ Lewis. Nếu Nu đồng thời là dung môi, phản ứng gọi là dung môi phân.

Mặt khác, người ta cũng có thể nói phản ứng thể ở cacbon ankyl là phản ứng ankyl hoá của nucleophin, thể ở cacbon axyl là phản ứng axyl hoá của nucleophin...

Phản ứng điển hình là phản ứng S_N dễ xảy ra ở cacbon lai hoá sp^3 có mật độ electron nhỏ nhất, hạt nhân không bị chắn và tác nhân dễ tiếp cận.

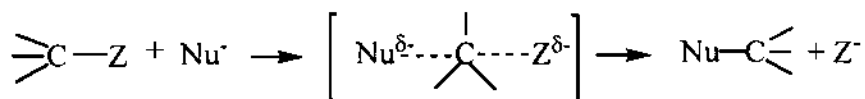
Về mặt cơ chế phản ứng, có thể phân loại phản ứng S_N như sau:

1- Phản ứng S_N có sự phân cắt liên kết C-Z trước hay nhóm đi ra trước, tấn công nucleophin sau:



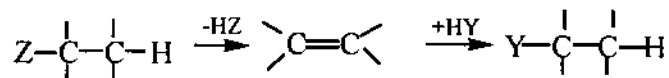
Phản ứng trên thuộc loại phản ứng S_N1 .

2- Phản ứng S_N có sự phân cắt nhóm đi ra và tấn công nucleophin đồng thời:



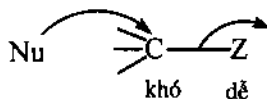
Phản ứng đi qua trạng thái chuyển lưỡng phân tử nên là S_N2 .

3- Phản ứng xảy ra theo hai giai đoạn tách - cộng qua hợp chất trung gian chứa nối đôi:



4- Phản ứng có sự tấn công Nu trước và phân cắt nhóm đi ra sau. Phản ứng thường xảy ra ở những hợp chất chứa nhóm CO, CN... nên thường đưa vào phản ứng cộng nucleophin ở nhóm CO, CN... (chương 10).

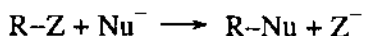
Trước hết cần chú ý rằng, các nhóm thế cho electron làm dễ dàng cho sự phân cắt anionit, các nhóm thế hút electron làm dễ dàng cho sự tấn công nucleophin, nên trong cấu trúc ban đầu, nếu phản ứng xảy ra dễ dàng thì sự tấn công lại khó:



Trong phản ứng S_N , tác nhân Nu mang tính chất của một bazơ, nhóm đi ra cũng ở dạng một bazơ (hoặc một nucleophin tương ứng), cho nên phản ứng xảy ra với tốc độ cao nếu cấu trúc orbital của nhóm đi ra và tác nhân nucleophin Nu có cùng tính chất.

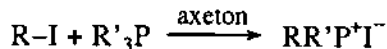
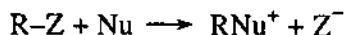
5.2. PHẢN ỨNG THỂ NUCLEOPHIN CỦA HYDROCACBON NO

Phương trình chung là:

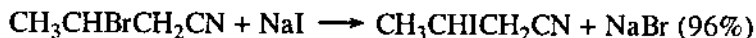
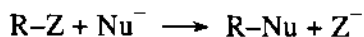


Có các loại sau:

1- Chất đầu trung hoà + Nu trung hoà:



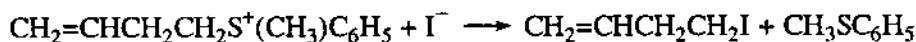
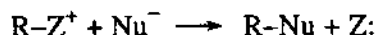
2- Chất đầu trung hoà + Nu anion:



3- Chất đầu cation + Nu trung hoà:



4- Chất đầu cation + Nu anion:

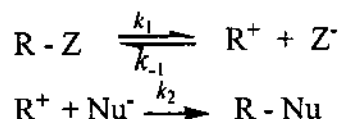


Các phản ứng trên đều tuân theo những cơ chế chung với hai cơ chế giới hạn, đồng thời cũng có những cơ chế trung gian của hai cơ chế đó, ở đây chỉ đi sâu vào hai cơ chế giới hạn S_N1 và S_N2 , đồng thời những thay đổi về cơ chế khi có nhóm kề và chuyển vị.

5.2.1. Cơ chế S_N1

5.2.1.1. Cơ chế

Phản ứng có hai giai đoạn:



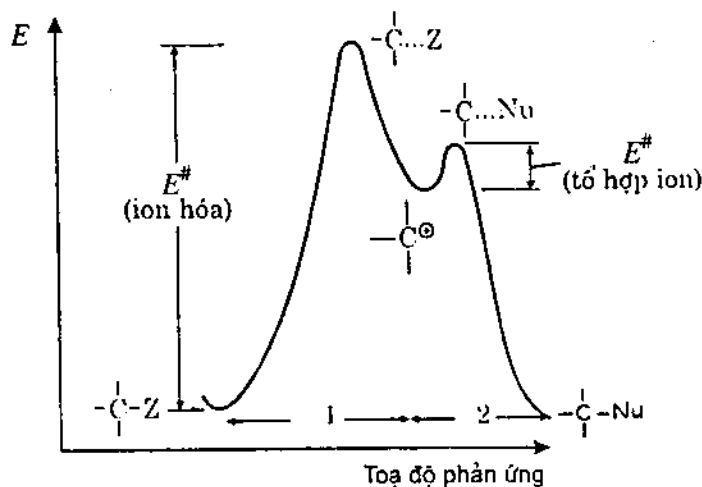
Tốc độ phản ứng là:

$$-d[RZ]/dt = \frac{k_1 k_2 [RZ][Nu^-]}{k_2 [Nu^-] + k_{-1} [Z^-]}$$

Nếu $k_2[Nu] > k_{-1}[Z^-]$ thì phương trình tốc độ có dạng: $d[RZ]/dt = k_1[RZ]$.

Khi có nucleophin mạnh, $k_2 > k_{-1}$, tốc độ phụ thuộc vào giai đoạn xác định tốc độ phân ly ra ion và phản ứng không phụ thuộc vào $[Nu]$.

Giai đoạn tương tác cacbocation với Nu xảy ra nhanh. Giảm độ phản ứng như ở hình 5.1.



Hình 5.1. Giảm độ thế năng của S_N1

Trên giản đồ cho thấy, giai đoạn quyết định tốc độ là giai đoạn ion hoá. Khi tăng nồng độ của ion đồng dạng, tốc độ phản ứng giảm gọi là hiệu ứng ion chung. Khi thêm muối

không có ion đồng dạng thì tốc độ phản ứng tăng do tăng lực ion của dung dịch, gọi là hiệu ứng muối bậc nhất. Hiệu ứng ion chung chứng tỏ cơ chế phản ứng là S_N1 , có tạo ra ion tự do: cation và anion. Trong những trường hợp mà giai đoạn xác định tốc độ là sự phân cắt dị thể liên kết C-Z, phức hoạt hoá có dạng $[R...Z]$. Liên kết $[C^{\delta+}...Z^{\delta-}]$ bị phân cắt một phần, có điện tích dương ở $C^{\delta+}$ và $Z^{\delta-}$.

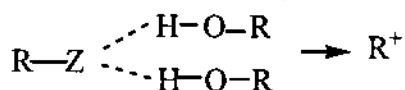
Sự phân cắt này đòi hỏi năng lượng lớn, nhưng được bù trừ bằng năng lượng solvat hoá vì dung môi solvat ion lớn hơn chất ban đầu, song năng lượng phân ly vẫn còn lớn nên giai đoạn này vẫn là thu nhiệt. Theo tiên đề Hammond, trạng thái chuyển này gần với cấu trúc ion hay cặp ion hơn, nghĩa là liên kết C-Z hầu như bị phân cắt. Như vậy, những nhân tố ảnh hưởng tới cấu trúc ion trung gian cũng ảnh hưởng tới trạng thái chuyển.

Giai đoạn thứ hai là tương tác ion cacboni với Nu^- phụ thuộc vào tương tác tĩnh điện là tương tác không chế điện tích:

$$\Delta E = (q_{C^+} \cdot q_{Nu^-}) / l_{C^+-Nu^-}$$

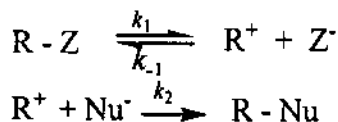
nghĩa là tương tác này được đánh giá bằng lực Coulomb.

Giai đoạn đầu là sự ion hoá chậm chất ban đầu và là giai đoạn quyết định tốc độ. Giai đoạn thứ hai xảy ra nhanh giữa chất trung gian và nucleophin. Sự ion hoá luôn luôn được hỗ trợ bởi dung môi nên năng lượng cần thiết cho sự phân cắt liên kết C-Z lớn được bù trừ bằng solvat hoá của R^+ và Z^- . Chẳng hạn, ion hoá *tert*-butyl clorua thành cation *tert*-butyl và Cl^- trong pha khí không có dung môi cần 150 kcal/mol (630 kJ/mol), khi không có dung môi thì ở điều kiện thường không xảy ra trừ ở nhiệt độ cao, trong nước, sự ion hoá chỉ 20 kcal/mol (84 kJ/mol). Sự khác nhau đó là năng lượng solvat hoá. Trong trường hợp dung môi có tham gia vào quá trình đi ra của nhóm đi ra từ phía diện, ở đây không có tham gia phía sau của dung môi, cơ chế gọi là S_N1 giới hạn. Cũng có dữ liệu động học và chứng minh khác, Z đi ra từ RZ với hai phân tử dung môi proton tạo liên kết hydro với Z:



Cơ chế S_N1 là bậc nhất theo định luật tốc độ: $v = k[RZ]$ (1)

Trong giai đoạn chậm này chỉ có chất ban đầu tham gia, tốc độ chỉ phụ thuộc vào nồng độ chất ban đầu, mặc dù dung môi cần cho sự ion hoá nhưng không có trong phương trình tốc độ và hàm lượng quá dư. Tuy nhiên nhiều trường hợp cho thấy phản ứng đơn thuần là S_N1 nhưng cũng có trường hợp khác có động học phức tạp, trong trường hợp này có thể dựa vào tính thuận nghịch của giai đoạn 1. Z^- hình thành ở giai đoạn này cạnh tranh với Nu^- cho cation và tốc độ có thể thay đổi như sau:



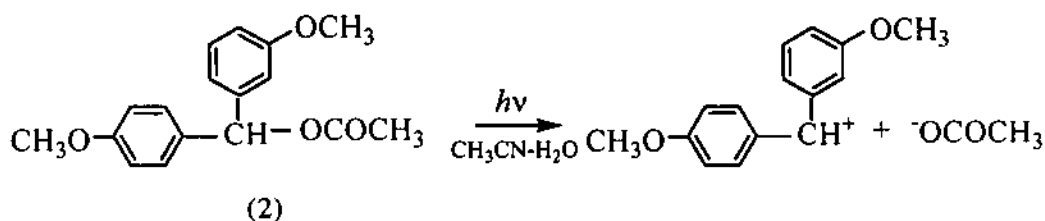
$$v = \frac{k_1 k_2 [RX][Nu^-]}{k_{-1}[Z] + k_2[Nu^-]} \quad (2)$$

ở đầu phản ứng, nồng độ Z^- rất nhỏ, $k_{-1}[Z]$ có thể bỏ qua so với $k_2[Nu]$ nên theo phương trình (1). Cơ chế S_N1 nói chung là bậc nhất ở giai đoạn đầu, nhiều nghiên cứu cho thấy đi lệch ra quy tắc đó. Trong phản ứng dung môi phân S_N1 , $[Z]$ theo phương trình (2) và thấy tốc độ giảm. Như trường hợp diaryl methyl halogenua, không phải *tert*-butyl halogenua, theo phương trình (1). Giải thích sự khác nhau đó là cation *tert*-butyl kém chọn lọc hơn, diarylmethyl tương đối bền hơn. Tuy nhiên ion halogenua là nucleophin mạnh hơn nước, có nhiều nước hơn như là dung môi, cation diarylmethyl chọn lọc hơn tổ hợp với phân tử dung môi trước khi kết hợp với halogen, còn cation *tert*-butyl kém chọn lọc hơn không thể chờ đợi ion halogenua tương đối hiếm hơn mà tổ hợp với dung môi.

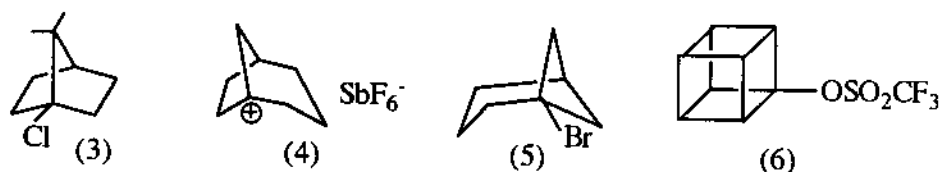
Nếu Z hình thành trong phản ứng làm giảm tốc độ, có thể tìm thấy bằng thêm ion Z từ ngoài và sẽ thấy giảm tốc độ. Sự chậm đó khi thế Z gọi là hiệu ứng ion chung hay hiệu ứng định luật khối lượng. Khi thêm ion Z làm giảm tốc độ đối với diarylmethyl, không giảm đối với *tert*-butyl.

Mặt khác có hiệu ứng muối tăng lượng ion trong dung dịch làm tăng tốc độ S_N1 . Nhưng với phản ứng loại hai, chất ban đầu và tác nhân là trung tính và Z là điện tích âm, lực ion tăng thì tốc độ phản ứng tăng. Thực tế, thêm ion ngoài làm tăng tốc độ nhiều phản ứng S_N còn sự giảm tốc độ gây ra bởi ion chung.

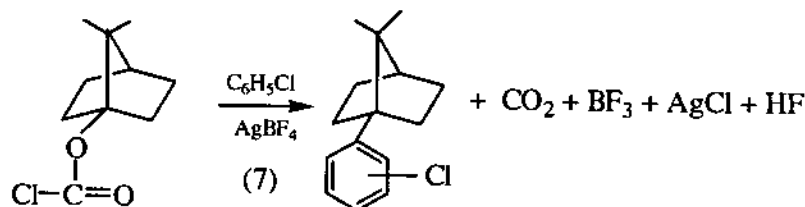
Cacbocation trong S_N1 khó có thể phát hiện vì đời sống ngắn, nhưng trong trường hợp 3,4'-dimetoxydiphenylmethyl axetat (2) và vài chất khác trong dung môi phân cực có thể kích thích quang phân và dưới điều kiện đó phổ UV có thể phát hiện chất trung gian cation chứng minh cho S_N1 :



Dưới điều kiện S_N1 , cation không hay rất chậm tạo thành ở vị trí đầu cầu như hệ [2.2.1] norbornyl (1-cloapocamphan) (3) khi đun sôi trong KOH 30%, hay trong dung dịch nước etanol nitrat bạc 80% trong 21 giờ vẫn không xảy ra phản ứng do không thể tạo cacbocation phẳng. Tuy nhiên, phản ứng S_N1 có thể xảy ra trong các hệ vòng rộng hơn tạo cation (4) bền trong dung dịch $\text{SbF}_5\text{--SO}_2\text{ClF}$ ở -50°C . Một số vòng nhỏ [3.3.1] như (5) hay cubyl (6) tạo cacbocation tuy không phẳng nhưng có năng lượng thấp, cation 1-norbornyl có thể phản ứng theo S_N1 .



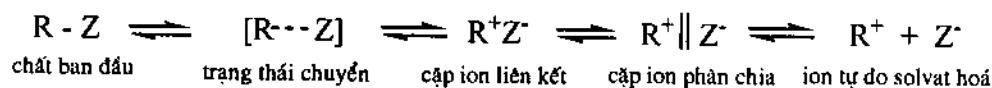
Một số phản ứng thế nucleophin có xảy ra ở norbornyl đầu cầu như là phản ứng tạo cacbocation bình thường (tuy không phải là tất cả), nếu nhóm đi ra không có chức năng như là một nucleophin như phản ứng sau (7) với nucleophin là C_6H_5Cl :



5.2.1.2. Cơ chế cặp ion của S_N1

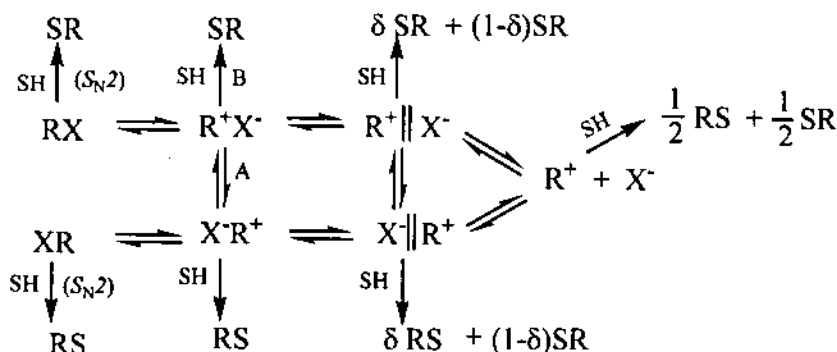
Trong phản ứng S_N1 có sự hình thành cacbocation, nếu cacbocation này tự do, cấu trúc phẳng và sự tấn công của Nu ở hai phía của mặt phẳng giống nhau thì thu được sản phẩm *racemic* hoá hoàn toàn. Song có nhiều phản ứng cho sản phẩm *racemic* hoá, nhiều phản ứng khác lại không, có phản ứng nghịch đảo khoảng 5 ÷ 10% nghịch đảo cấu hình và cũng có trường hợp hoàn toàn bảo toàn cấu hình.

Những kết quả đó dựa trên sự hình thành cacbocation không phải hoàn toàn tự do mà ở dạng cặp ion như sau:



trong đó, cặp ion liên kết có nghĩa là hai ion ở gần nhau, có thể gọi là cặp ion chặt, cặp ion phân chia là hai ion bị phân cách bởi một lớp dung môi solvat ở trạng thái lỏng lẻo hơn và ion tự do ở trạng thái solvat của dung môi. Các cặp ion liên kết hay chặt có thể tổ hợp với nhau cho trở lại chất ban đầu, có xác suất tạo liên kết giữa R^+ và Z^- và giữ được tính bất đối xứng. Nu⁻ chỉ solvat được ở phía ngược với Z^- , cho nên dẫn đến nghịch đảo cấu hình.

Như biểu diễn theo sơ đồ sau, phản ứng với dung môi SH bỏ qua phản ứng chuyển vị và tách:



Trong sơ đồ này, RS và SR biểu thị *enantiome*, δ biểu thị một phần, có những khả năng sau:

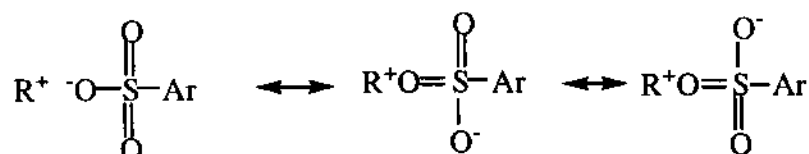
- 1- tấn công trực tiếp SH vào RX cho SR (hoàn toàn nghịch đảo) là quá trình S_N2 ;
- 2- cặp ion chặt R^+X^- hình thành, dung môi tấn công vào trạng thái này có thể dẫn đến nghịch đảo hoàn toàn nếu hướng A không có chỗ hoặc là tổ hợp của nghịch đảo và *raxemic* hoá khi có cạnh tranh giữa hai hướng A và B;
- 3- nếu cặp ion phân chia dung môi hình thành, SH có thể tấn công vào đây, hoá học lập thể xác định như là có *raxemic* hoá ít nhiều;
- 4- nếu R^+ tự do hình thành và phẳng, SH tấn công có *raxemic* hoá hoàn toàn.

Quan niệm về cặp ion được chứng minh qua những thực tế sau đây:

1- Thuỷ phân 2-octyl brosylat đánh dấu ở oxy sunfon với ^{18}O . Brosylat chưa phản ứng tìm thấy ở các trạng thái khác nhau của thuỷ phân có ^{18}O mặc dù không hoàn toàn:



trong cặp ion chặt ba oxy tương đương nhau:



Kết quả tương tự thu được đối với este sunfonat, có khả năng ion hoá một phân tử cho R^+ và $ArSO_3^-$ và tấn công tiếp theo bằng $ArSO_3^-$ vào cacbocation khác hay phân tử $ROSO_2Ar$ theo quá trình S_N2 . Thực nghiệm cho thấy, có sự trao đổi ngoại phân tử (3 tới 20%) nhưng không tìm được hàm lượng tranh giành đó trong thực nghiệm ban đầu. Cũng như khi thuỷ phân este $R-^{18}O-COR'$ với nhóm đi ra $R'COO^-$, thêm $R'COO^-$ bên ngoài vào không cho kết quả về sự trao đổi. Có đề nghị rằng, cơ chế về sự trao đổi đồng bộ, không cho cặp ion trung gian.

2- Hiệu ứng muối điển hình: Thêm $LiClO_4$ hay $LiBr$ vào axeton phân một vài tosylat làm tăng tốc độ giai đoạn ban đầu rồi giảm theo tốc độ tuyến tính bình thường (gây ra bởi hiệu ứng muối thường). ClO_4^- (hay Br^-) bắt lấy cặp ion phân chia dung môi cho $R^+||ClO_4^-$, thường không bền ở điều kiện đó, dẫn tới sản phẩm. Hàm lượng cặp ion phân chia dung môi quay trở về chất ban đầu bị giảm và tốc độ chung của phản ứng tăng. Hiệu ứng này quan sát bằng phổ hấp thụ *picosecond*.

3- Khả năng *raxemic* hoá hay nghịch đảo của sản phẩm RS. Sự hình thành cặp ion tiếp theo sau khi quay trở về có thể ảnh hưởng tới hoá học lập thể của chất ban đầu RX. Đã tìm thấy sự quay trở về làm *raxemic* hoá RX quang hoạt ban đầu, như khi dung môi phân axeton

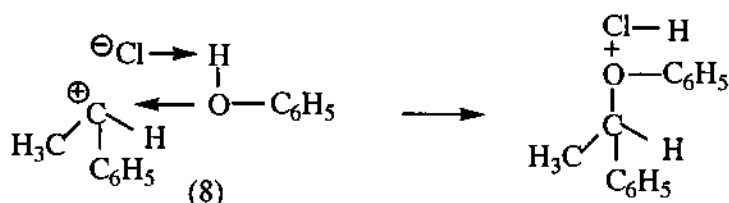
nước của α -*p*-anisyletyl-*p*-nitrobenzoat, trong trường hợp khác tìm thấy bảo toàn hoàn toàn hay một phần khi dung môi phân axeton nước của *p*-clobenhydryl-*p*-nitrobenzoat. Sự *raxemic* hóa gây ra theo cách:



Trong một số trường hợp sự quay trở về có sự *raxemic* hoá và có khi nhanh hơn là dung môi phân, như *p*-clobenhydryl clorua quang hoạt *raxemic* hoá 30 lần nhanh hơn dung môi phân trong axit axetic.

Tính toán cơ học lượng tử đối với *tert*-butyl clorua cho thấy khoảng cách C-Cl là 2,9 Å của ion chặt, là 5,5 Å của cặp ion phân chia dung môi (so với liên kết C-Cl là 1,8 Å).

Trong một số trường hợp, phản ứng S_N1 tìm thấy bảo toàn một phần (20 đến 50%) do cặp ion, chẳng hạn, phenol phản α -phenyletyl clorua (8), trong đó ete tìm thấy cấu hình bảo toàn do cơ chế 4 trung tâm:



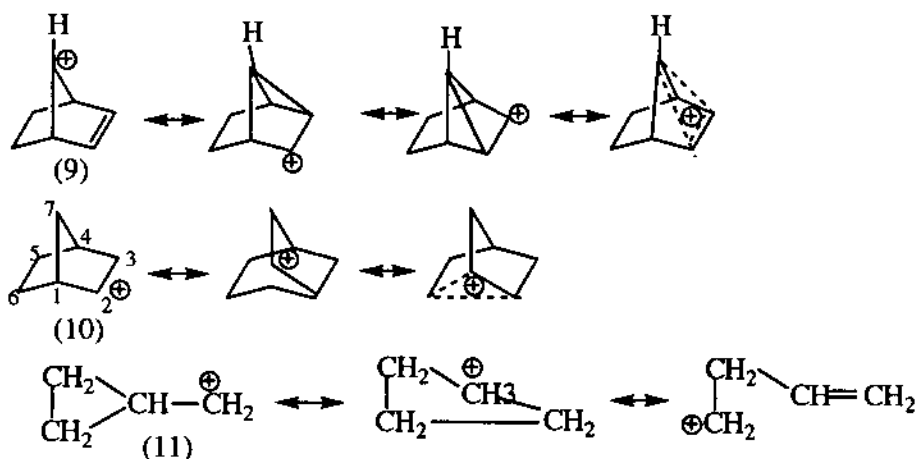
Kết luận tìm thấy sự bảo toàn một phần trong hệ clorua hay nhóm trung tính đi ra khác, còn với nhóm mang điện tích dương trong đó ít nhiều tạo liên kết hydro với dung môi thì không có bảo toàn cấu hình. Sự bảo toàn một phần gây ra bởi cặp ion bị chắn ở phía sau bởi chất thêm vào như axetonitrin, axeton, anilin...

Sự khác nhau giữa S_N1 và S_N2 là các giai đoạn quyết định. Trong cơ chế S_N1 , nhóm X đi ra trước khi Nu tấn công, trong S_N2 là đồng bộ và cũng có thể có khả năng thứ ba là Nu tấn công trước và phân cắt X sau. Điều này không thể có ở cacbon no vì có nhiều hơn 8 electron ở bên ngoài. Tuy nhiên cơ chế này cũng tìm thấy ở chất ban đầu khác như trong các hợp chất cacbonyl CO.

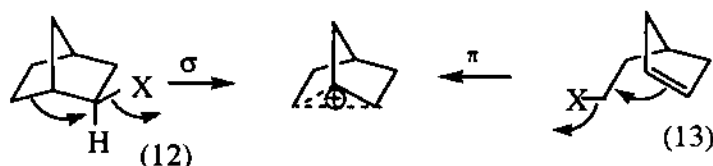
5.2.1.3. Hiệu ứng nhóm kế

Nhóm kế có thể tham gia bằng liên kết C=C, C-C và C-H tạo nên những chất trung gian gọi là cacbocation không cổ điển (hay cacbocation cầu).

Trong cation cổ điển, điện tích dương định chỗ ở nguyên tử cacbon hay được giải tỏa bởi liên kết đôi hay ba ở vị trí allyl, còn trong cation không cổ điển điện tích dương được giải tỏa bởi liên kết đôi hay ba không ở vị trí allyl hay bởi liên kết đơn. Chẳng hạn như cation norbornenyl (9), 7-norbornyl (10) và cation xyclopropylmetyl (11). Cation (9) gọi là cation homoallylic vì có một nguyên tử cacbon giữa cacbon mang điện tích dương và liên kết đôi.



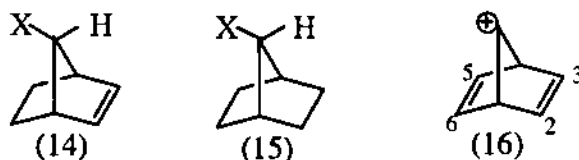
Các cation này hình thành bằng nhiều cách, thường bằng sự đi ra của nhóm đi ra:



Trường hợp tạo cation từ (12) gọi là cách σ đi tới cation không cổ điển vì có sự tham gia của liên kết σ , còn từ (13) gọi là cách π . Những cấu trúc trên của cation không cổ điển không phải là cấu trúc cộng hưởng, mà là cấu trúc thật và ở trong cân bằng nhanh.

Sự hình thành cation không cổ điển có sự tham gia của liên kết π hay σ như là chất trung gian trong nhiều phản ứng.

1- Nhóm kế $C=C$: Sự tham gia của nhóm kế $C=C$ được xác nhận trên NMR của tính ổn định tương đối của cation norbornadienyl (16) cho thấy, hai liên kết đôi ở vị trí 2 và 3 và giữa vị trí 5 và 6 không tương đương nhau, nghĩa là có tương tác của một liên kết đôi với điện tích dương ở C_7 .

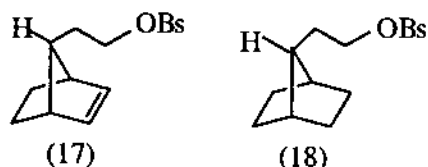


Cũng như khi axeton phân dẫn xuất tosylat của (14) (với $X = OTs$) nhanh hơn dẫn xuất (15) đến 10^{11} lần và bảo toàn cấu hình. Ở (16) liên kết đôi có tính hình học thích hợp cho sự tấn công sau của nhóm đi ra thể hiện được hiệu ứng *anchime*.

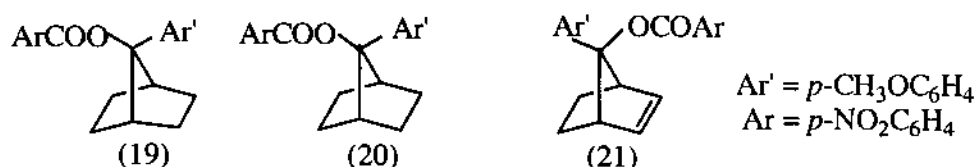
Cũng như axeton phân hợp chất β -(syn-7-norbornyl)etyl brosylat (17) ở $25^\circ C$, axeton phân nhanh hơn hợp chất no tương ứng (18) đến 140.000 lần.

Cũng cần thấy rằng, hiệu ứng nhóm kế có thể mất đi hay triệt tiêu nếu có nucleophin bên ngoài có tác dụng mạnh hơn nhóm kế trong sự tấn công vào trung tâm cacbon hay là nhóm

đi ra đủ mạnh. Ở đây có liên quan tới nhu cầu electron tăng, Gasiman cho rằng, nhóm đi ra tham gia có thể bị triệt tiêu nếu tính ổn định của cacbocation tăng. Chẳng hạn, khi có nhóm *p*-anisyl ở vị trí 7 của (14) và (15) có ảnh hưởng mạnh đến nhóm đi ra với tốc độ khác nhau.

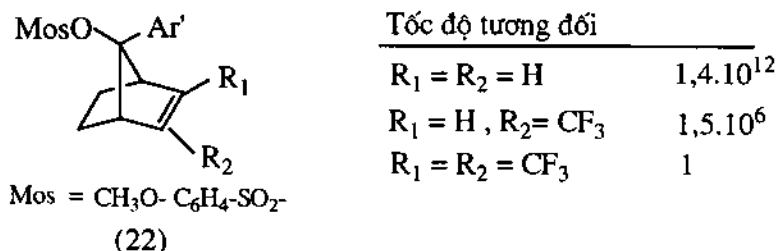


Khi axeton phân (19) ở 85°C nhanh hơn (20) chỉ có 2,5 lần. Cả hai (19) và đồng phân (21) đều cho cùng một hỗn hợp sản phẩm nhưng không có tính chọn lọc lập thể như ở (14).



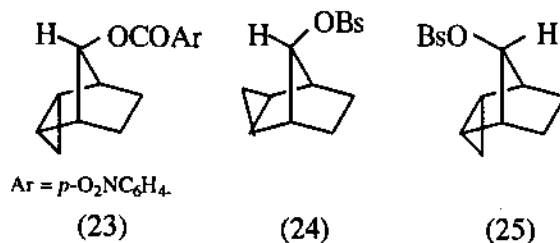
Sự khác nhau giữa (19) và (14) là ở (19) có điện tích dương ở vị trí 7 trong trạng thái chuyển được ổn định lớn bằng nhóm *p*-anisyl. Tính ổn định của cation bằng nhóm *p*-anisyl lớn hơn nhóm kề C=C nên không có sự tham gia của C=C. Nếu dùng phenyl thay cho *p*-anisyl thì không đủ để ngăn cản hoàn toàn sự tham gia của C=C mà chỉ giảm đi. Điều đó cho phép đưa ra kết luận rằng nhóm kề thể hiện hiệu ứng *anchime* khi có đủ nhu cầu electron cho nó.

Sự tham gia của nhóm kề phụ thuộc vào mật độ electron. Với nhóm hút electron mạnh như CF₃ đánh với liên kết đôi như ở (22) sự thủy phân chậm hơn một giá trị 10⁶.



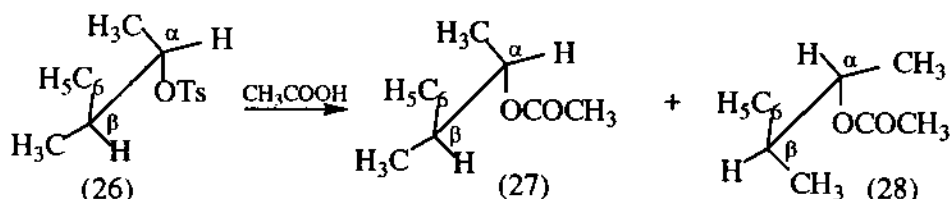
Nếu có hai nhóm CF₃ giảm mật độ electron, giá trị thủy phân chậm hơn 17 lần đối với hợp chất no tương ứng, hầu như làm mất đi hiệu ứng nhóm kề của C=C.

2- *Nhóm kề xyclopropyl*: Tính chất của vòng xyclopropan giống nối đôi nên có thể tham gia như nhóm kề:

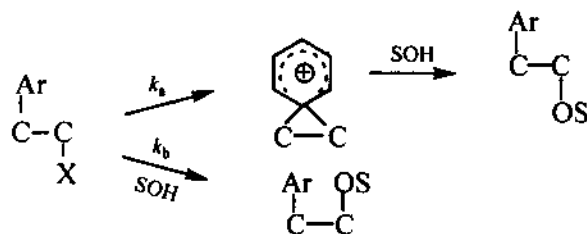


Thủy phân *endo-anti-tri*cyclo-[3.2.1.0^{2,4}]octan-8-yl *p*-nitrobenzoat (23) nhanh hơn *p*-nitrobenzoat của (15-OH) đến 10¹⁴ lần chứng tỏ vòng xyclopropan có hiệu ứng mạnh hơn nối đôi nhưng hợp chất (25) chỉ nhanh hơn (15-OBs) có 5 lần, còn (24) thì chậm hơn (15-OBs) 3 lần. Điều đó cho thấy vòng xyclopropan tham gia hiệu ứng *anchimeric* do tương tác của obitan *p* của cation với liên kết vòng, tương tác này mạnh nếu obitan *p* và vòng song song với nhau.

3- *Nhóm kế vòng thơm*: Các vòng thơm ở vị trí β có chức năng là nhóm kế. Khi dung môi phân *L-threo*-3-phenyl-2-butyl tosylat (26) trong axit axetic thu được sản phẩm axetat với 96% *threo* và 4% *erythro*. Cả hai đồng phân (+) và (-) *threo* (27), (28) có lượng như nhau nhưng trong axit fomic thì đồng phân *erythro* thấp hơn. Phản ứng bảo toàn cấu hình vì phenyl hoạt động như nhóm kế. Nếu nhóm aryl β thúc đẩy sự ra đi của nhóm đi ra, tốc độ phản ứng tăng, nhưng nói chung không cao.



Khi nghiên cứu tốc độ dung môi phân của hệ 2-arylethyl, phản ứng có thể xảy ra theo hai cách:



Cách a nhóm phenyl như nhóm kế thúc đẩy nhóm đi ra tới ion cầu gọi là ion phenoni rồi quay trở về bằng dung môi SOH nên có sự bảo toàn cấu hình (hay chuyển vị nếu bị tấn công từ phía khác). Còn cách khác b là sự tấn công của SOH theo S_N2 vào nhóm đi ra và phản ứng ở đây là thế với nghịch đảo cấu hình và không có chuyển vị.

Nhóm đi ra định chỗ ở cacbon bậc nhất và hai nên hai cách đều độc lập nhau, nhưng khi có cacbon bậc ba, trong trường hợp S_N1 tạo cation mạch hở ArCH₂CR₂⁺ là chất trung gian thì theo cách khác với *k_c* mà không theo *k_a*, *k_b*... Cách *k_a* và *k_b* phụ thuộc vào dung môi và nhóm kế aryl. Như khi Cl là nhóm kế, tỷ lệ *k_a* / *k_b* cao nhất đối với dung môi có tính nucleophin kém và cạnh tranh rất kém với nhóm aryl. Đối với dung môi thường, tỷ lệ *k_a* / *k_b* tăng theo thứ tự: C₂H₅OH < CH₃COOH < HCOOH < CF₃COOH. Đã tìm thấy độ phần trăm bảo toàn cấu hình khi dung môi phân 1-phenyl-2-propyl tosylat ở 80°C trong C₂H₅OH là 7%, CH₃COOH 35%, HCOOH 85%, có nghĩa là *k_b* quyết định trong C₂H₅OH (phenyl tham

gia nhỏ), k_a quyết định trong HCOOH. Axit trifloaxetic có tính nucleophin rất kém nên theo k_a và cho 100% bảo toàn cấu hình. Tốc độ dung môi phân của $C_6H_5CH_2CH_2OTs$ ở 75°C trong CF_3COOH xảy ra 3040 lần nhanh hơn CH_3CH_2OTs .

Khả năng tham gia của nhóm kế nhân phenyl phụ thuộc vào cấu trúc nhóm kế, nhóm thế hút electron giảm hiệu ứng kế, cho electron tăng hiệu ứng kế như nhóm *p*-nitrophenyl trong một số dung môi như CH_3COOH thực tế không tham gia nhóm kế, *p*-metoxyphenyl hiệu ứng kế mạnh. Khi axeton phân $ZC_6H_5CH_2CH_2OTs$ ở 90°C cho kết quả phụ thuộc nhóm thế.

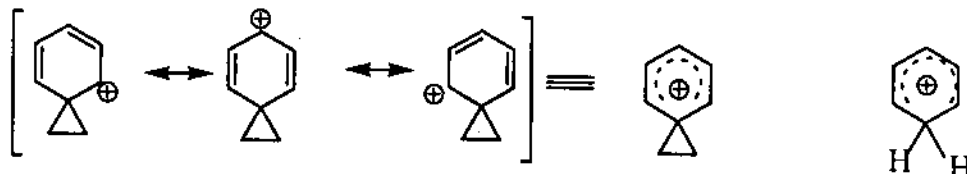
Bảng 5.1. Tỷ lệ k_a / k_b khi axeton phân $ZC_6H_5CH_2CH_2OTs$

Z	k_a / k_b
CH_3O	30
CH_3	11
H	1,3
Cl	0,3

Bảng 5.2. Sản phẩm % hình thành theo k_a khi dùng môi phân *p*- $ZC_6H_4CH_2CH(CH_3)OTs$

Z	Dung môi	% sản phẩm theo k_a
H	CH_3COOH	35 ÷ 38
H	HCOOH	72 ÷ 79
CH_3O	CH_3COOH	91 ÷ 93
CH_3O	HCOOH	99

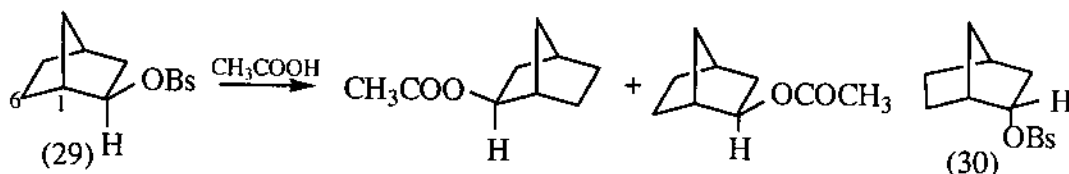
Ion phenoni được nghiên cứu bằng phổ 1H NMR và ^{13}C NMR cho thấy có cấu trúc của vòng ba cạnh xyclopropan bình thường, chỉ có cộng hưởng ở trong vòng 6 cạnh và không có đặc tính thơm như là chất trung gian trong phản ứng thế nhân thơm:



4- Nhóm kế là liên kết đơn cacbon-cacbon

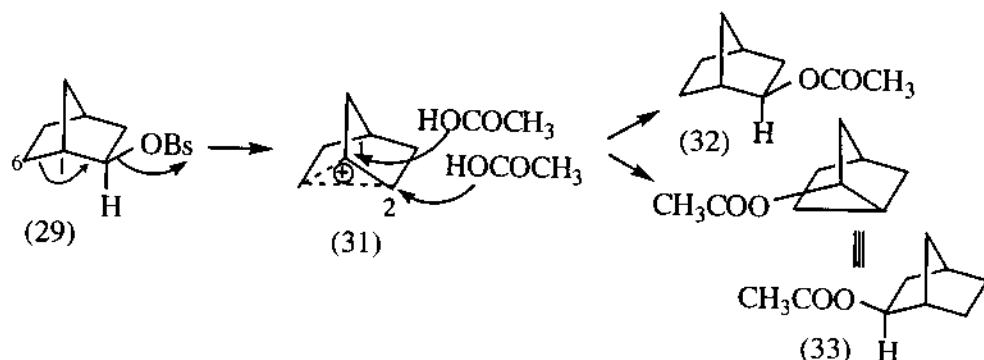
Liên kết đơn cacbon-cacbon có vai trò nhóm kế trong những hệ, thường là hệ vòng:

α- Hệ 2-norbornyl. Khi dung môi phân trong axit axetic của *exo*-2-norbornyl brosylat quang hoạt (29), Winsstein tìm thấy hỗn hợp racemic của hai *exo* axetat mà không cho sản phẩm *endo*:



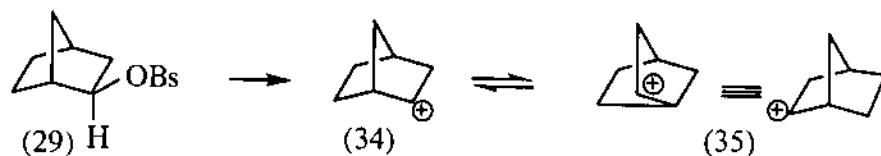
Đồng phân *exo* dung môi phân 350 lần nhanh hơn đồng phân *endo*, và thường tìm thấy trong hệ [2.2.1]. Như vậy, dung môi phân một đồng phân *exo* cho hỗn hợp racemic đồng phân *exo* và tỷ lệ tốc độ *exo* / *endo* cao, cho thấy liên kết 1,6 tham gia vào sự đi ra của nhóm đi ra và tạo cation không cố định. Điều này cũng hợp lý cho đồng phân *endo* (30) không có

tham gia của 1,6 vì không có vị trí thích hợp cho tấn công sau nên tốc độ dung môi phân tương tự như tốc độ bình thường. Tốc độ nhanh hơn của (29) do có hiệu ứng *anchimeric*. Hoá học lập thể cũng giải thích được bằng chất trung gian (31) có hai vị trí 1 và 2 tương đương nhau và tấn công nucleophin dễ như nhau và chỉ về phía *exo* :



Axeton phân đồng phân *endo* (30) cũng cho ưu tiên *exo* axetat (32), (33) như trên nhưng trong trường hợp này Winstein cho rằng, đầu tiên hình thành cation cổ điển (34) rồi chuyển thành cation (31) bền hơn. Dung môi phân (30) không cho sản phẩm *racemic* mà chứa một lượng sản phẩm (33) nhiều hơn (32), tương ứng với nghịch đảo từ 3 đến 13% (phụ thuộc vào dung môi) do (34) hình thành chuyển thành sản phẩm (32) trước khi hình thành tổ hợp (31).

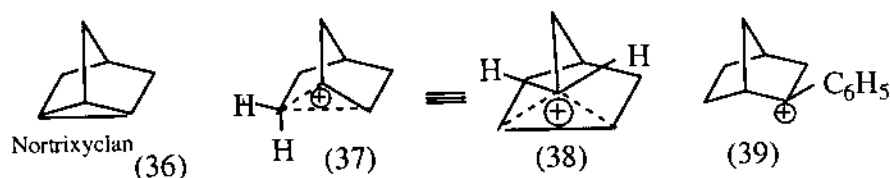
Từ kết quả đó, Brown cho rằng, dung môi phân (29) không có sự tham gia của liên kết 1,6 mà cho cation cổ điển (34) với cân bằng nhanh với cation (35):



Theo Brown, trong khi chuyển từ (34) tới (35) vẫn có tồn tại (31) nên cation (31) chỉ là trạng thái chuyển không phải chất trung gian. Về hoá học lập thể, Brown giải thích bằng sự tấn công *exo*, còn từ phía *endo* có khó khăn không gian, là tính chất chung của hệ 2-norbornyl không chỉ khi có tạo cation hay không tạo cation. Sự tấn công ưu tiên *exo* ở hệ norbornyl cũng có trong nhiều phản ứng. Sự *racemic* hoá có khi (34) và (35) tồn tại với lượng bằng nhau và cùng tương đương nhau về tấn công *exo* cho (32) và (33). Brown giải thích tỷ lệ tốc độ *exo/endo* cao là do, nếu tốc độ *exo* bình thường thì tốc độ *endo* thấp bất thường, nếu tốc độ *endo* bình thường thì tốc độ *exo* cao bất thường vì khó khăn lập thể để phân cắt nhóm đi ra theo hướng đó. Song hiện nay đa số nhà hoá học chấp nhận có sự tham gia của liên kết 1,6 và (31) là chất trung gian.

Cấu trúc của cation 2-norbornyl đã được nghiên cứu bằng phổ ¹³CNMR ở nhiệt độ thấp, phổ electron tia X cho thấy có sự tồn tại của cation không cổ điển. Như nghiên cứu hệ

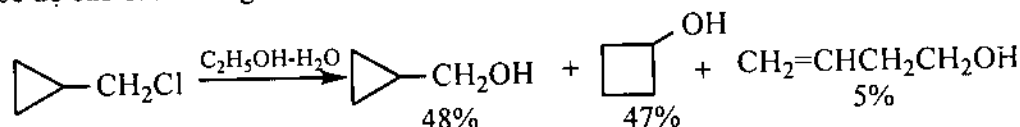
nortrixyclan (36) cho thấy cấu trúc không cổ điển (37) hay (38) có tính đối xứng hơn đều có điện tích dương tập trung ở C₁ và C₂, rất nhỏ ở C₆ cho thấy cation 2-norbornyl bền hơn cation không cổ điển có năng lượng cực tiểu hơn.



Nghiên cứu cũng cho thấy, cation bậc ba 2-metyl và 2-etylnorbornyl kém giải toả, còn 2-phenylnorbornyl (39) thực tế là cổ điển, cũng như cation 2-metoxi và 2-clonorbornyl, có nhóm metoxy và clo cũng làm ổn định điện tích dương, ¹³CNMR tìm thấy các nhóm hút electron trên vòng benzen của 2-phenylnorbornyl làm cho ion kém cổ điển hơn, các nhóm cho electron làm tăng bản chất cổ điển của cation.

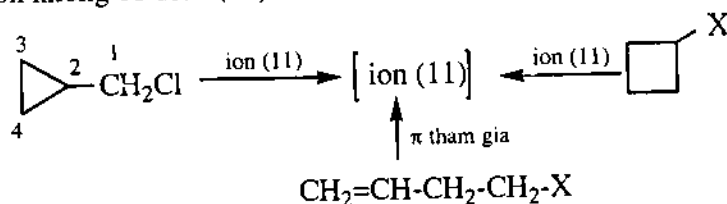
b- Hệ xyclopropylmetyl

Khi dung môi phân hệ xyclopropylmetyl không chỉ thu được sản phẩm của xyclopropylmetyl không chuyển vị mà còn cả sản phẩm xyclobutyl và hợp chất homoallylic với tốc độ cao bất thường:

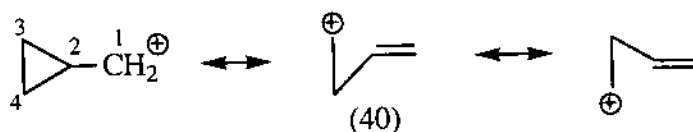


và nếu dung môi phân chất ban đầu là hệ xyclobutyl cũng cho sản phẩm tương tự.

Người ta cho rằng liên kết C-C có tham gia vào quá trình hình thành chất trung gian chung như là ion không cổ điển (11) từ ba chất khác nhau sau:



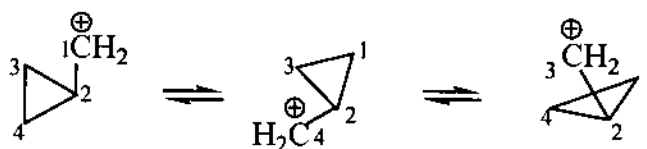
Khi dung môi phân hệ xyclopropylmetyl đơn giản, tốc độ cao do có sự tham gia của cả hai liên kết σ của vòng. Ion ban đầu hình thành là cation xyclopropylmetyl không chuyển vị vì là ion ổn định đối xứng có hai liên kết σ 2,3 và 2,4 đều làm ổn định điện tích dương. Nhóm xyclopropyl làm ổn định điện tích dương tốt hơn nhóm phenyl và biểu diễn bằng cấu trúc (40):



Cation (40) là ion đối xứng và khi vị trí 3 hay 4 có nhóm thế methyl làm tăng tốc độ dung môi phân của xyclopropylcacbinyl-3,5-dinitrobenzoat với 10 lần nhanh hơn cho một nhóm methyl. Nếu chỉ liên kết σ làm ổn định cation thì nhóm methyl ở vị trí 3 cũng làm tăng tốc độ, nhóm methyl thứ hai ở vị trí 3 còn tăng nhiều hơn nhưng nhóm methyl thứ hai ở vị trí 4 có ảnh hưởng nhỏ.

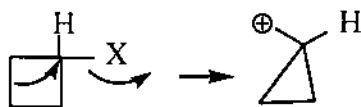
Tính hình học bền nhất của cation xyclopropylmetyl là sự tham gia của obitan trống với các liên kết σ (xem phần cacbocation) mà khi không có tính hình học này thì phản ứng chậm.

Cation hình thành có khả năng chuyển vị thành cation xyclopropylmetyl khác có tính đặc thù lập thể qua chất trung gian: cation trung gian xyclobutyl không phẳng hay trạng thái chuyển. Các sản phẩm xyclobutyl và homoallylic hình thành từ cation xyclopropylmetyl cũng đặc thù lập thể.



Các sản phẩm hình thành tăng lên do sự tấn công trực tiếp của nucleophin với ion (40) hay với cation xyclobutyl trung gian.

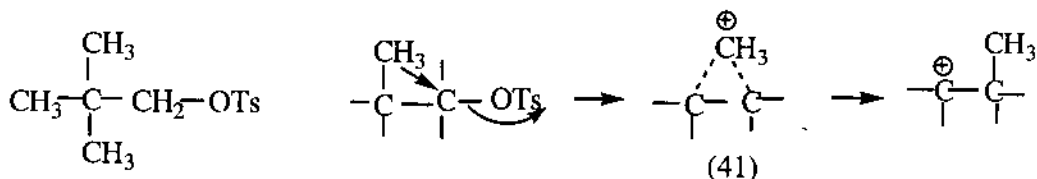
Tốc độ dung môi phân chất ban đầu xyclobutyl bậc hai gây ra bởi sự phân cắt trực tiếp liên kết để tạo thành ion trung gian (40), nên thực tế thu được cùng một hỗn hợp sản phẩm khi dung môi phân chất ban đầu là xyclobutyl và xyclopropylmetyl, nhưng chưa chứng minh được sự tạo thành cation xyclobutyl là chất trung gian trong hệ xyclobutyl bậc hai, trừ cation bậc ba là chất trung gian khi dung môi phân.



Cation xyclopropylmetyl không thể được nghiên cứu trong dung dịch supeaxit ở nhiệt độ thấp bằng ^{13}C NMR cho thấy có sự tồn tại cation xyclopropylmetyl trong cân bằng với ion bixyclobutoni ở trên. Sự tính toán obitan phân tử cũng tìm thấy hai tiểu phân này có năng lượng cực tiểu và cả hai cùng có năng lượng gần như nhau.

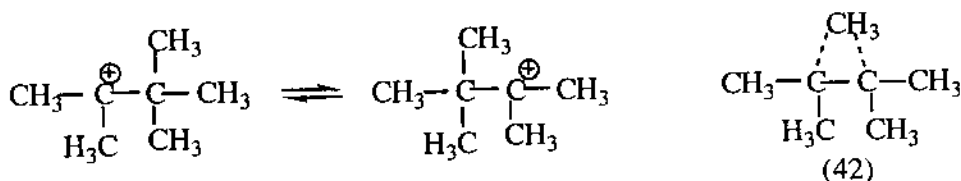
c- Nhóm kế methyl

Nhiều chứng minh xác nhận hiệu ứng *anchime* của liên kết C-C trong các hợp chất mạch hở, chẳng hạn như neopentyl tosylat:



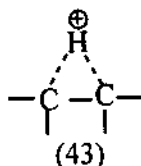
Hệ neopentyl chịu chuyển vị hoàn toàn, liên quan tới hai vấn đề: sự đi ra của nhóm đi ra để tạo thành liên kết $\text{CH}_3\text{-C}$ là đồng bộ hay không và ion cầu (41) là chất trung gian hay trạng thái chuyển. Bằng hiệu ứng đồng vị cho thấy nhóm methyl tham gia trong hệ neopentyl nhưng không làm tăng lớn tốc độ và ion (41) là chất trung gian vì đã tìm thấy có 10 ÷ 15% xyclopropan trong phản ứng.

Khi nghiên cứu ion 2,3,3-trimetyl-2-butyl trong dung dịch supeaxit ở nhiệt độ thấp bằng ^1H NMR và ^{13}C NMR, phổ Raman tìm thấy cặp ion chuyển hoá nhanh, còn ion cầu là trạng thái chuyển không phải chất trung gian, song theo phổ tia X quang electron (ESCA) tìm thấy 2-butyl cation có cầu methyl (42):

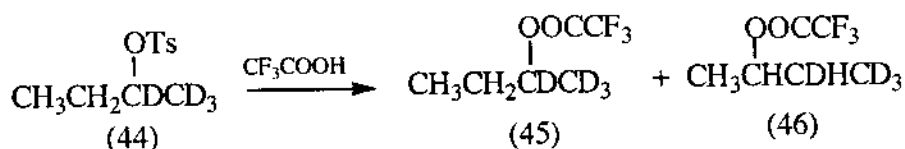


d- Nhóm kế hydro

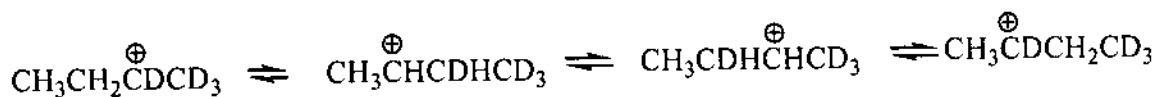
Vấn đề nhóm kế hydro, cũng như nhóm methyl trên, là hydro có tham gia vào sự đi ra của nhóm đi ra và ion cầu là chất trung gian hay trạng thái chuyển:



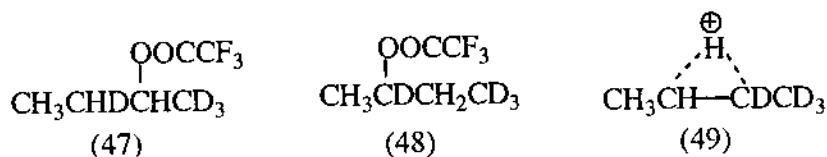
Trên cơ sở dung môi phân *sec*-butyl tosylat deuteri hoá (44) trong axit trifloaxetic thu được hỗn hợp đương lượng (45), (46) sau:



Nếu hydro là nhóm kế không tham gia thì chỉ thu được sản phẩm (45), nếu hydro có dời chuyển chỉ ở cation mạch hở thì có cân bằng của bốn cation:



nên không chỉ có sản phẩm (45) và (46) mà cả (47) và (48):



Kết quả có thể dễ so sánh với cation cầu (49) với sự tấn công của dung môi vào vị trí 2 và 3. Sự nỗ lực tổng hợp ra ion cầu (43) trên ổn định trong dung dịch supeaxit ở nhiệt độ thấp chưa đạt được.

5.2.1.4. Những nhân tố ảnh hưởng tới phản ứng S_N1

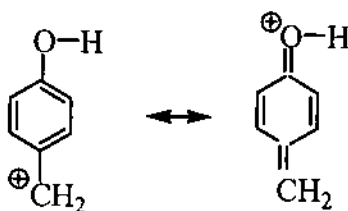
1- Cấu trúc chất ban đầu

a- Hiệu ứng electron

Tốc độ phản ứng phụ thuộc vào độ bền của cacbocation. Cacbocation càng bền, tốc độ phản ứng càng cao. Những nhóm thế có hiệu ứng $+I$, $+C$ ở vị trí α đối với trung tâm phản ứng làm ổn định cacbocation, làm tăng tốc độ phản ứng:



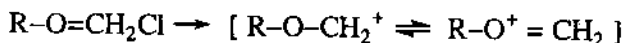
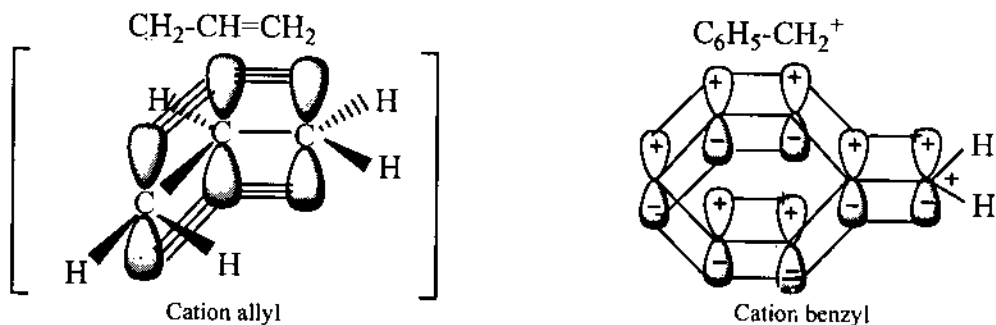
Khi nghiên cứu dãy phản ứng $p\text{-ZC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{X}$ có hiệu ứng lập thể nhỏ của Z cho thấy ảnh hưởng của hiệu ứng electron của Z. Khi Z là nhóm thế hút electron làm giảm tốc độ phản ứng, nhóm thế cho electron làm tăng phản ứng, các nhóm cho electron làm giảm năng lượng của trạng thái chuyển (cũng như cacbocation) bởi có sự giải toả điện tích dương như trường hợp sau:



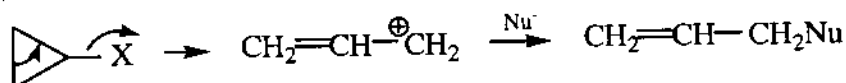
còn nhóm hút electron làm tăng điện tích dương, làm mất ổn định cacbocation.

Phương trình Hammett với σ^+ thay cho σ phù hợp với tốc độ trong nhiều phản ứng, giá trị ρ thường bằng -4 , có nghĩa là điện tích dương được tạo thành trong trạng thái chuyển.

Các dẫn xuất allyl hay benzyl phản ứng theo S_N1 nhanh hơn ngay cả dẫn xuất bậc ba, được giải thích bằng tạo cacbocation bền khi được ổn định bằng liên kết đôi với sự giải toả cộng hưởng như sau:

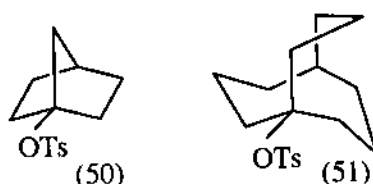


Các dẫn xuất cyclopropyl bền với sự tấn công của nucleophin, chẳng hạn cyclopropyl-tosylat dung môi phân 10^6 lần nhanh hơn cyclobutyltosylat trong axit axetic ở 60°C . Phản ứng xảy ra theo cơ chế mở vòng (trừ một vài trường hợp), đặc biệt khi có nhóm thế ankoxy hay aryl ở vị trí α :



Song có nhiều chứng minh phản ứng này đồng bộ với nhóm đi ra (như cyclobutyl ở trên) và không có sự tham gia của liên kết 2,3 trong vòng cyclopropan thì tốc độ luôn luôn chậm có thể giảm một bậc khoảng 10^{12} và phản ứng mở vòng liên quan tới hoá học lập thể và sức căng l .

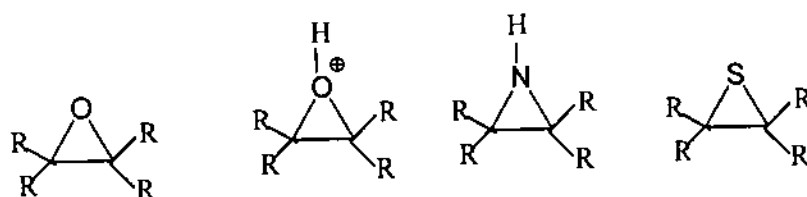
Hoạt tính của các dẫn xuất đầu cầu theo S_N1 chỉ xảy ra với các vòng lớn, chẳng hạn với các chất sau:



với (50) rất chậm có tốc độ tương ứng là $k = 4,10^{-17} \cdot \text{s}^{-1}$ và (51) rất nhanh có $3 \cdot 10^6 \cdot \text{s}^{-1}$ khác nhau 22 bậc. Sự tính toán cơ học phân tử tìm thấy S_N1 ở cacbon đầu cầu xác định bằng sự thay đổi sức căng giữa chất ban đầu và chất trung gian carbocation.

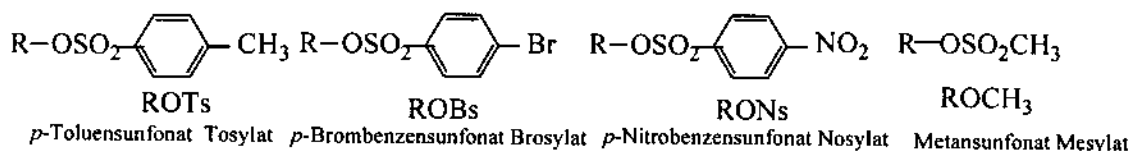
b- Ảnh hưởng của nhóm đi ra Z

Nhóm đi ra thành tiểu phân bền hơn là những nhóm đi ra có tính bazơ yếu nhất. Chẳng hạn, ioda là nhóm đi ra tốt nhất, còn florua là kém nhất nên ZH luôn luôn là bazơ yếu hơn Z^- . Sự thế nucleophin của chất ban đầu RXH^+ luôn luôn dễ hơn RX , chẳng hạn ROH^+ dễ hơn ROH . Phản ứng mà nhóm đi ra cần phải proton hoá gọi là $S_N1\text{cA}$ (cA có nghĩa là dạng axit liên hợp – conjugate acid) cũng như ở S_N2 có $S_N2\text{cA}$. Trong một số trường hợp nhóm đi ra tốt như HO, NH_2 không cần axit liên hợp dưới điều kiện axit cần cho proton hoá nhóm đi ra. Các hợp chất vòng dễ phân cắt do sức căng vòng, như epoxi, aziridin, episulfua, như vòng ba cạnh của oxy, nitơ và lưu huỳnh có thể phân cắt dễ hơn và nhất là khi đã proton hoá thì càng dễ:

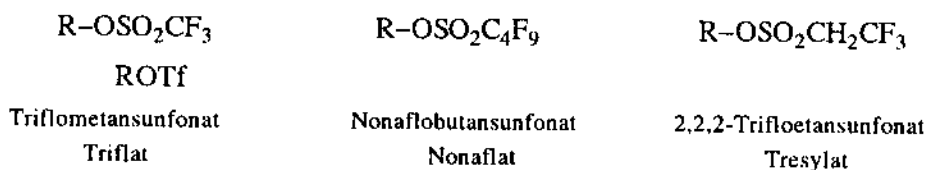


Phản ứng S_N1 không cần có tác nhân electrophin mạnh nhưng lại cần nhóm đi ra mạnh.

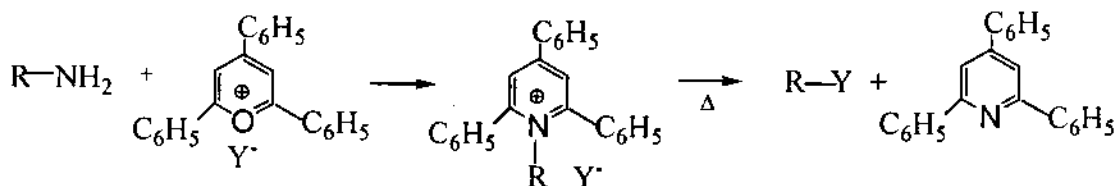
Các nhóm đi ra tốt thường dùng là tosylat, brosylat, nosylat, mesylat:



Một số nhóm khác dễ đi ra thường dùng làm tác nhân ankyl hoá như ion oxoni ROR_2^+ , ankyl clorat ROClO_3 , amoni ankansunfonat (besylat) $\text{ROSO}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$, ankyl flosunfonat ROSO_2F , triflat, nonaflat, tresylat (tresylat kém hoạt tính hơn triflat đến 400 lần nhưng nhanh hơn tosylat đến 100 lần):

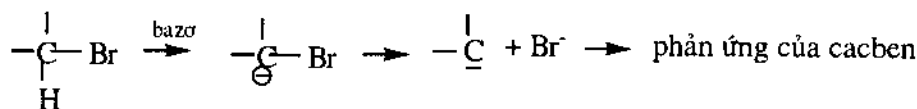


Những nhóm khó đi ra như NH_2 , NHR , NR_2 có thể chuyển thành ditosylat RNTs_2 là nhóm đi ra tốt hoặc chuyển thành hợp chất pyridinium bằng tác dụng RNH_2 với ion pyrilium là nhóm dễ đi ra (phương pháp Katritzky):

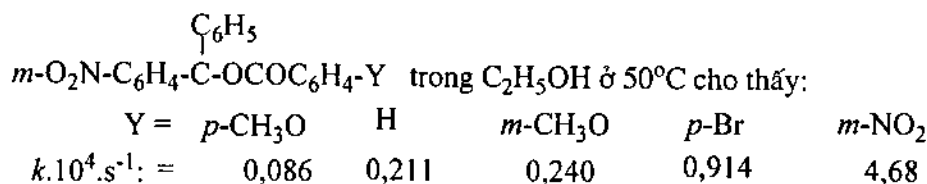


Nhóm NR_2 , dễ đi ra trong phản ứng Mannich, nhóm N_2 trong RN_2^+ là nhóm dễ đi ra nhất mà theo $\text{S}_\text{N}1$ hay $\text{S}_\text{N}2$ còn nhiều chứng minh khác nhau.

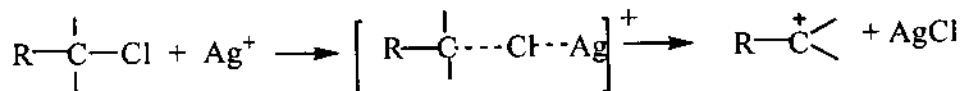
Cũng có những phản ứng $\text{S}_\text{N}1$ hay $\text{S}_\text{N}2$ có giai đoạn đầu là tách proton bằng bazơ còn giai đoạn sau là $\text{S}_\text{N}1$ thường (hay $\text{S}_\text{N}2$ thường) như trong các phản ứng cho chất trung gian cacben (có khi gọi là $\text{S}_\text{N}1\text{cb}$ hay $\text{S}_\text{N}2\text{cb}$):



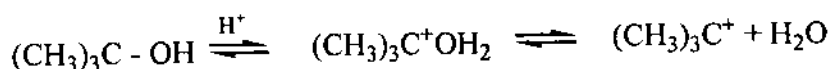
Tốc độ phản ứng $\text{S}_\text{N}1$ phụ thuộc vào bản chất nhóm đi ra Z, nếu nhóm đi ra Z thành dạng Z^- càng ổn định thì tốc độ phản ứng càng lớn. Các nhóm thế hút electron trong nhóm đi ra làm ổn định điện tích âm ở anion, làm tăng phản ứng. Chẳng hạn, tốc độ thủy phân của:



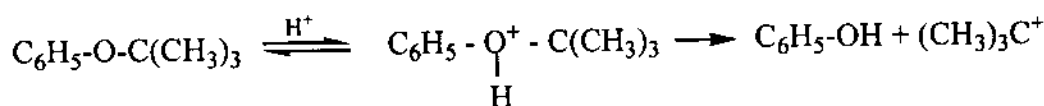
Sự tăng tính ổn định của nhóm đi ra có thể đạt được bằng cách dùng xúc tác. Chẳng hạn, phản ứng của dẫn xuất halogen RX tăng khi có xúc tác Ag^+ có khả năng tạo phức với halogen:



Ancol không tham gia trực tiếp vào phản ứng đơn phân tử vì nhóm đi ra kém ổn định và năng lượng phân ly của C-O lớn, song khi proton hoá có thể thực hiện được phản ứng vì nhóm đi ra là phân tử trung hoà và liên kết phân cực hơn:



Tương tự với ete:



Ảnh hưởng của nhóm đi ra trong phản ứng S_N1 liên quan đến năng lượng ion hoá:

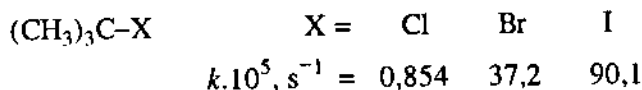
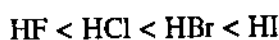
$$E_i = E_{R-Z} + I_R - A_Z$$

E_i của RZ thay đổi như năng lượng ion hoá của HZ vì thế tính axit của HZ càng mạnh, RZ càng dễ ion hoá và phản ứng S_N1 càng nhanh.

Khả năng phản ứng: $\text{ROH} < \text{CH}_3\text{COOR} < \text{CF}_3\text{COOR} < \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{R}$

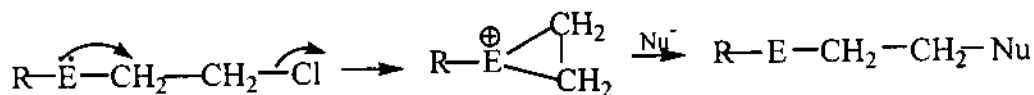
Tính axit: $\text{H}_2\text{O} < \text{CH}_3\text{COOH} < \text{CF}_3\text{COOH} < \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$

Trong dãy halogen: $\text{C-F} < \text{C-Cl} < \text{C-Br} < \text{C-I}$

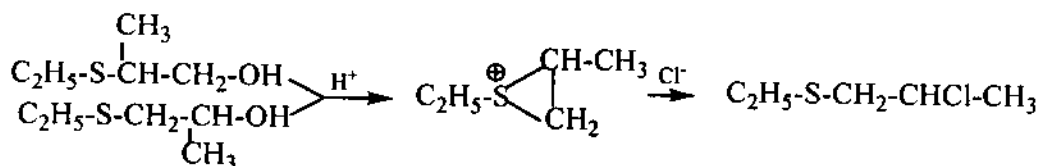
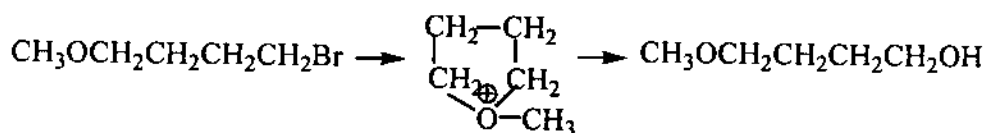


Vai trò đặc biệt quan trọng làm ổn định nhóm đi ra là tính solvat hoá sẽ đề cập ở sau.

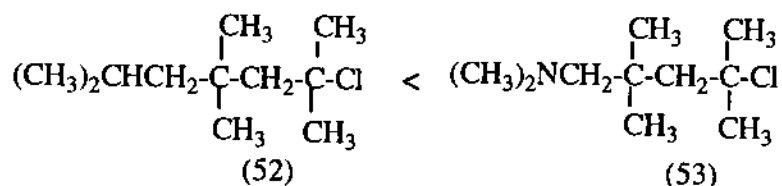
Khả năng đi ra của Z chịu ảnh hưởng của nhóm kề, gọi là hiệu ứng *anchime*, làm tăng tốc độ phân ly của nhóm đi ra. Các nguyên tử có cặp electron n ở cách nhóm đi ra 2 cacbon có khả năng làm ổn định ion tạo thành bằng cách tạo nên hợp chất vòng, cực đại ở vòng 5, 6 cạnh. Giai đoạn xác định của phản ứng này là sự tạo thành cation vòng. Sự tấn công của giai đoạn sau của Nu cùng một phía với nhóm đi ra ở giai đoạn 1 nên sản phẩm và chất ban đầu có cùng cấu hình:



Tác dụng *anchime* làm ổn định cation lớn nên ngay ở dẫn xuất bậc nhất cũng có những hiệu ứng này:



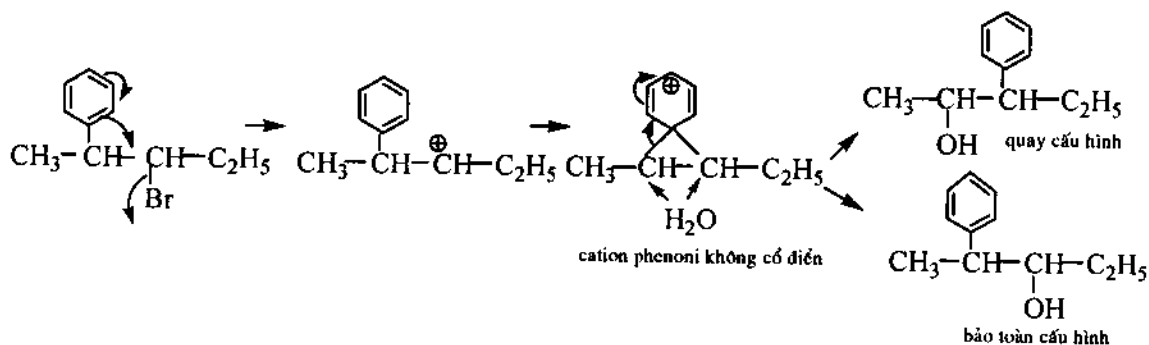
Cacbocation tạo thành càng kém ổn định thì tác dụng *anchime* đóng góp vào sự ổn định đó càng lớn, do đó tác dụng *anchime* trong dẫn xuất bậc nhất lớn hơn trong dẫn xuất bậc hai, còn tác dụng *anchime* trong dẫn xuất bậc ba không thực hiện được do khó khăn lập thể. Tuy vậy cũng có trường hợp, bậc ba cũng có hiệu ứng *anchime* như dẫn xuất sau: phản ứng (53) nhanh hơn phản ứng (52) đến 70 lần:



Tính ổn định của cation bậc ba tăng, vai trò *anchime* giảm:

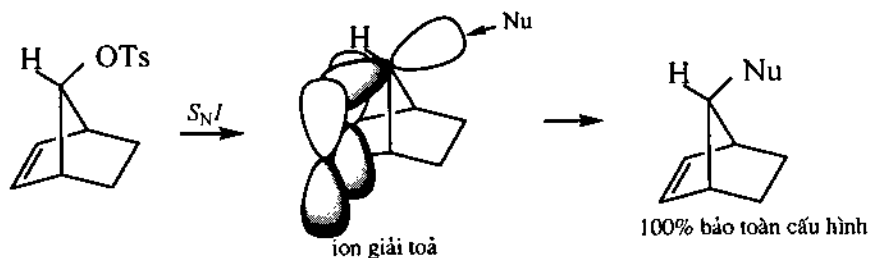
a)	R = (CH ₃) ₂ CH-	b)	R = (CH ₃) ₂ N
	X = F OCH ₃		H CH ₃
	k _b /k _a = 384 43		39 25

Hiệu ứng *anchime* cũng xuất hiện ở các nhân aryl làm ổn định cation bằng cách tạo nên ion ổn định không cổ điển, làm thay đổi hướng của phản ứng ở giai đoạn sau:

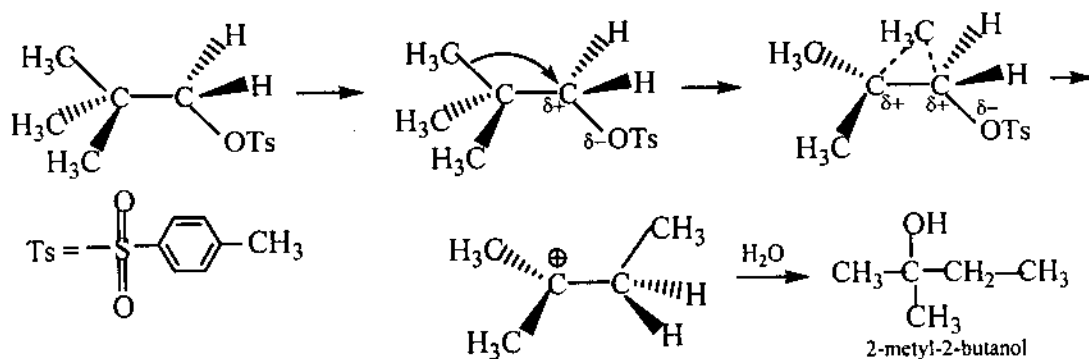


Ở đây obitan trống không liên kết tạo thành khi phân cắt liên kết C-Z có điện tích dương, có thể tương tác với obitan bị chiếm của các nguyên tử khác tạo nên cacbocation

không cổ điển nhiều trung tâm, trong đó điện tích dương được giải toả. Sự giải toả này thuận lợi về năng lượng. Chẳng hạn có sự tạo thành cation không cổ điển khi phản ứng S_N1 :



Điện hình là phản ứng thủy phân neopentyltosylat thu được 2-metyl-2-butanol mà không phải ancol neopentyllic:



ở đây không tạo ra ion neopentyl, sự chuyển vị không xảy ra sau khi ion hoá mà đồng thời với ion hoá vì năng lượng hoạt hoá cho sự ion hoá kèm theo chuyển vị thấp hơn sự tạo thành cation đầu với sự chuyển vị tiếp theo sau đó. Sự giảm năng lượng là do sự phân bố điện tích dương giữa hai cacbon.

Phản ứng có sự dời chuyển đồng bộ với ion hoá và tốc độ giảm là do tác dụng *anchime*.

c- Ảnh hưởng của tác nhân nucleophin

Trong phản ứng thế S_N1 , tốc độ không phụ thuộc vào nồng độ và bản chất Nu vì không nằm trong phương trình tốc độ, nhưng sản phẩm hình thành lại phụ thuộc vào tương tác của cation với Nu. Theo nguyên tắc, cation có thể tương tác với bất kỳ Nu nào có trong dung dịch phản ứng tuy có sự chọn lọc và cạnh tranh. Chẳng hạn khi thủy phân *tert*-butyl bromua theo S_N1 bằng H_2O và HO^- thì tốc độ không đổi, khi dung môi phản bằng metanol cho ete nhưng tốc độ không đổi, nếu thêm Br^- cho thêm sản phẩm bromua nhưng tốc độ không đổi.

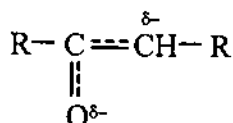
Tương tác của C^+ với Nu là tương tác axit - bazơ, do đó tương tác phụ thuộc vào tính bazơ của Nu. Tốc độ quá trình tăng với tính bazơ của Nu, tăng với mật độ electron định chỗ trên Nu, nghĩa là có điện tích âm cực đại của Nu, đồng thời cũng phụ thuộc vào nồng độ của

Nu có trong dung dịch. Tương tác của Nu với trung tâm phản ứng là thành phần tĩnh điện theo phương trình:

$$\Delta E = (q_{C^+} \cdot q_{Nu}) / l_{C-Nu}$$

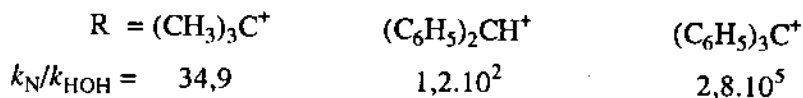
do đó tốc độ quá trình tăng khi tăng tính bazơ của Nu.

Nếu điện tích âm ở Nu phân bố ở vài nguyên tử, như ion CN^- , NO_2^- ...



phản ứng ưu tiên ở nguyên tử có độ âm điện cao hơn vì có tính bazơ cao hơn.

Trong trường hợp có nhiều Nu trong phản ứng, lượng sản phẩm tương đối phụ thuộc vào tỷ lệ tốc độ giai đoạn tương tác của Nu với cacbocation, nghĩa là phụ thuộc vào năng lượng tương đối của trạng thái chuyển $R^{\delta+} \dots Nu^{\delta-}$ trên toạ độ phản ứng. Trạng thái chuyển sẽ chuyển về phía sản phẩm trên trục toạ độ phản ứng, nghĩa là tăng bậc liên kết giữa cacbocation và Nu, nếu tính ổn định của cacbocation tăng (tiên đề Hammond), nghĩa là giảm tính phát nhiệt của phản ứng giữa cacbocation và Nu. Điều này gây ra tính chọn lựa của cacbocation khi tương tác với Nu. Nếu cacbocation kém ổn định hơn (nghĩa là có năng lượng cao hơn thì khả năng phản ứng cao hơn) tương tác với Nu mạnh hay yếu hầu như tương đương nhau, cation ổn định hơn tương tác với Nu mạnh lớn hơn với Nu yếu. Chẳng hạn, so sánh các phản ứng sau:

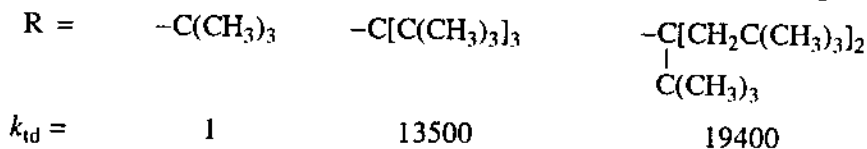


Tính ổn định của cacbocation tăng làm tăng tốc độ phản ứng S_N1 , đồng thời làm tăng tính chọn lọc của phản ứng. Hai quá trình này có sự phụ thuộc tuyến tính.

d- Ảnh hưởng lập thể

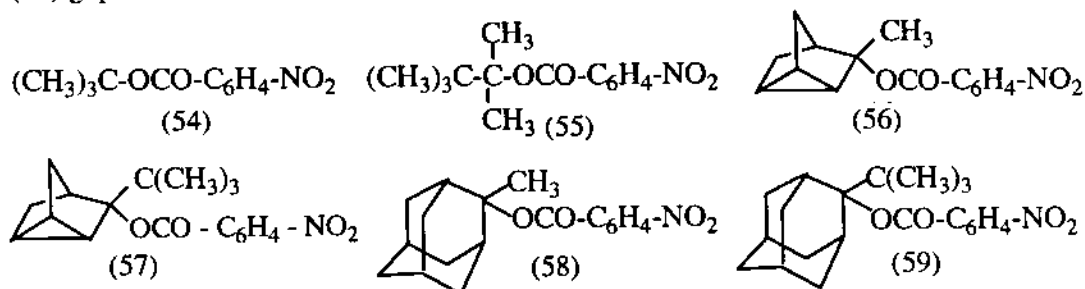
Trong cacbocation, nguyên tử trung tâm là lai hoá sp^2 , còn ở chất ban đầu là sp^3 , nếu tăng thể tích của nhóm thế ở nguyên tử trung tâm, tăng lực đẩy lập thể và tăng năng lượng của hệ, trong đó trạng thái đầu tăng lớn hơn là cacbocation cho nên trạng thái chuyển đi gần về phía cacbocation hơn. Như vậy, tăng thể tích nhóm thế làm mất ổn định chất ban đầu nhiều hơn trạng thái chuyển, do đó tốc độ phản ứng tăng.

Chẳng hạn, phản ứng thủy phân este *p*-nitrobenzoat: $R-OCOC_6H_4-NO_2$

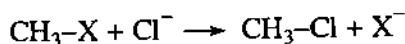


Tốc độ tăng khi tăng thể tích nhóm thế ở phản ứng S_N1 ở hợp chất mạch thẳng nhỏ,

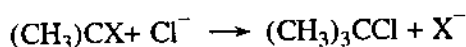
nhưng biểu hiện rất lớn ở trong hợp chất đa vòng cứng. Chẳng hạn, tốc độ axeton phân ở 25°C của este (55) chỉ gấp 4 lần của (54), còn của (57) gấp 1790 lần tốc độ của (56), từ (58) tới (59) gấp 225000 lần:



Tương tác lập thể của các gốc có nhóm thế đính với nhóm đi ra ở trạng thái chuyển nhỏ hơn ở chất ban đầu. Khi tăng thể tích của nhóm đi ra và thể tích của gốc hydrocarbon đính với nhóm đi ra càng lớn, phản ứng càng được xúc tiến mạnh. Chẳng hạn, so sánh hai phản ứng:



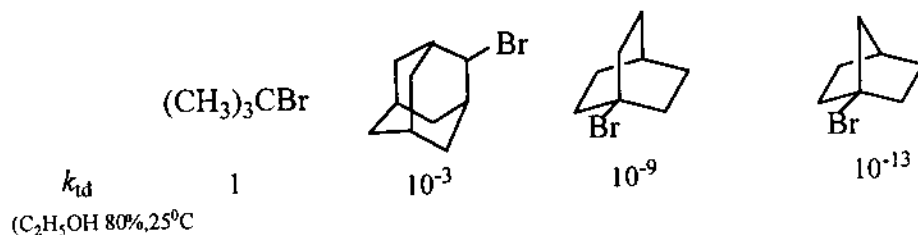
$$\text{X} = \text{Br}, \text{O-Ts}: k_{\text{OTs}} / k_{\text{Br}} = 0,42$$



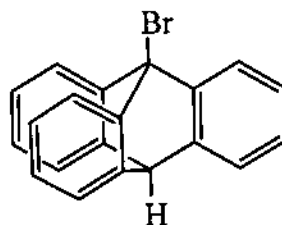
$$\text{X} = \text{Br}, \text{O-Ts}: k_{\text{OTs}} / k_{\text{Br}} = 1000$$

chúng tỏ rằng sự tăng khả năng phản ứng của tosylat khi chuyển từ gốc bậc 1 tới gốc bậc ba là do ảnh hưởng lập thể quyết định.

Nếu trong phản ứng S_N1 , sự tạo thành cacbocation phẳng khó khăn thì tốc độ phản ứng giảm, sự phân ly chậm. Trong các hợp chất vòng, cấu hình phẳng của C^+ làm tăng sức căng lập thể nên cation mất ổn định, giảm tốc độ S_N1 . Khả năng phản ứng của hệ đa vòng có nhóm đi ra ở đầu cầu giảm theo mức độ tăng tính cứng của vòng:



còn hợp chất sau thì hoàn toàn trơ với nucleophin:



Như vậy, khi tăng nhóm thế ở trung tâm phản ứng, phản ứng xảy ra dễ dàng bởi hai nhân tố electron và lập thể, cho nên tại sao phản ứng chỉ đặc trưng cho dẫn xuất bậc ba.

Thường gặp những trường hợp sau:

1- Độ phân nhánh ở cacbon α và β

Trong phản ứng S_N1 , độ nhánh α tăng, tốc độ phản ứng tăng được giải thích bằng tính ổn định cation bậc $3 > 2 > 1$. Thực tế, tốc độ phản ứng không phụ thuộc vào tính ổn định cation mà vào sự khác nhau về năng lượng tự do giữa chất ban đầu và trạng thái chuyển. Dùng tiên đề Hammond, trạng thái chuyển giống cation nên nhân tố nào, như độ phân nhánh α , làm giảm năng lượng tự do của ion cũng làm giảm năng lượng trạng thái chuyển. Đối với alkyl halogenua quan trọng với S_N1 chỉ có dẫn xuất bậc ba, với chất bậc hai có thể trong dung môi phân cực cao.

Bảng 5.3. Tốc độ tương đối dung môi phản RBr

Chất ban đầu	Trong etanol 60% ở 55°C	Trong nước ở 50°C
CH ₃ Br	2,08	1,05
C ₂ H ₅ Br	1,00	1,00
iso-C ₃ H ₇ Br	1,78	11,6
tert-C ₄ H ₉ Br	2,41.10 ⁴	1,2.10 ⁵

Từ bảng 5.3, isopropyl phản ứng gấp hai lần etylbromua, còn bậc ba đến 10⁴ lần và tốc độ S_N1 tăng khi tăng độ phân cực của dung môi. Như vậy, tốc độ phản ứng S_N1 liên quan tới sức căng B trong sự hình thành cacbocation.

Bảng 5.4. Tốc độ tương đối của S_N1 của ROTs trong etanol 25°C

Nhóm	Tốc độ tương đối	Nhóm	Tốc độ tương đối
C ₂ H ₅	0,26	iso-C ₃ H ₇	0,69
CH ₂ =CHCH ₂	8,6	C ₆ H ₅ CH ₂	100
(C ₆ H ₅) ₂ CH	10 ⁵	(C ₆ H ₅) ₃ C	10 ¹⁰

Độ phân nhánh ở cacbon β ảnh hưởng nhỏ hơn với S_N1 trừ độ phân nhánh β có phản ứng chuyển vị nhanh, do đó isobutyl hay neopentyl là bậc nhất thì đáng lẽ rất chậm theo S_N1 nhưng không chậm nhiều so với hợp chất tương ứng.

Dẫn xuất bậc ba xảy ra nhanh theo S_N1 nhưng ít giá trị tổng hợp vì có thể có phản ứng tách kèm theo nếu có H β . Một số dẫn xuất bậc ba theo cơ chế SET như *p*-O₂NC₆H₄C(CH₃)₂Cl cho hiệu suất tốt khi tác dụng với nucleophin.

2- Độ chưa no ở cacbon α

Hợp chất vinyl, axetylenyl và aryl rất khó thế nucleophin theo S_N1 hay cả S_N2 . Điều này liên quan tới bản chất *s* của liên kết C-Z và khoảng cách liên kết, không do tính axit của liên kết C-H vì ở đây nhóm đi ra cùng với cặp electron liên kết.

3- Độ không no ở cacbon β

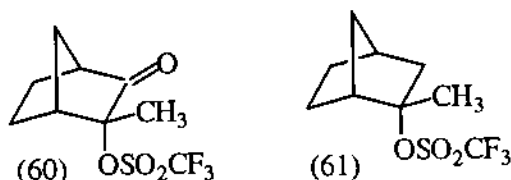
Tốc độ S_N1 tăng khi có liên kết đôi ở vị trí β như loại allylic và benzylic đã nói trên do ổn định cation bằng cộng hưởng.

Nói chung, tốc độ S_N1 của hợp chất allylic tăng với bất kỳ nhóm thế nào ở vị trí 1 hay 3 làm ổn định cacbocation bằng cộng hưởng hay siêu liên hợp.

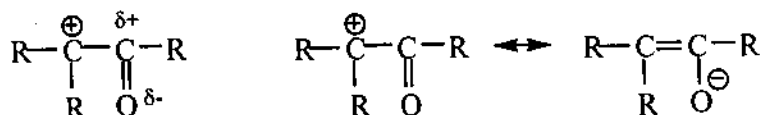
4- Hợp chất thế α

Hợp chất thế α loại ZCH_2X với $Z = RO, RS, R_2N$ cho phản ứng S_N1 rất nhanh vì ổn định cộng hưởng cacbocation, thường bằng cặp electron không liên kết. Hiệu ứng này quan trọng hơn hiệu ứng I làm giảm tốc độ.

Khi $Z = RCO, HCO, ROCO, NH_2CO, CN, CF_3$, tốc độ S_N1 giảm so với CH_3X do hiệu ứng hút electron làm mất ổn định cacbocation. Phản ứng ở loại hợp chất này có thể xảy ra nhưng tốc độ S_N1 rất chậm, chẳng hạn dung môi phân hai hợp chất (60) có nhóm CO chậm hơn chất (61) đến $10^{7.3}$:



tuy nhiên có hiệu ứng cộng hưởng bù cho hiệu ứng hút cảm ứng của CO nhưng nhỏ hay có thể bỏ qua:

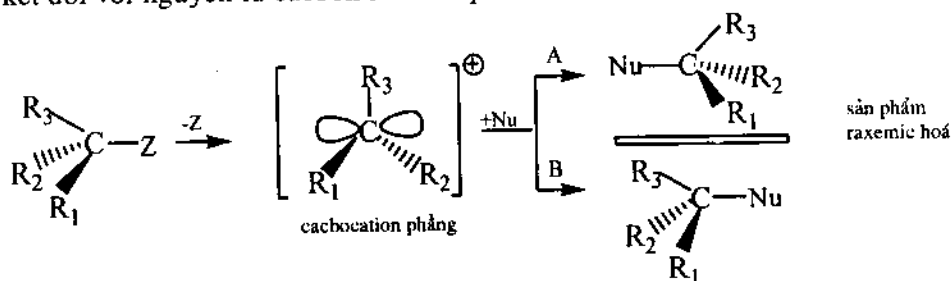


Khi $Z = SOR$ hay SO_2R tức là loại α -halogen sunfoxit hay sunfon thì phản ứng S_N1 xảy ra rất chậm do hiệu ứng hút electron.

5- Hợp chất thế β

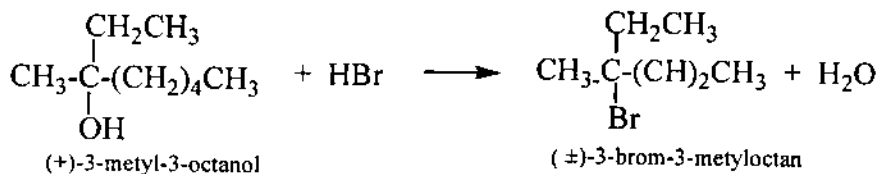
Loại ZCH_2CH_2X với bất kỳ nhóm nào kể trên đều làm chậm phản ứng S_N1 , chậm hơn hợp chất không thế vì không có hiệu ứng cộng hưởng tuy hiệu ứng cảm ứng nhỏ.

Về mặt hoá học lập thể, hợp chất ban đầu là không trùng ảnh vật (*chiral*), nghĩa là có trung tâm bất đối xứng, sẽ tạo thành hợp chất trung gian cacbocation *achiral* có tính đối xứng. Tính hình học của cacbocation này có năng lượng cực tiểu nếu có sự phân bố phẳng các liên kết đối với nguyên tử cacbon lai hoá sp^2 :

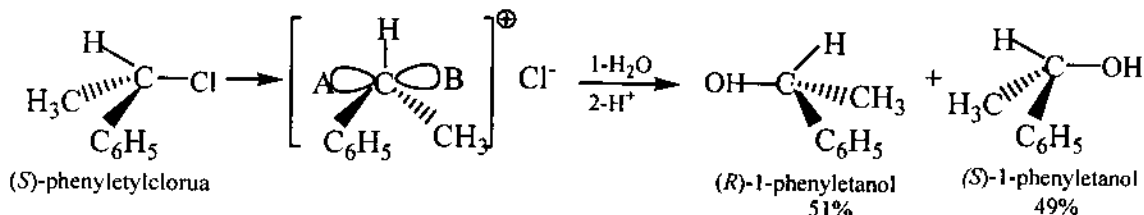


Cation này có mặt phẳng đối xứng nên là *achiral*. Tốc độ tương tác của cation này với nucleophin không phụ thuộc vào phía nào của mặt phẳng xảy ra sự tấn công của Nu. Như vậy hợp chất ban đầu là hoạt động quang học thì sản phẩm thu được của S_N1 là sản phẩm racemic hoá.

Chẳng hạn từ (+)-3-metyl-3-octanol phản ứng với HBr tạo thành ($\pm$)-3-brom-3-metyloctan:



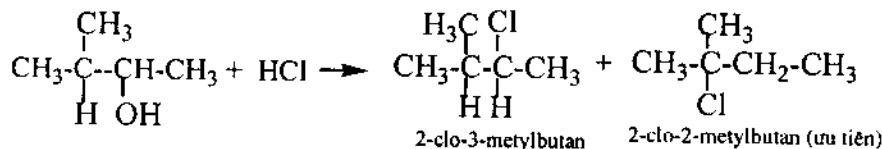
Tuy vậy, cũng có những phản ứng còn thu được một lượng sản phẩm quay cấu hình so với chất ban đầu. Chẳng hạn khi thủy phân 1-phenyletylclorua thu được hai sản phẩm với tỷ lệ 51 : 49%:



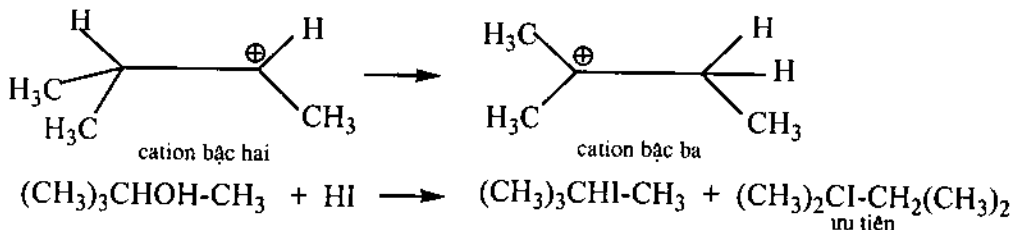
Trong phản ứng này, Nu tấn công vào hai phía của mặt phẳng cacbocation khác nhau, có thể giải thích bằng sự chắn của nhóm đi ra (Cl^-) ở phía nhóm đi ra, làm giảm khả năng tấn công vào phía đó của nucleophin hoặc có thể do trạng thái cặp ion như trên.

6- Sự chuyển vị cacbocation

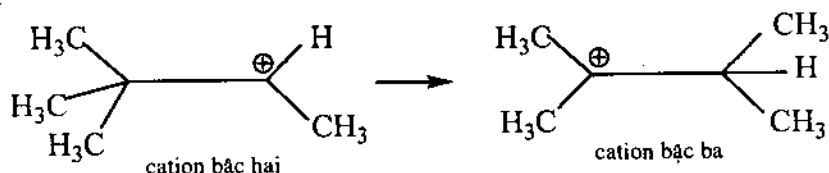
Do độ bền của cacbocation nên trong các phản ứng thế S_N1 có sự chuyển vị cacbocation từ bậc thấp sang bậc cao và sản phẩm thu được cũng phụ thuộc vào sự chuyển vị này, chẳng hạn:



Do có chuyển vị cacbocation:



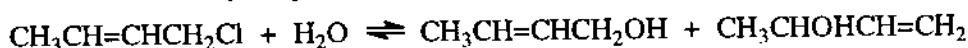
do chuyển vị:



Thường có hai trường hợp chuyển vị:



Còn trong trường hợp cacbocation có sự giải toả bằng hiệu ứng liên hợp thu được sản phẩm khác nhau do có sự chuyển vị gọi là chuyển vị allyl:



do có chuyển vị:



Sự chuyển vị này xảy ra của nhóm chuyển vị cùng với cặp electron liên kết nằm song song với orbitan trống của nhóm bên cạnh (xem phản ứng thế S_N1 của hệ allyl).

7- Ảnh hưởng của dung môi

Trong phản ứng S_N1 : $R-Z \rightarrow [R^{\delta+} \dots Z^{\delta-}] \rightarrow R^+ + Z^-$, trạng thái chuyển phân cực hơn chất ban đầu nên khi tăng độ phân cực của dung môi, sự solvat hoá trạng thái chuyển lớn hơn chất ban đầu, năng lượng trạng thái chuyển giảm mạnh hơn chất ban đầu, nên tăng sự phân ly khi tăng độ phân cực dung môi, tăng tốc độ phản ứng.

Tốc độ của *tert*-butyliodua thay đổi theo hệ số ϵ của dung môi:

Dung môi	: C_6H_6	$C_6H_5COCH_3$	$C_6H_5CF_3$	$C_6H_5NO_2$	C_6H_5CN
ϵ	: 2,28	4,33	9,18	35	25,2
$k \cdot 10^6, s^{-1} (28^\circ C)$	: 0,275	0,42	0,80	3,0	3,69

vì phức hoạt hoá là một lưỡng cực, cho nên có sự phụ thuộc tuyến tính của $\lg k$ vào tỷ lệ $(\epsilon - 1) / 2(\epsilon + 1)$. Tương quan này phù hợp tốt với dung môi aprotôn, còn dung môi proton thì xúc tiến phản ứng mạnh hơn vì có thể có solvat điển hình hay đặc biệt do tạo được liên kết hydro với nhóm đi ra.

Nếu chất ban đầu mang điện tích dương, điện tích dương ở trạng thái chuyển dần đều hơn chất ban đầu nên dung môi phân cực làm chậm phản ứng.

Nếu chất ban đầu trung hoà, phản ứng thường xảy ra trong dung môi proton như H_2O , ROH, axit cacboxylic và dung môi aprotôn phân cực cao như dimetylformamit (DMF), axetonitrin, axeton, sunfua đioxit, hexametylphosphoromit (HMPA).

Ảnh hưởng của dung môi được đánh giá định lượng (đối với phản ứng S_N1 mà dung môi đẩy nhóm đi ra) bằng phương trình tuyến tính năng lượng tự do của Wienstein - Grunwald:

$$\lg(k/k_0) = l.N = m.Y$$

với N và Y là giá trị đặc trưng cho tính nucleophin và lực ion hoá của dung môi, l và m là độ nhạy của chất ban đầu với hai tính chất đó của dung môi. Giá trị N có thể xác định bằng cách chọn chất chuẩn với $l = 1$ và dung môi chuẩn với $N = 0$, thường dùng chất ban đầu là *p*-metyltoluensunfonat (tosylat) và dung môi chuẩn là etanol - nước 80%.

Đối với phản ứng S_N1 , thường xem ảnh hưởng solvat hoá điển hình, phổ biến là dùng phương trình $\lg(k/k_0) = m.Y$ với Y là khả năng ion hoá của dung môi chỉ phụ thuộc vào môi trường, $Y = 0$ với dung dịch etanol - nước 80%, m đặc trưng cho độ nhạy của chất ban đầu, với chất chuẩn = 1 đối với *tert*-butyl clorua, k_0 là tốc độ của dung môi chuẩn etanol - nước 80% ở 25°C. Giá trị Y tăng, tốc độ phản ứng tăng. Giá trị m tăng khi tăng sự phân chia điện tích trong trạng thái chuyển.

Chẳng hạn vài giá trị của Y :

	ϵ	Y		ϵ	Y
Nước	78,5	3,49	Metanol 100%	32,6	-1,09
Etanol 100%	24,3	-2,03	Metanol 50%	—	1,97
Etanol 80%	—	0,00	Axit axetic	6,19	-1,68
Etanol 70%	—	0,50	Axit fomic	39	4,5

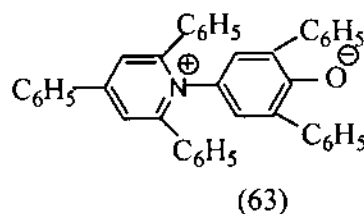
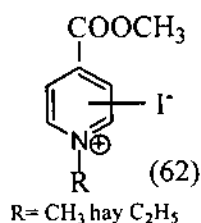
Sự phụ thuộc tuyến tính giữa độ thẩm điện môi ϵ và lực ion hoá Y không quan sát được khi dung môi tạo được liên kết hydro bền với anion.

Độ nhạy m của lực ion hoá của dung môi thay đổi theo sự thay đổi tính phân cực của hệ khi chuyển từ trạng thái ban đầu tới trạng thái chuyển nên có thể dùng giá trị m để xét mức độ phân chia điện tích của trạng thái chuyển. Giá trị m càng lớn thì độ phân chia điện tích của trạng thái chuyển càng lớn.

Giá trị Y có thể dùng cho hỗn hợp dung môi hay cặp dung môi nhưng so sánh quá rộng không cho định lượng tốt, giá trị Y cho kết quả tốt về khả năng solvat hoá.

Y đo được chỉ bằng khả năng ion hoá của dung môi và không có bất kỳ một sự tấn công sâu nào của dung môi để giúp cho nhóm đi ra đi ra ở dạng anion. Thực tế có nhiều chứng minh cho thấy có sự tham gia của nucleophin, nhất là chất bậc ba. Về đo khả năng ion hoá tốt hơn nên dùng 2-adamantan thay cho *tert*-butyl clorua và đã đưa ra giá trị Y_{OTs} từ 2-adamantan tosylat dựa trên 1- và 2-adamantan tosylat áp dụng chỉ cho tosylat (có sự tham gia của nucleophin và khả năng ion hoá) và tìm thấy khả năng ion hoá phụ thuộc vào nhóm đi ra.

Sau này dựa vào vị trí *pic* chuyển dịch điện tích trong phổ UV của phức như giữa ion iodua và 1-metyl hay 1-etyl-4-cacbometyloxypyridinium (62) có sự phụ thuộc vào tính phân cực của dung môi.



Đo các *pic* này, Kosower tính năng lượng trạng thái chuyển gọi là giá trị Z (đo tương tự như giá trị Y). Mặt khác đo *pic* UV của pyridin-N-phenolbetain (63) trong dung môi khác nhau. Giá trị tính phân cực của dung môi trên thang này gọi là $E_T(30)$, có tương quan với Z theo phương trình sau: $Z = 1,41E_T(30) + 6,92$.

Nói chung các giá trị Z và $E_T(30)$ tuân theo thứ tự như ở Y . Ngoài ra có thang π^* , thang π^*_{AZO} .

Bảng 5.5. Các giá trị Y , Y_{OTs} , Z và $E_T(30)$ của một số dung môi

Dung môi	Y	Y_{OTs}	Z	$E_T(30)$
CF ₃ COOH		4,57		
H ₂ O	3,5	4,1	94,6	63,1
(CF ₃) ₂ CHOH		3,82		65,3
HCOOH	2,1	3,04		
H ₂ O-C ₂ H ₅ OH (1:1)	1,7	1,29	90	55,6
CH ₃ CH ₂ OH	1,0	1,77		59,8
HCONH ₂	0,6		83,3	56,6
C ₂ H ₅ OH 80%	0,0	0,0	84,8	55,7
CH ₃ OH	-1,1	-0,92	83,6	55,4
CH ₃ COOH	-1,6	-0,9	79,2	51,7
C ₂ H ₅ OH	-2,0	-1,96	79,6	51,9
Dioxan 90%	-2,0	-2,41	76,7	46,7
iso-C ₃ H ₇ OH	-2,7	-2,83	76,3	48,4
Axeton 95%	-2,8	-2,95	72,9	48,3
tert-C ₄ H ₉ OH	-3,3	-3,74	71,3	43,9
CH ₃ CN		-3,21	71,3	45,6
(CH ₃) ₂ SO			71,1	45,1
HCON(CH ₃) ₂		-4,14	68,5	43,8
Axeton			65,7	42,2
HMPA				40,9
CH ₂ Cl ₂				40,7
Pyridin			64,0	40,5
CHCl ₃			63,2	39,1
C ₆ H ₅ Cl				37,5

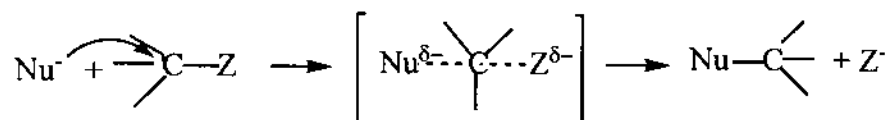
Bảng 5.5 (tiếp theo)

Dung môi	Y	Y _{ols}	Z	E _T (30)
THF				37,4
Đioxan				36,0
(C ₂ H ₅) ₂ O				34,5
C ₆ H ₆			54	34,3
C ₆ H ₅ CH ₃				33,9
CCl ₄				32,4
n-Octan				31,1
n-Hexan				31,0
Xyclohexan				30,9

5.2.2. PHẢN ỨNG THỂ S_N2

5.2.2.1. Cơ chế S_N2

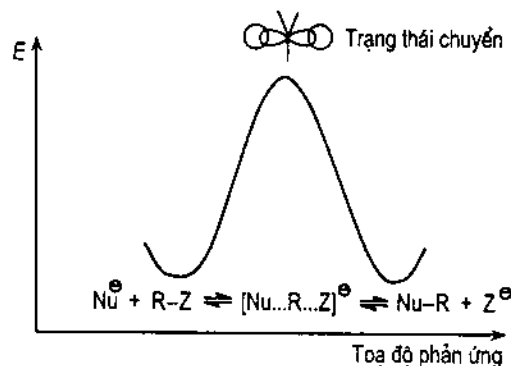
Cơ chế S_N2 là cơ chế đồng bộ, trực tiếp không có hợp chất trung gian mà tạo thành trạng thái chuyển lưỡng phân tử xác định tốc độ của phản ứng;



Tốc độ phản ứng là: $-d[\text{RZ}] / dt = k[\text{RZ}][\text{Nu}^-]$

Phản ứng đặc trưng bằng phản ứng bậc hai, song nếu tác nhân Nu vừa là dung môi thì cơ chế là lưỡng phân tử, nhưng thực nghiệm xác định động học theo bậc nhất $v = k[\text{RZ}]$, mà ở đây động học gọi là *giả bậc nhất* (pseudo first order).

Phản ứng xảy ra qua trạng thái chuyển lưỡng phân tử, ở đó cacbon phối trí 5, liên kết C-Z bị phân cắt một phần ở giai đoạn xác định tốc độ nên cũng có hiệu ứng đồng vị, tuy nhỏ, do đó trạng thái chuyển chỉ phân cắt một phần C...Z và tạo một phần liên kết C...Nu. Phản ứng một giai đoạn, không có chất trung gian.



Hình 5.4. Giản đồ năng lượng của phản ứng S_N2

Bảng 5.6. Một số chuyển hoá bằng phản ứng S_N2

Nu	Chất ban đầu		Sản phẩm	Nhóm đi ra
I^-	+ CH_3Cl	$\longrightarrow$	CH_3I	+ Cl^-
$N \equiv C^-$	+ $(CH_3O)_2SO_2$	$\longrightarrow$	CH_3OH	+ $CH_3OSO_2O^-$
HO^-	+ $\begin{array}{c} CH_2-CH_2 \\ \\ O \end{array}$	$\longrightarrow$	$HOCH_2CH_2O^-$	
$N^+=N^+=N^-$	+ CH_3Cl	$\longrightarrow$	$CH_3-N=N^+=N^-$	+ Cl^-
$(C_6H_5)_3P$	+ CH_3I	$\longrightarrow$	$(C_6H_5)_3P^+CH_3I^-$	
CH_3COO^-	+ CH_3CH_2I	$\longrightarrow$	$CH_3CH_2OCOCH_3$	+ I^-
H_2P^-	+ CH_3Br	$\longrightarrow$	H_2P-CH_3	+ Br^-
$HC \equiv C^-$	+ CH_3CH_2Br	$\longrightarrow$	$HC \equiv C-CH_2CH_3$	+ Br^-
I^-	+ $\begin{array}{c} CH_3-O^+-CH_3 \\ \\ CH_3 \end{array}$	$\longrightarrow$	CH_3I	+ CH_3OCH_3

Mô hình obitan phân tử như sau:



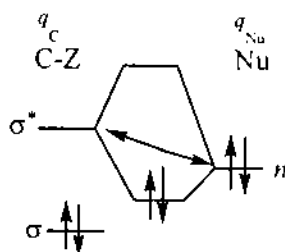
Năng lượng cần thiết cho sự phân cắt C-Z được đáp ứng bằng sự hình thành đồng thời liên kết C-Nu. Vị trí ở đỉnh đường cong năng lượng hoạt hoá trên giản đồ là trạng thái chuyển do nhóm đi vào và đi ra, đồng thời vì cacbon trung tâm không thể có hơn 8 electron và cacbon từ sp^3 chuyển sang sp^2 có obitan p vuông góc có một thùy xen phủ với nhóm đi ra, một thùy xen phủ với tác nhân Nu. Cả hai nucleophin và tác nhân cùng xen phủ với một obitan nên chỉ có thể tấn công sau mà không có tấn công điện. Ba nhóm còn lại ở trung tâm gần như đồng phẳng hay hoàn toàn đồng phẳng nếu nhóm đi vào và đi ra giống nhau.

Trạng thái cacbon ở chất đầu là sp^3 , Nu $^-$ tấn công sau của nhóm đi ra để có lực đẩy tĩnh điện và khuếch tán của tiểu phân. Sự tiếp cận của Nu làm thay đổi tính hình học và trạng thái lai hoá của C gần tới trạng thái sp^2 . Trạng thái chuyển có dạng hình tháp tam giác kép.

Cấu tạo trạng thái chuyển đối xứng khi nhóm đi ra và Nu có cấu tạo giống nhau, còn có thể có trạng thái chuyển sớm hơn, trong đó bậc liên kết C-Z lớn hơn bậc C-Nu hoặc muộn hơn, trong đó bậc liên kết C-Z nhỏ hơn bậc liên kết C-Nu.

Trong quá trình có sự chuyển cấu hình của cacbon và cuối cùng là cấu hình sp^3 trong sản phẩm.

Trạng thái chuyển, obitan giả p ở C trung tâm tương tác đồng thời với obitan bị chiếm của Nu và Z:



Theo quan điểm MO, phản ứng S_N2 xảy ra do tương tác của orbital bị chiếm của Nu với orbital phản liên kết của chất ban đầu như ở hình trên:

$$\Delta E = \frac{q_C - q_{Nu}}{l_{C-Nu}} + 2 \frac{(c_C - c_{Nu} \cdot \Delta\beta)^2}{E_{Nu} - E_C}$$

với q_C và q_{Nu} là điện tích ở C trung tâm và ở Nu; l_{C-Nu} là khoảng cách giữa C và Nu; c_C và c_{Nu} là hệ số orbital của orbital phản liên kết σ^* và orbital bị chiếm của Nu; $\Delta\beta$ là sự thay đổi tích phân cộng hưởng; $E_{Nu} - E_C$ là sự khác nhau về năng lượng của orbital không liên kết của Nu và orbital phản liên kết của C-Z.

Như vậy, khác với S_N1 , phản ứng S_N2 phụ thuộc vào hai thành phần tương tác Coulomb và tương tác orbital.

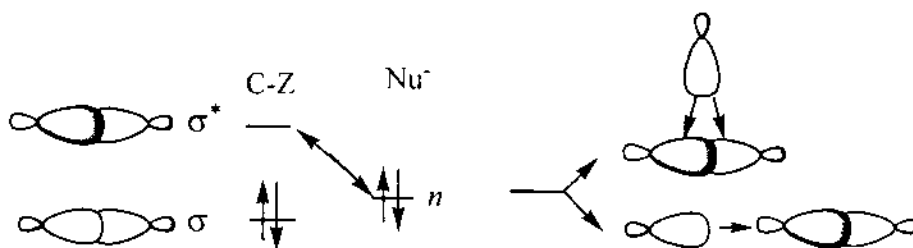
Trong pha khí hay dung môi phân cực aprotôn, sự solvat anion nhỏ, điện tích ở Nu định chỗ, phản ứng chủ yếu là không chế điện tích.

Trong dung môi proton, điện tích ở trung tâm phản ứng cũng nhỏ, tương tác Coulomb giảm, nên vai trò chính là thành phần orbital. Phản ứng ưu tiên khi Nu có orbital không liên kết có năng lượng cao (HOMO), nghĩa là Nu có khả năng phân cực hoá cao, solvat hoá nhỏ.

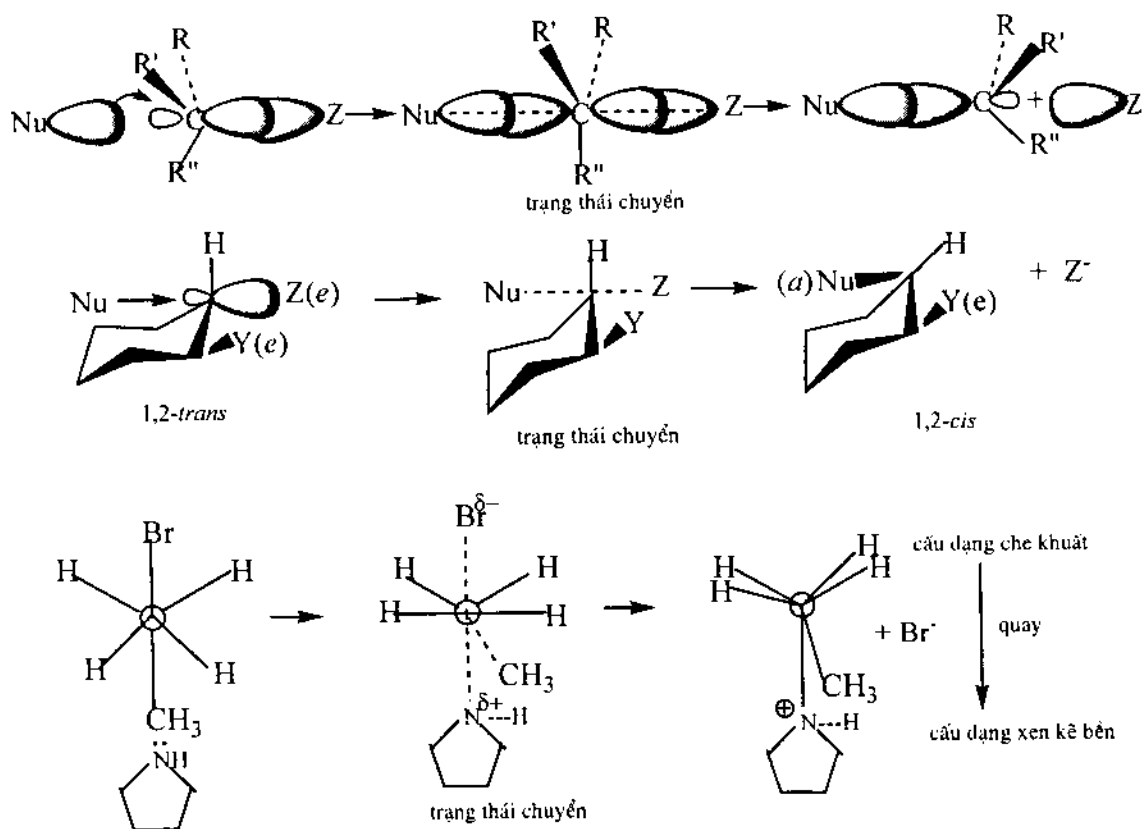
Như vậy trung tâm phản ứng là trung tâm mềm nên dễ phản ứng với Nu mềm, khác với S_N1 là carbocation là axit cứng dễ phản ứng với Nu cứng.

Dựa vào những quan sát trên, có thể thấy được bản chất sự thay đổi của phản ứng S_N2 .

Về mặt hoá học lập thể, phản ứng S_N2 là quay cấu hình vì sự tấn công điện của orbital n của Nu vào σ^* thì tương tác bằng 0 vì có nút trên σ^* nên buộc phải tấn công ngược phía với nhóm đi ra. Tương tác này dẫn tới sự giảm năng lượng, làm thuận lợi cho sự quay cấu hình:



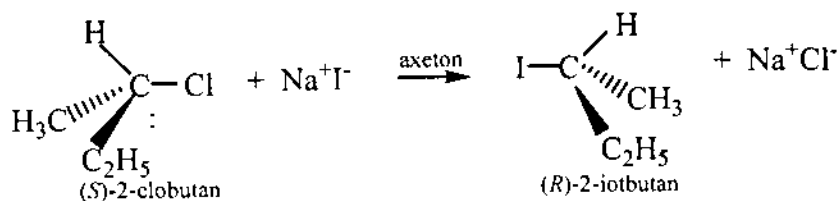
Sự tấn công này còn gọi là tấn công *trans* hay *anti* để hình thành trạng thái chuyển bền và cuối cùng để hình thành sản phẩm bền quay cấu hình.



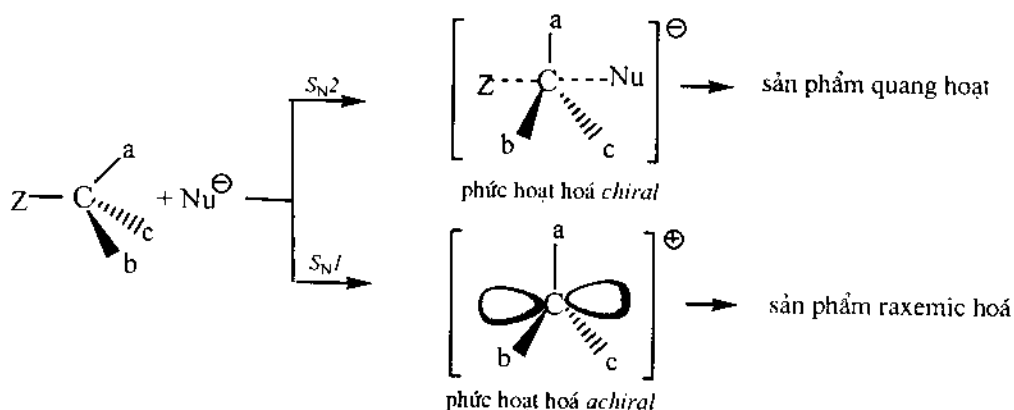
Nếu sự tấn công sau không có thể thì phản ứng không thể xảy ra theo cơ chế S_N2 như trong các hợp chất đa vòng có nhóm đi ra ở đầu cầu.

Năng lượng hoạt hoá của S_N2 thấp hơn S_N1 , còn entropi hoạt hoá lại âm hơn vì trạng thái chuyển có tính trật tự cao hơn chất ban đầu.

Trong phản ứng S_N2 , hợp chất ban đầu có tính hoạt động quang học sẽ đi qua phức hoạt hoá có trung tâm *chiral* hay bất đối xứng khi thủy phân sẽ cho sản phẩm hoạt động quang học. Cấu hình của sản phẩm ngược với cấu hình chất ban đầu, nghĩa là có sự quay cấu hình, gọi là sự nghịch đảo Walden. Chẳng hạn khi tác dụng NaI với (*S*)-2-clobutan sẽ thu được (*R*)-2-iotbutan:

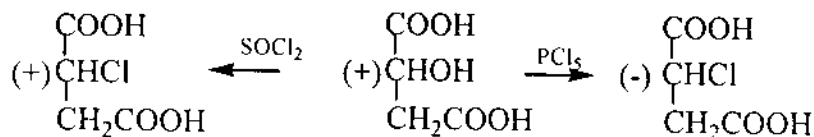


Có thể so sánh với S_N1 về hoá học lập thể:

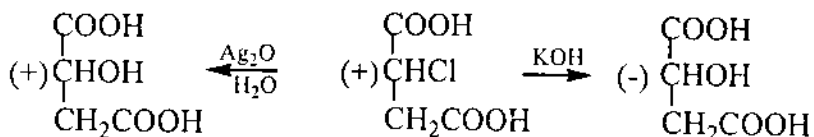


Vì phản ứng S_N2 xảy ra ở cùng vị trí của nhóm đi ra và quay cấu hình nên được dùng nhiều để xác định cấu trúc trong tổng hợp, đồng thời để chuyển hoá các nhóm chức khác nhau.

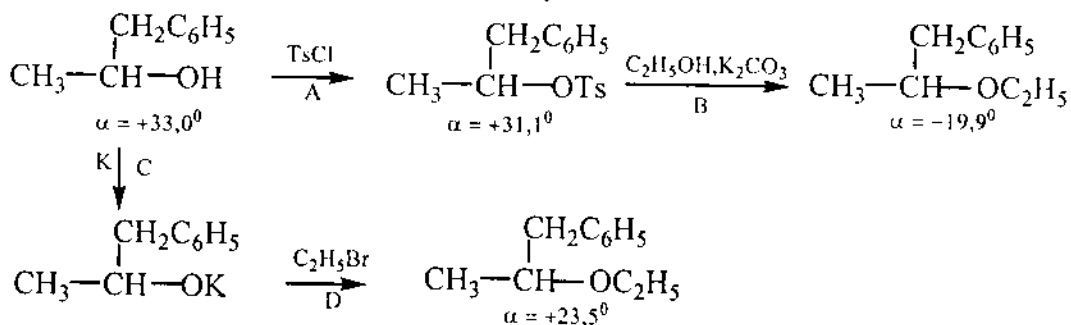
Walden đã thực hiện nhiều thực nghiệm, chẳng hạn axit (+)-malic thành (+)-closuxinic và (-)-closuxinic:



hay ngược lại chuyển (+)-closuxinic thành axit (+)- và (-)-malic:

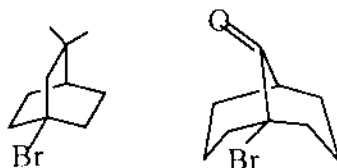


Phillip cũng thực hiện một chu trình chuyển hoá sau:

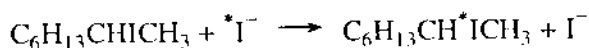


Trong chu trình trên, phản ứng A, C, D là bảo toàn cấu hình vì không có phân cắt liên kết C-O, phản ứng B là nghịch đảo cấu hình.

Sự nghịch đảo Walden cũng chứng minh bằng phản ứng S_N2 không xảy ra của nhóm đi ra ở đầu cầu như trong hệ [2.2.2] hay hệ 3.3.1]:



Phản ứng chứng minh bằng hợp chất quang hoạt với chất hoạt động phóng xạ như phản ứng:



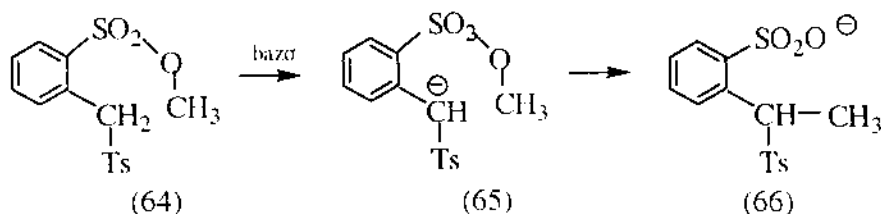
thu được hỗn hợp racemic, nếu từ (*R*) sẽ cho đồng phân (*S*) và khi hàm lượng (*S*) tăng lại cạnh tranh với I^- cho (*R*). So sánh tốc độ nghịch đảo và độ phóng xạ của $^*I^-$ đã tìm thấy kết quả với sai số thực nghiệm:

$$\text{Tốc độ nghịch đảo: } 2,88 \pm 0,03 \cdot 10^{-3}$$

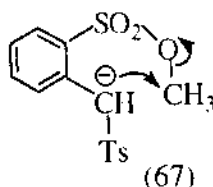
$$\text{Tốc độ trao đổi: } 3,00 \pm 0,25 \cdot 10^{-3}$$

Và nếu đo tốc độ racemic hoá thì sẽ bằng hai lần tốc độ nghịch đảo vì mỗi lần nghịch đảo cho hai phân tử racemic. Điều đó cho thấy mỗi một lần trao đổi là một lần nghịch đảo.

Eschenmoser cho thấy trạng thái chuyển phải là thẳng hàng khi nghiên cứu phản ứng của α -tosyl-*o*-toluensunfonat (64) với bazơ mạnh cho *o*-(1-tosyletyl)benzensunfonat (66) do bazơ lấy proton α cho ion (65):



và anion (65) có thể tấn công nucleophilin vào nhóm metylen như là quá trình S_N2 nội phân tử (67):



song trong trường hợp này điện tích âm ở cacbon tấn công vào nhóm metyl của phân tử khác dễ hơn là trong cùng phân tử, nghĩa là phản ứng là ngoại phân tử không phải là nội phân tử do entropi thuận lợi hơn. Kết luận trên được giải thích là sự tấn công nội phân tử không xảy ra vì không thể có trạng thái chuyển hoàn toàn thẳng hàng được.

Bảng 5.7. Một số phản ứng theo cơ chế S_N2 (R = ankyl bậc nhất hay hai)

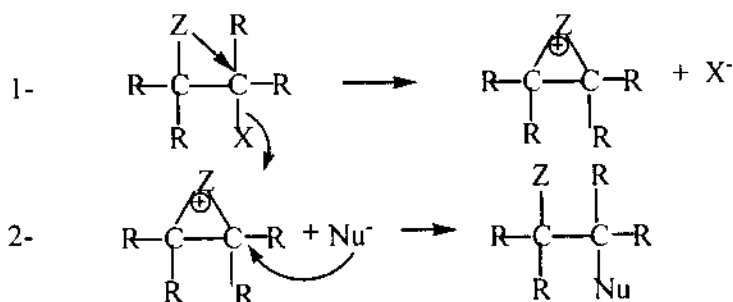
1	$RX + HO^- \rightarrow ROH$	ancol
2	$RX + RO^- \rightarrow ROR$	ete
3	$ROSO_2OR' + R''O^- \rightarrow ROR''$	ete
4	$RX + SH^- \rightarrow RSH$	thioancol
5	$RX + R'S^- \rightarrow RSR'$	thioete
6	$RX + S^{2-} \rightarrow RSSR$	
7	$RX + SO_3^{2-} \rightarrow RSO_3O^-$	ankyl sunfat
8	$RX + SCN^- \rightarrow RSCN$	ankylthioxyanua
9	$2ROH \rightarrow ROR$	ete
10	$R_2O' + R'OH \rightarrow ROR'$	ete
11	$\begin{array}{c} \quad \\ -C- C- \\ \quad \\ Cl \quad OH \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} \quad \\ -C- C- \\ \diagup \quad \diagdown \\ O \end{array}$	epoxy
12	$\begin{array}{c} \quad \\ -C- C- \\ \diagup \quad \diagdown \\ O \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} \quad \\ -C- C- \\ \quad \\ OH \quad OH \end{array}$	diol
13	$RX + R'_2NH \rightarrow RR'_2N$	triankylamin
14	$RX + R'_3N \rightarrow RR'_3N^+X^-$	
15	$RX + (CH_2)_6N_4 \rightarrow N_3(CH_2)_4NR''X^- \xrightarrow{H^+} RNH_2$	amin
16	$\begin{array}{c} \quad \\ -C- C- \\ \diagup \quad \diagdown \\ O \end{array} + RNH_2 \rightarrow \begin{array}{c} \quad \\ -C- C- \\ \quad \\ OH \quad NHR \end{array}$	β -hydroxylamin
17	$RX + R'CONH^- \rightarrow RNHCOR'$	amit
18	$RX + NO_2^- \rightarrow RNO_2 + RONO$	nitro, nitrozo
19	$RX + N_3^- \rightarrow RN_3$	azit
20	$RX + NCO^- \rightarrow RNCO$	isoxyanat
21	$RX + NCS^- \rightarrow RNCS$	isothioxyanat
22	$RX + R'^- \rightarrow RX'$	trao đổi halogen
23	$ROSO_2OR' + X^- \rightarrow RX$	ankyl halogenua
24	$RX + PCl_5 \rightarrow RCl$	ankyl clorua
25	$ROR' + 2HI \rightarrow RI + R'I$	ankyl iotua
26	$\begin{array}{c} \quad \\ -C- C- \\ \diagup \quad \diagdown \\ O \end{array} + HX \rightarrow \begin{array}{c} \quad \\ -C- C- \\ \quad \\ OH \quad X \end{array}$	β -halogenancol
27	$R-O-COR' + LiI \rightarrow RI + R'COO^-$	alkyl iotua
28	$RX + CN^- \rightarrow RCN$	nitrin

Bảng 5.7 (tiếp theo)

29	$RX + R'CH \equiv C^- \rightarrow RC \equiv CR'$	ankyl
30	$RX + LiAlH_4 \rightarrow RH$	ankan
31	$ROSO_2R' + LiAlH_4 \rightarrow RH$	ankan
32	$\begin{array}{c} \quad \\ -C-C- \\ \quad \\ O \end{array} + LiAlH_4 \rightarrow \begin{array}{c} \quad \\ -C-C- \\ \quad \\ OH \quad H \end{array}$	ancol
33	$RX + R'CuLi \rightarrow RR'$	ankan
34	$\begin{array}{c} \quad \\ -C-C- \\ \quad \\ O \end{array} + RMgX \rightarrow \begin{array}{c} \quad \\ -C-C- \\ \quad \\ OH \quad R \end{array}$	ancol
35	$X + HC^-(CO_2R')_2 \rightarrow RCH(CO_2R')_2$	ankyl hoá
36	$RX + R'CH^-COR'' \rightarrow RCR'H-COR''$	ankyl hoá
37	$RX + RCH^-COO^- \rightarrow RR'CHCOO^-$	ankyl hoá
38	$RX + \begin{array}{c} S \\ \diagup \quad \diagdown \\ H \quad S \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} R \quad S \\ \diagdown \quad \diagup \\ H \quad S \end{array}$	ankyl hoá

5.2.2.2. Hiệu ứng nhóm kề trong S_N2

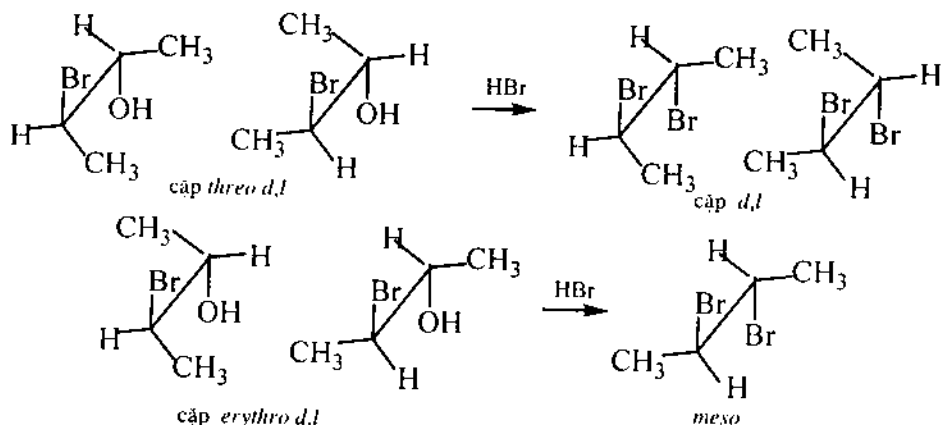
Trong một số phản ứng khi ở cacbon có nhóm kề làm tăng khả năng phản ứng và bảo toàn cấu hình của cacbon trung tâm *chiral*:



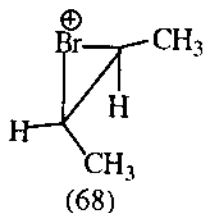
Giai đoạn đầu, nhóm kề đóng vai trò của nucleophin có tác dụng đẩy nhóm đi ra và liên kết với phân tử. Giai đoạn thứ hai là tấn công của Nu ngoài. Cơ chế này tìm thấy phản ứng là bậc nhất vì Nu không nằm trong giai đoạn xác định tốc độ. Sự tấn công của Z nhanh hơn Nu bởi vì nhóm Z dễ gặp vị trí kề để tương tác hơn, tác nhân Nu còn phải va chạm với chất ban đầu còn Z đã có vị trí thích hợp. Phản ứng của Nu với chất ban đầu tăng lớn về entropi hoạt hoá $\Delta S^\ddagger$ vì các tác nhân ở gần hơn trong trạng thái chuyển hơn, phản ứng của Z mất đi $\Delta S^\ddagger$ thấp hơn.

Thực tế không dễ xác định khi nào phản ứng tăng do hiệu ứng *anchime* của nhóm kề, thường tiến hành phản ứng với chất có và không có nhóm kề như $HOCH_2CH_2Br$ và CH_3CH_2Br , nhưng còn phải tính đến ảnh hưởng của lập thể và dung môi. Vấn đề quan trọng

của cơ chế này là chứng minh sự bảo toàn cấu hình của chất ban đầu. Điều này dựa trên phản ứng cặp *threo d,l* của 3-brom-2-butanol tác dụng với HBr cho *dl*-2,3-đibrombutan, còn cặp *erythro* cho đồng phân *meso*:

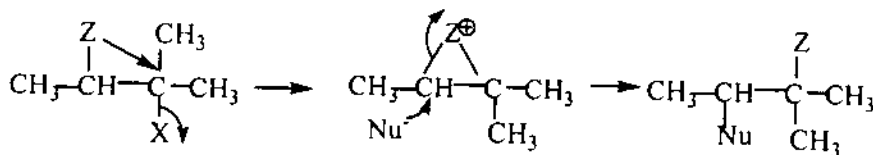


Sự tạo thành *enantiome* là do tạo được chất trung gian chung (68) khi tấn công của nhóm kẽ :

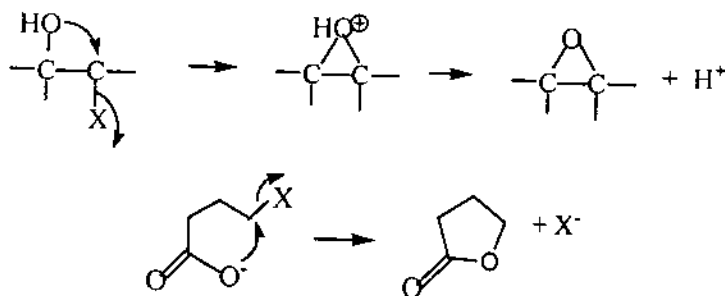


là ion bromoni đối xứng nên nucleophin tấn công ở hai cacbon như nhau.

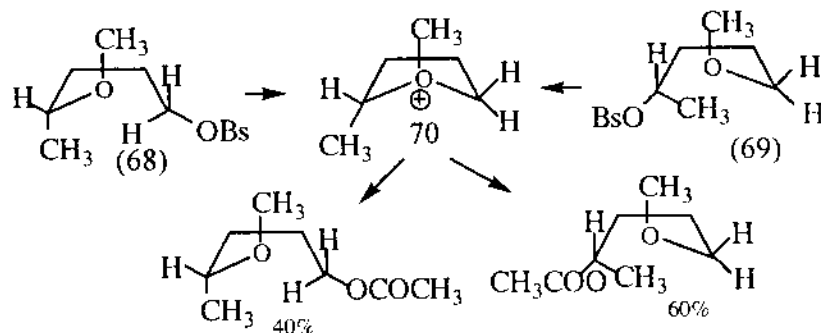
Cũng có trường hợp Nu tấn công không phải vào vị trí nhóm đi ra mà vào vị trí của nhóm kẽ ban đầu như trường hợp sau:



Có nhiều trường hợp chất trung gian bền hay tìm khả năng để tự trở nên bền như trường hợp tạo được các sản phẩm vòng và phản ứng như là S_N2 bình thường như trường hợp hình thành epoxit hay lacton:

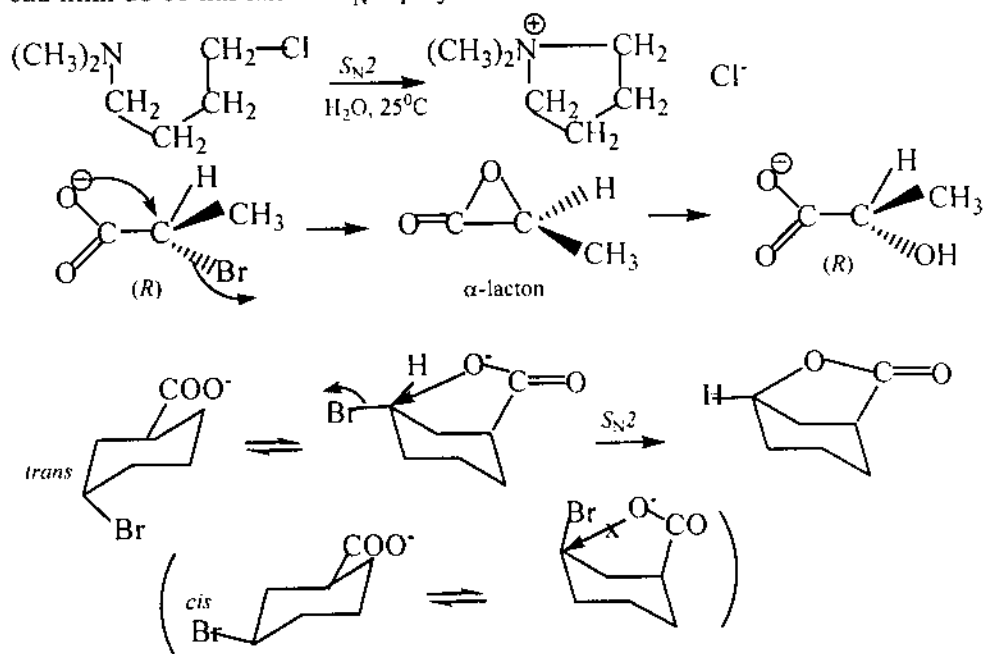


Một chứng minh rõ cho khả năng tham gia của nhóm kế là axeton phân 4-metoxi-1-pentylbrosylat (68) và 5-metyl-2-pentylbrosylat (69) cho hỗn hợp sản phẩm với sự tham gia của nhóm kế có chất trung gian (70) chung cho cả hai sản phẩm:



Phản ứng của S_N2 cũng chịu tác dụng của hiệu ứng *anchime*. Hiệu ứng của nhóm chức khác có trong chất ban đầu có thể là tác nhân nucleophin thế nội phân tử gây ra sự chuyển hoá vòng bền hoặc tạo vòng trung gian không bền chuyển hoá tiếp thành sản phẩm.

Trường hợp tác dụng của hiệu ứng *anchime* trong các phản ứng sau thu được sản phẩm bảo toàn cấu hình do có hai lần thế S_N2 quay cấu hình:

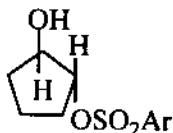


Cơ chế nhóm kế dựa trên cơ sở tạo hợp chất vòng khi kích thước vòng phù hợp đúng cho nhóm kế tham gia tấn công, chẳng hạn $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OBs}$ nhóm kế tham gia quan trọng khi $n = 4$ hay 5 (tương ứng với vòng 5 hay 6 cạnh trung gian) nhưng không có khi $n = 2, 3$ hay 6 . Nói chung, tốc độ nhanh nhất khi vòng có 3, 5 hay 6 cạnh. Vòng bốn cạnh có nhóm kế tham gia khi có gốc ankyl ở vị trí α hay β đối với nhóm kế.

Các nhóm kế quan trọng là COO^- , (nhưng không phải COOH), COOR , COAr , OCOR , OR , OH , O^- , NH_2 , NHR , NR_3 , NHCOR , SH , SR , S^- , I , Cl , Br . Nhóm kế là halogen giảm

hiệu dụng theo $I > Br > Cl$; Cl là nhóm kễ yếu, chỉ hoạt động khi không có sự can thiệp của dung môi hay khi có nhu cầu electron từ nó, như 5-clo-2-hexyl tosylat dung môi phân trong axit axetic thì Cl tham gia nhóm kễ rất nhỏ nhưng trong axit trifloaxetic thì trở thành vai trò chính, còn F chưa có chứng minh có sự tham gia nhóm kễ.

Sự tham gia của nhóm kễ cũng chịu ảnh hưởng của nhóm đi ra, chẳng hạn $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$ là nhóm nosylat là nhóm đi ra tốt hơn tosylat thì nhóm kễ ít tham gia hơn, chẳng hạn nhóm OH trong *trans*-hydroxycyclopentyl arensunfonat:



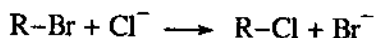
Nhóm kễ OH chỉ tham gia khi nhóm đi ra là tosylat mà không phải nosylat vì nhóm nosylat đi ra quá nhanh để nhóm kễ có thể tham gia.

5.2.2.3. Những nhân tố ảnh hưởng của phản ứng S_N2

1- Cấu trúc chất ban đầu

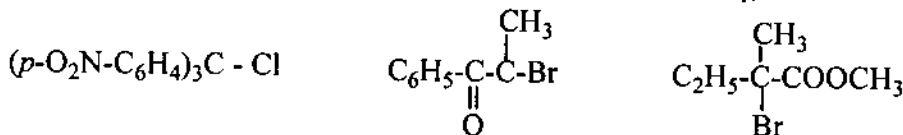
- Độ phân nhánh ở cacbon α và β :

Khi tăng thể tích nhóm thế ở trung tâm phản ứng, tương tác đẩy lập thể ở trạng thái chuyển tăng, lớn hơn chất ban đầu, do đó tốc độ phản ứng giảm:



R =	CH ₃	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₃
lgk =	0,30	1,87	3,61	4,96	7,07

Khó khăn lập thể tăng từ dẫn xuất bậc 1 đến bậc 3, do đó dẫn xuất bậc 3 không tham gia phản ứng S_N2 , trừ một vài trường hợp dẫn xuất bậc 3 không có khả năng tạo cacbocation và dùng Nu mạnh thì dẫn xuất bậc ba này cũng có thể xảy ra theo S_N2 :



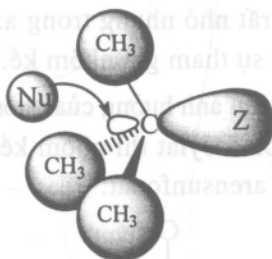
Lý do giảm tốc độ là do tính lập thể, trạng thái chuyển bị choán nhiều không gian khi nhóm thế thể tích lớn hơn sẽ không cho tác nhân tiếp cận tới trung tâm cacbon.

Bảng 5.8. Tốc độ tương đối của S_N2 của hợp chất ankyl

R	Tốc độ tương đối	R	Tốc độ tương đối
Metyl	30	Isobutyl	0,03
Etyl	1	Neopentyl	10^{-5}
Propyl	0,4	Allyl	40
Butyl	0,4	Benzyl	120
Isopropyl	0,025		

Các nhóm thế ở cacbon α và β đều làm giảm tốc độ S_N2 .

Khi tăng thể tích nhóm thế ở C_α , khả năng phản ứng S_N2 giảm, chẳng hạn hệ neopentyl có khả năng phản ứng rất thấp.



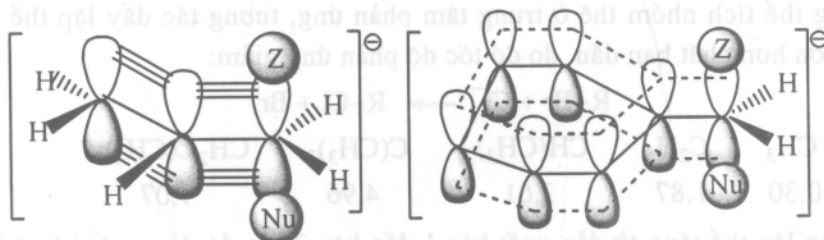
Hình 5.5. Ảnh hưởng không gian của S_N2

Những nhân tố electron của nhóm thế làm ổn định trạng thái chuyển đều làm tăng tốc độ phản ứng.

- Độ không no ở cacbon α và β :

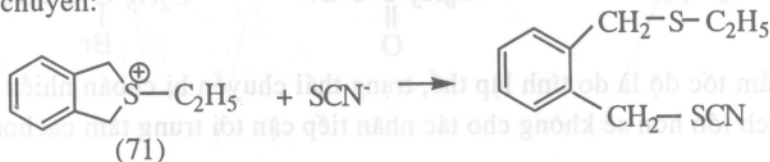
Phản ứng S_N2 ở cacbon α không no cũng xảy ra rất chậm hay không có phản ứng.

Các hợp chất allyl, benzyl thế theo S_N2 rất dễ do tạo trạng thái chuyển bền bằng tương tác giữa orbital π và giả p trong trạng thái chuyển.



Hình 5.6. Trạng thái chuyển S_N2 của allyl và benzyl

Chẳng hạn, trong hệ benzyl, hợp chất (71) phản ứng chậm hơn hợp chất $(C_6H_5CH_2)_2S^+C_2H_5$ đến 8000 lần do hợp chất (71) không có tính hình học cho sự liên hợp trong trạng thái chuyển:



Liên kết ba ở vị trí β (hệ propargyl) cho cùng hiệu ứng như liên kết đôi. Các nhóm anky, halogen, xyan và số nhóm khác ở vị trí 3 đều làm tăng tốc độ S_N2 nhưng nhóm anky và halogen ở vị trí 1 làm giảm tốc độ do khó khăn lập thể.

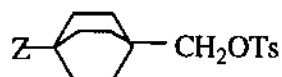
- Độ thế α :

Các nhóm thế ở cacbon α loại ZCH_2X , tốc độ S_N2 tăng lớn đối với một số nucleophin, như ion halogenua hay giống halogenua, nhưng giảm hay không phản ứng với nucleophin khác. Chẳng hạn, α -cloaxetophenon $C_6H_5COCH_2Cl$ phản ứng với KI ở $75^\circ C$ nhanh hơn 1-clobutan đến 32.000 lần nhưng α -bromaxetophenon phản ứng với trietylamin chỉ bằng

0,14 lần của iotmetan. Lý do ở đây chưa thật rõ nhưng các nucleophin này hình thành trạng thái chuyển nén (tight) hơn, là có một liên kết hình thành và phân cắt trước đã xúc tiến phản ứng.

Phản ứng S_N2 không tìm thấy sự tương quan với phương trình Hammett vì trong cơ chế này, vai trò của liên kết phân cắt và tạo thành đều quan trọng trong trạng thái chuyển ở giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng. Các nhóm thế có hiệu ứng ở cả hai quá trình nhưng thường ngược nhau. Các clorua và bromua benzyl không thể đều theo S_N2 .

Khi nghiên cứu hệ bixyclo[2.2.2]octylmetyl tosylat thế ở vị trí 4, Holtz và Stock tìm thấy:



ở đây chỉ có hiệu ứng cảm ứng, không có cộng hưởng và lập thể, các nhóm thế hút electron làm tăng tốc độ S_N2 do đã làm ổn định trạng thái chuyển bằng giảm một ít mật độ electron.

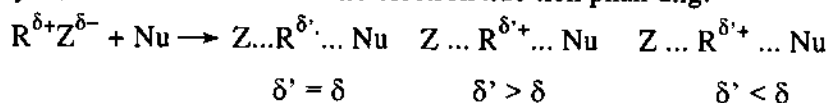
- Các hợp chất vòng:

Các hợp chất vòng như xyclopropyl phản ứng theo S_N2 theo cơ chế mở vòng còn các dẫn xuất đầu cầu không cho phản ứng S_N2 .

- Hiệu ứng nhóm thế:

Hiệu ứng electron của nhóm thế phụ thuộc vào diện tích ở trạng thái chuyển. Trường hợp trạng thái chuyển có cấu trúc đối xứng, liên kết tạo thành và phân cắt như nhau (tổng bậc liên kết bằng đơn vị) thì hiệu ứng electron của nhóm thế thực tế không ảnh hưởng tới tốc độ. Phản ứng này gọi là phản ứng đồng bộ nghiêm ngặt, còn đại đa số không chặt chẽ như vậy.

Nếu xét sự phân cắt xảy ra trước sự tạo thành liên kết mới, tổng bậc liên kết nhỏ hơn đơn vị, mật độ electron ở trung tâm trong trạng thái chuyển thấp hơn trong chất ban đầu, gọi là trạng thái chuyển "xởi" (hay nói, loose). Điện tích dương tăng lên từ chất ban đầu đến trạng thái chuyển, do đó các nhóm thế cho electron xúc tiến phản ứng:



Nếu sự tạo thành liên kết xảy ra trước sự phân cắt, mật độ electron ở trung tâm trong trạng thái chuyển lớn hơn trong chất ban đầu, trạng thái này có tính chất giống anion, gọi là trạng thái "nén" (hay ép, tight), do đó các nhóm thế hút electron làm tăng tốc độ phản ứng.

Thực nghiệm cho thấy rằng, đa số phản ứng S_N2 thường được xúc tiến bằng nhóm thế hút electron, như vậy là sự tạo thành liên kết mới xảy ra trước sự phân cắt liên kết cũ.

Trong phản ứng S_N2 , không dùng được quy tắc BFP và tiên đề Hammond mà dùng mô hình phức tạp hơn. Thường dùng tính "xởi" hay "nén" của trạng thái chuyển. Hai trạng thái này liên quan tới hiệu ứng electron của nhóm thế và giá trị ρ .

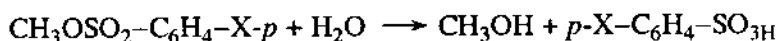
- Sự thế D:

Hiệu ứng đồng vị bậc hai ở cacbon α và β ảnh hưởng đến tốc độ quá trình. Đo được

hiệu ứng đồng vị α bậc hai dùng để phân biệt cơ chế S_N1 và S_N2 , trong đó giá trị α của S_N2 là từ 0,95 đến 1,06 cho thể α D còn S_N1 thì cao hơn.

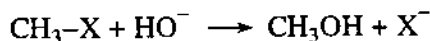
2- Ảnh hưởng của nhóm đi ra

Tương tự như S_N1 , khi tăng thể tích nhóm đi ra, trạng thái chuyển bị mất ổn định hơn là chất ban đầu, do đó tốc độ phản ứng giảm. Khác với S_N1 , phản ứng S_N2 đòi hỏi nucleophin mạnh hơn nên thường tiến hành dưới điều kiện bazơ hay trung tính. Trong trường hợp cần xúc tác thì cũng có phản ứng gọi là S_N2cA . Vai trò quan trọng là những yếu tố làm ổn định anion hình thành Z^- . Các nhóm đi ra chứa nhóm thế hút electron làm tăng phản ứng S_N2 vì ổn định anion hay điện tích âm tạo thành trong trạng thái chuyển.



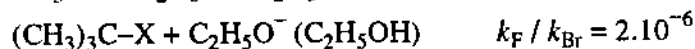
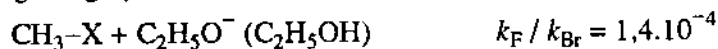
$$K_{10}, 50^\circ C = \quad 5,9 \quad 1,7 \quad 1 \quad 0,69 \quad 0,5 \quad \rho = 0,9$$

Các dẫn xuất halogen phản ứng khác nhau phụ thuộc vào năng lượng phân ly các liên kết C-X: $F \ll Cl < Br < I$:



$$k.10^3, l/mol.s = \quad 59,5 \quad 4700 \quad 1,4$$

Trong phản ứng S_N2 , liên kết C-X trong trạng thái chuyển bị kéo dẫn nhỏ hơn so với S_N1 nên hiệu ứng đồng vị nhỏ hơn:



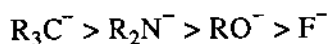
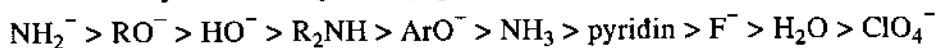
có nghĩa là sự thay đổi nhóm đi ra trong phản ứng S_N2 có độ nhạy rất nhỏ, nhỏ hơn S_N1 .

3- Ảnh hưởng của tác nhân nucleophin

Trong phản ứng S_N2 trong dung dịch có bốn quy tắc về ảnh hưởng của nucleophin tới tốc độ phản ứng:

a- Nucleophin có điện tích âm có tính nucleophin cao hơn axit liên hợp của nó như HO^- mạnh hơn H_2O ...

b- So sánh nucleophin có nguyên tố tấn công trong một chu kỳ của hệ thống tuần hoàn, tính nucleophin tương đương với tính bazơ tuy rằng tính bazơ là không chế nhiệt động học, còn tính nucleophin là không chế động học. Tính nucleophin thay đổi trong dãy:



c- Trong nhóm nguyên tố, tính nucleophin tăng từ trên xuống, tính bazơ giảm. Tính nucleophin của $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$ (tuy nhiên phụ thuộc dung môi). Bất kỳ một nucleophin sunfua nào cũng mạnh hơn oxy tương tự.

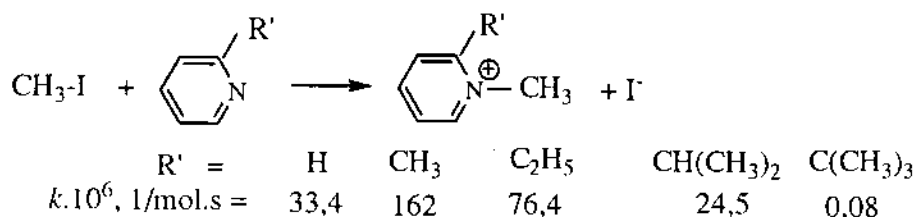
Lý do để phân biệt tính bazơ và tính nucleophilin là điện tích âm solvat mạnh bởi các dung môi phân cực proton vì điện tích âm ở Cl^- tập trung hơn so với I^- , hình thành nên một lớp vỏ dung môi chặt hơn tạo nên một hàng rào giữa nó và chất ban đầu, mà điều quan trọng đối với dung môi phân cực proton là tạo được liên kết hydro với các ion nhỏ. Từ đó cho thấy nhiều nucleophilin chứa điện tích âm nhỏ phản ứng trong dung môi aprotôn nhanh hơn trong dung môi proton.

Trong pha khí, không có dung môi, tính nucleophilin thay đổi: $\text{HO}^- > \text{F}^- > \text{CH}_3\text{O}^-$, CH_2S^- , $\text{Cl}^- > \text{CN}^- > \text{Br}^-$.

Đối với các nucleophilin không mang điện tích, tính nucleophilin giảm từ trên xuống trong nhóm. Các nucleophilin này không solvat hoá lớn và không thay đổi tính nucleophilin lớn. Để giải thích trường hợp này, ta dùng quy tắc axit - bazơ cứng và mềm. Như proton là axit cứng, nhưng chất ban đầu ankyl là mềm, nên ankyl thích hợp cho nucleophilin mềm hơn là proton. Những nucleophilin lớn và phân cực hoá lớn (mềm) có hoạt tính tốt với cacbon ankyl hơn là proton.

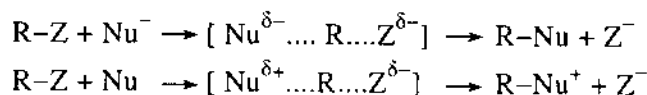
d- Các nucleophilin tự do luôn có tốc độ lớn hơn, như tốc độ tấn công của $(\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC})_3\text{CC}_4\text{H}_9^-\text{Na}^+$ trong benzen tăng khi thêm chất mới như 1,2-dimetoxyetan, để solvat đặc biệt ion Na^+ để cho anion tự do nên tốc độ phản ứng tăng.

Về mặt lập thể, thể tích của Nu tăng làm mất ổn định trạng thái chuyển, do đó giảm khả năng phản ứng:

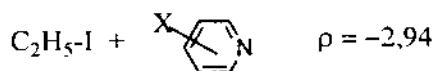
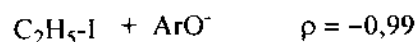


Khi đưa nhóm thế vào vị trí α của pyridin, làm tăng mật độ electron ở trung tâm phản ứng của Nu, đồng thời tăng khó khăn lập thể cho sự tương tác Nu với trung tâm phản ứng chất ban đầu nên làm giảm phản ứng, nhưng yếu tố sau thực tế có giá trị lớn hơn. Khi tăng thể tích của gốc trong dẫn xuất ban đầu lại tăng khó khăn lập thể của phản ứng, nên phản ứng giảm khi tăng khó khăn lập thể từ $(\text{CH}_3)_2\text{CHI} > \text{CH}_3\text{CH}_2\text{I} > \text{CH}_3\text{I}$. Nếu đưa hai nhóm thế vào vị trí α thì Nu không còn có khả năng tham gia phản ứng.

Về mặt electron, khi chuyển từ chất ban đầu sang trạng thái chuyển, nếu là Nu^- thì điện tích âm của Nu trong phức giảm, nếu Nu là phân tử trung hoà thì Nu trong phức xuất hiện điện tích dương:



Đưa nhóm thế hút electron vào Nu làm ổn định hơn trạng thái chuyển, do đó tốc độ giảm, đưa nhóm thế cho electron thì ngược lại. Như vậy, phản ứng $\text{S}_{\text{N}}2$ cần phải đặc trưng bằng giá trị ρ âm:

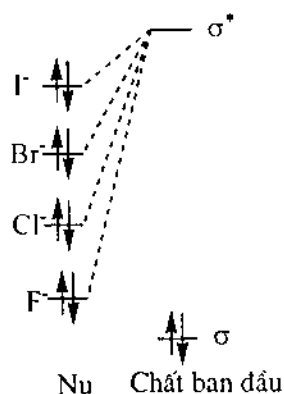


Các Nu có nhóm thế hút electron có tính bazơ giảm, đồng thời cũng làm giảm khả năng phản ứng, chẳng hạn:

Nu =	NO_3^-	CH_3COO^-	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$
k_{td} =	1	20	400	1000

Khi đưa nhóm thế cho electron, tính bazơ của Nu tăng làm tăng khả năng phản ứng, song mối tương quan này không có tính chất chung cho mọi Nu và chỉ so sánh được khi các Nu cùng có điện tích âm ở cùng một nguyên tố. Khi đưa nhóm thế cho electron vào Nu, một mặt làm tăng điện tích âm ở Nu làm tăng tương tác Coulomb, mặt khác cũng làm tăng tương tác obitan vì $(E_{\text{Nu}} - E_{\text{C}^*})$ giảm, năng lượng tương tác chung của Nu với trung tâm phản ứng tăng làm tăng tốc độ phản ứng.

Khi so sánh khả năng phản ứng của các halogen, khả năng phản ứng thay đổi theo thứ tự: $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$, nghĩa là không tương quan với tính bazơ mà có thể giải thích bằng tính nucleophin. Trong trường hợp này, tương tác Coulomb giảm từ F đến I vì thể tích tăng từ F đến I. Mặt khác, theo MO, tương tác obitan tăng vì năng lượng obitan không liên kết tăng từ F đến I, nên tương tác obitan nucleophin với obitan phản liên kết của trung tâm phản ứng lại tăng từ F đến I:



Trong phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$, tốc độ không phụ thuộc vào nồng độ và bản chất của Nu nhưng ở nồng độ rất cao của Nu, phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$ có thể chuyển qua $\text{S}_{\text{N}}2$ và ở đây phản ứng lại phụ thuộc vào nồng độ và bản chất của Nu, nghĩa là phụ thuộc vào tính nucleophin của Nu.

Trong phản ứng $\text{S}_{\text{N}}2$, tác nhân Nu tấn công vào trung tâm phản ứng bằng khả năng đưa cặp electron tham gia vào liên kết với cacbon hay nguyên tử khác có ảnh hưởng tới tốc độ phản ứng (khác với tính bazơ là ảnh hưởng tới cân bằng). Khả năng đó gọi là tính nucleophin.

Tính nucleophin thường thay đổi từ phản ứng này tới phản ứng khác nên không có thang tuyệt đối. Có nhiều nhân tố ảnh hưởng tới tính nucleophin nhưng chủ yếu gồm các nhân tố sau:

a- Năng lượng solvat của Nu cao làm giảm năng lượng trạng thái cơ bản so với trạng thái chuyển có điện tích giải toả hơn.

b- Lực liên kết của Nu với orbital $2p$ của C bằng liên kết bền hơn thì trạng thái chuyển bền hơn (có năng lượng thấp) nên tăng tốc độ phản ứng thế.

c- Thể tích Nu lớn làm giảm tốc độ vì trạng thái chuyển là hình tháp tam giác kép.

d- Nguyên tử tấn công vào trung tâm phản ứng của Nu có độ âm điện lớn giữ chặt electron hơn nên cần phải có năng lượng lớn hơn để đạt trạng thái chuyển.

e- Độ phân cực hoá lớn làm dễ dàng biến dạng đám mây electron ngoài nên tương tác ổn định trong trạng thái chuyển hơn.

Bảng thực nghiệm, tính nucleophin được xác định theo phương trình của Swain và Scott:

$$\lg(k / k_0) = n.s$$

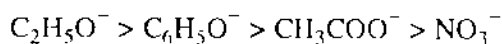
với n - hằng số nucleophin; s - độ nhạy chỉ phụ thuộc chất ban đầu và điều kiện phản ứng, đặc trưng cho độ nhạy của quá trình khi thay đổi nucleophin, k - hằng số tốc độ Nu nghiên cứu với CH_3I , k_0 - hằng số tốc độ của CH_3I (với Nu là H_2O), hiện nay dùng CH_3O^- trong CH_3OH ở 25°C .

Bảng 5.9. Giá trị n của một số nucleophin

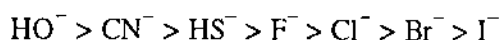
Nucleophin	n	Nucleophin	n	Nucleophin	n
H_2O	1	SCN^-	4,4	F^-	2,0
NO_3^-	1,03	N_3^-	4,0	N_3^-	4,0
Cl^-	2,7	HO^-	4,2	CN^-	5,1
Br^-	3,5	CH_3COO^-	2,7	SH^-	5,1
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$	3,5	I^-	5,0	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	4,5

Từ phương trình trên, xác định $n = \lg(k / k_0)$ nhưng hằng số n dùng hạn chế vì thay đổi phụ thuộc vào các quá trình khác nhau và các dung môi khác nhau. Sự liên quan giữa tính nucleophin và tính bazơ phụ thuộc dung môi.

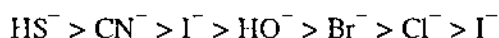
Tính nucleophin thay đổi song song với tính bazơ:



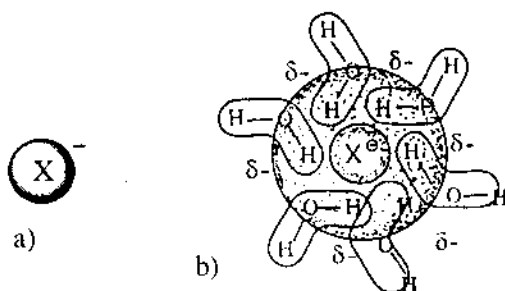
Tính song song này chỉ có đối với những Nu có trung tâm phản ứng ở trên cùng một nguyên tử, chẳng hạn cùng là O, còn nếu cấu trúc của các Nu khác nhau nhiều, tính bazơ không phải là nhân tố độc nhất xác định tốc độ phản ứng và tính nucleophin thay đổi rất mạnh trong các dung môi khác nhau. Chẳng hạn trong dung môi proton, tính bazơ thay đổi theo thứ tự:



còn tính nucleophin thay đổi theo thứ tự sau:



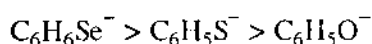
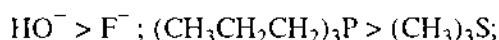
Trong dung môi aprotôn, tính bazơ và tính nucleophin trùng nhau, còn trong dung môi proton thì hầu như ngược nhau. Điều này có liên quan tới khả năng desolvat hoá của Nu khi tiếp cận tới trung tâm phản ứng (nghĩa là sự thay đổi solvat hoá của tác nhân) và phụ thuộc vào độ phân cực hoá của tác nhân. Trong dung môi proton, anion thường được ổn định bằng liên kết hydro, song sự ổn định này quan trọng đối với các anion kích thước nhỏ do điện tích âm của anion nhỏ được phân bố trên thể tích nhỏ, nên cần dung môi solvat để điện tích âm được phân bố trên thể tích lớn hơn làm giảm năng lượng ion, còn các anion lớn có điện tích âm phân bố trên thể tích lớn nên không cần ổn định bằng dung môi.



Hình 5.8. Sự phân bố điện tích âm trên anion thể tích nhỏ (a) và ở màng solvat của anion thể tích lớn (b)

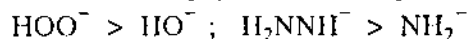
Các anion thể tích nhỏ được solvat bằng dung môi tạo nên tiểu phân có điện tích âm phân bố trên một thể tích lớn của màng solvat. Khi tham gia phản ứng nucleophin, anion này cần một năng lượng để giải phóng các phân tử dung môi lớn hơn các anion kích thước lớn. Như vậy, trong dung môi proton, tính nucleophin của các anion kích thước nhỏ giảm hơn là anion thể tích lớn.

Tính nucleophin thường giảm theo đường chéo trong hệ thống tuần hoàn, tức là theo độ âm điện:



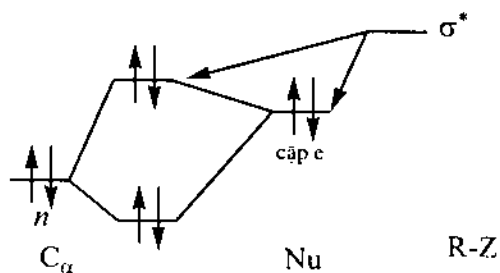
cũng có ngoại lệ: $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{P} > (\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{As} > (\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$

Tính nucleophin thay đổi bất thường khi trong tác nhân nucleophin có nguyên tử chứa cặp electron tự do ở vị trí α đối với nguyên tử tấn công của Nu. Chẳng hạn, tính nucleophin của:



Sự tăng tính nucleophin này gọi là hiệu ứng α.

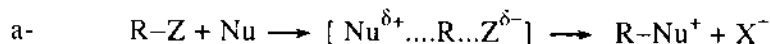
Có thể giải thích hiện tượng này bằng cặp electron *n* trong Nu làm mất ổn định Nu ở trạng thái cơ bản do lực đẩy của *n*, nhưng khi tiếp cận tới trung tâm phản ứng thì sự mất ổn định này bị giảm, hoặc do sự chuyển electron từ dị tố tới trung tâm làm ổn định trạng thái chuyển.



Theo thuyết MO, khi ở vị trí α của tác nhân Nu có cặp electron n , như HOO^- , ROO^- , H_2NNH^- , khả năng phản ứng cao hơn giá trị tính từ tính bazơ và độ phân cực hóa. Thuyết MO kích thích cho rằng, sự tương tác của obitan không liên kết của trung tâm phản ứng của Nu với cặp electron tự do n của nguyên tử α bên cạnh làm thay đổi năng lượng obitan. Sự tương tác này tạo nên hai obitan bị chiếm có năng lượng khác nhau. Tương tác obitan bây giờ không phải giữa obitan σ^* với obitan không liên kết của Nu mà với obitan MO mới, trong đó sự khác nhau giữa obitan σ^* với obitan bị chiếm năng lượng cao nhỏ hơn, do đó tăng tương tác obitan làm tốc độ tăng.

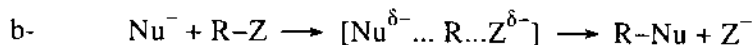
4- Ảnh hưởng của dung môi trong S_N2

Ảnh hưởng của dung môi tới khả năng phản ứng thể hiện ở hằng số điện môi, trong đó các dung môi phân cực solvat hoá tốt những trạng thái chuyển có điện tích định chỗ khi so sánh giữa chất ban đầu và trạng thái chuyển. Có thể phân chia phản ứng S_N2 theo các loại sau:

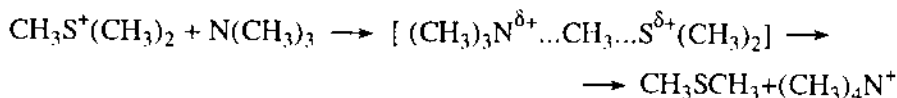
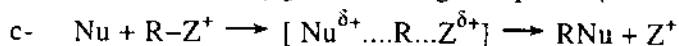


Dung môi:	C_6H_6	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$
ϵ :	2,2	5,6	35	49
$k \cdot 10^5, 1/\text{mol.s}$:	40,8	91	1380	12000

Trạng thái chuyển phân cực hơn, tốc độ tăng khi tăng tính phân cực của dung môi, nghĩa là tính phân cực của hệ tăng nên làm tăng khả năng solvat hoá của dung môi. Dung môi phân cực thuận lợi cho trạng thái chuyển hơn.

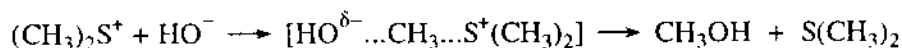
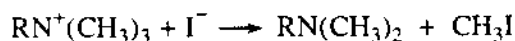
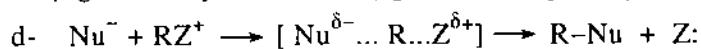


Trạng thái chuyển giải toả điện tích âm hơn, hệ có sự giảm tính phân cực làm yếu khả năng solvat hoá, nên tốc độ giảm khi tăng tính phân cực của dung môi:



Dung môi :	CH_3NO_2	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	CH_3OH	H_2O
k_{td} :	119	10	6	1

Trạng thái chuyển có sự giải toả điện tích dương hơn, dung môi solvat chất ban đầu tốt hơn trạng thái chuyển nên tốc độ giảm khi tăng tính phân cực của dung môi.

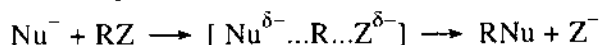


% hàm lượng $\text{H}_2\text{O} / \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$: 0 20 40 100

k_{td} : 20000 480 40 1

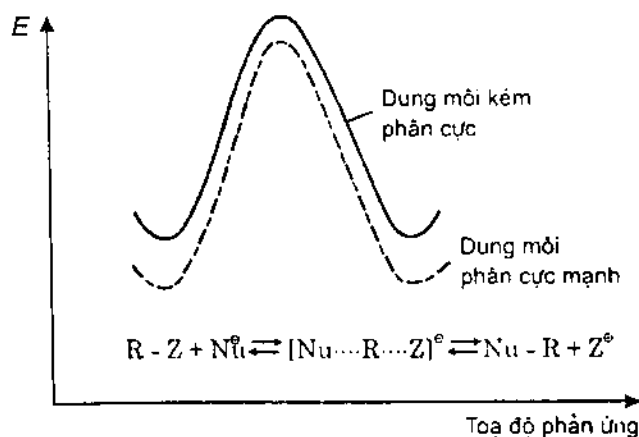
trung hoà điện tích khác dấu nên giảm tốc độ khi tăng tính phân cực của dung môi.

Khi xét ảnh hưởng của dung môi, thường so sánh khả năng solvat hoá của dung môi với chất ban đầu và trạng thái chuyển, chẳng hạn trong phản ứng:



Trong chất đầu, điện tích âm định chỗ ở Nu^- nên được ổn định lớn bằng dung môi hơn là trạng thái chuyển có điện tích âm phân bố trên hai nguyên tử được dung môi solvat ít hơn. Khi tăng độ phân cực của dung môi, khả năng solvat hoá chất ban đầu tăng lớn hơn là trạng thái chuyển, nghĩa là tăng thêm sự khác nhau về năng lượng hoạt hoá. Trong phản ứng trên, tăng độ phân cực của dung môi là tăng năng lượng hoạt hoá và giảm tốc độ phản ứng.

Ảnh hưởng của dung môi rất phức tạp, song cần chú ý rằng, vai trò quan trọng của dung môi là solvat hoá điển hình (hay đặc biệt) và solvat khuếch tán mà solvat đặc biệt dùng để so sánh các phản ứng lưỡng phân tử giữa dung môi aprotôn lưỡng phân cực và dung môi proton. Sự solvat hoá điển hình quan trọng là sự tạo thành liên kết hydro của dung môi với tiểu phân phản ứng.



Hình 5.9. Ảnh hưởng của dung môi trong phản ứng $\text{S}_{\text{N}}2$

Trong các dung môi aprotôn thường không có solvat hoá điển hình bằng liên kết hydro với tiểu phân nên thường làm tăng tốc độ phản ứng hơn là dung môi proton. Chẳng hạn, tốc độ tương đối của phản ứng của $\text{CH}_3\text{I} + \text{Cl}^-$ trong các dung môi khác nhau:

	CH_3OH	HCONH_2	HCONHCH_3	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
$k_{\text{rel}} =$	1	12,5	45,3	1200000	4400000

Sự thay đổi tốc độ đi từ dung môi proton tới dung môi aprotôn cũng liên quan tới kích thước của anion tấn công. Ion nhỏ solvat tốt hơn trong dung môi proton vì liên kết hydro có tầm quan trọng trong đó, ion lớn solvat tốt hơn trong dung môi aprotôn (dung môi proton có cấu trúc phát triển cao hơn do liên kết hydro, dung môi aprotôn có cấu trúc lỏng lẻo hơn nên dễ cho ion lớn). Tốc độ tấn công của anion nhỏ tăng lớn hơn do thay đổi từ proton tới aprotôn.

Đối với nhiều phản ứng, tốc độ S_N1 đi lên, S_N2 đi xuống trong dung môi tăng tính phân cực, điều đó có thể là cùng một phản ứng nhưng trong dung môi này là S_N1 , trong dung môi khác là S_N2 .

Bảng 5.10. Tốc độ ion hoá tương đối của *p*-metoxyneophyltoluensunfonat trong các dung môi khác nhau

Dung môi	Tốc độ tương đối	Dung môi	Tốc độ tương đối
HCOOH	153	$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	0,020
H_2O	39	Pyridin	0,013
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ 80%	1,85	Axeton	0,0051
CH_3COOH	1,00	$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$	$6,7 \cdot 10^{-4}$
CH_3OH	0,947	Tetrahydrofuran	$5,0 \cdot 10^{-4}$
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	0,370	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	$3,0 \cdot 10^{-5}$
$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	0,108	CHCl_3	rất nhỏ
Axit octanoic	0,043	Benzen	
CH_3CN	0,036	Ankan	
$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	0,029		

Sự tăng tốc độ khi dùng các dung môi amit là do không có solvat điển hình bằng liên kết hydro với anion clo so với dung môi metanol. Do đó, có thể nói, sự giảm solvat điển hình của nucleophin là nguyên nhân chính để xúc tiến phản ứng lưỡng phân tử giữa anion-phân tử trong dung môi lưỡng cực. Loại phản ứng phân tử - phân tử cũng được xúc tiến bằng dung môi lưỡng cực aprotôn do solvat khuếch tán trạng thái chuyển bằng dung môi.

Những nucleophin có tính bazơ nhỏ có khả năng phản ứng nhỏ trong dung môi proton là do solvat điển hình mạnh, nhưng khi chuyển qua dung môi aprotôn lưỡng cực không có solvat điển hình nên tăng khả năng phản ứng, đặc biệt là nucleophin nhỏ. Do đó, tính nucleophin khác nhau trong các dung môi khác nhau. Chẳng hạn, tính nucleophin của các halogen trong các dung môi proton là $\text{F}^- < \text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$, còn trong dung môi aprotôn thì ngược lại.

Sự thay đổi khả năng phản ứng của Nu cũng có thể vì Nu có thể tồn tại ở dạng ion hay cặp ion. Sự liên kết của Nu trong cặp ion làm giảm khả năng phản ứng. Cũng như từ phương trình của Edward độ phân cực hoá và solvat hoá của Nu thay đổi theo hướng ngược nhau: thể tích anion càng lớn, tính phân cực hoá càng lớn, tính solvat càng nhỏ.

Sự khác nhau của Nu là khả năng solvat hoá của Nu, đóng góp lớn vào năng lượng hoạt hoá chung của phản ứng nucleophin.

Các dung môi đầu thuận lợi cho S_N1 nhưng có dung môi có khả năng ion hoá cao hơn vì có tính nucleophin rất nhỏ tốt cho S_N1 như 1,1,1-trifloetanol CF_3CH_2OH , 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol $(CF_3)_2CHOH$.

Tính phân cực dung môi ảnh hưởng đến tốc độ S_N1 và S_N2 . Lực ion của dung môi có hiệu ứng nhỏ. Nói chung, khi thêm muối ngoài vào làm cho tốc độ S_N1 và S_N2 tăng cùng một cách trong dung môi phân cực tuy không có định lượng, các muối khác nhau có hiệu ứng khác nhau. Trừ ngoại lệ, tốc độ S_N1 thường tăng khi thêm muối (hiệu ứng muối), thêm ion của nhóm đi ra làm giảm tốc độ (hiệu ứng ion chung). Khi thêm muối, tốc độ S_N1 xúc tiến lớn khi có ion do có khả năng đẩy nhóm đi ra như ion Ag^+ , Hg^+ , Hg_2^{2+} và H^+ đẩy F (do liên kết hydro). Các halogenua bậc nhất theo S_N1 khi có ion kim loại do đó tìm thấy halogenua ankyl phản ứng với $AgNO_2$ hay $AgNO_3$ theo S_N1 hay S_N2 phụ thuộc điều kiện phản ứng.

5- Xúc tác chuyển pha và siêu âm

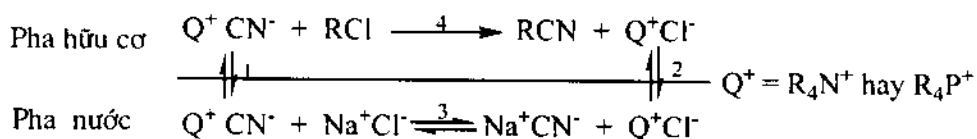
Trong phản ứng thế nucleophin, chất ban đầu thường không tan trong nước và dung môi phân cực khác, còn nucleophin là anion nên thường tan trong nước nhưng không tan trong chất ban đầu hay dung môi hữu cơ khác, do đó nồng độ ở trong cùng một pha thấp không đủ cho tốc độ của phản ứng. Để giải quyết khó khăn đó, thường dùng dung môi hoà tan được cả hai tiểu phân như dùng dung môi aprotôn phân cực hoặc dùng xúc tác chuyển pha.

Theo phương pháp này, xúc tác chuyển nucleophin từ pha nước đi vào pha hữu cơ. Chẳng hạn, khi đun nóng và khuấy đơn giản hỗn hợp hai pha của 1-clooctan với dung dịch NaCN trong vài ngày không thu được 1-xyanooctan, nhưng nếu thêm một lượng nhỏ muối amoni bậc bốn thì sản phẩm hình thành sau 2 giờ. Có hai loại xúc tác chuyển pha, mặc dầu hoạt độ của hai loại khác nhau nhưng độ hiệu dụng như nhau. Cả hai đều chuyển anion vào pha hữu cơ và cho phép một phần tương đối tự do phản ứng với chất ban đầu.

a- Muối amoni hay photphoni bậc bốn

Như trong trường hợp phản ứng trên của NaCN, nếu phản ứng không có xúc tác thì không xảy ra vì ion CN^- không thể đi vào bề mặt phân chia giữa hai pha và nồng độ rất thấp. Ion Na^+ bị solvat bởi nước và năng lượng solvat này không có trong pha hữu cơ. Ion CN^- không thể đi vào mà không có ion Na^+ vì nếu không thì tính trung hoà điện của mỗi pha bị phá huỷ. Ngược với ion Na^+ , ion muối amoni (R_4N^+) hay photphoni (R_4P^+) bậc bốn có gốc

R đủ lớn nên kém được solvat bởi nước mà lại thích hợp cho dung môi hữu cơ. Nếu một lượng nhỏ muối đó được thêm vào, sẽ có ba cân bằng:

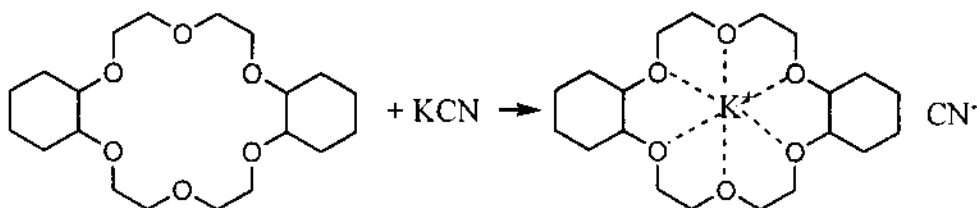


Ion Na^+ giữ trong pha nước không thể vượt qua. Ion Q^+ có thể đi vào bề mặt phân chia hai pha kéo theo cả ion CN^- , ở thời điểm ban đầu của phản ứng, anion chính là có CN^- , đi vào pha hữu cơ (cân bằng 1) để phản ứng với RCl cho RCN và ion Cl^- . Ion Cl^- có thể đi vào pha nước (cân bằng 2). Ở trong pha nước có cân bằng 3 cho phép tái sinh ra Q^+CN^- . Tất cả các cân bằng này bình thường xảy ra nhanh hơn phản ứng 4 là giai đoạn quyết định tốc độ.

Trong một số trường hợp, ion Q^+ có tính tan thấp trong nước nhưng hầu như tất cả ở trong pha hữu cơ. Trong một vài trường hợp, sự trao đổi ion (cân bằng 3) xảy ra trên bề mặt hai pha và cơ chế này gọi là cơ chế trên bề mặt hai pha, hay trên bề mặt phân chia hai pha, chẳng hạn như ion HO^- lấy proton từ chất ban đầu hữu cơ. Trong cơ chế này, ion HO^- ở trong pha nước và chất ban đầu trong pha hữu cơ, sự deproton hoá xảy ra trên bề mặt hai pha.

b- Ete crown và các cryptand

Một số cryptand có ái lực với một số cation, chẳng hạn KCN chuyển thành muối mới với dicyclohexano-18-crown-6, tuy anion là như nhau nhưng cation là một tiểu phân có thể tích lớn hơn, diện tích dương được phân bố trên một thể tích lớn hơn:



Cation lớn này kém tan trong nước hơn K^+ nhưng lại có ái lực lớn với dung môi hữu cơ. Nói chung, KCN không tan trong dung môi vô cơ, các muối cryptat tan nhiều hơn. Trong trường hợp này, ta thêm muối vào dung môi hữu cơ, các cryptand này làm tăng tốc độ phản ứng đối với nucleophin là F^- , Br^- , I^- , CH_3COO^- , CN^- .

Cả hai loại xúc tác trên là nhằm đưa anion vào pha hữu cơ nhưng còn có một nhân tố quan trọng khác. Các muối natri và kali của nhiều anion, nếu tan trong dung môi hữu cơ thì phản ứng cũng rất chậm (trừ trong dung môi aprotôn phân cực), vì trong dung môi này anion ở dạng cặp ion với Na^+ và K^+ mà không được tự do tấn công vào chất ban đầu. Trái lại, các ion bậc bốn hay ion cryptat dương kém khả năng tạo cặp ion hơn nên có khả năng tự do tấn công vào chất ban đầu cao hơn, có khi người ta coi như là anion “trần”.

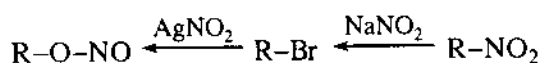
Một kỹ thuật khác làm tăng tốc độ phản ứng là dùng siêu âm. Kỹ thuật của phương

pháp này là cho hỗn hợp chất phản ứng chịu tác dụng của sóng âm thanh năng lượng cao, thường là 20 kHz hay cao hơn. Khi có sóng này đi qua hỗn hợp có sự hình thành các bọt nhỏ (cavitation). Sự phá vỡ các bọt này gây ra những sóng va chạm mạnh làm tăng mạnh nhiệt độ và áp suất ở vùng đó nên làm tăng tốc độ phản ứng.

Phương pháp này không những tăng hiệu suất phản ứng mà còn thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp, loại trừ được sản phẩm phụ. Phương pháp dùng tốt nhất cho những phản ứng mà chất trung gian là các gốc tự do.

5.2.3. Tác nhân lưỡng chức

Một vài tác nhân Nu có hai trung tâm nucleophin, nghĩa là có hai hay nhiều nguyên tử có cặp electron không liên kết và có nhiều công thức cộng hưởng từ các cặp electron ấy. Các tác nhân này gọi là nucleophin lưỡng chức hay đa trung tâm. Trong trường hợp này, có thể có chọn lọc vị trí cho nhiều sản phẩm khác nhau. Chẳng hạn:

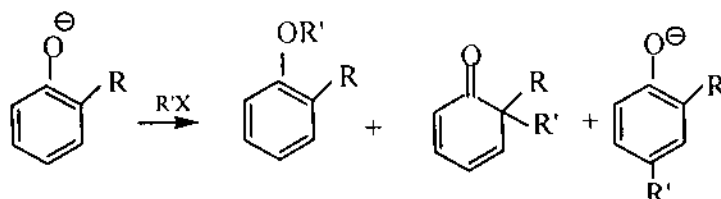


Thường có những nucleophin sau:

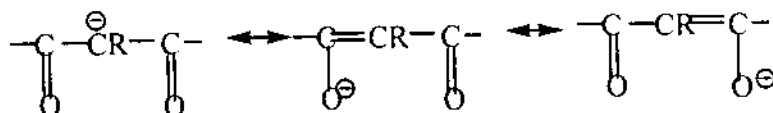
1- Ion nitrit cho este nitrit RONO và nitro RNO_2 .

2- Ion CN^- cho nitrin RCN và isonitrin RNC.

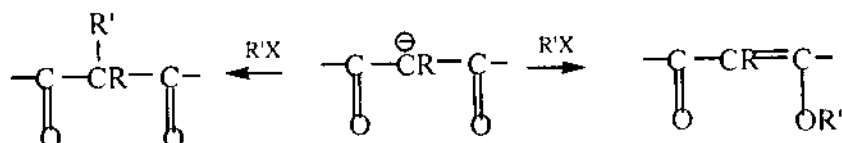
3- Ion phenoxit (tương tự enol) cho sản phẩm C-ankyl và O-ankyl hoá:



4 -Ion loại $-CO-CR-CO-$ là những ion có cấu trúc cộng hưởng:

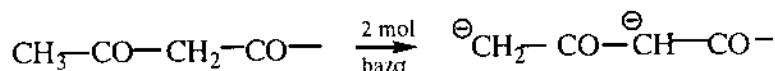


nên có thể tấn công vào carbon no hay oxy:

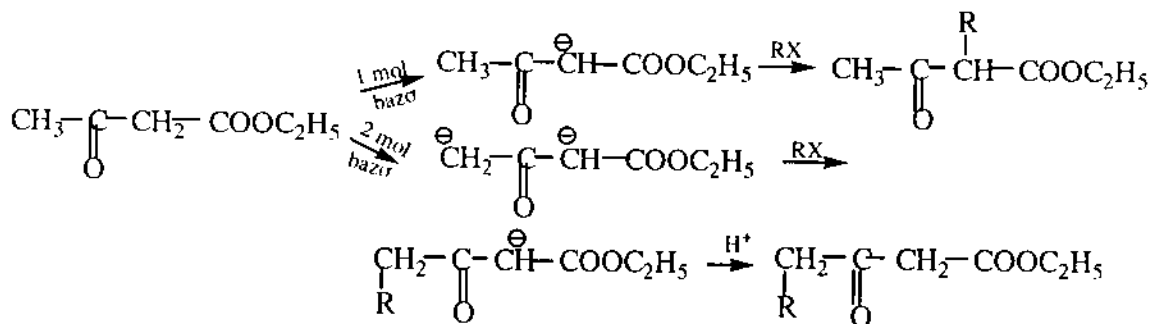


Nếu ion không đối xứng cho ba sản phẩm C-ankyl hoá và hai sản phẩm O-ankyl hoá.

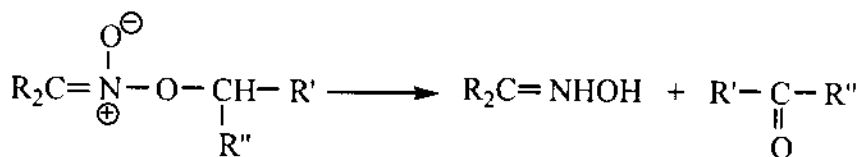
5- Ion thuộc loại hợp chất CH_2CO-CH_2-CO tách hai proton cho dicacbanion:



Cũng có hai khả năng tấn công ở hai cacbon trong đó ưu tiên vào cacbon bazơ hơn. Hợp chất trên có hydro ở cacbon giữa hai nhóm CO axit hơn, còn anion có nhóm CH kém bazơ hơn CH₂ tấn công vào chất ban đầu. Trong trường hợp này có thể thực hiện theo ý muốn thế ở một cacbon hay hai cacbon. Nếu muốn phân cắt proton ở vị trí đã cho thì dùng nucleophin có nhóm có tính axit mạnh hơn trong phân tử mà có thể phân cắt cả hai proton, nếu cần tấn công vào một vị trí dùng ion có tính axit yếu hơn. Chẳng hạn, etylaxetoaxetat có thể ankyli hoá ở metyl hay metylen:



6- Cacbanion từ hợp chất nitro R₂C⁻-NO₂ cho este nitronic không bền phân huỷ cho andehit hay xeton:



Ngoài ra còn nhiều tác nhân lưỡng chức khác.

Các phản ứng của tác nhân lưỡng chức phụ thuộc vào chất ban đầu và điều kiện phản ứng, nhưng thông thường là các trung tâm âm điện hơn sẽ ưu tiên cho tấn công. Khi sản phẩm là không chế nhiệt động học thì sản phẩm chính là một trong các nguyên tử có tính bazơ cao hơn bị tấn công C > N > O > S ...), còn khi sản phẩm không chế động học thì phương pháp đơn giản hơn.

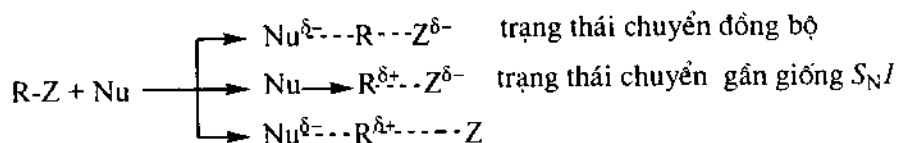
Để tổng quát hoá, có thể dựa vào tính phân cực hoá của nucleophin (tính cứng và mềm) và hiệu ứng dung môi.

a- Theo quy tắc axit hay bazơ cứng và mềm, axit cứng thích bazơ cứng hơn, axit mềm thích bazơ mềm hơn. Trong cơ chế S_N1, nucleophin tấn công vào cacbocation là axit cứng, trong S_N2 nucleophin tấn công vào cacbon là axit mềm. Nguyên tử âm điện hơn của tác nhân lưỡng chức là bazơ cứng hơn nguyên tử kém âm điện hơn.

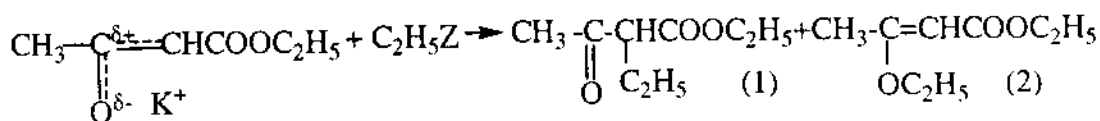
Khả năng phản ứng của những nucleophin này dựa theo quy tắc Kornblum:

- Ở phản ứng S_N1, cacbocation ưu tiên phản ứng với trung tâm nucleophin có mật độ electron lớn hơn (nghĩa là với nguyên tử có độ âm điện lớn hơn).

Có thể giải thích bằng cơ chế, chẳng hạn ở phản ứng trên xảy ra theo cơ chế S_N2 , sản phẩm cuối cùng khác nhau do hình thành những trạng thái chuyển tiếp khác nhau.



Trong cơ chế đồng bộ, phản ứng do tấn công của trung tâm có mật độ electron nhỏ nhất, tức là N ở phản ứng trên, có nghĩa là theo thuyết MO, điện tích ở trung tâm càng nhỏ thì vai trò tương tác orbital càng lớn, do đó nucleophin tương tác với nguyên tử có hệ số orbital phân tử ở nguyên tử có độ âm điện nhỏ. Chẳng hạn phản ứng:



Tỷ lệ sản phẩm 2/1 = 8 1,5 8,6 0,15

Thực tế, phản ứng này phụ thuộc vào dung môi, trong dung môi proton, nguyên tử O bị solvat hoá mạnh hơn trong khi C chưa bị solvat hoá nên sản phẩm C-alkyl hoá tăng trong dung môi proton.

60

hút electron tăng khả năng tạo sản phẩm nitro. Chẳng hạn, trong *p*-nitrobenzyl bromua với nitrit bạc cho 84% hợp chất nitro và 16% hợp chất nitrit, còn *p*-metoxybenzyl bromua cho 38% hợp chất nitro và 61% hợp chất nitrit.

b- Tất cả các nucleophin mang điện tích dương có tổ hợp ion dương. Nếu có ion Ag^+ (hay những ion khác có khả năng giúp đỡ cho nhóm đi ra) dễ hơn ion Na^+ hay K^+ làm cho trạng thái chuyển giống $\text{S}_{\text{N}}1$. Do đó hay dùng ion Ag^+ để kích thích sự tấn công vào nguyên tử âm điện hơn. Chẳng hạn, ankyl halogenua tác dụng với NaCN cho RCN nhưng dùng AgCN thì cho RNC.

c- Trong nhiều trường hợp, dung môi ảnh hưởng đến vị trí tấn công. Nói chung, các nucleophin tự do thích tấn công vào nguyên tử âm điện hơn, các ion bị bao vây bởi các phân tử dung môi hay ở tổ hợp ion thích tấn công vào nguyên tử kém âm điện hơn.

Trong dung môi proton, nguyên tử âm điện hơn bị solvat bởi liên kết hydro hơn là kém âm điện hơn. Trong dung môi phân cực aprotôn, nguyên tử nào đó của nucleophin cũng bị solvat lớn, nhưng dung môi này rất hiệu dụng solvat cation nên đầu âm điện hơn sẽ tự do hơn bởi sự ngăn chặn của dung môi và cation, nên thay đổi từ dung môi proton tới dung môi phân cực aprotôn thường tăng khả năng tấn công vào nguyên tử âm điện hơn. Chẳng hạn, sự tấn công của natri naphtyloxít vào benzyl bromua trong dimetylfomamit cho 89% O-ankyl hoá, còn trong 2,2,2-trifloetanol cho 85% C-ankyl hoá. Sự thay đổi cation từ Li^+ tới Na^+ hay K^+ (trong dung môi không phân cực) cũng thích hợp cho O-ankyl hoá hơn C-ankyl hoá (do K^+ dễ cho nucleophin tự do nhiều hơn Li^+), cũng tương tự như khi dùng ete crown solvat tốt cation. Ankyl hoá ở pha khí có nucleophin hoàn toàn tự do thì chỉ cho sản phẩm O-ankyl hoá, không có C-ankyl hoá.

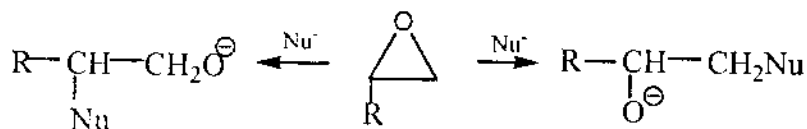
Ngoài ra cũng có nguyên nhân lập thể.

5.2.4. Chất ban đầu lưỡng chức

Nhiều chất ban đầu có nhiều vị trí hay trung tâm cho tác nhân nucleophin tấn công hay có hai nhóm đi ra, chẳng hạn như 1,3-diclobutan, thường gọi là chất ban đầu lưỡng chức hay đa chức hoặc đa trung tâm. Các chức có thể giống nhau hay khác nhau ở các vị trí khác nhau (thường không đối xứng), trong trường hợp này có sự chọn lọc nhóm chức, đồng thời có sự chọn lựa vị trí.

Loại allyl thuộc loại này đã nói ở trên. Các loại khác thường gặp là các hợp chất epoxy cũng như loại aziridin và episunfua.

Chẳng hạn hợp chất epoxit:



Bảng 5.11. Khả năng phản ứng S_N1 và S_N2
(theo chiều giảm khả năng phản ứng từ trên xuống),
 $Z = \text{RCO}, \text{HCO}, \text{ROCVO}, \text{NHCO}, \text{CN} \dots$

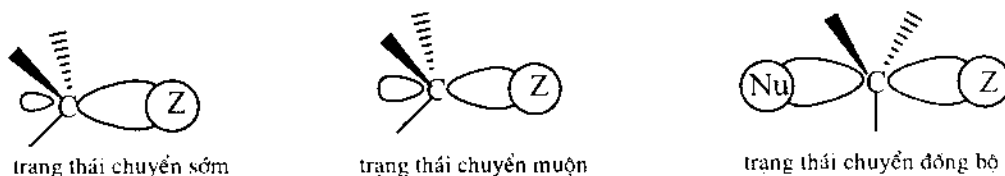
S_N1	S_N2
Ar_3CX	Ar_3CX
Ar_2CHX	Ar_2CHX
$\text{RCOCH}_2\text{X}, \text{RSCH}_2\text{X}, \text{R}_2\text{NCH}_2\text{X}$	ArCH_2X
R_3CX	ZCH_2X
ArCH_2X	$-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{X}$
$-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{X}$	$\text{RCH}_2\text{X}, \text{RCHDX}, \text{RCHDCH}_2\text{X}$
R_2CHX	R_2CHX
$\text{RCH}_2\text{X}, \text{R}_2\text{CCH}_2\text{X}$	R_3CX
RCHDX	$\text{ZCH}_2\text{CH}_2\text{X}$
RCHDCH_2X	$\text{R}_3\text{CCH}_2\text{X}$
$-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}\text{X}$	$-\text{C}=\text{CX}$
ZCH_2X	ArX
$\text{ZCH}_2\text{CH}_2\text{X}$	Bixyclo-X-đầu cầu
ArX	
[2.2.1]-Bixyclo-X (đầu cầu)	

Cũng như thủy phân trong axeton nước 60% thu được sản phẩm ancol 1-phenyletylic với 5% sản phẩm quay cấu hình và 95% sản phẩm racemic hoá. Phản ứng hầu như theo 100% S_N1 , để nghị rằng, ion cacboni tạo thành bị chắn từ phía diện của Cl^- đi ra, làm cho tốc độ tấn công về phía sau lớn hơn tấn công diện. Nếu chu kỳ tồn tại của cacbocation tăng lên, thời gian tấn công của Nu lớn, thì mức độ racemic hoá tăng lên. Ion cacboni kém bền, thời gian giữa sự tạo thành và tấn công của Nu nhỏ, tỷ lệ quay cấu hình tăng.

Quan điểm về sự cạnh tranh giữa hai cơ chế, đa số các nhà hoá học cho rằng S_N1 và S_N2 là giới hạn, giữa chúng có trường hợp trung gian. Trong S_N1 , tương tác hoá trị của Nu và chất ban đầu không có trong trạng thái chuyển và không tham gia vào sự phân cắt liên kết giữa trung tâm và nhóm đi ra, còn ở S_N2 thì sự tạo thành liên kết với Nu ngoài phải từ rất xa, giữa hai trường hợp đó có mức độ tương tác hoá trị trung gian ở mức độ khác nhau giữa chất ban đầu và Nu.

Theo Dering và Sykes, sự ion hoá R-Z tạo thành cacboni phẳng, ion này xuất hiện sau trạng thái chuyển sẽ không phẳng mà nằm trung gian giữa tứ diện và phẳng. Ion cacboni càng bền, năng lượng trạng thái chuyển để hình thành ion càng thấp, cacbon trong trạng thái càng tứ diện.

Trạng thái chuyển xảy ra sớm hơn sẽ tứ diện hơn là trạng thái chuyển xảy ra muộn hơn. Sự hình thành obitan p trong trạng thái chuyển sớm sẽ nhỏ hơn trong trạng thái muộn:

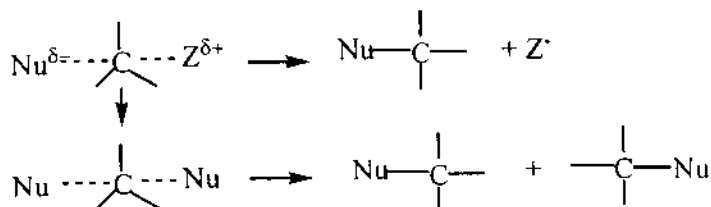


Tương tác hoá trị với nucleophin đòi hỏi sự xen phủ obitan tự do của nucleophin với phần obitan sau của obitan p tạo thành. Trong trạng thái chuyển sớm, tương tác này cực tiểu vì kích thước phần sau nhỏ và bị che khuất bởi tính hình học tứ diện. Như vậy trạng thái chuyển sớm chưa bao gồm tương tác hoá trị với Nu xác định tốc độ, chất trung gian cũng chưa có tương tác hoá trị nên có thể quan niệm như cặp ion. Song không có thể biểu diễn cấu trúc của cặp ion này mà có thể thấy sự cấu trúc lại electron với tương tác hoá trị nhỏ giữa các tác nhân trong liên kết phân cắt, thừa nhận sự phân cực hoá tương hỗ giữa ion cacboni và ion ngược dấu, cũng như lực hút Coulomb.

Chất trung gian tạo thành xác định tốc độ, nhanh chuyển thành chất trung gian có tương tác với dung môi hay nucleophin trong dung dịch, do đó giai đoạn xác định tốc độ là đơn phân tử, có động học bậc nhất.

Trong trạng thái muộn hơn, tương tác hoá trị quan trọng hơn vì độ obitan phần sau lớn và góc ở cacbon dãn rộng hơn. Trạng thái chuyển muộn hơn đưa tới chất trung gian bao gồm cả nucleophin mà cũng có thể xem như là trạng thái chuyển phối trí 5 ở trên. Sự tạo thành và chuyển hoá tiếp trạng thái trung gian này phụ thuộc vào bản chất của $R-Z$ và Nu.

Theo Dering Sykes, trạng thái chuyển phối trí 5 cho sản phẩm quay cấu hình nhưng cũng có thể cho sản phẩm quay một phần cho đến raxemic hoá hoàn toàn:

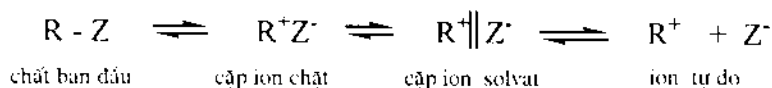


Nếu trạng thái chuyển loại ngay nhóm đi ra sẽ cho sản phẩm quay cấu hình, nếu thế bằng một Nu khác để tạo thành hợp chất trung gian khác phối trí 5 có tính đối xứng thì hợp chất này sẽ có sản phẩm raxemic hoá.

Tính chất hoá học lập thể cũng phụ thuộc vào hai quá trình cạnh tranh này. Theo Streiwieser, cách phân tích này giải thích được hiện tượng raxemic hoá không hoàn toàn cũng như quan niệm bị chắn của cacbocation.

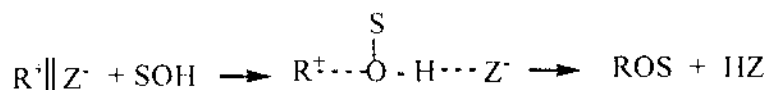
Khi nghiên cứu chi tiết động học của phản ứng ion, chủ yếu bằng hiệu ứng muối trong phản ứng dung môi phân, Wenstein cho rằng ngoài ion cacboni và ion ngược dấu của nhóm đi ra đã phân ly, còn có hai dạng chất trung gian ở dạng cặp ion khác nhau phù hợp với tài

liệu động học, hiệu ứng muối và hoá học lập thể của phản ứng. Quá trình phân ly ra ion có thể tồn tại ở các dạng sau:

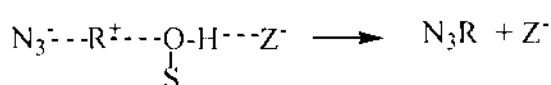


Cơ chế này gọi là cơ chế cặp ion, khác với hai cơ chế trên là hai cơ chế cổ điển. Sự tấn công của Nu hay dung môi có thể xảy ra ở các dạng ion trên. Khi tấn công vào cặp ion chắt hay là chất ban đầu, tác nhân chỉ có thể tấn công sau, nên cho sản phẩm quay cấu hình. Chẳng hạn: $\text{S-O}^- \dots \text{R}^+\text{Z}^- \rightarrow \text{S-O-R} + \text{Z}^-$.

Khi tấn công vào cặp ion phân chia solvat hoá, nếu phá huỷ màng solvat ở phía điện sẽ bảo toàn cấu hình, nếu phía sau sẽ quay cấu hình hoặc nếu ion cacboni solvat đối xứng sẽ dẫn tới racemic hoá. Phản ứng xảy ra do sự cạnh tranh của các quá trình này với tốc độ khác nhau, cũng phụ thuộc vào bản chất Nu. Nếu tác nhân là dung môi tham gia, phản ứng có thể bảo toàn cấu hình, chẳng hạn:

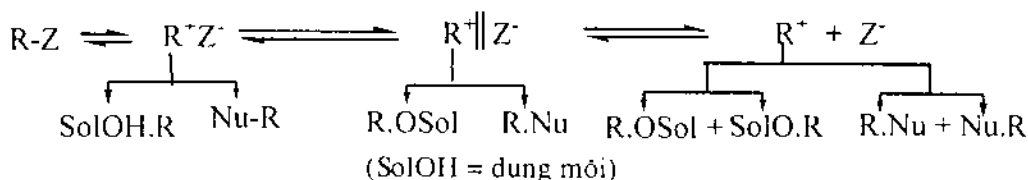


nếu là N_3^- không có khả năng tạo cầu giữa cation và anion thì tấn công sau, nên quay cấu hình:

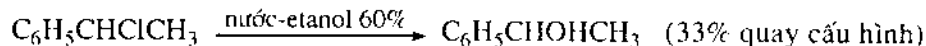


Sự phá huỷ màng solvat phía điện trong cặp ion solvat đơn giản hơn, nên thường bảo toàn cấu hình.

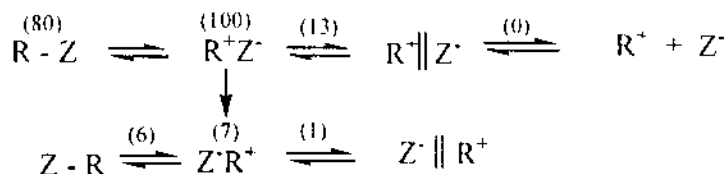
Khi tấn công vào ion tự do, sản phẩm racemic hoá:



Cơ chế này cũng đã được xác nhận bằng thực nghiệm. Chẳng hạn khi nghiên cứu phản ứng thủy phân 1-phenylethylclorua, trong cân bằng ion:



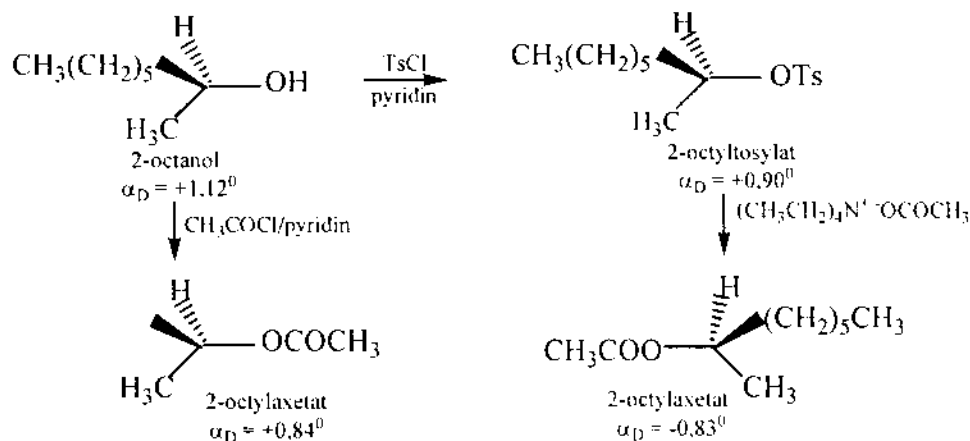
Giai đoạn xác định tốc độ là sự tạo thành cặp ion solvat và phần lớn sản phẩm do sự tấn công vào cặp ion này.



Người ta đã xác định rằng, trong 100 phân tử tạo thành cặp ion chặt, có 80 phân tử quay trở về chất ban đầu với bảo toàn cấu hình, 13 phân tử trở thành dạng cặp ion solvat, 7 phân tử tạo cặp ion chặt với quay cấu hình (trong 7 phân tử có 1 chuyển sang dạng cặp ion solvat còn 6 trở về chất ban đầu với bảo toàn cấu hình của cặp ion đó).

Quan niệm về cơ chế cặp ion được nghiên cứu để mô tả tỷ lệ sản phẩm trong phản ứng thế nucleophin mà không chỉ trong khuôn khổ của S_N1 và S_N2 trên.

Về mặt hoá học lập thể, phản ứng quay cấu hình toàn phần hay một phần hoặc *racemic* hoá hoàn toàn hay một phần chủ yếu phụ thuộc vào cấu trúc trạng thái chuyển, sự tấn công của Nu và ảnh hưởng của dung môi. Người ta xác định cấu trúc sản phẩm để suy ra hướng và cơ chế phản ứng. Chẳng hạn như phản ứng sau:

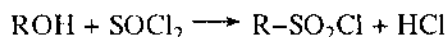


(+)-2-Octyl axetat có cùng cấu hình với 2-octanol vì trung tâm phản ứng không thay đổi, còn từ 2-octanol đến (-)-2-octyl axetat qua tosylat là quay cấu hình hoàn toàn, trong đó giai đoạn tạo tosylat không làm thay đổi trung tâm phản ứng nên sự quay cấu hình chỉ xảy ra ở giai đoạn thế nucleophin. Hướng hoá học lập thể có thể xác định bằng cách so sánh dấu và giá trị quay tương đối.

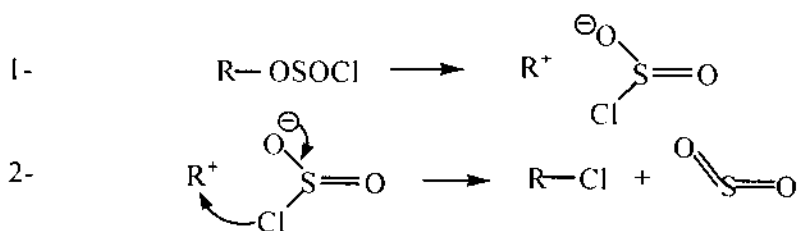
5.3. CƠ CHẾ S_Ni

Trong một số trường hợp, phản ứng bảo toàn cấu hình mà không có sự tham gia của nhóm kế như trên mà do sự tấn công điện nội phân tử, gọi là phản ứng thế S_Ni , trong đó một phần của nhóm đi ra tấn công vào chất ban đầu tách khỏi phần còn lại của chất đi ra trong quá trình. Giai đoạn đầu cũng giống như ở S_N1 phân ly cho cặp ion chặt, còn giai đoạn thứ hai là phần của nhóm đi ra tấn công cần thiết từ phía điện nên kết quả là bảo toàn cấu hình.

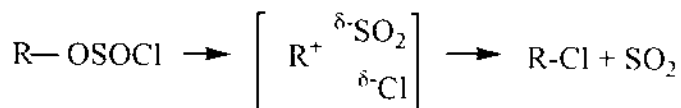
Phản ứng đặc trưng là phản ứng của:



tạo thành ankyl closunfit (có thể tách ra được) sau đó chuyển hoá nội phân tử cho ankyl clorua:



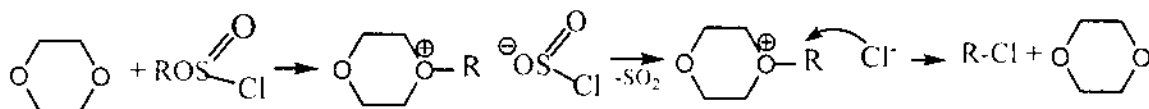
hay cơ chế có thể ở dạng cặp ion với sự tấn công điện của halogen:



Chứng minh cho phản ứng này là khi thêm pyridin vào hỗn hợp ancol và thionyl clorua thì thu được anky halogenua nghịch đảo cấu hình. Kết quả của sự nghịch đảo là pyridin tác dụng với thionyl clorua cho $\text{ROSON}^+\text{C}_5\text{H}_5$ và Cl^- tự do sẽ tấn công từ phía sau cho sản phẩm nghịch đảo. Phản ứng giữa ancol và thionyl clorua là bậc hai, nhưng nếu phân huỷ đơn giản ROSOCl khi đun nóng thì là bậc nhất. Phản ứng của ancol với POCl_3 , chẳng hạn từ 1-phenyletanol trong pyridin chuyển thành 85% 1-phenyletylclorua quay cấu hình do tấn công sau của Cl^- tự do.

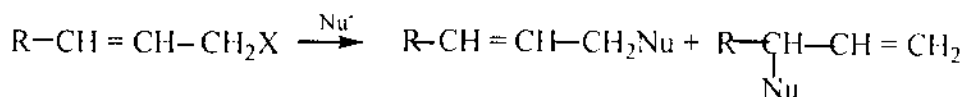
Phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$ tương đối hiếm. Phản ứng quan trọng loại này là khi tác dụng ancol với SOCl_2 , PX_3 , POX_3 cho sản phẩm bảo toàn cấu hình do sự tấn công điện của X, phản ứng phân tích ROCOCl cho RCl và CO_2 cũng thuộc loại này.

Phản ứng của 2-octyl closunfit khi không có dung môi tạo thành 78% 2-octylclorua quay cấu hình do sự tấn công sau của Cl^- , nếu trong dung môi đioxan tạo thành 84% 2-octyl clorua bảo toàn cấu hình do tấn công điện của Cl^- :



5.4. CƠ CHẾ S_{N} CỦA HỆ ALLYL

Các hợp chất allylic tham gia phản ứng thế nucleophin đặc biệt mạnh và thường kèm theo chuyển vị allylic. Khi chất ban đầu allylic tác dụng với tác nhân nucleophin dưới điều kiện $\text{S}_{\text{N}}1$ sẽ thu được hai sản phẩm: một sản phẩm bình thường theo $\text{S}_{\text{N}}1$ và sản phẩm chuyển vị gọi là $\text{S}_{\text{N}}1'$.

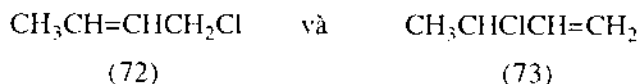


Hai sản phẩm hình thành từ một loại cation allyl lai hoá cộng hưởng:



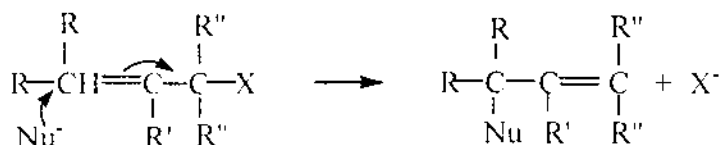
nên ở C_1 và C_3 đều mang điện tích dương và cả hai đều bị tấn công của Nu. Cation allyl trong trường hợp đối xứng khi $R=H$ không phát hiện được trừ khi dùng đồng vị đánh dấu. Cơ chế này gọi là S_N1' .

Với phản ứng S_N1 khác, có chứng minh rõ ràng phản ứng S_N1' có thể là cặp ion. Nếu chất trung gian bị tấn công bởi nucleophin là cacbocation hoàn toàn tự do như hợp chất sau:



cho cùng một sản phẩm khi tác dụng với ion hydroxit vì cùng cho một cacbocation. Song nếu tác dụng với dung dịch NaOH 0,8N ở 25°C thì (72) cho 60% $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ và 40% $\text{CH}_3\text{CHOHCH}=\text{CH}_2$, còn (73) cho 38 và 63% tương ứng. Hiện tượng này gọi là sự mở rộng sản phẩm. Trong trường hợp này, sự mở rộng sản phẩm nằm trong hướng của chất ban đầu. Khi tăng tính phân cực của dung môi, sản phẩm mở rộng giảm và có khi không có. Điều đó cho thấy dung môi phân cực cao đã hoàn toàn ổn định cacbocation tự do. Nhiều chứng minh xác nhận cho cặp ion trong nhiều phản ứng này. Khi $\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ tác dụng với axit axetic tìm thấy cả hai axetat nhưng cũng tìm thấy cả $\text{ClCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ và sự đồng phân hoá xảy ra nhanh hơn sự hình thành axetat. Điều đó không phải do Cl^- hoàn toàn tự do tăng lên quay trở về cacbon mà tốc độ hình thành clorua không hiệu dụng với Cl^- thêm vào. Tất cả sự kiện chỉ rằng, giai đoạn đầu trong phản ứng này là sự hình thành cặp ion chặt không đối xứng, chẳng hạn, (72) và (73) cho hai cặp ion chặt khác nhau. Trường hợp anion làm phân cực cation allyl làm cho cacbocation gần đó electrophin hơn nên có khả năng tấn công của nucleophin hơn.

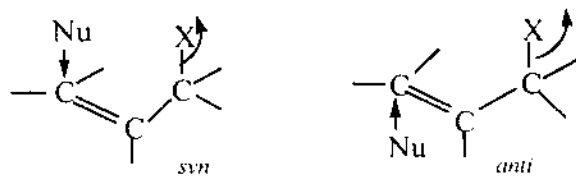
Phản ứng thế nucleophin ở cacbon allyl cũng có phản ứng theo S_N2 , song cũng có chuyển vị allyl như trường hợp sau khi nucleophin tấn công vào vị trí γ :



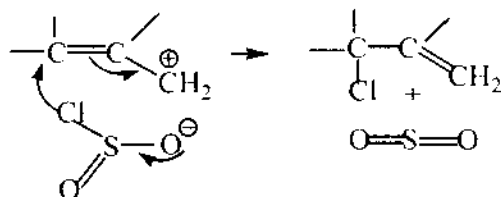
Cơ chế này là chuyển vị bậc hai và thường xảy ra khi phản ứng thế S_N2 bình thường bị chậm vì lập thể khi thế α . Nhiều trường hợp cơ chế S_N2' ở chất ban đầu loại $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{X}$, hợp chất có dạng $\text{C}=\text{C}-\text{CR}_2\text{X}$ cho chuyển vị S_N2' tốt theo phản ứng lưỡng phân tử, tăng kích thước của nucleophin cũng tăng hàm lượng S_N2' , giảm S_N . Trong một số trường hợp nhóm đi ra cũng có tác dụng tới sự chuyển vị như $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{X}$ tác dụng với LiAlH_4 cho 100% phản ứng S_N2 (không chuyển vị) khi $\text{X} = \text{Br}$ hay Cl , nhưng cho 100% S_N2' khi $\text{X} = \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3^+\text{Br}^-$.

Cơ chế S_N2' tìm thấy ở trên là do sự chuyển động của cặp electron, Bordwell quan niệm rằng không có chứng minh là liên kết phân cắt và tạo thành mà là đồng bộ và cơ chế S_N2' thật còn chưa thật rõ, có chứng minh đồng ý và phản đối đề nghị này.

Hóa học lập thể của S_N2' đã tìm thấy cả hai phản ứng *syn* và *anti* phụ thuộc vào bản chất X và Nu, song cơ chế *syn* ưu tiên hơn trong nhiều trường hợp:

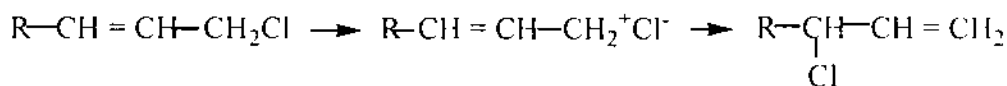


Khi trong phân tử có một nucleofuge ở vị trí allyl có khả năng cho phản ứng S_Ni' , điều đó có thể do nucleophin tấn công vào vị trí γ thay cho vị trí α . Phản ứng gọi là S_Ni' như phản ứng 2-buten-1-ol và 3-buten-2-ol:



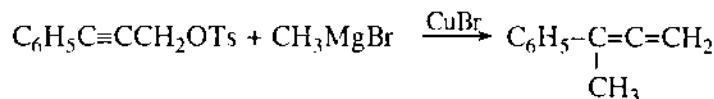
Cả hai cho 100% chuyển vị allyl khi tác dụng với thionyl clorua trong ete. Sự chuyển vị allyl bình thường (S_N1' và S_N2') không tìm thấy 100% chuyển vị trong cả hai trường hợp.

Có trường hợp tìm thấy chỉ một phần nhỏ đi ra mà không phải tất cả, nhưng cũng có thể là phản ứng của nhóm đi ra đơn giản như Cl đi ra hình thành cặp ion không quay trở về vị trí cũ mà đi vào vị trí allyl:

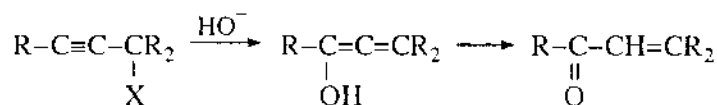


Nhiều S_Ni' theo dạng này.

Chuyển vị allyl cũng có trong hệ propargyl cho sản phẩm là allen nhưng cũng cho sản phẩm nối ba và nếu Nu là OH tìm thấy tautome hoá cho anđehit hay xeton α , β -không no.



Khi X = OH sự chuyển hoá ancol axetylenic tới anđehit hay xeton không no gọi là chuyển vị Meyer-Schuster:



5.5. PHẢN ỨNG THỂ S_N CỦA HYDROCACBON KHÔNG NO

Phản ứng thể nucleophin ở cacbon không no nói chung rất khó khăn do mật độ

electron ở cacbon nối đôi lớn, gây khó khăn cho sự tấn công của tác nhân Nu. Song phản ứng cũng có thể xảy ra khi dùng tác nhân nucleophin mạnh và chất ban đầu có nhóm thế hút electron (CO, COOC₂H₅, CN...) ở gần trung tâm phản ứng. Chẳng hạn 1,1-diclo-2,2-dipentyletan không thể Cl bằng HO⁻ hay RO⁻ nhưng lại bị thế bởi H₂N⁻ trong NH₃ lỏng.

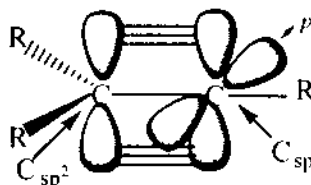
Phản ứng có sơ đồ chung:



Phản ứng có thể xảy ra theo cơ chế S_N1 hay S_N2 nhưng đặc trưng là S_N2.

5.5.1. Phản ứng S_N1

Phản ứng S_N1 xảy ra qua trạng thái trung gian cation vinyl rất không bền và có năng lượng cao:



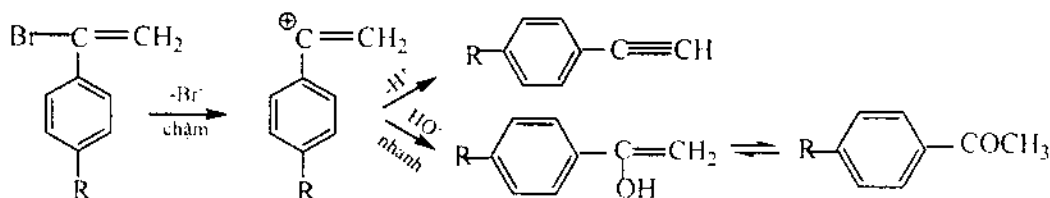
Trong cation này, obitan trống nằm thẳng góc với obitan π nên không có tương tác được với obitan này và điện tích dương hầu như định chỗ. Cation này nếu tạo thành cần được ổn định bằng hai cách:

1- Dùng các nhóm thế α ổn định cation vinylic, chẳng hạn như α-aryl vinyl halogenua ArCBr=CR'₂ đã tìm thấy theo S_N1 hoặc các nhóm khác như xyclopropyl, vinyl, ankynyl và liên kết đôi liên R₂C=C=CR'X.

2- Dùng hợp chất có nhóm đi ra thật tốt như OSO₂CF₃ (triflat).

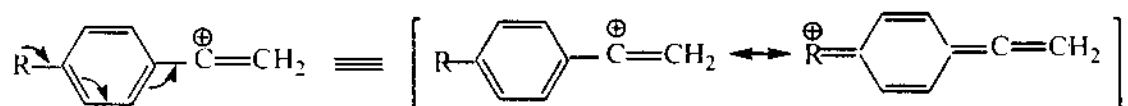
Hoá học lập thể của S_N1 ở hợp chất vinyl ban đầu tạo thành ngẫu nhiên như *cis* hay *trans* đều cho hỗn hợp 1:1 sản phẩm *cis* và *trans*, chứng tỏ rằng cation vinyl là thẳng hàng cũng thấy hoạt tính của hệ xycloankenyl giảm với sự giảm kích thước vòng. Phản ứng S_N1 ở cacbon không no có tốc độ nói chung thấp hơn hợp chất no.

Song cũng quan sát thấy một vài phản ứng xảy ra theo S_N1 như thủy phân α-bromstyren trong etanol 80% tạo ra acetophenon theo S_N1 do cation hình thành có tính ổn định cao:



(ở đây khi ion hoá α -bromstyren phẳng, xảy ra sự quay vòng benzen 90°).

Cation ở trên ổn định là do điện tích dương ở C_{α} giải toả được với nhóm thế và nhân benzen bằng tương tác $p-\pi$ theo sơ đồ:



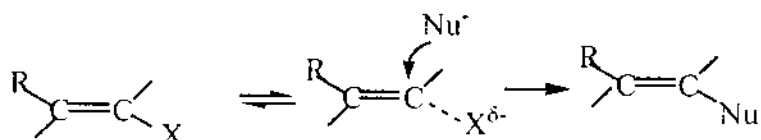
Sơ đồ trên đã được xác nhận bằng thực nghiệm, khi có nhóm thế cho electron như $R = \text{NH}_2, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CONH}$, làm tăng tốc độ tương ứng đến $10^8, 10^4, 10^3$ lần so với α -bromstyren không thế, còn các nhóm hút electron làm chậm phản ứng. Nếu dùng etanol 50%, tốc độ phản ứng tăng, sự dị ly dễ dàng hơn do tăng solvat trạng thái chuyển. Tốc độ cũng tăng khi dùng xúc tác Ag^+ .

5.5.2. Phản ứng S_N2

Phản ứng S_N2 đặc trưng cho phản ứng nucleophin ở cacbon không no với đại đa số phản ứng thế halogen vinyl là bậc hai. Độ linh động của nhóm thế tăng lên khi có nhóm thế hút electron như $\text{COOC}_2\text{H}_5, \text{CN}, \text{CO} \dots$

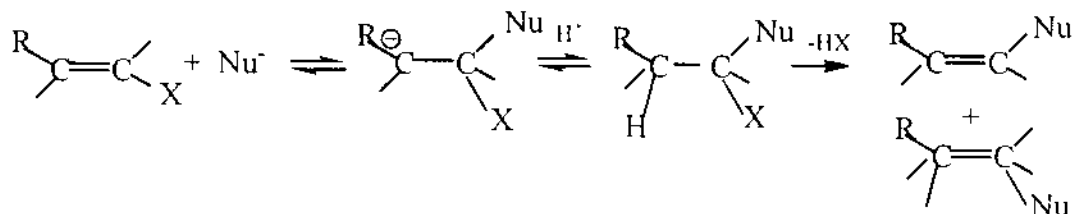
Có thể có các loại cơ chế sau:

1- Cơ chế thế trực tiếp trong hệ chưa no theo sơ đồ:



Cơ chế một giai đoạn này khó xảy ra, ngay khi có nhóm thế hút electron và chưa có đủ kiện thực nghiệm.

2- Cơ chế cộng anion và proton tạo hợp chất trung gian rồi tách:



Cơ chế này chưa có đủ kiện thực nghiệm.

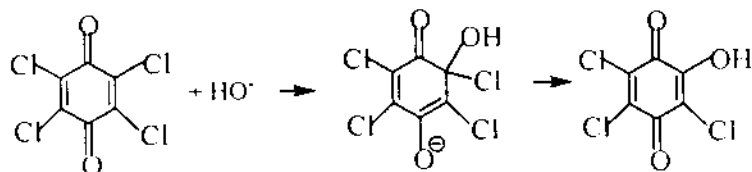
3- Cơ chế cộng - tách qua anion trung gian:



Cơ chế này đã được nghiên cứu nhiều và đã có nhiều kết quả thực nghiệm xác nhận. Phản ứng này mang tính chất tứ điện nhưng phản ứng kém hơn hợp chất cacbonyl vì điện tích âm ở trên cacbon kém âm điện hơn oxy, lưu huỳnh, nitơ.

Chất trung gian là anion trung gian có thể tách nhóm đi ra cho sản phẩm thế hay kết hợp với tiểu phân điện tích dương cho sản phẩm cộng, nên ở đây có sự cạnh tranh hai phản ứng này.

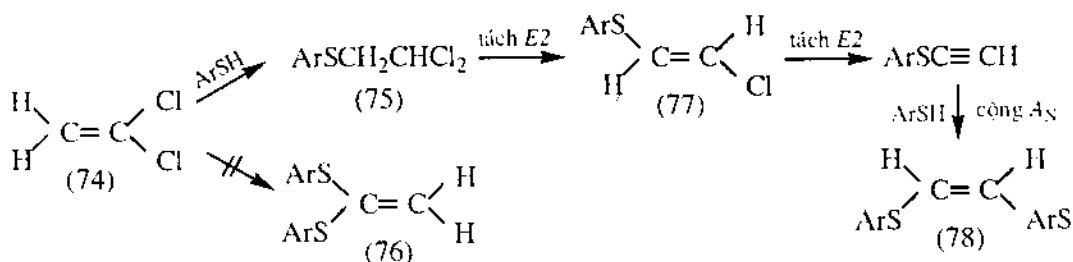
Phản ứng thủy phân cloranyl bằng kiềm xảy ra qua sản phẩm cộng tách:



Cloranyl không tan trong nước nhưng tan dần theo tiến trình phản ứng, trong đó sự tạo thành cacbanion ổn định đã tìm thấy bằng *p*-hấp thụ ở UV trong vùng 250 nm ($\lg \epsilon = 3,45$) và 389 nm ($\lg \epsilon = 3,61$) đặc trưng cho hệ liên hợp.

Trong đó chất trung gian tứ điện có giải tỏa cộng hưởng, nên có thể tách ra. Như trường hợp $C_6H_5(CH_3O)C=C(NO_2)C_6H_5 + RS^-$ có chất trung gian tồn tại được lâu nên có thể phát hiện bằng UV.

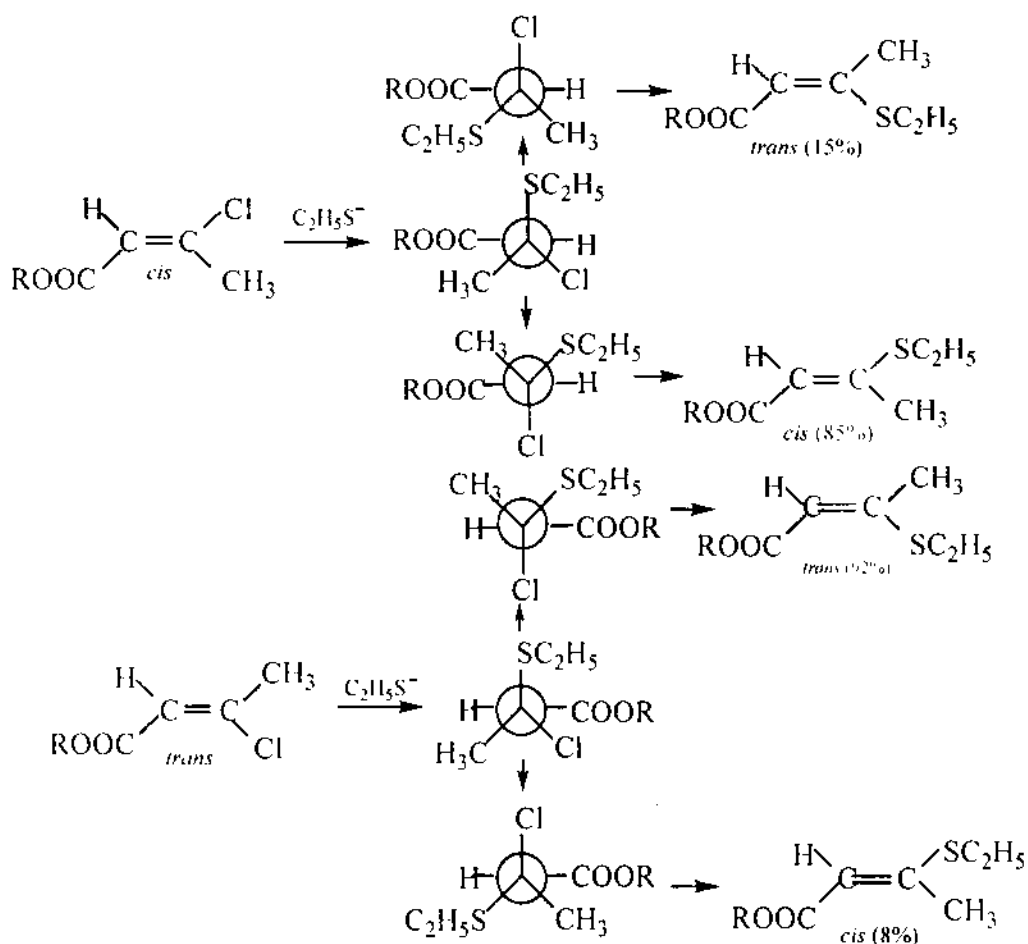
Phản ứng cộng tách được chứng minh bằng phản ứng của 1,1- dicloeten (74) với RS^- :



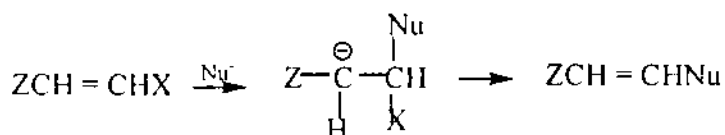
xúc tác $C_2H_5O^-$ không cho sản phẩm 1,1-dithiophenoxy (76) nhưng cho sản phẩm tách cho ankyne rồi cho sản phẩm (78) chuyển vị, tách sản phẩm trung gian (75) và (77) chứng minh cho phản ứng cộng tách. Trong đó giai đoạn đầu là cộng nucleophin của $ArSH$ cho (75), giai đoạn thứ hai là tách $E2$ cho anken (77). Phản ứng tách và cộng lần thứ hai cho sản phẩm (78). Trong phản ứng trên, tốc độ phản ứng tăng khi nhóm đi ra thay đổi từ Br tới Cl tới F (gọi là hiệu ứng nguyên tố). Liên kết cacbon-halogen không bị phân cắt ở giai đoạn xác định tốc độ vì flo là nhóm đi ra kém nhất trong các halogen, vì bản chất hút electron mạnh của flo làm cho các liên kết C-F dương hơn thuận lợi cho nucleophin tấn công, làm tăng tốc độ.

Khi nghiên cứu kỹ phản ứng của hợp chất loại β -halogenvinylsunfon $ArSO_2CH=CH$ bằng tác nhân ArS^- hay N_3^- cho thấy phản ứng có đặc thù lập thể, nhóm thế hút electron làm tăng phản ứng, nhóm thế cho electron làm giảm phản ứng. Tốc độ không phụ thuộc vào bản chất halogen, chứng tỏ không có hiệu ứng nguyên tố. Khi dùng $p-CH_3-C_6H_4SO_2CD=CH$, phản ứng có hiệu ứng đồng vị bằng 0.

Cơ chế cộng tách là quá trình bảo toàn cấu hình. Chẳng hạn, phản ứng của este của axit *cis*- và *trans*- β -clocrotonic với ion thiolat trong ancol là phản ứng đặc thù lập thể:

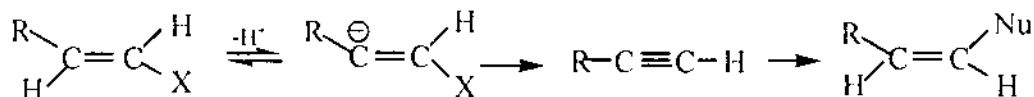


Phản ứng là bậc hai (bậc 1 cho mỗi tác nhân). Phản ứng là bảo toàn cấu hình nên không thể xảy ra theo cơ chế (1), không có deuteri hoá trong deuteri etanol chứng tỏ không theo cơ chế (2) và chỉ có thể theo cơ chế (3) là cộng-tách qua anion trung gian:



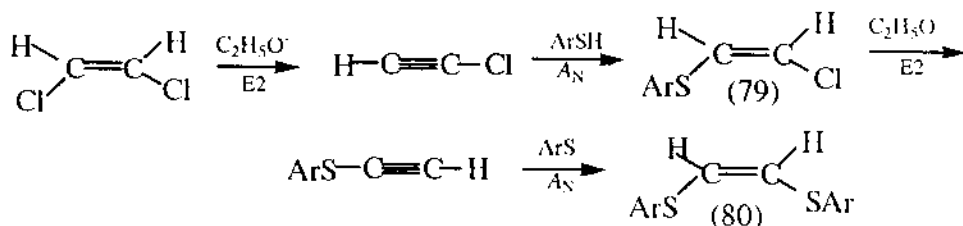
Phản ứng này xảy ra nói chung với loại hợp chất $\text{ZCH}=\text{CHX}$ khi Z là nhóm hút electron như HCO , RCO , COOR , ArSO_2 , CN , $\text{F}\dots$ ở vị trí β làm ổn định cacbanion.

4- Cơ chế tách - cộng qua hợp chất trung gian nối ba:



Cơ chế này xảy ra với những hợp chất kém hay không hoạt động. Phản ứng này có tính đặc thù lập thể, đồng phân *cis* hay *trans* đều cho cùng một sản phẩm không phụ thuộc vào cấu trúc hợp chất ban đầu, bởi vì giai đoạn sau là phản ứng cộng *trans* vào liên kết ba.

Một phản ứng theo cơ chế này là phản ứng của 1,2-dicloetan tác dụng với ArS^- và $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$:



Phản ứng xảy ra như sau:

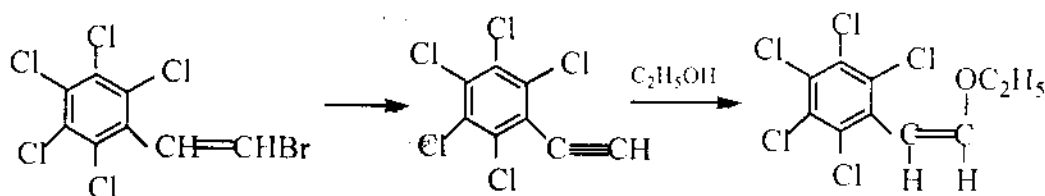
1- Phản ứng không xảy ra nếu không có etoxit và tốc độ phụ thuộc vào ion này, mà không phụ thuộc vào nồng độ ion ArS^- ;

2- Ở điều kiện phản ứng, cloaxetylen cho sản phẩm (79) và (80);

3- Hợp chất (79) phản ứng với ArS^- chỉ khi có ion etoxit cho (80).

Cơ chế tách - cộng cũng xảy ra với hệ vòng 5 hay 6 cạnh có sức căng lớn của liên kết ba.

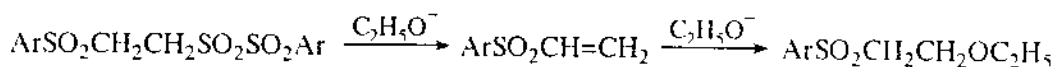
Phản ứng điển hình là phản ứng của *cis*- và *trans*-1-brom-2-pentaclophenyletylen tác dụng với kali etylat đều thu được *cis*-1-etoxy-2-pentaclophenyletylen:



Trong phản ứng này, có thể tạo thành một lượng nhỏ *trans* do đồng phân hoá *cis-trans*.

Chú ý là hai cơ chế cộng-tách và tách-cộng đều bảo toàn cấu hình và trong môi trường hợp cộng và tách đều là *anti*.

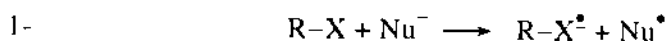
Ngoài ra, cơ chế tách cộng cũng có ở một số hợp chất no khi tác dụng với etoxit:



Bazơ Mannich loại $\text{RCOCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ chịu thế nucleophin theo cơ chế tách-cộng do nucleophin thay thế NR_2 .

5.6. CƠ CHẾ SET

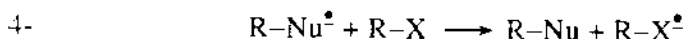
Phản ứng thế nucleophin có thể xảy ra qua chất trung gian gốc hay ion gốc. Giai đoạn đầu của phản ứng là chuyển một electron từ tác nhân nucleophin sang chất ban đầu tạo anion - gốc:



nên cơ chế này gọi là cơ chế SET (Single Electron Transfer), sau đó ion gốc bị phân cắt:



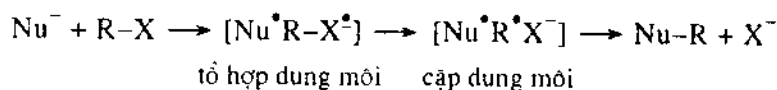
Gốc tạo thành có thể tương tác với $Nu^{\cdot}$ sinh ra ở giai đoạn 1 hay với nucleophin ban đầu cho sản phẩm.



Trong giai đoạn 4, anion gốc hình thành tương tự như ở giai đoạn 1 nên phản ứng có tính chất chuỗi.

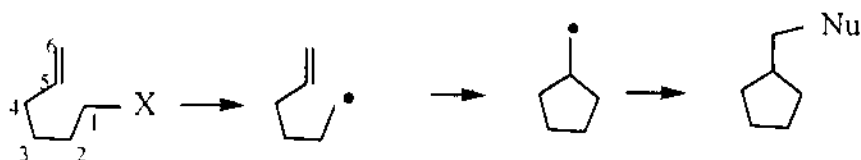
Trong cơ chế SET cũng tìm thấy sự racemic hoá. Nếu gốc tự do thì cho RNu hoàn toàn racemic hoá nhưng cũng có đề nghị rằng, cơ chế SET là quá trình nghịch đảo cấu hình.

Đề nghị rằng, ở giai đoạn 1, Nu^- tiếp cận tới trung tâm phản ứng từ phía sau nhưng không như cơ chế S_N2 thường mà gốc $R^{\cdot}$ hình thành ở dạng tổ hợp với dung môi với $Nu^{\cdot}$ ở phía sau ngược phía với X^- , do đó đưa tới giai đoạn 1, 2 và 3 là nghịch đảo.



Phản ứng theo cơ chế SET tìm thấy ưu tiên nghịch đảo cấu hình nhưng không đạt 100%.

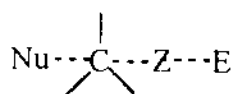
Một phản ứng khác theo cơ chế SET đã xác định gốc hay ion gốc bằng ESR hay CIDNP, tìm thấy phản ứng xảy ra ở đầu cầu 1-norbornyl và sự hình thành sản phẩm phụ vòng khi chất ban đầu có liên kết đôi ở vị trí 5 và 6:



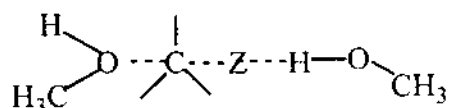
Cơ chế này thường xảy ra khi $X = I, NO_2$. Trong cơ chế này, sự tấn công ban đầu bằng sự cho electron dễ hơn là tấn công nucleophin.

5.7. CƠ CHẾ NHIỀU TRUNG TÂM

Phản ứng dung môi phân xảy ra theo cơ chế nhiều trung tâm khi có sự tham gia của dung môi làm tác nhân nucleophin. Phản ứng thường xảy ra khi dung môi vừa có trung tâm nucleophin, vừa có trung tâm electrophin nên thường có trạng thái chuyển:



Chằng hạn với dung môi là CH_3OH , trạng thái chuyển có một phân tử metanol với trung tâm phản ứng với tư cách là nucleophin và một phân tử tạo liên kết hydro với nhóm đi ra Z:



Phương trình tốc độ chung có dạng:

$$v = k [\text{RZ}] [\text{CH}_3\text{OH}]^2$$

nếu thêm $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ thì có phương trình:

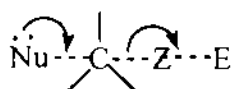
$$v = k' [\text{RZ}] [\text{CH}_3\text{OH}] [\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}]$$

Chằng hạn với $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CCl}$:

$$v = k' [(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CCl}] [\text{CH}_3\text{OH}] [\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}] \quad k' > k$$

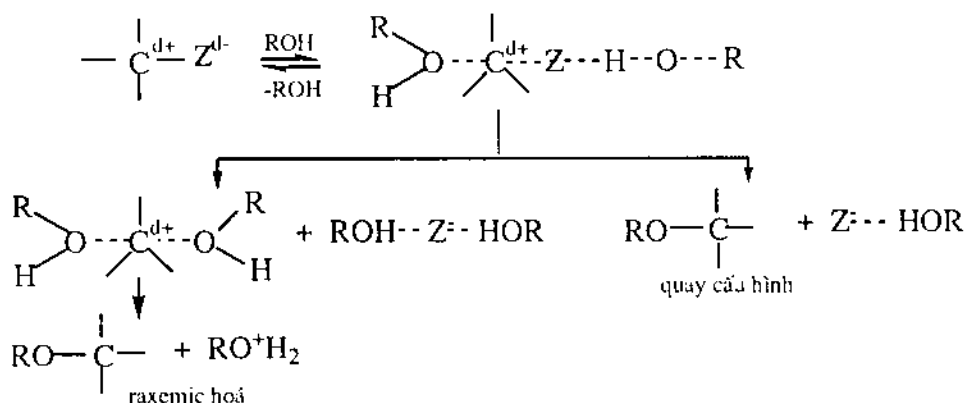
nhưng chỉ tạo thành dẫn xuất metoxy (có nghĩa là phenol không có trong phương trình hợp thức của phản ứng). Trong trường hợp này, metanol là bazơ mạnh hơn tương tác với trung tâm phản ứng, phenol có tính axit hơn tách ion Cl^- . Như vậy, phản ứng đồng thời có hai tương tác: một là hút tách nhóm đi ra, một nữa là đẩy nhóm đi ra khi tương tác với trung tâm phản ứng. Do đó cơ chế này gọi là cơ chế push-pull (tức là cơ chế hút-đẩy).

Trạng thái chuyển có thể có dạng:



Trong đó trung tâm nucleophin của dung môi tương tác với điện tích dương của cacbon và nhóm đi ra solvat hoá cũng bằng dung môi. Tương tác có thể chuyển từ thuận tuý tính điện qua phân cực để tạo thành liên kết cộng hoá trị. Sự phân cắt $\text{C}-\text{Z}$ và tạo thành $\text{C}-\text{Nu}$ có thể đồng bộ $\text{S}_{\text{N}}2$ hay phân cắt trước, tương tác sau $\text{S}_{\text{N}}1$. Thường phần lớn các phản ứng loại này là nằm trung gian giữa hai cơ chế giới hạn trên. Sự khác nhau cơ bản giữa cơ chế cổ điển với cơ chế phản ứng dung môi phân là có sự tham gia của dung môi. Do đó, còn gọi là cơ chế nhiều trung tâm hay cơ chế dung môi phân.

Cơ chế chung có thể như sau:



Sự solvat không tuân theo quy tắc bảo toàn số liên kết nên trong trạng thái chuyển có thể tham gia một hay vài phân tử.

Sự thiết lập cơ chế dung môi phân rất khó khăn vì không thể dựa vào kết luận về độ phân tử của quá trình từ phương trình động học; thường dung môi quá dư và phản ứng được mô tả bằng phương trình giả đơn phân tử không phụ thuộc vào độ phân tử thật của quá trình.

Sự tương tác nucleophin của dung môi phụ thuộc vào cấu trúc chất ban đầu giữa bậc một và hai hay ba. Khi so sánh tốc độ dung môi phân hệ bậc hai hay ba, chẳng hạn dung môi phân isopropylbromua và *tert*-butyl bromua trong etanol 80% làm tăng tốc độ dung môi phân đến $10^{3.5}$ lần. Sự thay đổi này khi chuyển từ bậc hai tới bậc ba liên quan tới sự tăng tính ổn định của cation tạo thành do hiệu ứng cho electron của nhóm methyl, đồng thời cũng làm giảm tương tác nucleophin mà thực tế dẫn xuất bậc ba không thực hiện được do khó khăn lập thể, còn tương tác này mạnh ở dẫn xuất bậc hai nên tốc độ chỉ tăng $10^{3.5}$ lần. Nếu so với phản ứng dung môi phân của hệ 2-bromadamantan tới 2-brom-2-metyladamantan thì tốc độ tăng đến $10^{7.5}$ lần, trong trường hợp này, tương tác nucleophin của dung môi không xuất hiện ở hệ bậc hai, tỷ lệ tốc độ chỉ xác định bằng tính ổn định tương đối của trạng thái chuyển gắn với cấu trúc cacbocation.

Phản ứng dung môi phân của hệ bậc một có sự tham gia nucleophin lớn của dung môi và có thể xem phản ứng như là S_N2 có trạng thái chuyển rời (loose). Chẳng hạn etanol phân $C_6H_5CHDOTs$ hoạt động quang học cho sản phẩm quay cấu hình hoàn toàn.

Đặc tính của cơ chế nhiều trung tâm cũng biểu hiện ở chất ban đầu có sẵn trung tâm electrophin hay nucleophin có thể xảy ra qua trạng thái chuyển vòng:

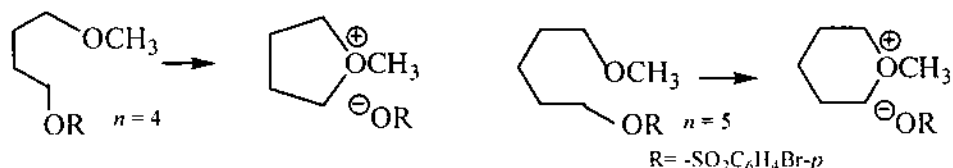


Phản ứng loại này xảy ra nhanh và dễ. Chẳng hạn, phản ứng dung môi phân ω -metoxyankyl-*p*-brombenzensulfonat $CH_3O(CH_2)_nOSO_2C_6H_4Br$ trong các dung môi khác nhau qua ion oxoni vòng xảy ra với tốc độ phụ thuộc vào n . Tốc độ cao nhất khi $n = 4$ và $n = 5$, chúng tỏ có sự tham gia của nhóm CH_3O , còn không có thể tạo thành vòng khi $n = 2, 3, 6$.

Bảng 5.12. Tốc độ tương đối của dung môi phân $CH_3O(CH_2)_nOSO_2C_6H_4Br$

n	CH_3CH_2OH ở $75^\circ C$	CH_3COOH ở $25^\circ C$	$HCOOH$ ở $75^\circ C$
1	100	100	100
2	0,13	0,28	0,1
3	0,67	0,53	0,35
4	20,4	657,0	461,0
5	2,8	123,0	32,7
6	1,10	1,16	1,13

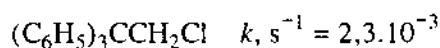
Phản ứng tạo được trạng thái chuyển vòng do có hiệu ứng của nhóm kề với sự tham gia của nhóm CH_3O :



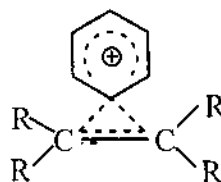
Sự thừa nhận cơ chế nhiều trung tâm hay dung môi phân cho phép giải thích tương tác *anchimer* trong phản ứng nucleophin.

Nếu MO không liên kết trống tạo thành khi phân cắt liên kết C-Z có điện tích dương, có thể tương tác với orbital của nguyên tử khác trong phân tử tạo nên cacbocation nhiều trung tâm, gọi là cacbocation không cổ điển có sự giải tỏa điện tích giữa các trung tâm. Sự giải tỏa này thuận lợi về năng lượng và hình thành những sản phẩm khác nhau.

Phản ứng của trung tâm có nhóm aryl ở vị trí α có tốc độ lớn hơn khi không có nhóm aryl, chẳng hạn thủy phân trong axit fomic 99% của:

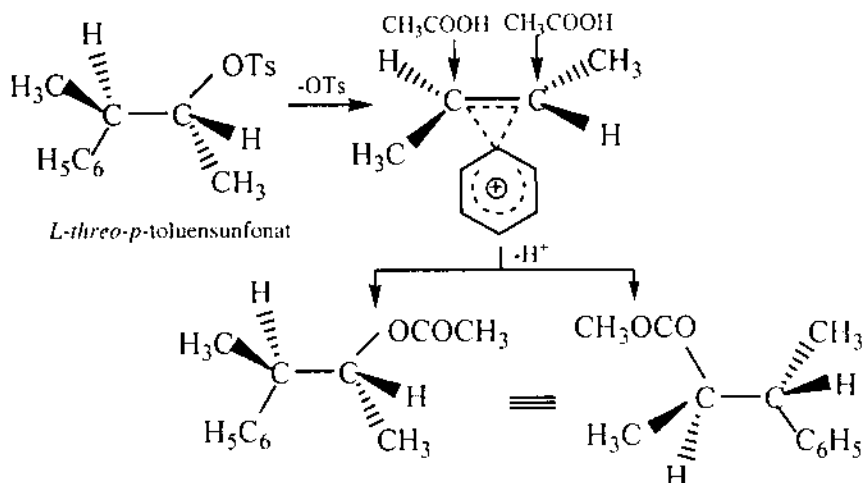


do dẫn xuất thế aryl có khả năng tạo ion cầu không cổ điển:

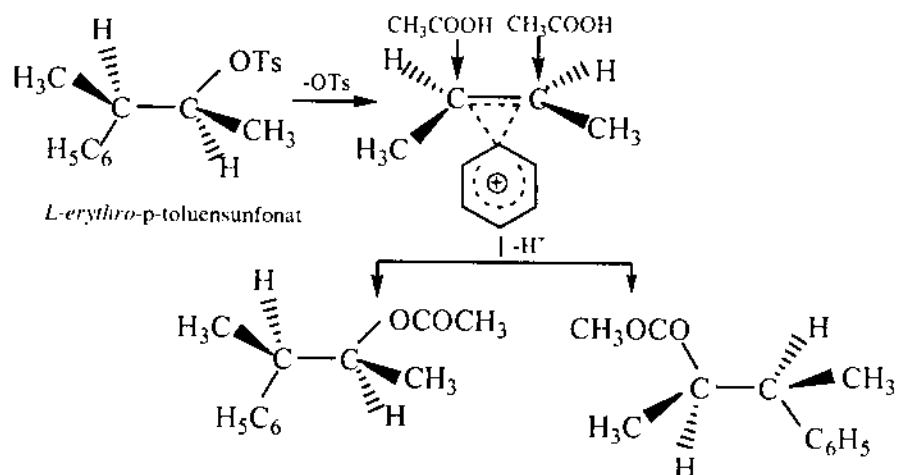


Cũng như khi nghiên cứu hoá học lập thể của phản ứng dung môi phân của tosylat 2-phenyl-2-butanol trong axit axetic cho thấy:

Từ *L-threo-p*-toluensunfonat tạo thành 96% sản phẩm axetat racemic hoá:



Trong khi đó *L-erythro-p*-toluensunfonat cho sản phẩm axetat hoạt động quang học:



Do khi tạo thành cacbocation có hiệu ứng *anchime*, dung môi chỉ có thể tấn công về cùng phía với nhóm đi ra nên phản ứng xảy ra với bảo toàn cấu hình. Nếu trong trường hợp có nhóm thế aryl ở vị trí α , phản ứng xảy ra quay cấu hình nên không có tương tác *anchime* và bảo toàn cấu hình khi phản ứng có tương tác *anchime*.

Về mặt tốc độ, nếu phản ứng có tương tác nucleophin của dung môi có hằng số tốc độ là k_{sol} , phản ứng có tương tác *anchime* là $F.k_{an}$ (F là hệ số) thì tốc độ chung là:

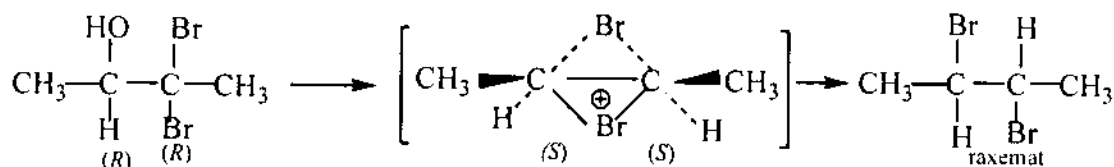
$$k = k_{sol} + F.k_{an}$$

Hai quá trình cạnh tranh nhau, nếu tính nucleophin của dung môi càng nhỏ thì tác dụng *anchime* xuất hiện càng lớn.

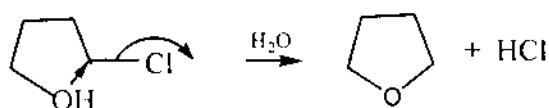
Như vậy, phản ứng dung môi phân dẫn xuất bậc một và hai xảy ra bằng hai tương tác nucleophin của dung môi và tương tác *anchime*, còn bậc ba không có tương tác nucleophin của dung môi.

Nếu nhóm aryl có nhóm thế, nhóm thế cho electron làm tăng tương tác *anchime*, giảm tương tác nucleophin của dung môi. Nếu nhóm thế là hút electron, tương tác *anchime* trở nên không thuận lợi, tăng tương tác nucleophin của dung môi, do đó tăng tính quay cấu hình.

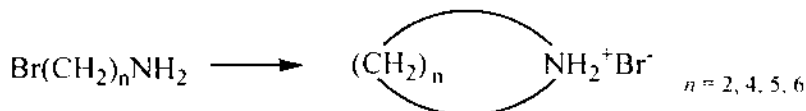
Sự hình thành cacbocation nhiều trung tâm có thể do tương tác của orbital trống với orbital p , π , n hay σ ở cạnh cation mạch hở với sự tham gia của nhóm bên cạnh σ hay với sự tham gia của electron p và π :



Hiệu ứng này cũng xuất hiện ở cacbon xa hơn, chẳng hạn dung môi phân 4-clobutanol nhanh hơn 3-clopropanol hay 2-cloetanol nhiều và tạo sản phẩm vòng:

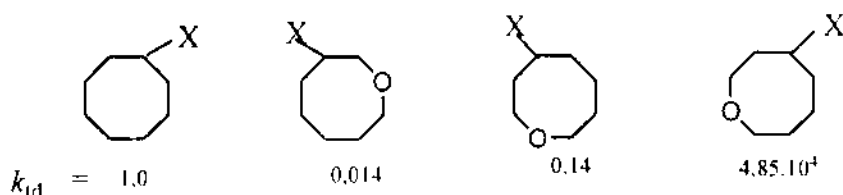


Hoặc dùng môi phân dẫn xuất halogen có nhóm nucleophilin trong phân tử cho sản phẩm vòng hoá:

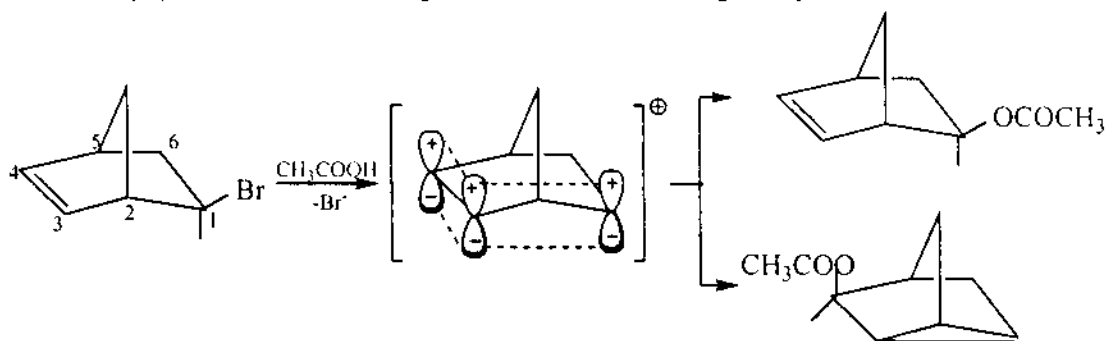


Hiệu ứng cũng biểu hiện trong các vòng no, không chỉ có liên quan tới nhóm kế mà còn phụ thuộc vào vị trí đồng phân, chẳng hạn đồng phân *trans*-2-axetoxycyclohexyl-*p*-toluensunfonat dùng môi phân nhanh hơn đồng phân *cis*- đến 670 lần. Đồng phân *cis*- cho sản phẩm quay cấu hình còn *trans*- cho sản phẩm bảo toàn cấu hình, do đồng phân *trans* có nhóm axetoxi tham gia vào quá trình ion hoá làm dễ dàng cho sự ion hoá của nhóm tosylat và để tạo vòng ion axetoxoni là chất trung gian *achiral* không quang hoạt nên cho sản phẩm *racemic* hoá, còn đồng phân *cis* thì ngược lại.

Tương tác qua nhân này cũng giải thích được tốc độ thế của các dẫn xuất thế của các ete vòng:

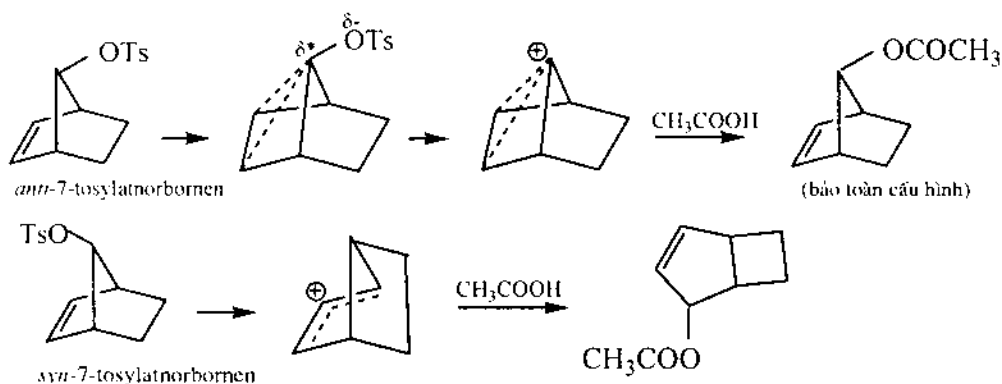


Hiệu ứng qua nhân với sự tham gia của orbital π như dùng môi phân 1-bromnorbornen:

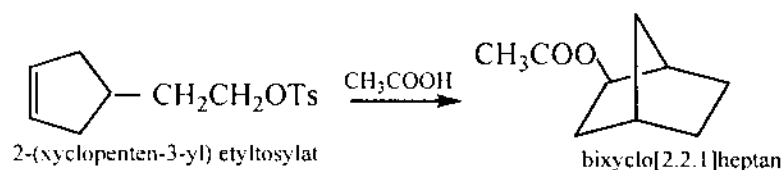


Song nếu dùng môi phân 7-tosylnorbornen thì lại thấy ảnh hưởng của vị trí đồng phân, trong đó, đồng phân *syn*- phản ứng chậm hơn đồng phân *anti* đến 10^7 lần và đồng phân *anti* cho sản phẩm bảo toàn cấu hình.

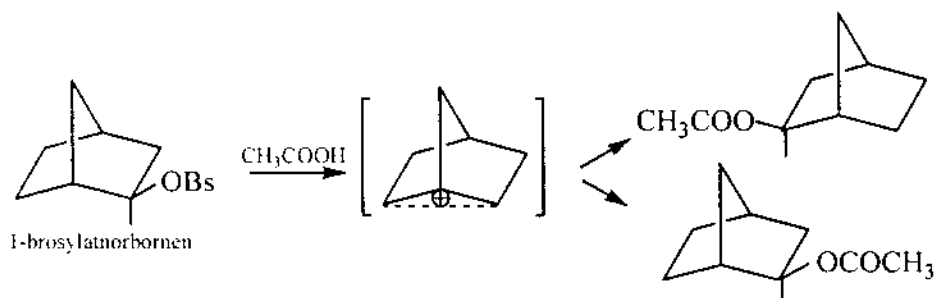
Đồng phân *anti*- có liên kết đôi thuận lợi cho quá trình tạo ion giải toả được điện tích dương làm tăng tốc độ ion hoá, còn đồng phân *syn* tạo được dạng allyl cho sản phẩm chuyển vị của ion này.



Sự tham gia của liên kết π vào quá trình ion hoá đôi khi cũng cho sản phẩm bằng sự hình thành liên kết C-C mới, chẳng hạn như dung môi phân hợp chất sau:



Sự tạo thành ion cổ điển cũng xảy ra với sự tham gia của orbital σ :

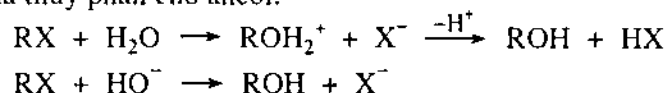


Phản ứng trên cho sản phẩm racemic hoá.

5.8. CÁC PHẢN ỨNG THỂ NUCLEOPHIN

1- Phản ứng thủy phân ankyt halogenua

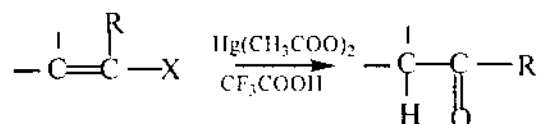
Các ankyt halogenua thủy phân cho ancol:



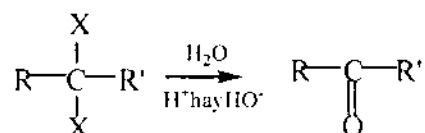
Các dẫn xuất hoạt động như loại allyl hay benzyl có thể thủy phân trong nước, còn các dẫn xuất thường cũng có thể thủy phân trong nước nếu dung môi là HMPA hay N-metyl-2-pyrrolidon. Các dẫn xuất bậc ba thường có phản ứng tách ưu tiên hơn. Thực tế, phản ứng này ít dùng vì chính các ankyt halogenua được tổng hợp từ ancol.

Các dẫn xuất RX bậc 1 xảy ra theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}2$, bậc 3 theo $\text{S}_{\text{N}}1$, còn bậc 2 theo cả hai cơ chế $\text{S}_{\text{N}}1$ và $\text{S}_{\text{N}}2$.

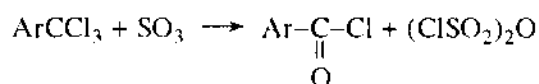
Các dẫn xuất vinyl không phản ứng nhưng có thể thủy phân thành xeton ở nhiệt độ phòng với trifloaxetat thủy ngân hay axetat thủy ngân trong trifloaxetic hoặc trong axit axetic chứa eterat $-\text{BF}_3$:



Các dẫn xuất *gem*-đihalogen thủy phân cho anđehit hay xeton khi có xúc tác axit hay bazơ; phản ứng có thể đi qua *gem*-diol rồi loại nước. Đối với anđehit, không được dùng kiềm mạnh vì có phản ứng ngưng tụ andol hay Cannizzaro:

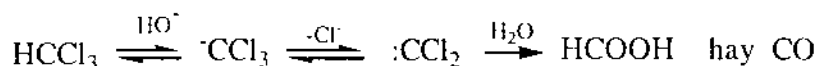


Các 1,1,1-trihalogen ankyl dễ thủy phân trong nước cho axit, nếu trong ancol thì trực tiếp thu được este cacboxylic. Các 1,1,1-triflorua không cho phản ứng này trừ một số trường hợp riêng. Các aryl 1,1,1-trihalogenmetan chuyển thành aryl clorua với SO_3 :



Các 1,1-đicloanken cũng thủy phân cho axit khi tác dụng với axit H_2SO_4 .

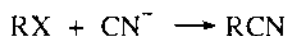
Clorofom thủy phân bằng bazơ dễ hơn diclometan và tetraclorua cacbon cho axit fomic và CO. Phản ứng với giai đoạn đầu là loại proton cho CCl_3^- rồi tách Cl^- cho diclocacben và thủy phân tiếp cho CO và axit fomic:



Phản ứng theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}1\text{CB}$.

2- Phản ứng tạo thành nitrin

Phản ứng giữa RX và ion xyanua là phương pháp phổ biến để tổng hợp nitrin và axit tương ứng theo nguyên tắc và cơ chế chung của RX:



Các dẫn xuất halogenua bậc nhất, allyl và benzyl cho hiệu suất tốt, dẫn xuất bậc hai đạt trung bình, còn dẫn xuất bậc ba cho hiệu suất thấp và có phản ứng tách kèm theo ở cùng điều kiện phản ứng. Dung môi tốt nhất là dimetylsunfoxit và dùng xúc tác chuyển pha hay siêu âm.

Ion xyanua là tác nhân lưỡng chức và ion isoxyanua cho sản phẩm phụ. Nếu muốn tổng hợp isoxyanua là sản phẩm chính thì dùng xyanua đồng hay bạc.

Bromua vinyl chuyển thành xyanua vinyl bằng CuCN hay KCN trong ete crown và

xúc tác Pd, dùng KCN và xúc tác Ni hay dùng $K_2Ni_2(CN)_6$.

Halogenua bậc ba chuyển thành xyanua bậc ba khi dùng trimethylsilyl xyanua và xúc tác $SnCl_2$:

$$R_3CCl + (CH_3)_3SiCN \rightarrow R_3CN$$

Nucleophin xyanua cũng tác dụng với các nhóm chức khác cho nitrin như ancol bậc nhất, hai hay ba với NaCN hay $(CH_3)_3SiCN$ khi có xúc tác NaI trong DFM- CH_3CN .

3- Phản ứng trao đổi halogen

Phản ứng trao đổi halogen, còn gọi là phản ứng Finkelstein, là một quá trình cân bằng nhưng thường có thể chuyển dịch cân bằng:

Dẫn xuất ioduua tổng hợp từ dẫn xuất clorua hay bromua với NaI tan trong axeton. Khi ankyl clorua hay bromua tác dụng với dung dịch ioduua natri trong axeton, cân bằng chuyển dịch bằng kết tủa clorua hay bromua natri. Phản ứng theo cơ chế S_N2 , phản ứng nhạy với halogenua bậc nhất hơn bậc hai và ba nên dùng ioduua natri làm thuốc thử cho clorua và bromua bậc nhất. Clorua bậc ba chuyển thành ioduua khi dùng dư NaI trong CS_2 với xúc tác $ZnCl_2$.

Vinyl bromua chuyển thành vinyl ioduua bảo toàn cấu hình khi tác dụng với KI và xúc tác niken bromua-kẽm hay KI và CuI trong HMPA đun nóng.

Dẫn xuất florua tổng hợp từ ankyl halogenua khác với tác nhân flo hoá bất kỳ như AgF , KF , HgF_2 , HF_2 , BrF_3 , hay HF với SbF_3 , còn HF khan chỉ dùng với dẫn xuất benzyl hay allyl. Cân bằng ở đây chuyển dịch bằng RF hình thành bền không phản ứng trở lại chất ban đầu. Có thể dùng xúc tác chuyển pha.

Ankyl clorua bậc nhất chuyển thành bromua bằng tác dụng với etyl bromua, N-metyl-2-pyrrolidon và NaBr, với LiBr cần xúc tác chuyển pha, hay với $(C_4H_9)_4N^+Br^-$, còn dẫn xuất ankyl clorua bậc hai hay ba thì dùng dư HBr và xúc tác $FeBr_3$.

Ngược lại dẫn xuất clorua hay bromua có thể tổng hợp từ dẫn xuất ioduua tác dụng với HCl hay HBr khi có HNO_3 để nhóm đi ra I^- bị oxy hoá bởi HNO_3 thành I_2 .

4- Phản ứng Williamson

Phản ứng Williamson phát minh năm 1850 là phương pháp tốt nhất để tổng hợp các ete không đối xứng:

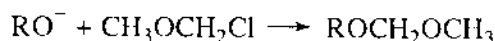
Phản ứng Williamson chủ yếu theo cơ chế S_N2 , có một số trường hợp theo cơ chế SET, nhất là với ankyl ioduua.

Phản ứng cũng dùng ArX và có phản ứng phụ là C-ankyl. Phản ứng bình thường là tác dụng halogenua với ankoxit hay phenoxit hay cũng có thể với ancol hay phenol khi có KOH rắn trong $(CH_3)_2SO$ hay HgO và $HBFe_4$ trong CH_2Cl_2 . Phản ứng không dùng cho ancol bậc

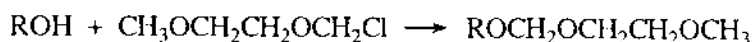
ba, còn ancol bậc hai cho hiệu suất thấp. Ete có nhóm bậc ba tổng hợp từ ankyl halogenua với ankoxi bậc ba. Di-*tert*-butyl ete điều chế bằng tác dụng trực tiếp ancol bậc ba với cation *tert*-butyl. Các halogenua hoạt động như Ar_3CX tác dụng với ancol khi có Ag_2CO_3 hay Ag_2O . Các phản ứng này theo $\text{S}_{\text{N}}1$. Aryl ankyl ete điều chế bằng ankyl halogenua với aryl axetat khi có K_2CO_3 và ete crown.

gem-Dihalogenua với ancol cho diaxetal và với 1,1,1-trihalogenua cho orthoeste, nhất là khi dùng xúc tác chuyển pha hay xúc tác mixen.

Tác dụng quan trọng của phản ứng là phản ứng muối của ancol với clometyl metyl ete nhằm bảo vệ nhóm hydroxyl trong phản ứng hữu cơ:



Tác nhân bảo vệ thường dùng là MOM (dimetylete) cũng như vài hợp chất gọi là ete nhóm MOM do axetal bền với môi trường kiềm nhưng dễ phân cắt trong axit. Tác nhân khác cũng dùng gọi là MEM do có nhóm 2-metoxymetoxymetyl như phản ứng:

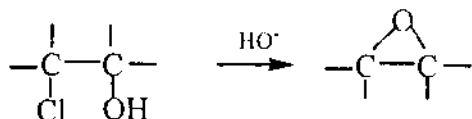


Cả hai nhóm MOM và MEM có thể bị phân cắt với diankyl và diarylboran như $(\text{CH}_3)_2\text{BBr}$. Phenaxyl bromua ArCOCH_2Br cũng dùng để bảo vệ nhóm hydroxy. Ete thu được dễ thủy phân với kẽm và axit axetic.

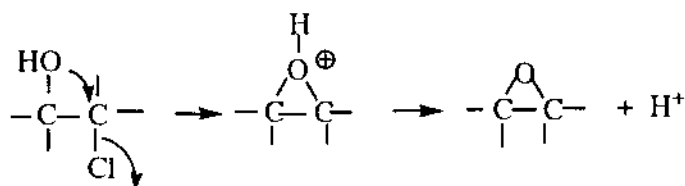
Phương pháp thường dùng tổng hợp metyl ankyl ete là tác dụng ankoxit hay aroxit với dimetylsulfat và nhôm trong xyclohexan.

5- Phản ứng hình thành epoxit

Epoxit thường tạo thành từ epiclohydrin theo $\text{S}_{\text{N}}2$ nhưng là nội phân tử:



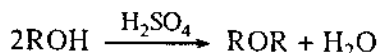
Bazơ tách lấy proton từ nhóm OH để chuyển thành nhóm ankoxi tấn công nội phân tử theo $\text{S}_{\text{N}}2$:



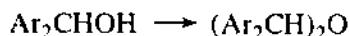
Nhiều epoxit tổng hợp theo cách này, kể cả tổng hợp các ete vòng lớn 5 và 6 cạnh.

6- Phản ứng dehydrat hoá ancol

Dehydrat ancol khi có xúc tác axit cho ete:

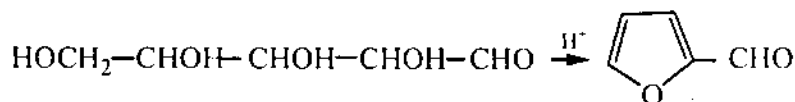


Tác nhân đi ra từ R^+OH_2 hay $ROSO_2OH$ và tác nhân nucleophin là phân tử ROH khác. Phản ứng theo cơ chế S_N1 hay S_N2 tương tự như phản ứng Williamson. Thường ancol bậc 1 theo S_N2 , còn ancol bậc 2 và bậc 3 theo S_N1 . Phản ứng phụ luôn kèm theo là phản ứng tách, nhất là ancol bậc ba thì trở thành ưu tiên. Ancol diarylacbinol khi đun nóng với TsOH rắn cho ete với hiệu suất tốt:



Thường dùng tổng hợp ete đối xứng, đối với ete không đối xứng, nếu một ancol là bậc ba thì ancol bậc ba là nucleophin kém hơn nên cho cacbocation, nếu không có bậc ba thì sẽ cho hỗn hợp ba ete. Phenol và ancol bậc nhất cho ete khi đun nóng với DCC. 1,2-Điol cho epoxy khi tác dụng với dimethylfomamit dimethylaxetal $[(CH_3O)_2CHN(CH_3)_2]$, diethylazodicacboxylat $[C_2H_5OOCN=NCOOC_2H_5]$ và $(C_6H_5)_3P...$

Các diol khác cho ete vòng, chủ yếu vòng 5 cạnh, thường có xúc tác $AlPO_4-Al_2O_3$, $BuSnCl_3$. 1,6-Hexandiol chủ yếu cho 2-etyl-tetrahydrofuran. Phản ứng có tầm quan trọng trong tổng hợp dẫn xuất furan từ andozơ:



Vòng 5, 6, 7 cạnh cũng tổng hợp được khi dùng $AlPO_4-Al_2O_3$ với $C_4H_9SnCl_2$ và với xúc tác axit Nafion-H.

7- Phản ứng tái ete hoá

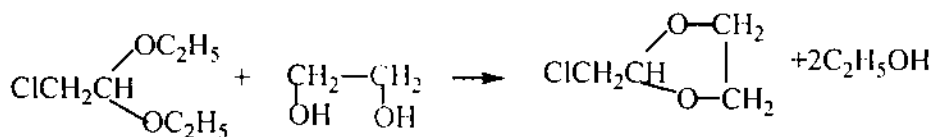
Phản ứng trao đổi nhóm ankoxi trong ete nói chung hiếm, thường xảy ra với R hoạt động như diphenylmetyl với axit *p*-toluensunfonic làm xúc tác:



Cũng như khi tác dụng ankyl aryl ete với ion ankoxit:

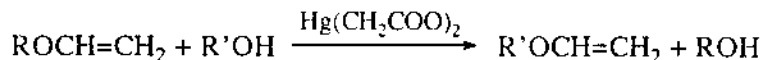


đặc biệt các axetal và orthoeste trao đổi ankoxi rất nhanh:



vì nhóm đi ra từ axetal cho cacbocation ổn định, tuy nhiên phản ứng là cân bằng nên cần chưng cất ancol sôi thấp ra khỏi phản ứng.

Các enol ete tác dụng với ancol khác cho enol ete khác khi có xúc tác axetat thủy ngân:

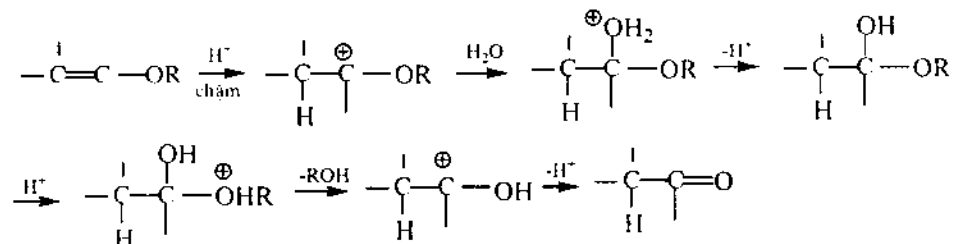


8- Phản ứng thủy phân axetal và enol ete

Các hợp chất enol ete, axetal và orthoeste dễ thủy phân trong môi trường axit cho andehit hay xeton:

Các axetal, xetal và orthoeste dễ thủy phân trong axit, bền trong môi trường bazơ. Nói chung, những hợp chất có hai nhóm OR, OCOR, NR₂, NHCOR, SR ở một cacbon đều dễ thủy phân cho andehit hay xeton trong môi trường axit. Ngoài ra có thể dùng tác nhân khác như CF₃COOH trong CH₂Cl₂, HgCl₂, H₂O₂-HCl, *tert*-C₄H₉Br-(CH₃)₂SO, (CH₃)₂SO-HCl-dioxan, CuSO₄ trên silicagel...

Enol ete dễ thủy phân trong môi trường axit có giai đoạn quyết định tốc độ là proton hoá chất ban đầu nhưng proton hoá ở C, không phải O:

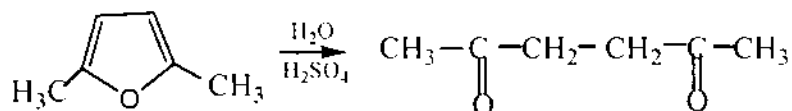


Cơ chế phản ứng có thể là cơ chế A-S_E2 vì chất ban đầu bị proton hoá ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ và có bằng chứng cho cơ chế này là:

- 1- Dùng O¹⁸ cho thấy liên kết vinyl-oxy bị phân cắt chứ không phải liên kết RO;
- 2- Có hiệu ứng đồng vị, 3- xúc tác axit chung.

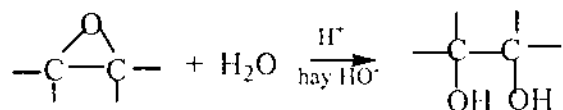
Các enamín cũng thủy phân theo cơ chế tương tự. Các dithioaxetan R₂C=C(SR')₂ cũng thủy phân tương tự nhưng giai đoạn đầu proton hoá là cân bằng.

Furan là trường hợp đặc biệt của loại enol ete thủy phân bằng axit cho 1,4-đion:



9- Phản ứng thủy phân epoxit

Phản ứng thủy phân epoxit là phương pháp điều chế *vic*-diol:



Phản ứng được xúc tác bằng axit hay bazơ. Xúc tác axit proton hoá oxy theo cơ chế S_N1 hay S_N2 và vị trí thích hợp cho tấn công là cacbon thế cao nhất. Trong điều kiện trung tính hay bazơ, cơ chế là S_N2 tấn công vào cacbon ít thế hơn.

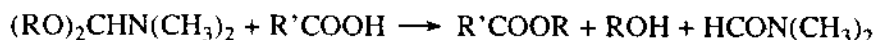
Tác nhân axit hay dùng là axit pecloric hạn chế được phản ứng phụ. Dung môi khi thủy phân bazơ là dimetylformamit.

10- Phản ứng ancol phân epoxit

Tương tự như phản ứng thủy phân, các epoxit tác dụng với ancol khi có xúc tác axit, bazơ hay nhôm hydroxit cho β-hydroxy ete:

bằng phương pháp này khi nhóm COOH được bảo vệ bằng phản ứng với ArCOCH_2Br và este thu được dễ phân tích bằng kẽm và axit axetic.

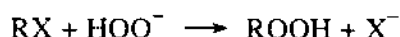
Anion RCOO^- có thể thay thế các nhóm đi ra khác như ankylosunfit ROSOCI , dẫn xuất sunfonic, ditosylamin NTs_2 , triankylphosphat, axit sunfuric và axit vô cơ khác để cho este. Chẳng hạn triankylphosphit P(OR)_3 và axetal của diankylfomamit:



Phản ứng theo $\text{S}_\text{N}2$ và nghịch đảo R. Đimetylsunfat hay trimetylphosphat dùng methyl hoá axit có khó khăn lập thể.

12- Phản ứng tạo thành peroxit hay hydroperoxit

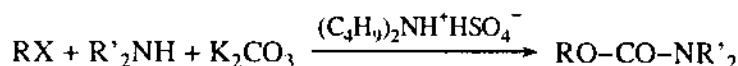
Hydroperoxit điều chế khi tác dụng RX , este sunfuric hay sunfonic hay ancol với hydroperoxit trong bazơ với tác nhân thực là HOO^- :



Peroxit thu được khi tác dụng natri peroxit với RX : $\text{RX} + \text{Na}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{ROOR}$ hoặc tác dụng RX hay tosylat với K_2O khi có ete crown hoặc ankyl triflat với peroxit germani và thiếc.

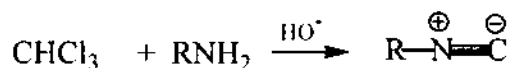
Một phương pháp khác là tác dụng RX với H_2O_2 hay peroxit khi có trifloaxetat bạc.

Tương tự như phản ứng trên, ankyl halogenua tác dụng với amin bậc hai và K_2CO_3 ở điều kiện chuyển pha thu được cacbamat:

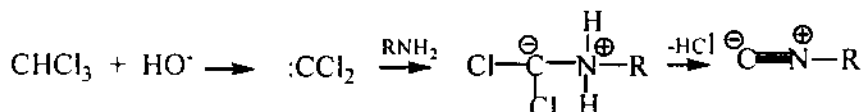


13- Phản ứng tạo thành isoxyanua

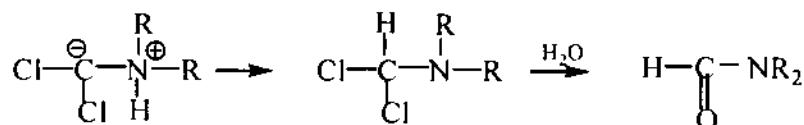
Phản ứng của amin bậc nhất với clorofom trong kiềm cho isonitrin:



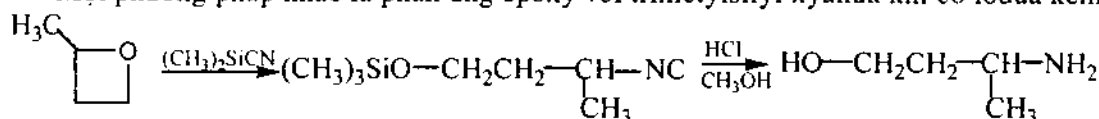
Phản ứng theo cơ chế $\text{S}_\text{N}/\text{cb}$ với chất trung gian là điclocacben:



Hiệu suất phản ứng không cao. Với amin bậc hai cho sản phẩm cộng không tách HCl nhưng dễ thủy phân cho fomamit N-thế:



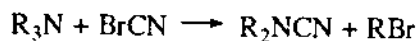
Một phương pháp khác là phản ứng epoxy với trimetylsilyl xyanua khi có iodua kẽm:



Sản phẩm dễ thủy phân cho hydroxylamin.

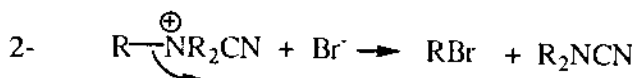
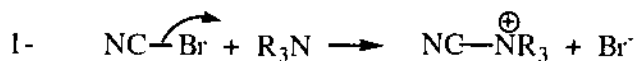
14- Phản ứng tạo thành xyanamit từ amin bậc ba

Phản ứng của amin bậc ba với xyanobromua gọi là phản ứng von Braun:



Phản ứng có sự phân cắt một gốc R để tạo thành halogenua hoạt động như benzyl, allyl hay nhóm ankyl nhỏ nhất phân cắt nhanh. Một hay hai nhóm ở amin có thể là aryl nhưng không bị phân cắt. Các amin vòng cũng bị phân cắt trong phản ứng này còn amin bậc ba cho kết quả kém.

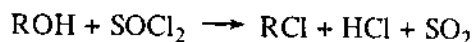
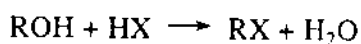
Cơ chế của phản ứng là các phản ứng thế nucleophin liên tiếp: với nucleophin đầu là amin bậc ba và sau là ion Br^- :



Chất trung gian là N-xyanoaminbromua có thể tách ra được và cấu trúc xác định bằng phân tích hay phổ. Tác nhân $BrCN$ ở đây qua hai lần chuyển đổi trong một phản ứng để hình thành sản phẩm (có khi gọi là tác nhân phản tấn công - counterattack reagent).

15- Phản ứng tạo thành ankyl halogenua từ ancol

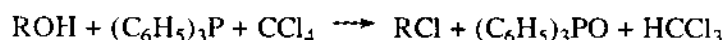
Ancol chuyển thành ankyl halogenua với tác nhân chung HX và halogenua axit vô cơ như $SOCl_2$, PCl_5 , PCl_3 , $POCl_3$:



Thường dùng HBr và HI , thường là tạo ion halogenua *in situ*. HI có phản ứng khử của nối đôi của chất ban đầu không no và ankyl iodua cho ankan. Ancol bậc ba cho dẫn xuất clorua với HCl nhưng ancol bậc hai và bậc nhất chậm, cần xúc tác clorua kẽm. Ancol bậc nhất cho clorua hiệu suất tốt với HCl trong HMPA. Phản ứng với clorua axit vô cơ PCl_5 ... ít chuyển vị hơn HCl .

Phản ứng của HX với ancol theo cơ chế S_N1cA hay S_N2cA với nhóm đi ra không phải OH mà là OH_2 hoặc với tác nhân khác như chuyển ancol thành $ROSOCl$ với nhóm đi ra là $OSOCl$, trong trường hợp này là cơ chế S_Ni .

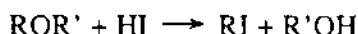
Các bromua và iodua, đặc biệt PBr_3 cũng dùng thường là *in situ* nhưng ít hơn HI và HBr . Các ancol bậc hai thường có chuyển vị như 3-pentanol với PBr_3 , $POBr_3$ hay PBr_5 cho 2- và 3-brompentan, để tránh được chuyển vị thì chuyển ancol thành sunfonat hay dùng xúc tác chuyển pha. HF không dùng cho dẫn xuất florua nhưng dùng dietylaminosunfua triflorua $(C_2H_5)_2NSF_3$ (DAST) chuyển ancol bậc nhất, hai và ba, allyl và benzyl thành florua hiệu suất cao, để tránh chuyển vị của phản ứng ancol bậc một, hai, ba dùng $(RO)_3PRX$, R_3PX_2 , $(CH_3)_2SBr_2$, hỗn hợp $(C_6H_5)_3P$ và CCl_4 :



Phản ứng của ancol allyl và benzyl cho halogenua tương ứng không có chuyển vị thì dùng N-clo hay N-bromosuccinimide và methyl sunfua đạt hiệu suất 87% là đặc thù lập thể như (Z)-HOCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂OH cho (Z)-HOCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂Cl. Các ancol allyl hay benzyl chuyển thành bromua hay iđua với NaX-BF₃ etherat và iđua khi dùng AlI₃.

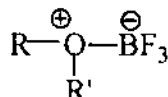
16- Phản ứng phân cắt ete cho ankyl halogenua

Ete bị phân cắt khi tác dụng với HI hay HBr, HCl ít dùng:



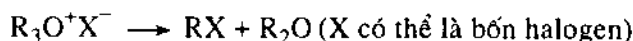
HBr chậm hơn HI nhưng dùng nhiều hơn vì ít phản ứng phụ. Điankyl ete bị phân cắt theo S_N1 hay S_N2 không có quy tắc chung thường phân cắt cả hai phía cho hai RX và hai ROH, riêng methyl ankyl ete luôn cho CH₃X và ancol, nếu dư HX chuyển ancol thành RX nên nói chung cho 2RX, còn ankyl aryl ete luôn phân cắt ankyl-oxy cho RX và phenol. Trong phản ứng này, nhóm đi ra không phải RO⁻ mà là RO⁺H.

Ete vòng (thường dẫn xuất tetrahydrofuran) cũng bị phân cắt. Ete cũng bị phân cắt khi có axit Lewis như BF₃, BCl₃, (CH₃)₂BBr, BBr₃, AlCl₃, nhưng trong trường hợp này nhóm đi ra là RO ở dạng phức với axit Lewis:



Tác nhân NaI-BF₃ etherat phân cắt chọn lọc ete theo thứ tự: ete benzylic > ankyl methyl ete > arylmethyl ete.

Các muối oxoni phân cắt cho RX:



17- Phản ứng Wurtz

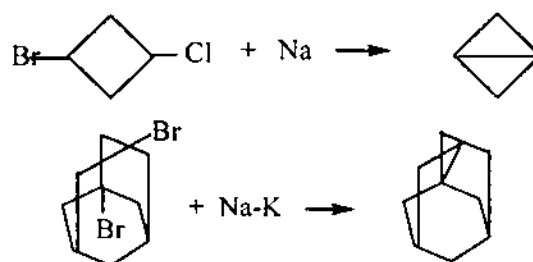
Phản ứng của RX với Na cho sản phẩm đối xứng là phản ứng ghép đôi của RX, gọi là phản ứng Wurtz:



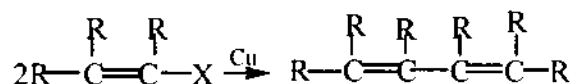
Phản ứng phụ kèm theo là tách và chuyển vị. Phản ứng Wurtz từ hỗn hợp hai RX ít dùng vì cho hỗn hợp sản phẩm, nhưng giữa ankyl và aryl với natri cho sản phẩm ankyl hoá nhân thơm, gọi là phản ứng Wurtz-Fittig, còn phản ứng ghép hai aryl halogenua không thực hiện được. Các kim loại khác cũng dùng là kẽm, bạc, sắt, đồng hoạt hoá, pyrophoric chì.

Cơ chế của phản ứng gồm hai giai đoạn cơ bản: trao đổi halogen-kim loại cho hợp chất cơ kim (RX + Me → RMe) và hợp chất cơ kim phản ứng với phân tử RX thứ hai (RX + RMe → RR).

Phản ứng Wurtz cũng dùng cho phản ứng đóng vòng như từ 1,3-dibrompropan chuyển hoá thành xyclopropan khi có kẽm và NaI, cũng dùng tổng hợp các vòng có sức căng lớn như bixyclobutan và tetraxyclo[3.3.1.1^{3,7}.0^{1,3}]decan:



Các halogenua vinylic cũng ghép đôi cho 1,3-butadien khi có bột đồng hoạt hoá, tương tự như phản ứng Ullmann có tính đặc thù lập thể và bảo toàn cấu hình ở cả hai cacbon, thường dùng CuCl, Zn-NiCl₂, butyl liti trong ete có MnCl₂:



18- Phản ứng của RX với tác nhân cơ kim

Phản ứng cho sản phẩm ghép đôi chéo của tác nhân diliti diankyl đồng (gọi là tác nhân Gilman) với ankyl clorua, bromua hay iodua trong ete hay THF:

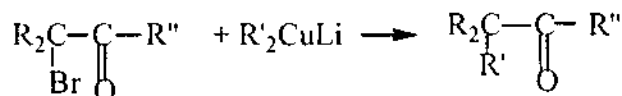


Phạm vi ứng dụng của phản ứng rất rộng với R là ankyl, allyl, benzyl, aryl, vinyl hay allenic và có thể chứa nhóm CO, COOH, COOR, CONR₂. Phản ứng của vinyl là đặc thù lập thể và bảo toàn cấu hình, khi có hai nhóm vinyl cho hiệu suất cao và đặc thù lập thể khi dùng ZnBr₂ và phức Pd(I). Nhiều *gem*-dihalogen không phản ứng, nhưng hai halogen ở cacbon α của vòng thơm hay xyclopropan thì bị thế cả hai halogen (C₆H₅CHCl₂ → C₆H₅CH(CH₃)₂), còn 1,2-dihalogen cho sản phẩm tách.

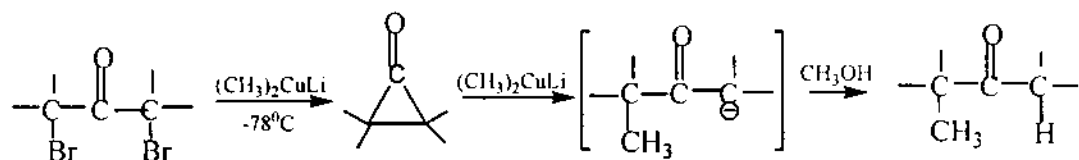
R' trong R'₂CuLi có thể là ankyl bậc nhất, allyl hay aryl. Phản ứng không dùng khi R và R' là bậc hai hay ba.

Các hợp chất allen tác dụng với R'(CN)CuLi cho phản ứng thế bình thường với bảo toàn cấu hình hay theo S_N2' cho ankyn và nếu allen *chiral* thì cũng cho ankyn *chiral*.

Các R'₂CuLi không phản ứng với xeton theo phương pháp ankyl hoá xeton nhưng có thể trao đổi kim loại - halogen của xeton cho xeton ankyl hoá:



Nếu từ α,α'-đibromxeton tác dụng với (CH₃)₂CuLi trong ete ở -78°C cho xyclopropanon rồi nhúng vào metanol cho monometyl hoá mà không cho đimetyl hoá:



Phản ứng đi qua vòng hoá xyclopropan rồi tấn công nucleophin cho ion enolat và proton hoá từ metanol cho sản phẩm. Nếu dùng CH_3I thay cho CH_3OH thì thu được α, α' -dimetylketon do tấn công $\text{S}_{\text{N}}2$ của ion enolat vào methyl iodua nhưng chỉ có ankyl halogenua hoạt động cao như methyl hay benzyl mới có tấn công $\text{S}_{\text{N}}2$. Phản ứng cũng có thể đưa nhóm bậc ba thế, chẳng hạn, 2,6-dibromxyclohexanon tác dụng với liti *tert*-butoxy(*tert*-butyl) đồng cho 65% 2-*tert*-butylxyclohexanon. Các allyl halogenua tác dụng với R_2CuZnCl cho phản ứng ghép chuyển vị hoàn toàn theo $\text{S}_{\text{N}}2'$ và phản ứng chọn lọc lập thể *dia* nếu allyl halogenua có nhóm ankoxyl ở vị trí δ .

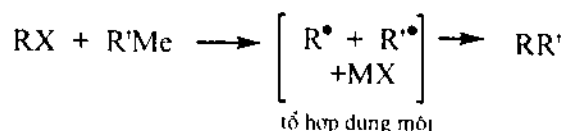
Tác nhân Grignard chỉ ghép với halogenua ankyl hoạt động như allyl (nói chung không có chuyển vị) hay benzyl, còn dẫn xuất khác rất chậm, nhưng muốn có hiệu suất tốt cần xúc tác như thêm muối Cu (I) hay Ni (II).

Tác nhân cơ natri hay liti hoạt động hơn cơ magie nên ghép được với dẫn xuất kẽm hoạt động hơn. Hợp chất cơ nhôm có thể ghép với dẫn xuất bậc ba (cho sản phẩm chứa cacbon bậc bốn) và benzylic ở -78°C , cũng có thể áp dụng cho allyl, vài dẫn xuất halogenua bậc nhất và hai.

Nói chung cơ chế phản ứng rất phụ thuộc vào kim loại, gốc R, xúc tác và điều kiện phản ứng nhưng nói chung có phản ứng thế $\text{S}_{\text{N}}1$ và $\text{S}_{\text{N}}2$ và cơ chế gốc tự do, một số theo cơ chế SET.

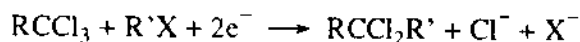
Phản ứng theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}2$ có sự quay cấu hình của R, chẳng hạn tác dụng tác nhân allyl liti hay benzyl liti với halogenua bậc hai hoặc như 2-brombutan với $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CuLi}$ cho nghịch đảo cấu hình, còn với 2-iodbutan trong cùng điều kiện lại cho racemic hoá.

Cơ chế gốc tự do với hai gốc $\text{R}^\bullet$ và $\text{R}'^\bullet$ trong tổ hợp dung môi:



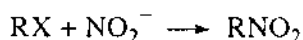
nên cho sản phẩm RR' là chính, nếu là gốc tự do hoàn toàn thì cho 50% RR' , 25% RR và 25% RR' . Trong trường hợp chất ban đầu là aryl hay vinyl thì quá trình S_{N} không chỉ theo một cơ chế, mà có thể có phản ứng trao đổi: $\text{ArX} + \text{RM} \rightarrow \text{RX} + \text{ArM}$ và phản ứng nucleophin tiếp theo. Nhiều chứng minh khác về phản ứng ghép đôi của tác nhân cơ kim với nhóm ankyl đơn giản như quan sát của CIDNF của phản ứng ankyl halogenua với cơ liti đã tìm thấy gốc tự do bằng ESR, sự hình thành 2,3-dimetyl-2,3-diphenylbutan khi có cumen và cũng tìm thấy gốc tự do trong phản ứng của tác nhân Grignard, cơ natri, cơ liti đồng.

Phản ứng ghép ankyl cũng xảy ra bằng con đường điện hoá, đặc biệt tổng hợp *gem*-dihalogen từ ankyl halogenua với RCCl_3 bằng điện hoá:



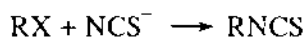
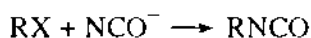
19- Phản ứng tạo thành hợp chất nitro từ RX

Nitrit natri tác dụng với ankyl bromua hay iodua bậc nhất hay hai tạo thành hợp chất nitro:



Nhưng thường dùng nitrit bạc để tạo thành hợp chất nitro chỉ với bromua và iodua bậc nhất. Este nitrit luôn là sản phẩm phụ của các phản ứng trên nhưng có thể trở thành sản phẩm chính theo cơ chế S_N1 khi tác dụng halogenua bậc hai và ba với nitrit bạc.

20- Phản ứng tạo thành isoxyanat và isothioxyanat

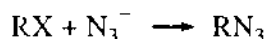


Các ankyl halogenua bậc nhất chuyển thành isoxyanat khi tác dụng với natri nitroxyanamid $NaNCNNO_2$ và axit *m*-cloperbenzoic, đun nóng sản phẩm tạo thành $RN(NO_2)CN$ ban đầu. Khi dùng ion NCO^- có etanol có thể trực tiếp hình thành cacbamat qua chất trung gian isoxyanat tác dụng với ancol.

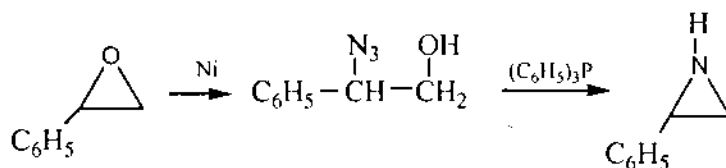
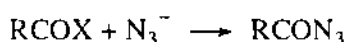
Chú ý là khi dùng ion thioxyanat có thể S-ankyl hoá hay N-ankyl hoá nhưng thường ưu tiên là N-ankyl hoá.

21- Phản ứng tạo thành azit

Ankyl halogenua tác dụng với ion azit tạo thành ankyl azit:



Phản ứng thường dùng xúc tác chuyển pha hay siêu âm. Các nhóm chức khác cũng cho phản ứng này như OH, COX, OCH_3 , $OCOCH_3$, OTs. Epoxit tác dụng với NaN_3 hay HN_3 trong DMF cho ancol β -azit để chuyển hoá thành aziridin:

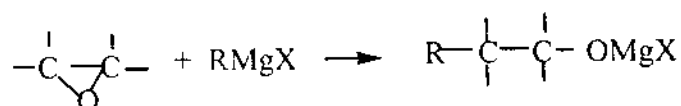


Một vài hydro như hydro benzylic cũng có khả năng thay thế bằng N_3^- khi tác dụng với HN_3 trong $CHCl_3$ khi có DDQ (2,3-điclo-5,6-đixyano-1,4-benzoquinon).

Ankyl azit bậc ba tổng hợp từ ankyl clorua bậc ba với NaN_3 và $ZnCl_2$ trong CS_2 , còn axyl azit thì dùng phản ứng Curtius.

22- Phản ứng của epoxy với cơ kim

Phản ứng của tác nhân Grignard với vòng epoxit xảy ra nhanh, cho sản phẩm tăng hơn hai cacbon, tác nhân Grignard bậc ba xảy ra chậm và phản ứng là S_N2 tấn công vào cacbon ít thế hơn:

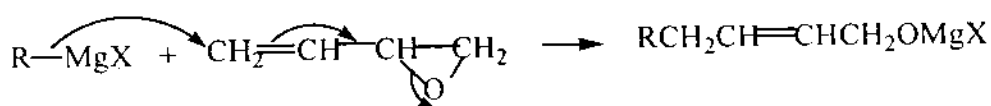


Litiankyll đồng cũng cho phản ứng này nhưng không phản ứng với este, xeton hay nhóm cacbonyl nên có thể dùng phản ứng chọn lọc vị trí của este hay xeton có nhóm epoxy.

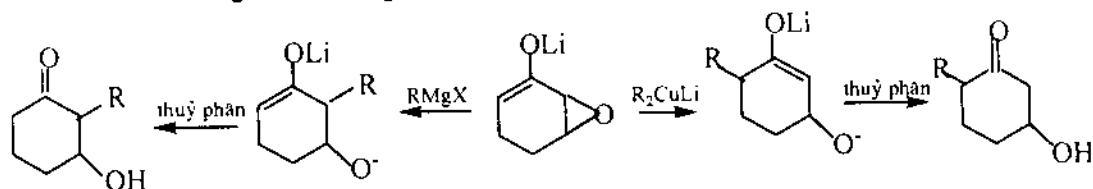
Các *gem*-diankylyl epoxit tác dụng với Grignard thì gốc ankyly mới tấn công vào cùng cacbon có nhóm OH, trong một số trường hợp có đồng phân hoá thành andehit hay xeton trước khi tác dụng với Grignard:



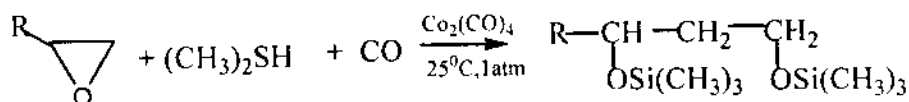
Các vinyl epoxit tác dụng với Grignard cho sản phẩm thế bình thường và sản phẩm chuyển vị allyl, thường $\text{S}_{\text{N}}2$ ưu tiên hơn:



Nếu dùng R_2CuLi với chất ban đầu không vòng thì ưu tiên sản phẩm chuyển vị allyl. Với các epoxit vinylic vòng nối đôi ở dạng enolat, khi tác dụng với RMgX hay RLi cho sản phẩm thế bình thường, còn với R_2CuLi cho sản phẩm chuyển vị $\text{S}_{\text{N}}2'$ là chính:

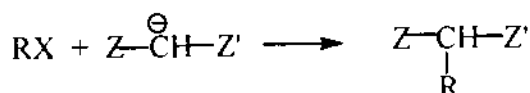


Vòng epoxy tác dụng với dimethylsilan và CO với xúc tác dicoban octacacbonyl cho phản ứng cộng 1,3 rồi thủy phân cho 1,3-diol:



23- Phản ứng của RX với hợp chất hydro linh động

Các hợp chất loại $\text{ZCH}_2\text{Z}'$ với Z và Z' là nhóm hút electron dễ tạo thành cacbanion là nucleophin tấn công vào RX cho sản phẩm ankyly hoá:

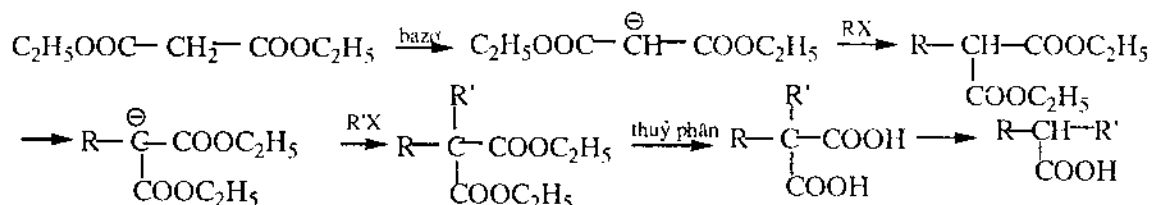


Z và Z' là COOR , CHO , COR' , CONR'_2 , CN , NO_2 , SO_2R , SOR' , $\text{SO}_2\text{NR}'_2$...

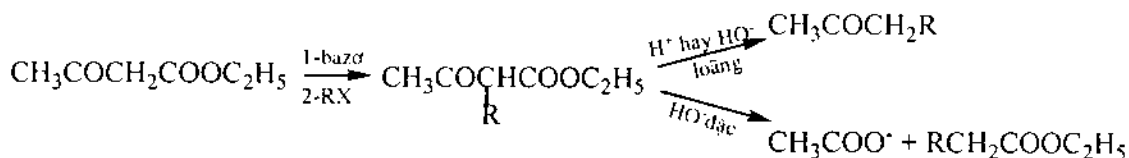
Nguyên tử cacbon có hydro linh động, dễ tạo cacbanion khi có bazơ hay ở dạng enolat. Trong một số trường hợp có thể ankyly hoá lần hai khi còn có hydro linh động.

Phản ứng dùng cho dẫn xuất bậc nhất và hai, allyl và benzyl, còn bậc ba cho hiệu suất thấp (có phản ứng tách).

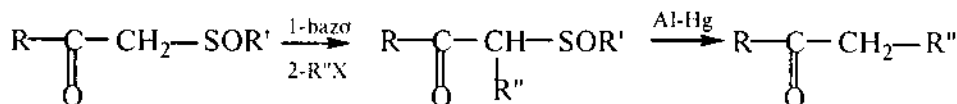
Phản ứng quan trọng trong loại này là tổng hợp este malonic với Z và Z' là COOC₂H₅:



Và tổng hợp este axetoacetat với Z = COOC₂H₅ và Z' = COCH₃.



Tương tự với β-xeto sunfoxit và sunfon:

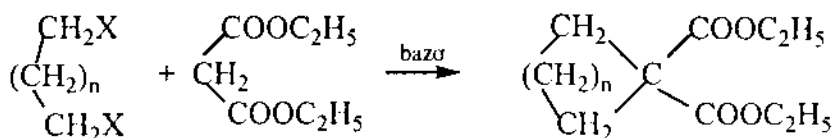


Ngoài ra còn có tổng hợp este xyanoaxetic với Z = COOC₂H₅ và Z' = CN. Phương pháp Sorensen tổng hợp aminoaxit từ este N-axetylaminomalonic este (C₂H₅OOC)₂CHNHCOCH₃, sau khi thủy phân cho α-aminoaxit.

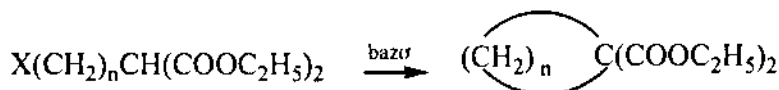
Đối với tác nhân có hydro có tính axit khác nhau thì ưu tiên thế ở carbon có hydro axit hơn.

Phản ứng không hạn chế ở loại ZCH₂Z' mà các hydro axit khác CH như hydro methyl của α-aminopyridin, hydro methyl của ynamin CH₃C≡CNR₂, hydro metylen của xyclopentadien, hydro có carbon liên kết ba và hydro của HCN.

Các tác nhân tác dụng với chất ban đầu dihalogen có phản ứng vòng hoá cho vòng 3 đến 7 cạnh và tốt nhất là vòng 5 cạnh:

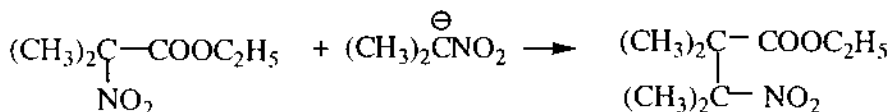


Và cũng có vòng hoá nội phân tử:

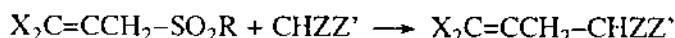


Cơ chế của các phản ứng này chủ yếu là S_N2 với sự nghịch đảo cấu hình của RX quang hoạt, các nhóm ankyl bậc ba theo cơ chế S_N1 nếu ZCH_2Z' (không phải enolat) tác dụng với cacbocation bậc ba tạo thành *in situ* từ ancol hay ankyl halogenua và $AlCl_3$ hay BF_3 hoặc ankyl peclorat bậc ba.

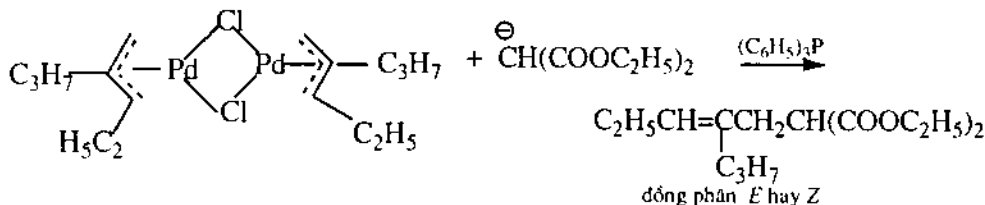
Một số trường hợp theo cơ chế SET, nhất là khi chất ban đầu hay tác nhân có nhóm nitro hay xyan như từ α -nitro este, xeton, nitrin và α,α -dinitro có nhóm nitro bị thay thế, thường hợp chất nitro bậc ba dạng R_3CNO_2 hay ArR_2CNO_2 bởi muối của nitroankan:



Nếu là α -nitro sunfon thì nhóm sunfon dễ bị thay thế hơn nhóm nitro như nhóm SO_2R của sunfon allyl bị thế bởi $CHZZ'$ khi có xúc tác $Mo(CO)_6$:



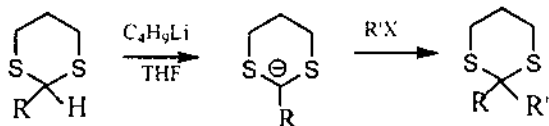
Các phức π -allyl paladi cũng tác dụng với anion của $ZCHZ'$ khi có triphenylphosphin



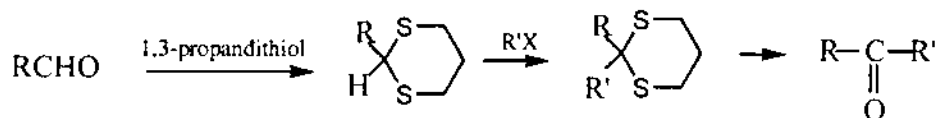
Các phức này tạo thành *in situ* và nếu dùng phức Pd có phối tử quang hoạt thì có chọn lọc lập thể đối quang. Phức π -allyl molybden cũng phản ứng tương tự.

24- Phản ứng ankyl hoá 1,3-dithian

1,3-Dithian có hydro linh động dễ tách proton cho anion khi tác dụng với butyl litti trong THF sẽ bị ankyl hoá:

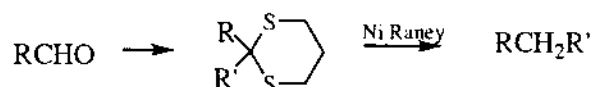


vì 1,3-dithian điều chế từ andehit hay axetal với 1,3-propandithiol rồi thủy phân cho xeton nên phản ứng dùng để chuyển andehit thành xeton:

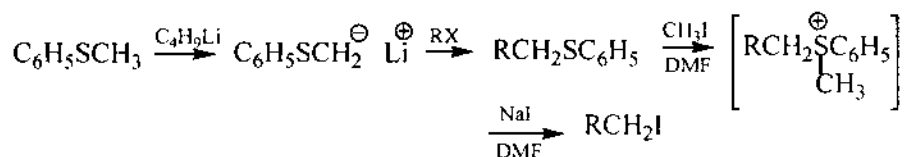


Có thể dùng 1,3-dithian không thế để có thể đưa vào một hay hai nhóm ankyl và R' là ankyl bậc nhất hay bậc hai hoặc benzy, còn dẫn xuất iodua cho kết quả tốt nhất.

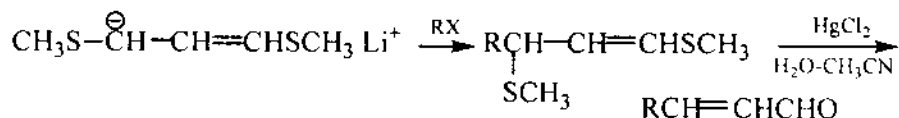
1,3-Dithian cũng phản ứng với epoxit và hợp chất dithian có thể chuyển thành ankan khi dùng niken Raney:



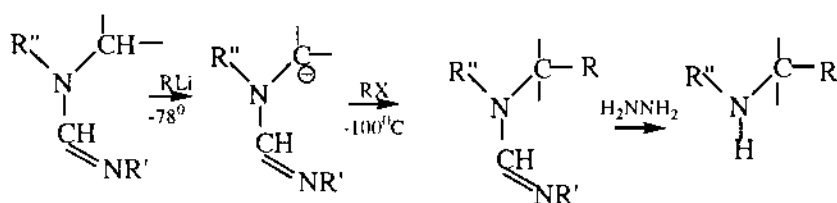
Cacbanion của 1,3-dithian được ổn định bằng hai nhóm ete, **nhưng** trường hợp của benzyl hay allyl thioete hay thioete dạng RSCH_3 thì cũng có khả năng tạo cacbanion và ankyli hoá ở cacbon bên cạnh S. Phương pháp này dùng để đồng đẳng hoá dẫn xuất halogen bằng hai giai đoạn sau, chẳng hạn thioanizol tác dụng với butyl liti cho cacbanion tiếp tục thực hiện các phản ứng sau:



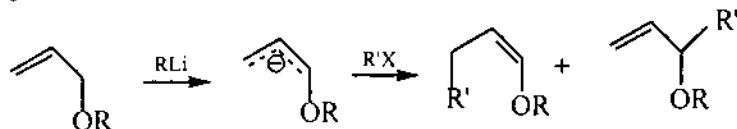
Các vinyl sunfua có hydro α cũng dễ ankyli hoá bằng ankyli halogenua hay epoxit cho hợp chất bis-(metylthio) dễ thủy phân bằng HgCl_2 trong CH_3CN , thường dùng để chuyển andehit thành andehit α,β -không no:



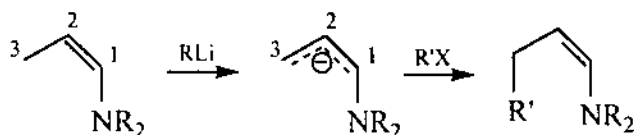
Phản ứng ankyli hoá cũng xảy ra ở hydro α của dị tố khác, chẳng hạn như nitơ của amin bậc ba, còn amin bậc hai khó khăn vì tính axit của hydro cao hơn hydro của CH. Ankyli hoá amin bậc nhất hay hai thực hiện được khi đã bảo vệ nhóm amin chuyển thành amit, cacbamit, fomamidin và photphoamit, chẳng hạn dùng fomamidin có R' quang hoạt thu được amin quang hoạt với dư lớn một *enantiome*:



Các ete allyl với ankyli liti ở nhiệt độ thấp -70°C cũng cho phản ứng ankyli hoá hydro allyl cho hai sản phẩm:



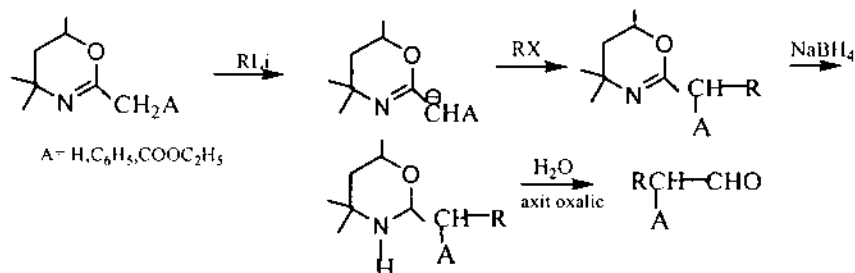
Các allyl và vinyl amin bậc ba khi tác dụng bazơ mạnh cho cacbanion rồi ankyli hoá tương tự:



sản phẩm ankyt hoá thu được ở C₃ mà nếu ankyt hoá trực tiếp enamin cho sản phẩm ankyt hoá ở C₂.

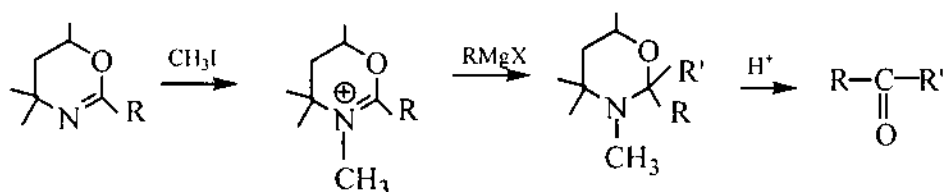
25- Phản ứng ankyt hoá dihydro-1,3-oxazin

Phương pháp tổng hợp andehit và xeton của Meyer từ sản phẩm thương mại dihydro-1,3-oxazin:

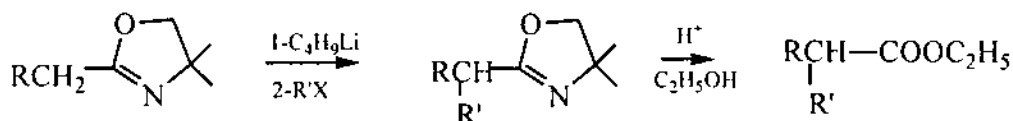


với A = H, C₆H₅, COOC₂H₅. Oxazin là tác nhân lưỡng chức nhưng ankyt hoá chọn lọc vị trí ở cacbon bằng ankyt bromua hay iđua với R = ankyt bậc nhất và hai, allyl hay benzyl hoặc CN, sau khi ankyt hoá, khử và thuỷ phân cho andehit tăng hơn hai cacbon so với chất ban đầu. Tác nhân cacbanion cũng phản ứng được với epoxit cho γ-hydroxy andehit sau khi khử và thuỷ phân. Thiazol và thiazolin cũng cho phản ứng ankyt hoá ở vị trí 1 và 3.

Từ dihydro-1,3-oxazin tổng hợp xeton thì cho tác dụng với CH₃I thành muối iminium rồi tác dụng với RMgX:

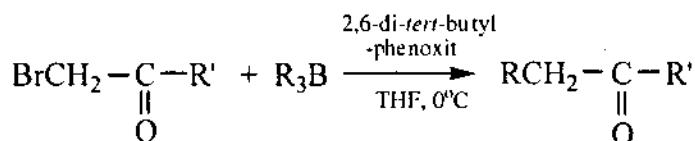


Các 2-oxazolin cũng ankyt hoá dễ chuyển trực tiếp thành este:



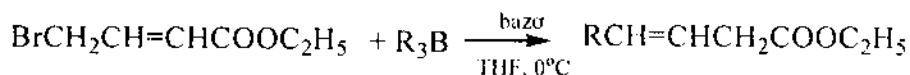
26- Phản ứng ankyt hoá bằng triankylboran

Triankyl boran phản ứng nhanh với các α-halogen xeton, α-halogen este, α-halogen nitrin, dẫn xuất của α-halogen sunfonyl như sunfon, este sunfonic, sunfonamit khi có bazơ cho dẫn xuất ankyt hoá tương ứng:

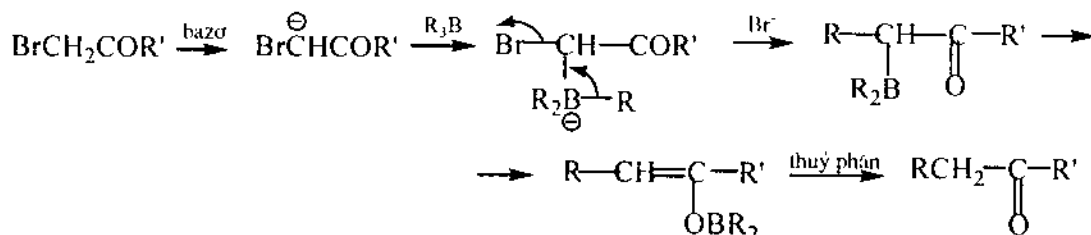


Bazơ thường dùng là butyl liti nhưng tốt hơn là dùng 2,6-di-*tert*-butylphenoxit ở 0°C trong THF.

Các α,α -dihalogen este và α,α -dihalogen nitrin cũng tham gia phản ứng này, có thể thay một hay cả hai halogen. Khi ankyl hoá dihalogen nitrin thì R là bậc nhất hay hai, còn dihalogen este chỉ giới hạn ở ankyl bậc nhất. Các este γ -halogen- α , β -không no tác dụng với ankyl boran cho sản phẩm ankyl hoá ở vị trí γ nhưng có dời chuyển nối đôi:



Cơ chế của phản ứng α -halogen xeton với R_3B có giai đoạn đầu là tách proton bằng bazơ cho enolat để tổ hợp với boran (phản ứng axit bazơ) và dời chuyển gốc R thay chỗ cho halogen đi ra và dời chuyển tiếp nhóm boran từ cacbon tới oxy cho enol borinat rồi thủy phân. Cấu hình R được bảo toàn.

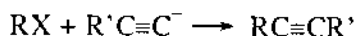


Các nhóm đi ra khác như diazo xeton, diazo este, diazo nitrin, diazo anđehit cũng theo cơ chế phản ứng tương tự nhưng không cần bazơ.

Phản ứng đặc biệt chú ý cho loại diazo anđehit nhưng không tìm thấy ở α -halogen anđehit.

27- Phản ứng ankyl hoá bằng cacbon ankynyl

Ankyn tác dụng với bazơ mạnh như NaNH_2 cho anion axetylua phản ứng với RX theo $\text{S}_{\text{N}}2$:



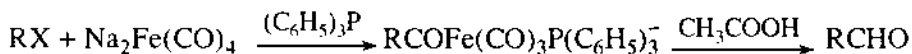
Phản ứng chỉ dùng với ankyl halogenua không nhánh ở vị trí β còn allyl halogenua phản ứng khi có CuI . Có thể dùng magie axetylua nhưng chỉ phản ứng với dẫn xuất halogen hoạt động như allyl, benzyl, propargyl, không tác dụng với dẫn xuất bậc nhất.

Trong khi ankyl hoá, nếu dùng 2 mol bazơ thì có thể ankyl hoá ở cacbon α của nối ba:

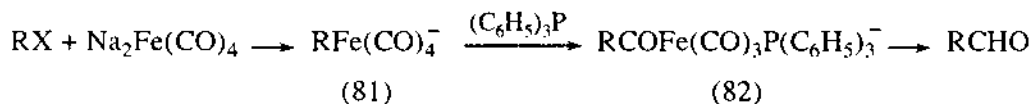


28- Phản ứng chuyển hoá ankyl halogenua thành anđehit hay xeton

Ankyl halogenua chuyển hoá trực tiếp thành anđehit tăng một cacbon khi tác dụng với tetracacbonyl sắt (II) (tác nhân Collman, điều chế từ pentacacbonyl với hỗn hợp natri trong THF) có triphenylphosphin cho sản phẩm thế rồi tác dụng với axit axetic cho anđehit:

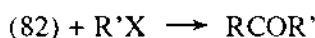


Ankyl bromua bậc nhất cho hiệu suất tốt, bậc hai kém hơn và không dùng cho bromua benzylic. RX tác dụng với $Na_2Fe(CO)_4$ cho ion $RFe(CO)_4^-$ (81) có thể tách ra được rồi tác dụng $(C_6H_5)_3P$ cho $RCOFe(CO)_3P(C_6H_5)_3^-$ (82):

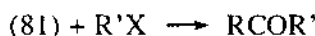


Phản ứng trên cũng dùng tổng hợp xeton theo các cách sau:

1- Từ (82) tác dụng với axit axetic đồng thời có ankyl halogenua thứ hai cho xeton:



2- Từ (81) tác dụng $R'X$ cho xeton (không có triaryl photphin):



3- Tác dụng $Na_2Fe(CO)_4$ với RX có CO theo phản ứng sau:



4- Tác dụng $Na_2Fe(CO)_4$ với $RCOX$ cho $RCOFe(CO)_4^-$ rồi với $R'X$ cho xeton, với epoxit cho xeton α, β -không no.

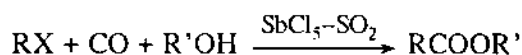
5- 1,4-Đihalogenua với $K_2Fe(CO)_4$ cho xeton vòng 5 cạnh.

6- Ankyl halogenua và tosylat phản ứng với $Na_2Fe(CO)_4$ khi có etylen cho ankyletyl-xeton. Phản ứng không dùng anken cao trừ khi liên kết đôi và nhóm tosylat có trong cùng phân tử để đóng vòng 5, 6 cạnh,

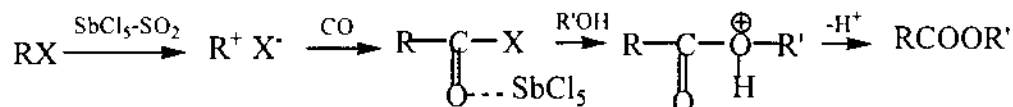
Phương pháp 1, 2, 3 dùng cho bromua iodua tosylat bậc nhất, có thể dùng tosylat bậc hai ở giai đoạn đầu, còn giai đoạn hai cần dẫn xuất hoạt động hơn như iodua và tosylat hay halogenua benzylic. Phương pháp 5 áp dụng cho chất đầu bậc nhất và hai.

29- Phản ứng chuyển hoá ankyl halogenua thành axit cacboxylic và dẫn xuất

Ankyl halogenua tác dụng với CO hay cacbonyl kim loại cho axit và dẫn xuất tăng một cacbon khi có xúc tác $SbCl_5-SO_2$ ở $-70^\circ C$:

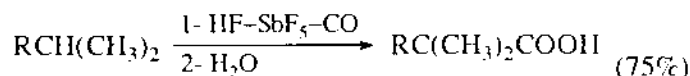


Ankyl halogenua tác dụng với $SbCl_5-SO_2$ ở $70^\circ C$ sẽ phân ly cho cacbocation để phản ứng với CO và nếu có ancol sẽ cho este:



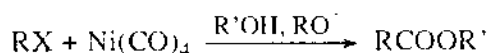
Phản ứng có thể dùng axit H_2SO_4 đặc bão hoà CO. Phản ứng dùng halogenua bậc ba, nếu dùng bậc hai có thể có chuyển vị cacbocation.

Ankan có hydro bậc ba cũng có phản ứng này:



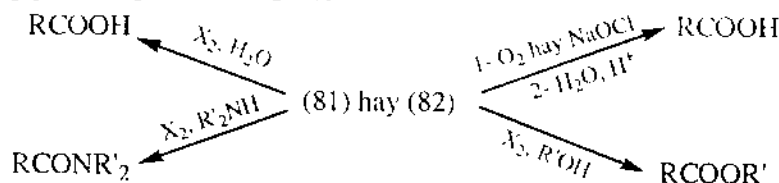
Sản phẩm là axit hay este phụ thuộc vào hỗn hợp phản ứng được thủy phân bằng nước hay ancol. Ancol bậc ba phản ứng với H_2SO_4 và CO (thường tạo thành từ HCOOH và H_2SO_4 trong dung dịch) cho axit axetic ba lần thế gọi là phản ứng Koch-Haaf. Nếu ancol bậc nhất hay hai là chất ban đầu thì cacbocation hình thành ban đầu sẽ chuyển vị thành bậc ba trước khi tác dụng với CO. Kết quả tốt hơn khi dùng axit triflometan sunfonic thay cho H_2SO_4 .

Este cũng tạo thành khi tác dụng RX với niken cacbonyl khi có ancol và bazơ liên hợp:



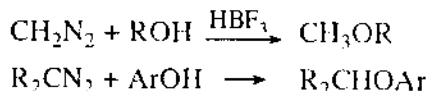
R' là bậc nhất thì R chỉ là vinylic hay aryl và bảo toàn cấu hình của R vinylic, tuy nhiên ở đây không tạo cacbocation. Khi R' là bậc ba thì R có thể là bậc nhất, vinyl hay aryl. Ankyliodua cho kết quả tốt hơn bromua. Nếu có amin thì tạo thành amit và có thể tách ra.

Có thể dùng phản ứng 28 để tổng hợp axit và este theo sơ đồ sau:



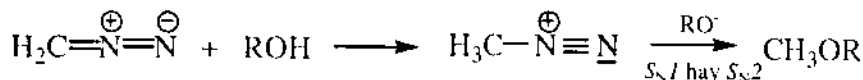
30- Phản ứng ankyli hóa bằng hợp chất diazo

Hợp chất diazo, thường dùng diazometan, tác dụng với ancol cho metyl ete:



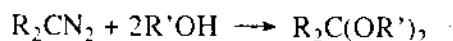
Phản ứng tăng khi tăng tính axit của ancol, ancol thường không phản ứng khi không có xúc tác như BF_3 hay silicagel, phenol phản ứng tốt không cần xúc tác.

Cơ chế là $\text{S}_\text{N}1$ hay $\text{S}_\text{N}2$:

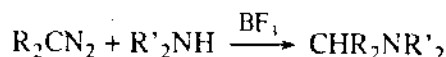


Các oxim hay xeton enol hoá cho phản ứng O-ankyl hoá cho O-ankyl oxim và enol ete. Các diazoankan chuyển thành ete trong ancol khi có nhiệt hay quang hoá, là phản ứng của cacben và cacbenoit.

Điazoankan tác dụng với ancol khi có $\text{tert-C}_4\text{H}_9\text{O}^-$ cho axetan:



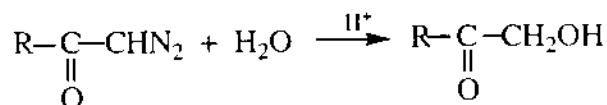
Amin cũng bị ankyli hoá bằng hợp chất diazo tương tự như ancol:



Tính axit của amin không lớn nên cần phải có xúc tác. Thường dùng diazometan để methyl hoá amin. Xúc tác thường dùng là BF_3 hay xyanua đồng. Amoniac cũng cho phản ứng này nhưng cho hỗn hợp amin bậc một, hai và ba. Amin bậc nhất cho hỗn hợp amin bậc hai và ba, do amin bậc hai cho ankyl hoá tiếp. Amin thơm bậc nhất cho phản ứng tương tự nhưng diarylamin cho kết quả kém.

31- Phản ứng thủy phân diazoxeton

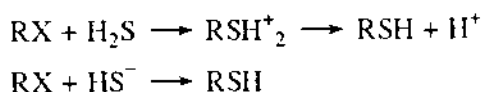
Diazoxeton khi tác dụng với axit cho phản ứng thủy phân tới ancol:



Phản ứng có sự cộng hợp proton tới diazoxeton cho muối α -xetodiazoni rồi thủy phân theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}1$ hay $\text{S}_{\text{N}}2$. Các α -hydroxyxeton thường được tổng hợp theo phương pháp này. Tuy nhiên ion diazoni được ổn định bằng nhóm cacbonyl làm giảm khả năng đi ra của N_2 nên tìm thấy kết quả tốt ở hợp chất α -cacbonyl kém bền hơn.

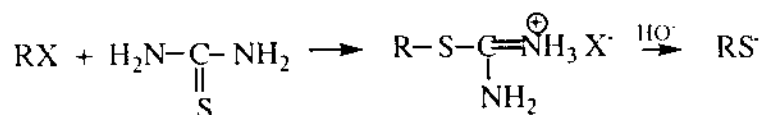
32- Phản ứng tạo thành thiol

Hợp chất lưu huỳnh, thường là H_2S , NaSH , là tác nhân nucleophin tốt, thường tốt hơn hợp chất oxy:

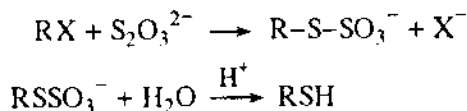


Phản ứng thường dùng cho dẫn xuất bậc nhất, bậc hai cho hiệu suất thấp hơn, còn bậc ba có phản ứng tách kèm theo.

Phương pháp khác tổng hợp thiol là dùng thioure cho muối thioureni rồi thủy phân bằng kiềm:

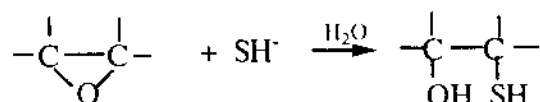


hay có thể thủy phân muối Bunte ($\text{R}-\text{S}-\text{SO}_3^-$) cũng cho thiol:



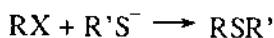
Có thể dùng ancol tác dụng với H_2S khi có xúc tác Al_2O_3 nhưng chỉ giới hạn ở ancol bậc nhất, còn nếu dùng tác nhân Lawesson, muối flopyridini và natri N,N-dimethylthiocacbammat thì có thể dùng cho ancol bậc hai, bậc nhất, allyl và benzyl.

Nếu chất ban đầu là epoxit cho β -hydroxythiol:



33- Phản ứng tạo thành thioete

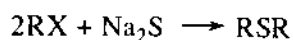
Tương tự như phản ứng trên, khi tác dụng RX với tác nhân RS^- sẽ thu được thioete:



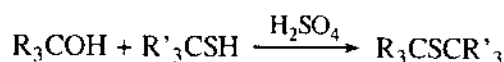
R' là ankyl (trừ bậc ba) hay aryl. Nếu là thiol thay cho ion RS^- thì tiến hành trong benzen có DBU (1,8-diazobicyclo[5.4.1]undec-7-en). Neopentyl bromua tác dụng với $C_6H_5S^-$ trong amoniac lỏng cho $(CH_3)_3CCH_2SC_6H_5$ ở $-33^\circ C$ khi có ánh sáng cho hiệu suất tốt nhưng theo cơ chế $S_{RN}1$.

Vinyl sunfua tổng hợp được khi đun nóng vinyl bromua với phức niken và với $R_3SnC_6H_5$ khi có $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$.

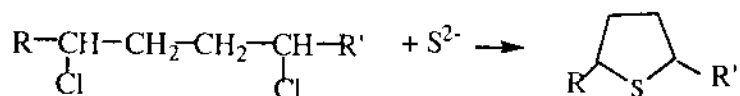
Thioete đối xứng tổng hợp khi tác dụng RX với sunfua natri:



Thioete RSR' tổng hợp từ ancol ROH với $R'Cl$ khi có tetramethylthioure $(CH_3)_2NC(=S)N(CH_3)_2$ rồi phản ứng tiếp với NaH. Ancol bậc nhất hay hai chuyển thành ankyl aryl sunfua với hiệu suất cao khi tác dụng với $(C_4H_9)_3P$ và N(arylthio)suxinimit trong benzen. Thioete bậc ba theo phản ứng sau:

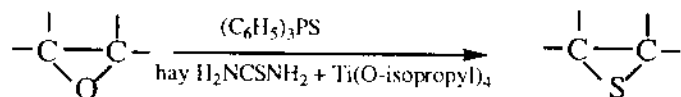


Nếu dùng dẫn xuất dihalogen như 1,4- hay 1,5-dihaloge cho phản ứng vòng hoá:

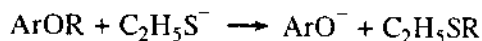


còn *gem*-dihaloge cho thioaxetan $RCH(SR')_2$ và axetan cũng có thể chuyển thành monothioaxetan $RCH(OR')(SR')$ hay thioaxetan.

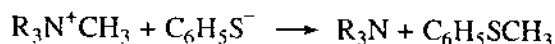
Hợp chất epoxy tác dụng với photphin sunfua, như $(C_6H_5)_3PS^-$, cho episunfua:



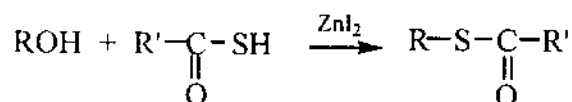
Chú ý rằng, ion thiolat là nucleophin mạnh nên dùng làm tác nhân demetyl hóa một số hợp chất như muối amoni bậc bốn, este, amin hay ete như arylmetyl ete khi đun nóng với $C_2H_5S^-$ trong dung môi aprotôn phân cực DMF:



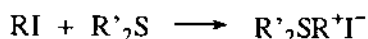
hay khi đun nóng hồi lưu muối tetraankylamoni với $C_6H_5S^-$ trong butanon:



Thioeste tạo thành từ ancol với thiol axit khi có iodua kẽm:

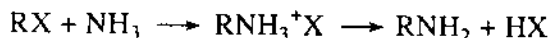


Ankyl halogenua tác dụng với thioete cho muối:

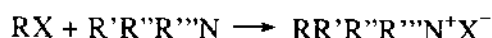
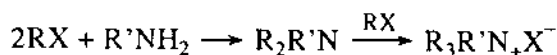
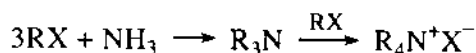


34- Phản ứng ankyl hoá amin

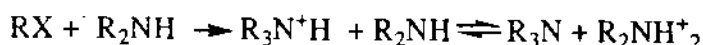
Dẫn xuất halogen tác dụng với amoniac hay amin bậc nhất cho amin bậc một hay hai, ba:



Phản ứng thường cho một hỗn hợp amin vì bazơ mạnh hơn amoniac dễ tấn công vào RX hơn nhưng phản ứng dùng nhiều trong tổng hợp amin bậc ba và muối amoni:



Trong mỗi giai đoạn, sản phẩm trung gian là amin proton hoá rồi dễ mất đi proton để thành amin bậc cao hơn trong cân bằng:



Khi tổng hợp muối amoni bậc bốn trực tiếp từ amin có thể thêm bazơ mạnh nhưng không phải là nucleophin để tách proton từ muối cho amin tự do: $\text{RR}'\text{NH}_2^+ \rightarrow \text{RR}'\text{NH}_2$ tấn công vào RX.

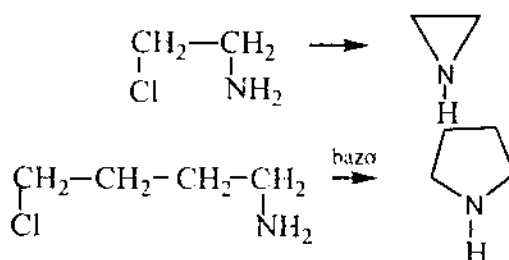
Nếu amoniac là nucleophin, ba hay bốn nhóm ankyl trong sản phẩm là đồng nhất, nếu là amin bậc nhất, hai hay ba thì khác nhau ở cùng một nitơ.

Phản ứng chuyển hoá amin bậc ba thành muối amoni bậc bốn gọi là phản ứng Menshutkin. Đôi khi dùng phản ứng trên để tổng hợp amin bậc nhất khi dùng dư amoniac, như etylbromua trong dung dịch amoniac bão hòa trong etanol với tỷ lệ mol 16 : 1 thì thu được amin bậc nhất là 34,2% (ở tỷ lệ 1 : 1 chỉ 11,3%).

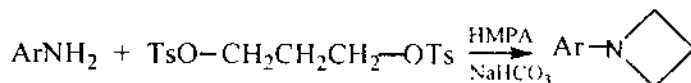
Arylamin bậc nhất dễ ankyl hoá còn diaryl hay triaryl là nucleophin rất kém.

Nếu chất ban đầu RX là bậc ba thì ưu tiên là phản ứng tách nhưng từ dẫn xuất bậc ba R_3CCl chuyển thành amin bậc nhất R_3CNH_2 khi tác dụng với NCl_3 và AlCl_3 tương tự như amin hoá ankan bằng NCl_3 và AlCl_3 (phản ứng 40).

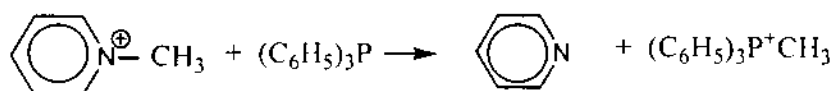
Nếu chất ban đầu là amin thế halogen cho phản ứng vòng hoá, như 2-cloetylamin cho aziridin, 2-clo-1-aminobutan cho pyrrolidin:



còn azetidin thu được bằng cách khác:

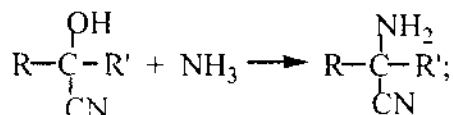


Các photphin R_3P hay muối $\text{R}_4\text{P}^+\text{X}^-$ cũng thu được từ triphenylphotphin với muối ankylamino dị vòng trong dung môi aprotôn:



35- Phản ứng thế hydroxyl bằng amin

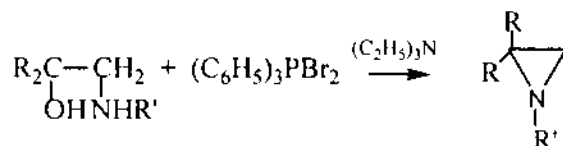
Nhóm hydroxyl của xyanohydrin chuyển thành amin khi tác dụng với amoniac:



Nếu dùng amin bậc nhất hay hai thu được xyanoamin tương ứng. Các α -hydroxyl xeton cũng cho phản ứng tương tự.

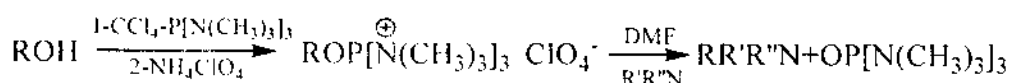
Phản ứng chuyển ancol thành amin: $\text{ROH} \rightarrow \text{RNH}_2$ thực hiện được khi tác dụng ancol bậc nhất hay hai với axit hydrazoic, diisopropyl azodicarboxylat (*iso*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{—OOCN=NCOO—C}_3\text{H}_7\text{—iso}$) với dư $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ trong THF rồi thủy phân trong môi trường axit gọi là phản ứng Mitsunobu. Bằng phương pháp này chuyển hoá ancol thành amin bậc ba $\text{R}_2\text{NR}'$ từ amin bậc hai và (*tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$) $_3\text{Al}$ khi có Ni Raney, amin allylic từ ancol allylic với amin bậc nhất hay hai khi có phức platin hay paladi.

Các β -amino ancol tác dụng với triphenyl photphin dibromua khi có trietylamin cho sản phẩm vòng hoá:

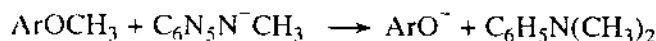


Phản ứng chuyển hoá xảy ra ở cacbon có nhóm OH theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}2$ với nhóm đi ra là $\text{OP}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$.

Ancol có thể gián tiếp chuyển thành amin theo phương pháp này, bằng cách chuyển ancol thành ankoxypotphoni peclorat rồi monoankyl hoá trong DMF với amin bậc nhất hay hai:

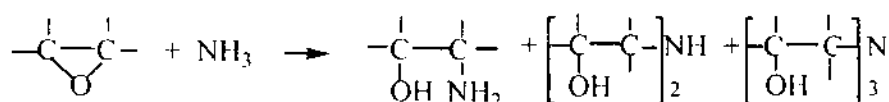


Tương tự có ứng dụng dùng dung dịch muối natri của N-metylanilin trong HMPA hay muối liti diphenylphosphit $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PLi}$ để phân cắt nhóm metyl của metyl phenyl ete (và nhóm benzyl của benzyl ete):

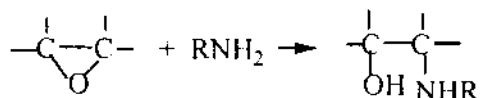


36- Phản ứng amin hoá epoxit

Phản ứng của epoxit với amoniac thường dùng để tổng hợp β -hydroxyamin:



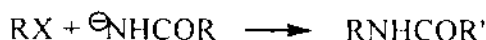
Amoniacc cho amin bậc nhất nhưng cũng cho amin bậc hai và ba. Dung môi thường dùng là etanolamin. Amin bậc nhất và hai cũng cho amin bậc hai và ba tương ứng:



Episunfua cũng cho β -aminothiol, aziridin cho 1,2-di-amin cũng theo phương pháp này.

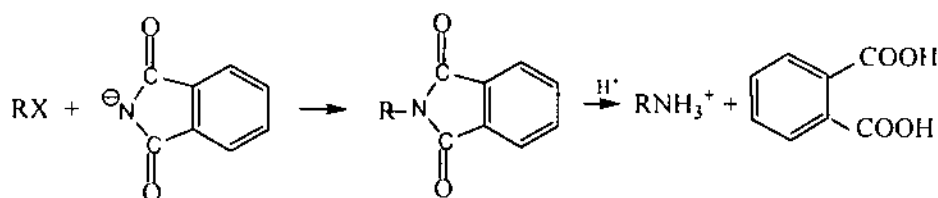
37- Phản ứng N-ankyl hoá amit và imit

Amit là bazơ yếu nhưng có thể chuyển thành bazơ liên hợp là một nucleophin tham gia phản ứng thế:

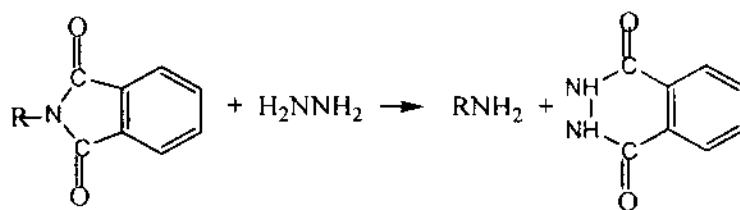


Amit không thể chuyển thành N-amit thế, còn amit thế chuyển thành amit N,N- hai lần thế. Có thể dùng chất ban đầu là este của axit sunfuric hay sunfonic, còn dẫn xuất bậc ba cho phản ứng tách. Hai amit và sunfonamit có thể ankyl hoá tốt ở điều kiện chuyển pha.

Trên cơ sở phản ứng này, ta gặp phản ứng Gabriel khi tác dụng RX với phtalimit kali dùng điều chế amin bậc nhất:



Phản ứng thường chậm hơn phản ứng với amin trên, nhưng có thể tăng tốc độ bằng tiến hành trong dung môi aprotôn phân cực như DMF hay ete crown. Phản ứng thủy phân phtalimit thường dùng xúc tác axit hay bazơ, thường dùng axit hơn, nhưng vẫn chậm nên phương pháp chuyển hoá tốt hơn là phương pháp của Ing-Manske bằng cách cho tác dụng với hydrazin để thực hiện phản ứng trao đổi:

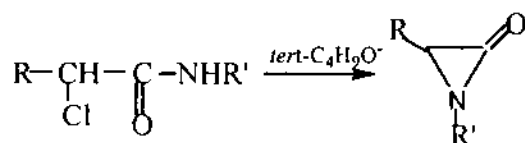


Cũng có thể dùng phương pháp khác như Na_2S trong THF hay axeton, NaBH_4 -2-propanol và axit axetic, dung dịch metylamin 40% và *n*-pentylamin.

Muối của diphenylphosphinamidit $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PONH}_2$ ankyl hoá bằng ankyl halogenua bậc một hay hai hoặc với ancol khi có $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ chuyển ancol thành ROSO_2CH_3 . Thuỷ phân $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PONHR}$ bằng HCl cho amin.

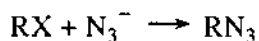
Muối của sunfonamidit $(\text{ArSO}_2\text{NH})^-$ cũng ankyl hoá bằng RX cho N-ankyl sunfonamidit $(\text{ArSO}_2\text{NHR})$ hay N-di-ankyl $(\text{ArSO}_2\text{NRR}')$ rồi thuỷ phân cho amin tương ứng.

Phản ứng N-ankyl hoá nội phân tử thường dùng tổng hợp các lactam vòng có sức căng lớn:

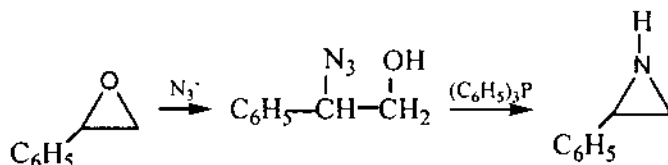


38- Phản ứng hình thành azit

Ankyl halogenua tác dụng với ion azit tạo thành ankyl azit tương ứng:



Phản ứng thường dùng xúc tác chuyển pha hay siêu âm. Các nhóm chức khác như OH, OTs, OMs, OOCCH_3 cũng là những nhóm đi ra trong các phản ứng tương tự. Epoxit phản ứng với NaN_3 , với HN_3 trong DMF, với $\text{HN}_3-(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{Al}$ cho β -azit ancol để chuyển hoá thành aziridin:

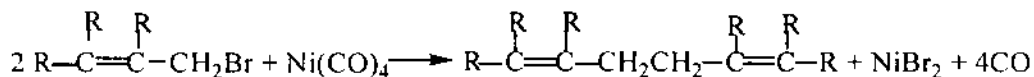


Phản ứng chuyển hoá trên là giai đoạn chính trong tổng hợp aziridin quang hoạt từ 1,2-diol quang hoạt. Hydro cũng là nhóm đi ra trong một số trường hợp như hydro benzylic có thể thay thế N_3 khi tác dụng với HN_3 trong CHCl_3 khi có DDQ (2,3-điclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon).

Ankyl azit bậc ba cũng thu được khi khuấy ankyl halogenua bậc ba với NaN_3 và ZnCl_2 trong CS_2 hay ancol bậc ba với NaN_3 và CF_3COOH hay với HN_3 và TiCl_4 hay BF_3 .

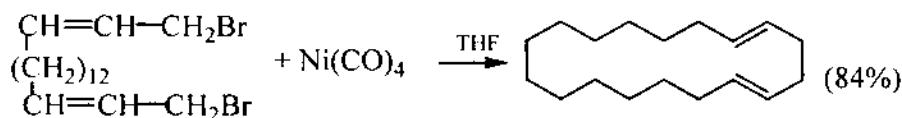
39- Phản ứng ghép của allyl và propargyl

Hợp chất 1,5-dien thường tổng hợp bằng phương pháp ghép đôi dẫn xuất allyl khi có xúc tác niken cacbonyl:

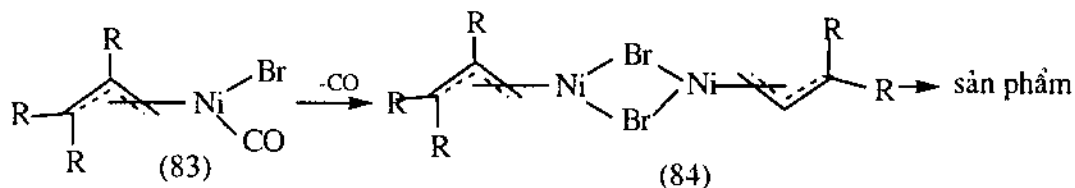


Các halogenua allyl, tosylat và axetat cho 1,5-dien đối xứng với niken cacbonyl ở nhiệt độ phòng trong dung môi THF hay DMF. Các hợp chất allyl không đối xứng sẽ ghép đôi ở đầu ít thế hơn. Hoạt tính thay đổi theo $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$.

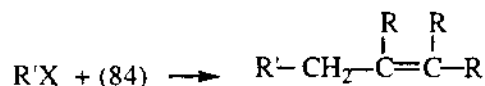
Các dẫn xuất diallyl có khả năng đóng vòng nội phân tử với hiệu suất cao (60 + 80%) ở độ pha loãng cao, thường dùng để tổng hợp các vòng lớn (11 đến 20 cạnh), chẳng hạn:



Cơ chế của phản ứng cũng giống như allyl halogenua với $\text{Ni}(\text{CO})_4$, đi qua phức π -allyl (83) rồi mất CO cho π -allyl niken bromua (84) phản ứng tiếp, cũng với CO cho sản phẩm:



Phức (84) có thể tách ra khỏi dung dịch và kết tinh ở trạng thái rắn. Nếu tác dụng trực tiếp ankyt halogenua với (84) trong dung môi phân cực sẽ ghép bất đối xứng và trong trường hợp này đầu allyl kém thế hơn sẽ ghép ưu tiên:



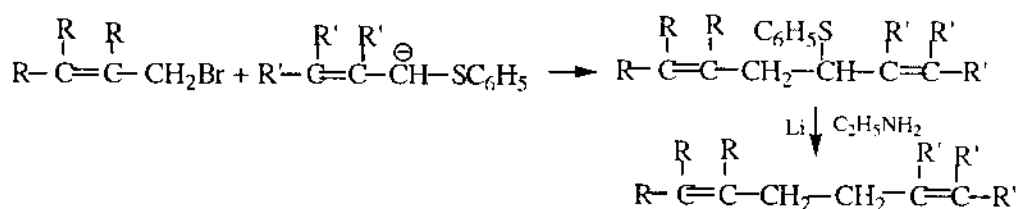
Cơ chế thực ra không đơn thuần là thế nucleophin vì aryl và vinyl halogenua cho phản ứng tốt hơn bromua bạc nhất đơn giản nên có chứng minh rằng phản ứng có thể là gốc tự do. Các nhóm hydroxyl hay cacboxyl trong gốc ankyt không ảnh hưởng tới phản ứng. Khi cho (84) phản ứng với allyl halogenua cho ba sản phẩm do trao đổi halogen-kim loại, chẳng hạn như allyl bromua với (84) cho hỗn hợp của 1,5-hexadien, 2-metyl-1,5-hexadien và 2,3-dimetyl-1,5-hexadien theo xác suất thống kê.

Có thể ghép bất đối xứng của halogenua bạc nhất và hai với allyltributylstanan:



Muốn ghép hai nhóm allyl khác nhau, tác dụng allyl bromua với tác nhân allyl Grignard trong THF chứa HMPA hay tác nhân allyl thiếc. Loại ghép hầu như không có chuyển vị allyl là khi dùng allyl halogenua với phức *at* liti allyl bo ($\text{RCH}=\text{CHCH}_2\text{B}^-\text{R}'_3\text{Li}^+$).

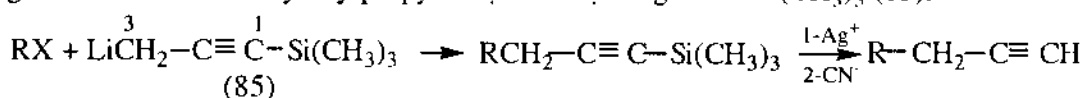
Phương pháp ghép hai nhóm allyl khác nhau là dùng allyl halogenua với cacbanion của thioete β , γ -không no:



Sản phẩm có chứa $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$ có thể loại đi bằng Li trong etylamin.

Ưu việt của phương pháp này, khác với các phương pháp trên là ghép vào vị trí ban đầu và giữ được cấu hình của hai nối đôi và cũng không có chuyển vị allyl.

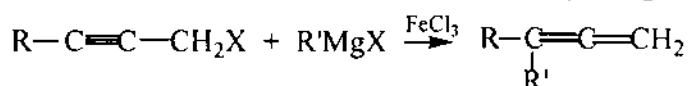
Phương pháp propargyl hoá ankyl halogenua không có chuyển vị allyl là tác dụng halogenua với liti-1-trimetylsilylpropyn được bảo vệ bằng nhóm $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ (85):



Tác nhân (85) là lưỡng chức nhưng tấn công vào vị trí 1 (cho allen) có khó khăn lập thể của $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ và nhóm $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ được tách ra bằng Ag^+ và tiếp theo bằng CN^- .

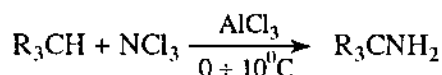
Tác nhân (85) có thể tổng hợp bằng tác dụng propyl liti với $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ cho $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$ rồi tách proton bằng $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$.

Halogenua propargyl có thể bị ankyl hoá với chuyển vị allyl hoàn toàn cho allen khi tác dụng với tác nhân Grignard và muối kim loại hay diankyl cuprat R_2Cu :



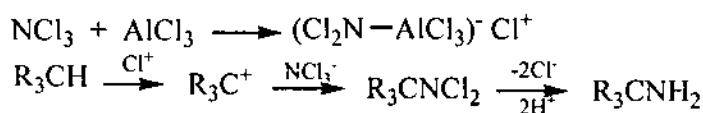
40- Phản ứng amin hoá ankan

Ankan, arylankan và xycloankan có thể bị amin hoá chỉ ở vị trí bậc ba khi tác dụng với tricloamin và AlCl_3 ở $0 \div 10^\circ\text{C}$:



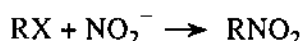
Chẳng hạn như từ $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ cho $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, metylxyclopentan cho 1-amino-1-metylxyclopentan, adamantan cho 1-aminoadamantan.

Cơ chế phản ứng là $\text{S}_{\text{N}}1$ với H^- là nhóm đi ra:



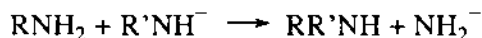
41- Phản ứng hình thành hợp chất nitro

Ankyl bromua và iodua tác dụng với nitrit natri cho hợp chất nitro:

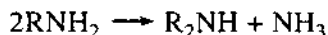


Phản ứng bị hạn chế ở dẫn xuất bromua và iodua bậc nhất và có sản phẩm phụ là este nitrit. Sản phẩm phụ này trở thành chính khi dùng dẫn xuất bậc hai và ba theo cơ chế S_N1 .

42- Phản ứng tái amin hoá



Trong phản ứng này nucleophin là bazơ liên hợp của amin bậc nhất và NH_2^- là nhóm đi ra. Phương pháp chủ yếu dùng tổng hợp amin bậc hai. Amin bậc nhất có thể chuyển thành amin bậc hai khi đun nóng hồi lưu trong xylen có Ni Raney:



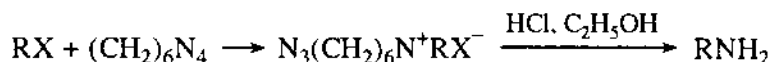
Muối amoni bậc bốn cũng bị dealkyl hoá bằng etanolamin:



Nếu có gốc metyl thì gốc metyl ưu tiên tách ra hơn các nhóm ankyt khác.

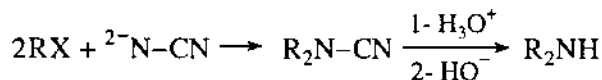
43- Phản ứng chuyển hoá RX thành RNH_2 bằng hexametylentetramin

Amin bậc nhất tác dụng với hexametylentetramin tạo thành muối và phân cắt trong HCl - etanol:



Phản ứng gọi là phản ứng Delépine, dùng cho các halogenua benzyl, allyl, α -halogen xeton và iodua bậc nhất.

44- Phản ứng chuyển hoá RX thành amin bậc hai bằng xyanamit



Phản ứng tạo thành amin bậc hai khi tác dụng ankyt halogenua với muối natri hay canxi của xyanamit H_2N-CN cho xyanamit hai lần thế để thuỷ phân và decarboxyl hoá. Phản ứng cho hiệu suất tốt khi dùng điều kiện chuyển pha. R là bậc nhất, bậc hai, allyl hay benzyl. Dẫn xuất 1, ω -dihalogen cho amin vòng bậc hai.

45- Phản ứng khử dẫn xuất halogen



Trong phản ứng này, $LiAlH_4$ là tác nhân khử và cũng là tác nhân nucleophin H^- nên theo cơ chế S_N2 . $LiAlH_4$ hầu như khử được tất cả các dẫn xuất halogen, kể cả loại halogenua vinyl, đầu cầu và xyclopropyl. Liti nhôm deuterua dùng để đưa deuteri vào hợp chất hữu cơ. Tác nhân khử mạnh nhất theo S_N2 là liti trietylbohđrua $Li(C_2H_5)_2BH$, khử nhanh các halogenua bậc nhất, hai, allyl, benzyl và neopentyl nhưng không khử được halogenua bậc ba và aryl. Tác nhân khử mạnh là $LiAlH(OCH_3)_3$ và CuI khử halogenua bậc nhất, hai, ba, allyl, vinyl, aryl và neopentyl.

Tác nhân khử trung bình là NaBH_4 trong dung môi aprotôn như $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, DMF hay sunfolan khử halogenua bậc nhất, hai và ba ở nhiệt độ phòng, không khử các nhóm chức khác như COOH , COOR , CN (các nhóm chức này bị khử bởi LiAlH_4).

Tác nhân kẽm (với axit hay bazơ), SnCl_2 , ion crom (II), tris(trimetylsilyl)silan, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiH}$ (có AlCl_3) khử halogenua bậc nhất, hai, ba. Tác nhân natri arsenua (với bazơ), diethyl photphonat- $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, photpho tris(dimetylamit) $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P}$ và cacbonyl kim loại hay hydrua cơ thiếc $\text{R}_n\text{SnH}_{4-n}$ ($(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}$ dùng để khử một halogen của *gem*-dihalogen hay 1,1,1-trihalogen. Hydrua thiếc $(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{SnH}$ khử ankyl halogenua trong nước (khác với $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}$). Tác nhân khử tất cả các halogen trong polyhalogen là liti hay natri và *tert*-butanol trong THF.

Halogenua propargyl khử có chuyển vị thành allen:



Lựa chọn tác nhân khử phụ thuộc vào bản chất của nhóm chức, mỗi tác nhân đều có tính chọn lọc, gọi là chọn lọc hoá học, khử nhóm chức này mà không ảnh hưởng đến nhóm chức khác. Chẳng hạn, $(\text{iso-C}_3\text{H}_7)_3\text{NLi}$, CH_3SNa , TiCl_3 trong nước... khử α -halogen mà không khử cacbonyl, $\text{NaBH}_3\text{CN-SnCl}_2$ khử halogenua bậc ba, benzyl, allyl mà không khử halogenua bậc hai và aryl. Nhiều tác nhân khử khử clorua, bromua và iodua nhưng hydrua cơ thiếc khử cả florua.

Cơ chế khử bằng liti nhôm hydrua và nhiều hydrua kim loại khác thường là phản ứng nucleophin đơn giản do tấn công hydrua theo $\text{S}_{\text{N}}2$ hơn $\text{S}_{\text{N}}1$, halogenua bậc nhất dễ hơn bậc hai và ba và có sự nghịch đảo Walden. Sự chuyển vị tìm thấy khi khử bixyclo tosylat bằng LiAlH_4 theo $\text{S}_{\text{N}}1$. Cũng có chứng minh phản ứng khử halogenua vinyl, xyclopropyl và đầu cầu bằng LiAlH_4 theo cơ chế SET.

Phản ứng khử halogenua bằng NaBH_4 trong diglym 80%, BH_3 trong nitrometan theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}1$. NaBH_4 trong sunfolan khử halogenua bậc ba có hydro β theo cơ chế tách-cộng.

Các tác nhân khử khác không phải luôn theo cơ chế nucleophin, chẳng hạn các hydrua cơ thiếc, $\text{Fe}(\text{CO})_5$ và $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_3\text{SiH-BaBH}_4$ thường theo cơ chế gốc tự do. Các ankyl halogenua, kể cả florua và polyhalogen khử bằng Mg qua hợp chất trung gian:



46- Phản ứng khử tosylat

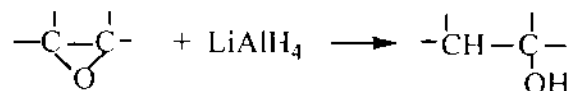
Các tosylat và hợp chất tương tự bị khử bằng LiAlH_4 , NaBH_4 trong dung môi aprotôn phân cực, $\text{Li}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{BH}$, $(\text{iso-C}_4\text{H}_9)_2\text{AlH}$ (DBALH), $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH-NaI}$:



Tác nhân khử ankyt tosylat trong ete etylic nhanh hơn iodua và bromua, còn trong diglym thì ngược lại.

47- Phản ứng khử epoxy

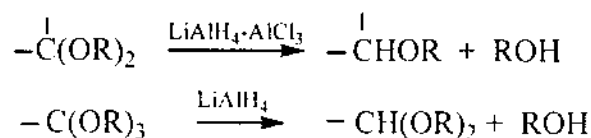
Epoxy bị khử bằng LiAlH_4 theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}2$ và nghịch đảo cấu hình:



Theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}2$, sự phân cắt liên kết ưu tiên tạo thành ancol bậc ba hay bậc hai.

Các vòng epoxy tạo thành ancol axial. Một số hợp chất mở vòng theo hướng khác khi khử bằng $\text{NaBH}_3\text{CN}-\text{BF}_3$, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}-\text{Zn}$, clorua đixyclopentadienyltitan và 1,4-xyclohexadien hay BH_3 trong THF. Phản ứng mở vòng có chọn lọc hoá học và vị trí, như trong allyl epoxy và epoxy xeton và este, khi dùng NaHTe , SmI_2 , natri bis(2-metoxetoxo) nhôm hydrua (nhôm đỏ). Các epoxy có khó khăn lập thể bị khử bằng liti trietylbohđrua không có chuyển vị.

48- Phản ứng thế nhóm ankoxo bằng hydro



Các ete thường khó bị phân cắt bằng tác nhân khử trừ một vài ete bị khử nhanh như allyl aryl, vinyl aryl, benzyl ete. Các axetan và xetan nói chung bền với LiAlH_4 và hydrua tương tự, nhưng nếu tổ hợp LiAlH_4 với AlCl_3 thì khử được axetan và xetan mà chỉ mất đi một nhóm ankoxo, như là thế nhóm ankoxo bằng hydro.

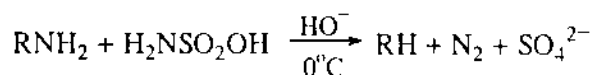
Tác nhân thực trong trường hợp này là clo nhôm hydrua AlH_2Cl và điclo nhôm hydrua AlHCl_2 hình thành từ hai tác nhân trên.

Sự chuyển hoá này có thể dùng tác nhân khác như DIBALH , Nafion-H (nhựa sunfonic supeaxit peflo hoá - superacid perfluorinated resinsunfonic acide), monocloboran eterat $\text{BH}_2\text{Cl}-(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$.

Các ortho este dễ bị khử bằng LiAlH_4 cho axetan, thường dùng điều chế andehit bằng thủy phân axetan.

49- Phản ứng khử liên kết C-N

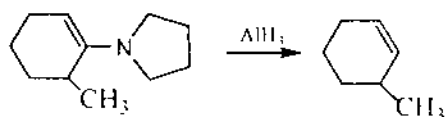
Amin bậc nhất bị khử thành RH bằng axit hydroxylamin-O-sunfonic và dung dịch NaOH:



Phản ứng đi qua chất trung gian $\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{H}$ rồi phân huỷ cho cacbocation.

Phản ứng có thể dùng difloamin HNF_2 . Một hướng gián tiếp là chuyển amin thành sunfonamit $\text{RNHSO}_2\text{R}'$ rồi tác dụng với $\text{H}_2\text{NOSO}_2\text{OH}$ hoặc khử N,N-ditosylat bằng NaBH_4 trong HMPA.

Enamin bị phân cắt thành olefin khi có alan AlH_3 , 9-BBN hay boran metyl sunfua BMS:

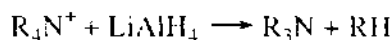


Trong trường hợp dùng BMS cho sản phẩm bảo toàn cấu hình (đồng phân (E) cho sản phẩm (E)), còn dùng 9-BBN cho đồng phân khác).

Diazo xeton bị khử cho metyl xeton bằng HI:



Muối amoni bậc bốn, cũng như photphoni, bị khử bằng LiAlH_4 :



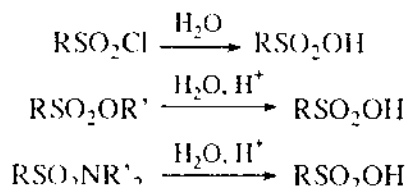
Có thể dùng liti trietylbohdyrua (ưu tiên phân cắt nhóm metyl) hay natri trong amoniac lỏng. Khi khử muối amoni bậc bốn bằng hỗn hống natri trong nước gọi là phản ứng khử Emde nhưng không dùng để phân cắt muối amoni có bốn nhóm ankyl no.

Hợp chất nitro RNO_2 khử tới RH bằng natri metylmercaptit CH_3SNa trong dung môi aproton hay bằng $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}$ nhưng theo cơ chế gốc tự do. Hợp chất nitro bậc ba khử thành RH bằng NaHTe , isoxyanua RNC khử thành RNH_2 bằng $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}$, Li hay Na trong amoniac lỏng hay K và ete crown trong toluen.

α -Nitroxeton khử thành xeton khi dùng $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ - $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SiH}$ trong HMPA- H_2O .

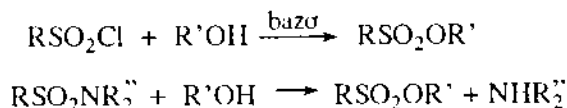
50- Phản ứng thủy phân axit sunfonic và dẫn xuất

Clorua sunfonyl, cũng như este hay amit của axit sunfonic thủy phân cho axit tương ứng có thể trong nước hay trong ancol có axit hay bazơ:



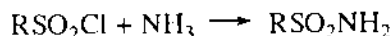
Este thủy phân nhanh trong nước hay kiềm loãng, tương tự este có phân cắt $\text{R}'\text{-O}$ trừ R' là aryl và trong nhiều trường hợp tìm thấy sự bảo toàn cấu hình của R' .

Phản ứng tương tự tạo thành este khi tác dụng halogenua với ancol khi có bazơ, dùng để tổng hợp tosylat, brosylat và este sunfonic tương tự. Sunfonamit phản ứng hạn chế với hợp chất hai lần thế:



51- Phản ứng hình thành sunfonamit

Sunfonamit tạo thành khi tác dụng sunfonyl clorua với amoniac hay amin:

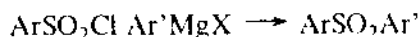


Amin bậc nhất cho N-ankyl sunfonamit, amin bậc hai cho N,N-điankyl sunfonamit, phản ứng là phép thử Hinsberg phân biệt amin bậc nhất, hai và ba; song phản ứng bị giới hạn vì N-alkyl sunfonamit có 6 cacbon hay lớn hơn cũng khó tan trong kiềm và khó khống chế điều kiện để cho amin bậc ba thu lại không thay đổi.

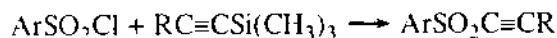
Amin bậc nhất và hai thường được bảo vệ bằng phenaxyl sunfonyl clorua $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ cho sunfonamit $\text{RNHSO}_2\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$ để hồi phục lại bằng Zn trong axit axetic.

52- Phản ứng tổng hợp sunfon

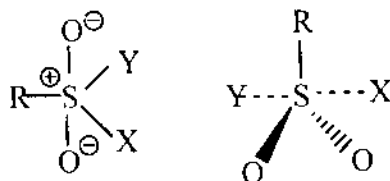
Arylsunfonyl clorua tác dụng với RMgX cho sunfon:



Phản ứng là tấn công của cacbon vào S theo $\text{S}_{\text{N}}2$, có thể dùng cơ liti. Vinyl và allyl sunfon tạo thành từ sunfonyl clorua với vinyl hay allyl stannat và xúc tác phức paladi. Ankylnyl sunfon tạo thành từ sunfonyl clorua với trimetylsilylankyn và AlCl_3 :



Phản ứng thế nucleophin của RSO_2X cũng giống của RCOX . Nhiều phản ứng giống nhau tuy sunfonyl kém phản ứng hơn halogenua axit và cơ chế cũng không hoàn toàn đồng nhất vì chất trung gian tứ diện khác nhau. Chất trung gian tứ diện của S có 5 nhóm đính với nguyên tử trung tâm có 10 electron vẫn là được phép nên cơ chế giống $\text{S}_{\text{N}}2$ với trạng thái chuyển hình tháp kép (trigonal bipyramidal):

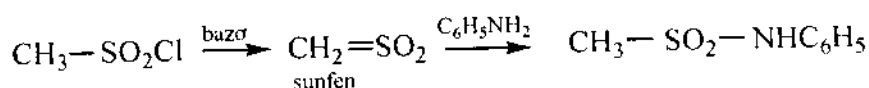


Đã có nhiều thực nghiệm cho các kết luận sau:

1- Đặc tính lập thể của $\text{S}_{\text{N}}2$ ở S khó hơn ở C no nhiều vì hợp chất quang hoạt tuy dễ tổng hợp nhưng tính quang hoạt của RSO_2X nếu có ^{16}O và ^{18}O , ở phản ứng của sunfonat este tác dụng với tác nhân Grignard thu được sunfon quay cấu hình, tuy chưa phù hợp với chất trung gian trên nhưng cũng phù hợp với cơ chế $\text{S}_{\text{N}}2$ là tấn công sau.

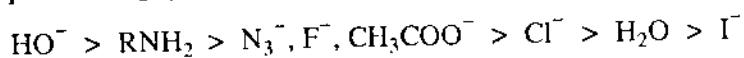
2- Khi thuỷ phân aryl arensunfonat khi dùng ^{18}O cho thấy cơ chế có chất trung gian trên, tốc độ ít thay đổi với nhóm đi ra khác nhau, giá trị ρ rất lớn chứng tỏ trạng thái chuyển mang điện tích âm lớn.

Khi chất ban đầu có hydro α cũng xảy ra cơ chế tách-cộng *Elcb* tương tự như ở cacbon như từ metansunfonyl clorua và anilin đi qua chất trung gian sunfen:



Trong phản ứng nucleophin của este $\text{RSO}_2\text{OR}'$ với $\text{R}' = \text{ankyl}$, sự phân cắt $\text{R}'-\text{O}$ nhiều hơn $\text{S}-\text{O}$ vì OSO_2R là nhóm đi ra tốt, nhưng nếu $\text{R}' = \text{aryl}$ thì liên kết $\text{S}-\text{O}$ phân cắt nhiều hơn vì khuynh hướng thế nucleophin ở hợp chất thơm kém hơn.

Tính nucleophin của nguyên tử lưu huỳnh trong sunfonyl thay đổi theo:



tương tự như ở cacbonyl. Cả hai hợp chất sunfonyl và cacbonyl được xem là axit tương đối cứng, còn ở cacbon no là mềm.

PHẢN ỨNG THỂ NUCLEOPHIN S_N CỦA HYDROCACBON THƠM

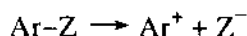
Phản ứng thể nucleophin ở cacbon của nhân thơm kém quan trọng hơn nhưng có tầm quan trọng trong công nghiệp. Chẳng hạn điều chế phenol từ clobenzen trong kiềm ở 370°C, anilin từ clobenzen trong dung dịch amoniac ở 210°C. Phản ứng thể S_N ở nhân thơm cũng tương tự như ở cacbon không no, nhưng phân tử benzen có bộ khung cacbon cùng với đám mây electron π nên cacbon bị chắn nhiều hơn so với hợp chất cacbon no, vì thế Nu khó tiếp cận tới, song phản ứng nucleophin vẫn có thể xảy ra trong các trường hợp sau:

- 1- Chỉ xảy ra trong những điều kiện mạnh hơn và chỉ xảy ra khi trong nhân thơm có những nhóm thế hút electron ở vị trí *ortho* và *para* đối với nhóm đi ra;
- 2- Khi có xúc tác bazơ mạnh với chất trung gian aryl;
- 3- Phản ứng kích thích bằng sự cho electron;
- 4- Phản ứng S_N1 cho chất có nhóm đi ra dễ.

Nói chung, phản ứng thể nucleophin vào aren cũng có bốn cơ chế tương tự như ở cacbon aliphatic.

6.1. CƠ CHẾ S_N1

Phản ứng xảy ra qua cation phenyl:



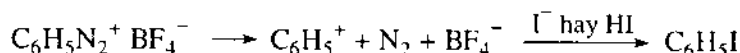
Cation aryl kém ổn định vì tính âm điện cao của cacbon lai hoá sp^2 , vì điện tích dương ở trên obitan lai hoá σ sp^2 nằm trên mặt phẳng của vòng benzen thẳng góc với hệ π nên không có tương tác với hệ π , điện tích dương không được giải toả với nhân.

Các nhóm thế có hiệu ứng +C cũng không tham gia được vào sự ổn định cation, chỉ có các obitan σ ở vị trí *ortho* có khả năng siêu liên hợp với obitan trống vì cùng nằm trên một mặt phẳng, còn các liên kết σ ở vị trí *meta* và *para* cũng có hiệu ứng rất nhỏ, đã được xác nhận bằng hiệu ứng đồng vị. Vì có điện tích dương ở cacbon của nhân nên đám mây electron π cũng bị phân cực hoá một phần, nên các nguyên tử cacbon có mang một phần điện tích dương, trong đó ở *ortho* > *meta* > *para*.

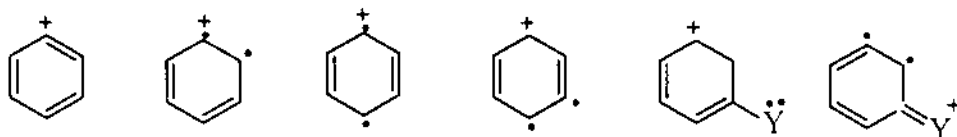


Cation aryl

Phản ứng điển hình của sự hình thành cation phenyl là sự nghiền cứu động học của phản ứng thế cation diazoni khi không có ánh sáng, kiềm và chất khử, cho thấy sự tạo thành chất trung gian cation phenyl:

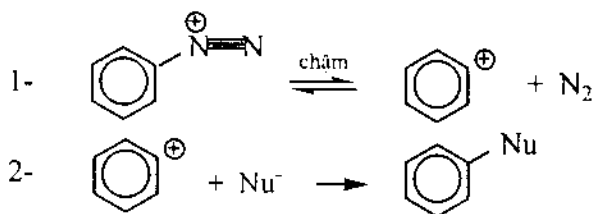


Thực tế sự tạo thành cation phenyl rất khó do liên kết C-X bền, nhu cầu lập thể của cation phenyl thấp hơn cation ankyl nhiều, do đó về hình thức phản ứng thế nhóm diazoni và phản ứng của dẫn xuất halogen xúc tác bằng đồng là theo S_N1 . Phản ứng có động học bậc nhất, không nhạy khi thêm muối, tính chọn lọc lập thể thấp của cation diazoni với nucleophin có trong dung dịch phản ứng và ảnh hưởng của nhóm thế. Tính ổn định của cation aryl được giải thích bằng sự chuyển sang trạng thái triplet để tạo thành gốc khi có nhóm thế thích hợp ổn định bằng liên hợp với nhóm thế:



Các dẫn xuất halogenua và sunfonat hoạt động cho phản ứng S_N1 rất hiếm, thường chỉ quan sát thấy ở aryltriflat có nhóm thế *ortho* lớn như *tert*-butyl hay SiR_3 .

Muối diazoni xảy ra theo cơ chế S_N1 :



Phản ứng xác định cho cơ chế S_N1 với chất trung gian là cation phenyl với các bằng chứng sau:

- 1- Phản ứng là bậc nhất của muối diazoni và không phụ thuộc vào nồng độ của Nu^- ;
- 2- Khi thêm vào muối halogenua nồng độ cao, sản phẩm thu được là aryl halogenua nhưng tốc độ không phụ thuộc vào nồng độ của muối thêm vào;
- 3- Hiệu ứng của nhóm thế trong vòng có ảnh hưởng đến sự phân cắt đơn phân tử quyết định tốc độ;
- 4- Khi chất ban đầu deutri hoá ở vị trí *ortho*, phản ứng có hiệu ứng đồng vị là 1,22. chứng tỏ cation phenyl hình thành chỉ ổn định bằng siêu liên hợp mà bị mất đi khi

hydro thay thế bằng deuteri:

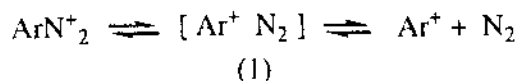


5- Sự tạo thành hợp chất trung gian này đã được chứng minh bằng sự chuyển vị của nitơ đồng vị: $\text{Ar}-^{15}\text{N}^+\equiv\text{N} \rightarrow \text{Ar}-\text{N}^+\equiv\text{N}^{15}$

vì giai đoạn đầu là thuận nghịch, trong nguyên liệu ban đầu của phản ứng cũng tìm thấy hai đồng phân chỉ do phân cắt nitơ ra khỏi vòng và quay trở lại liên kết với vòng.

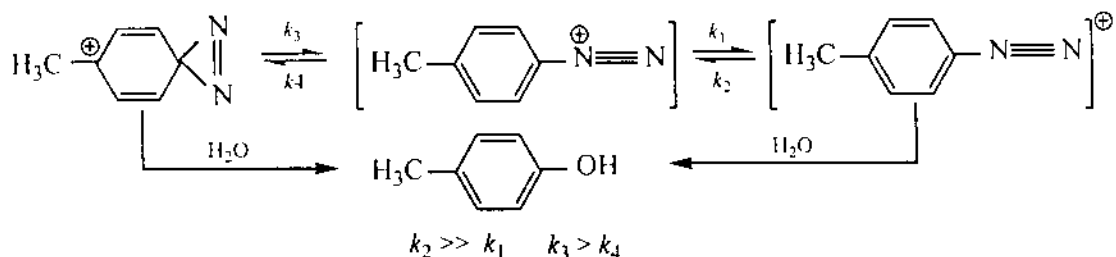
Mặt khác có chứng minh rằng, khi đun nóng muối diazoni đánh dấu $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+\equiv^{15}\text{N}$ ở áp suất khác nhau thì ở áp suất 300 atm tìm thấy có 3% N_2 đánh dấu, chứng tỏ $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+_2$ có trao đổi ở N_2 khí quyển.

Trên cơ sở động học và chứng minh khác cho rằng, giai đoạn 1 là gồm hai giai đoạn:

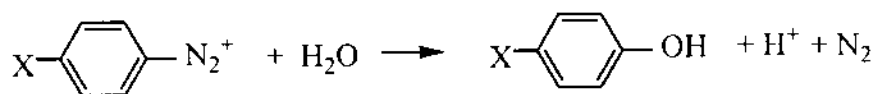


đi qua cặp ion - phân tử chặt (1) mà có thể bắt được bằng cacbon monooxit.

Cũng đã có chứng minh cho phản ứng thủy phân hay thế của hợp chất diazoni theo cơ chế đặc biệt của $\text{S}_{\text{N}}1$, trong đó không có sự phân ly liên kết $\text{Ar}-\text{N}_2^+$ tạo thành cation phenyl trung gian mà qua hợp chất trung gian. Chẳng hạn, phản ứng của *p*-tolyl diazoni trong nước:

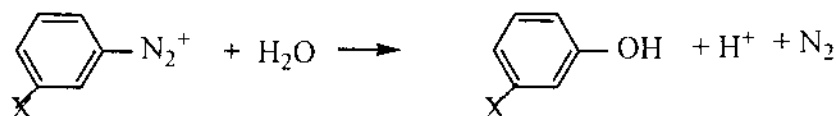


Trong phản ứng này, các nhóm thế ở vị trí *para* làm ổn định chất ban đầu hơn chất trung gian (hay cation aryl) nên các nhóm thế +C làm giảm tốc độ phản ứng:



X =	OH	OCH ₃	CH ₃	H	COOH	Cl	NO ₂
k_{rel}	0,0013	0,00015	0,12	1	0,12	0,0019	0,0042

Các nhóm thế ở vị trí *meta* làm tăng phản ứng nếu là cho electron và giảm phản ứng nếu là hút electron mà đã có dữ liệu thực nghiệm.



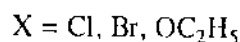
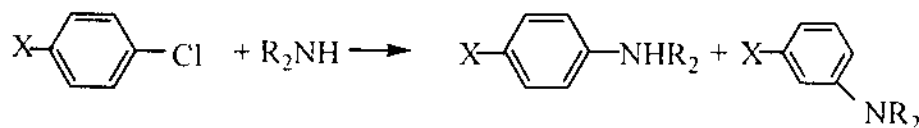
X =	OH	OCH ₃	CH ₃	H	COOH	Cl	NO ₂
<i>k</i> _{id} =	12	4,6	4,6	1	0,55	0,042	0,00093

Nhóm đi ra trong phản ứng thế nucleophin là có thể: bốn halogen, SC₆H₅, ⁺N(CH₃)₃ và OPO(OC₂H₅)₂ nhưng chỉ có nhóm đi ra quan trọng nhất theo S_N1 là nhóm diazoni N₂⁺.

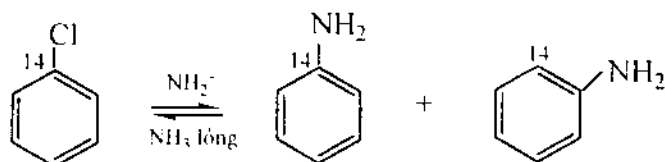
6.2. CƠ CHẾ TÁCH CỘNG HAY CƠ CHẾ ARYN

6.2.1. Cơ chế

Phản ứng xảy ra với những hợp chất có nhóm đi ra rất kém hoạt động, cần dùng tác nhân Nu mạnh như NH₂⁻ trong NH₃ lỏng. Phản ứng xảy ra với những hợp chất thơm không có nhóm thế hút electron và thường có sự chuyển vị:

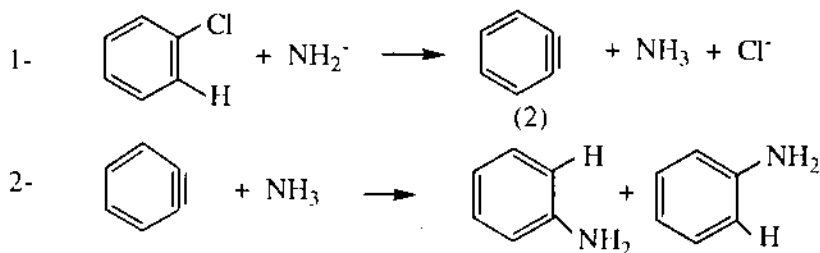


Đặc tính nhóm đi vào không chỉ chiếm chỗ trống bởi nhóm đi ra mà đã được chứng minh bằng phản ứng của 1-¹⁴C-clobenzen với amidua kali:



Phản ứng luôn thu được một lượng bằng nhau của anilin ở vị trí 1 và 2.

Phản ứng này được giải thích bằng cơ chế gồm hai quá trình tách và cộng:

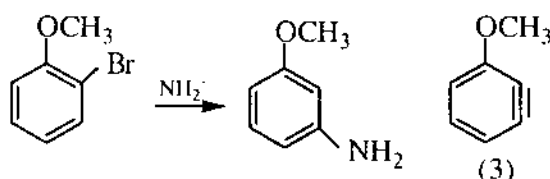


Chất trung gian (2) đối xứng gọi là dehydrobenzen hay benzyn, có thể bị tấn công bởi NH₃ ở hai vị trí khác nhau nên giải thích được tại sao có một nửa anilin sinh ra từ clobenzen đánh dấu trên lại có đánh dấu ở vị trí 2. Thực tế, vị trí 1 và 2 không đánh dấu bằng nhau vì thế mà có hiệu ứng đồng vị nhỏ.

Cơ chế được chứng minh thêm bằng một số dữ kiện sau:

1- Nếu aryl halogenua có hai vị trí *ortho*, phản ứng không có gì đặc biệt.

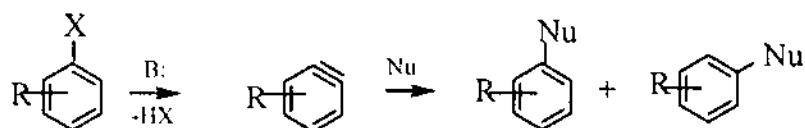
2- Phản ứng thế nucleophin thơm xảy ra ở vị trí khác với phản ứng thế thường mà trước kia gọi là phản ứng thế “*cine*” (thế ở vị trí kề của nhóm đi ra) (*cine* substitution) như khi chuyển hoá *o*-bromanizol thành *m*-aminoanizol chỉ thu được sản phẩm thế *meta*:



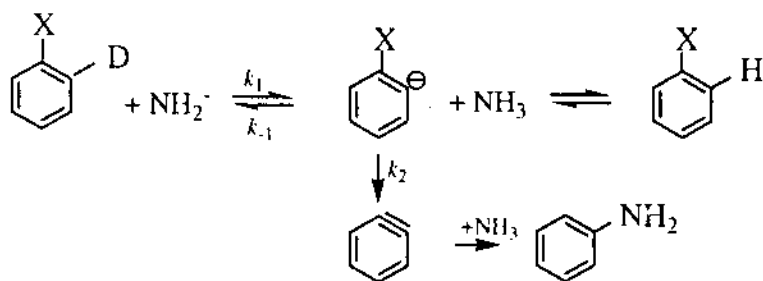
Phản ứng này đã được giải thích bằng sự hình thành cation aryl (3) không đối xứng vì thế không thu được tỷ lệ 1 : 1 của sản phẩm như trường hợp clobenzen. Trong chất trung gian không đối xứng này, nhóm metoxy hướng nhóm đi vào vào vị trí *meta* mà không phải *ortho*.

3- Khi phản ứng của ArX với KNH₂ trong NH₃ lỏng, hoạt tính của halogen thay đổi: Br > I > Cl > F mà không có trong S_NAr. Trong chuyển hoá từ chất ban đầu tới chất trung gian (2), có thể mất proton hay mất halogen ở giai đoạn quyết định tốc độ. Thực tế, thứ tự nhóm đi ra không bình thường (Br > I > Cl) là do thay đổi trong giai đoạn quyết định tốc độ. Khi nhóm đi ra là Br hay I, proton sẽ tách ra ở giai đoạn quyết định tốc độ nên thứ tự tốc độ của giai đoạn này là F > Cl > Br > I. Khi Cl và F là nhóm đi ra, sự phân cắt liên kết C-X ở giai đoạn này quyết định tốc độ và thứ tự tốc độ là I > Br > Cl > F. Điều này được chứng minh bằng phản ứng của *m*-đihalogen benzen, trong đó hydro ở giữa hai halogen rất axit nên đi ra và halogen sẽ đi ra từ anion tìm thấy ưu tiên theo thứ tự I > Br > Cl.

Phản ứng không xảy ra theo cơ chế nucleophin bình thường mà qua hợp chất trung gian dehydrobenzen hay benzyne hoặc aryn nên còn gọi là cơ chế aryn:



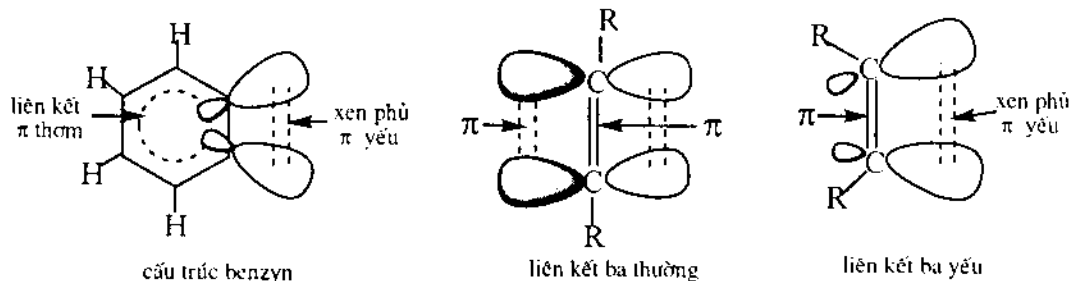
Quá trình tạo thành benzyne đã được xác nhận bằng phản ứng trao đổi đồng vị:



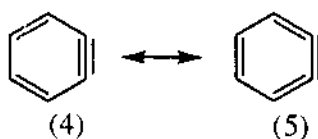
Sự trao đổi đồng vị xảy ra ở vị trí *ortho* đối với nhóm đi ra halogen, song nếu X là F thì $k_1 \gg k_2$, còn X = Br thì $k_2 \gg k_1$, phù hợp với độ linh động của nhóm đi ra trong phản ứng tách.

Dehydrobenzen hay benzyn là hợp chất trung gian có khả năng phản ứng rất cao với Nu, nếu không có Nu thì thường dime hoá.

Sự tạo thành liên kết ba trong vòng benzen làm tăng sức căng của vòng rất lớn, bao gồm hai liên kết π : một được xen phủ của hai obitan p thẳng góc với vòng như là liên kết π bình thường, một liên kết π khác nằm trong mặt phẳng vòng như là loại liên kết ba yếu với sự xen phủ yếu hơn cho nên benzyn có cấu trúc của gốc kép hơn:



Cặp electron này không có đóng góp vào tính thơm của nhân benzen, nghĩa là hệ thơm vẫn chỉ là lục tử và cặp electron π chỉ định chỗ trên obitan π giữa hai cacbon. Benzyn không có liên kết ba quy ước mà ở hai dạng cộng hưởng (4) và (5) đóng góp vào cấu trúc lai hoá:



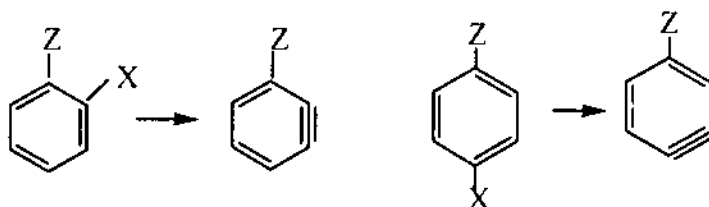
theo phổ IR thì dạng (4) đóng góp lớn hơn là dạng (5). Không chỉ có vòng benzen mà các hệ vòng thơm khác, thậm chí cả hệ vòng không thơm cũng có thể phản ứng qua chất trung gian loại aryn nhưng các vòng không thơm có liên kết ba quy ước.

Phản ứng tách để tạo thành benzyn xảy ra theo cơ chế tách *E1cb* nên cần phải đáp ứng nhân tố cấu trúc của nhóm đi ra khó và Nu phải đủ mạnh.

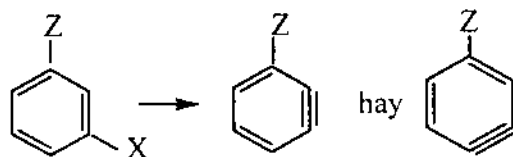
Benzyn hay aryn rất hoạt động, không bao giờ có thể tách ra được nhưng có thể tách ra trong argon ở 8K, có thể quan sát bằng phổ IR và cũng tìm thấy trong phản ứng Diels Alder.

6.2.2. Các nhân tố ảnh hưởng

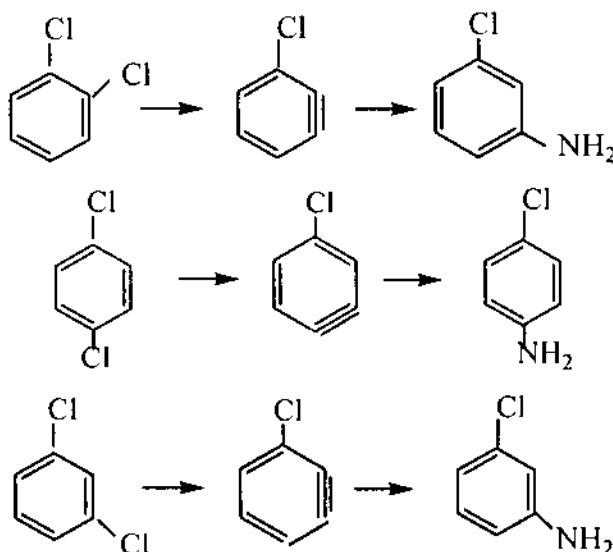
Trong phản ứng theo cơ chế aryn, có hai nhân tố ảnh hưởng tới vị trí đi ra của nhóm đi ra để hình thành aryn, nếu có nhóm thế ở *ortho* và *para* thì chỉ có một hướng đi ra:



còn ở vị trí *meta* sẽ có hai hướng phải chọn:

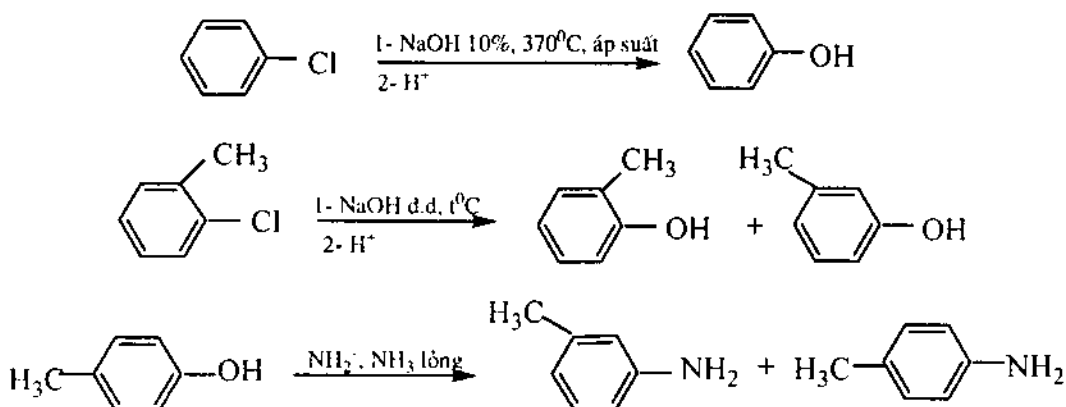


Trong mỗi trường hợp, hydro axit hơn sẽ đi ra, song tính axit lại liên quan tới hiệu ứng *I* của Z, nhưng có thể cho rằng các nhóm thế hút electron là thích hợp cho hydro *ortho* đi ra còn nhóm cho electron thích hợp cho sự đi ra của hydro *para*. Sự tấn công của nucleophin vào aryn phụ thuộc vào độ bền của cacbanion hình thành, nhưng tính ổn định này lại phụ thuộc vào hiệu ứng *I* của Z. Với nhóm $-I$, cacbanion bền hơn khi điện tích âm được giải tỏa với nhóm thế. Quy tắc này được phản ánh trên các phản ứng của diclobenzen với kiềm-amidua kim loại:



Trong mỗi trường hợp đều tìm thấy sản phẩm chính.

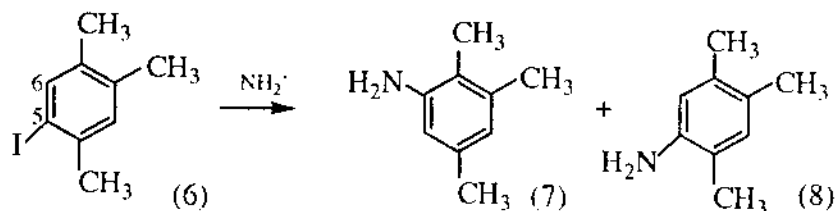
Chẳng hạn, một số phản ứng theo cơ chế aryn:



Các bazơ thường dùng cho cơ chế aryl là các bazơ mạnh như $\text{NH}_2^- > (\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^- > \text{C}_6\text{H}_5\text{NH}^-$.

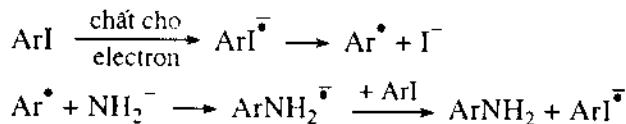
6.3. CƠ CHẾ GỐC $S_{\text{RN}}1$

Khi tác dụng 5-iod-1,2,4-trimetylbenzen (6) với KNH_2 trong NH_3 thu được hai sản phẩm (7) và (8) với tỷ lệ 0,63 : 1:



Từ đó cho thấy, khi chất ban đầu không hoạt động, bazơ mạnh sẽ có sự cạnh tranh của phản ứng thế “*cine*” (thế kề) với phản ứng thế benzyne. Nếu chất (6) là 6-iod thì đáng lẽ cũng thu được tỷ lệ sản phẩm như trên vì cùng một chất trung gian nhưng ở đây lại thu được tỷ lệ 5,9 : 1. Nếu dùng dẫn xuất là clo hay brom thì thu được tỷ lệ 1,46 : 1, nghĩa là theo cơ chế benzyne.

Để giải thích hiện tượng đối với dẫn xuất iot, bên cạnh cơ chế benzyne còn đề nghị cơ chế gốc với các quá trình sau:



gọi là cơ chế $S_{\text{RN}}1$ mà đã có nhiều ví dụ khác. Trong cơ chế, cuối phản ứng lại hình thành anion gốc $\text{Ar}^{\cdot-}$ nên phản ứng có tính chất chuỗi. Chất cho electron kích thích phản ứng, là electron solvat từ KNH_2 trong NH_3 và có chứng minh nếu thêm kim loại kali là chất cho electron tốt trong amoniac thì hoàn toàn tránh được phản ứng thế “*cine*”. Còn nếu thêm vào phản ứng chất bắt gốc tự do sẽ loại bỏ được phản ứng gốc tự do thu được tỷ lệ (7) : (8) dẫn tới 1,46 : 1. Như vậy phản ứng $S_{\text{RN}}1$ trên được kích thích bằng electron solvat và bị kìm hãm bởi chất bắt gốc (chất dễ phản ứng với gốc).

Phản ứng này có thể kích thích bằng electron solvat hay có thể kích thích bằng quang hoá, điện hoá hay thậm chí nhiệt.

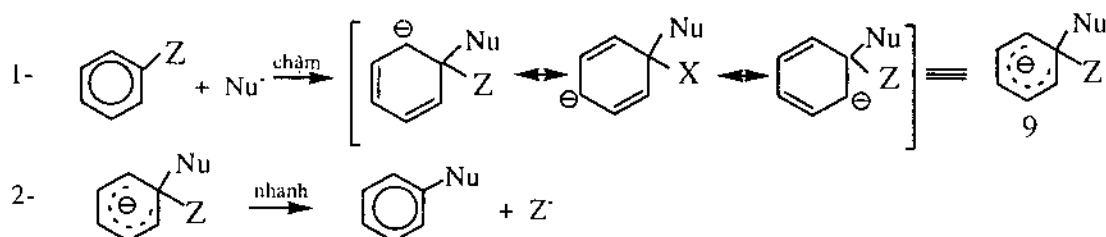
Phản ứng $S_{\text{RN}}1$ không thích hợp cho các nhóm hoạt động hay bazơ mạnh, không thích hợp với các nhóm ankyl, ankoxi, aryl, COO^- mà thích hợp cho các nhóm $(\text{CH}_3)_2\text{N}$, O^- , NO_2 .

6.4. CƠ CHẾ CỘNG TÁCH - CƠ CHẾ $S_{\text{N}}\text{Ar}$

6.4.1. Cơ chế

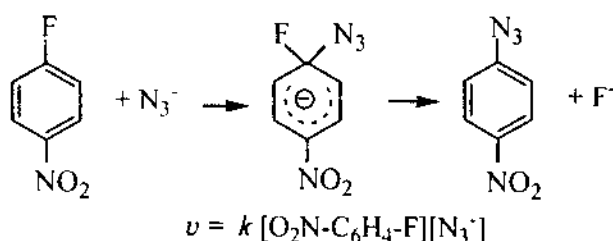
Cơ chế cộng - tách của phản ứng thế nucleophin vào nhân thơm là cơ chế hai giai đoạn, bắt đầu bằng cách cộng Nu tạo hợp chất trung gian (9) rồi tách nhóm đi ra Z để tạo

thành sản phẩm cuối cùng nên theo cơ chế S_N2 hay S_NAr :

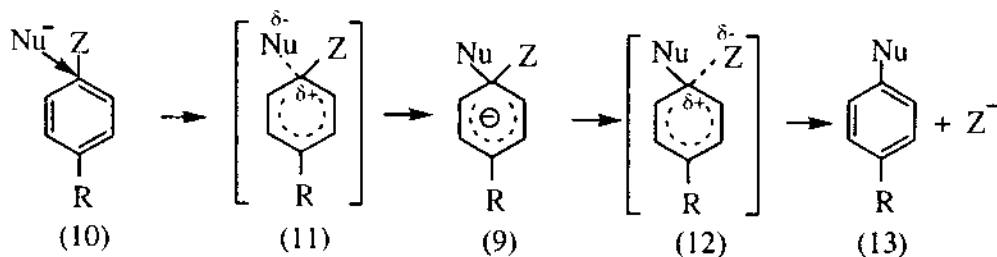


Cơ chế này có giai đoạn đầu quyết định tốc độ nhưng không phải luôn luôn như vậy. Cơ chế này giống cơ chế tứ diện đã thấy trong các chương trước như cơ chế S_E , đều có liên kết với chất ban đầu tạo chất trung gian rồi nhóm đi ra đi ra sau.

Khi nghiên cứu phản ứng của 4-nitroflorobenzen với ion azit trong dimetylformamit tạo thành *p*-azitnitrobenzen:

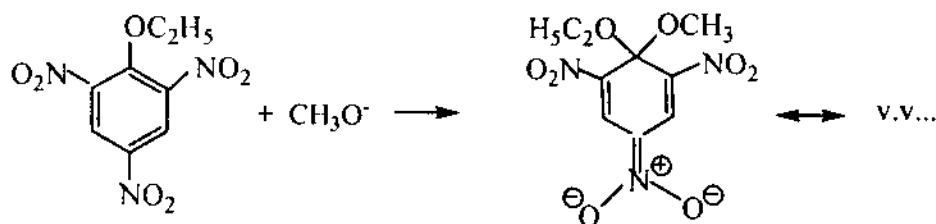


Phản ứng được mô tả bằng phương trình động học bậc hai và phụ thuộc vào bản chất và nồng độ của Nu. Phản ứng đi qua những hợp chất trung gian:



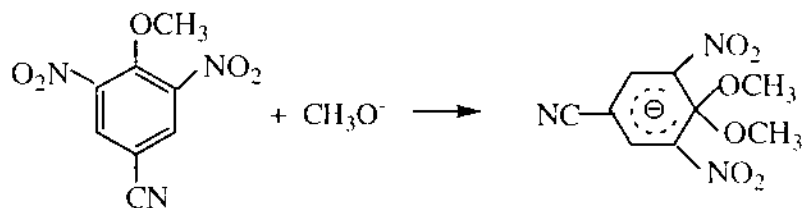
Sự chuyển từ chất ban đầu (10) thành trạng thái chuyển (11) đã kèm theo sự thay đổi trạng thái lai hoá từ sp^2 sang sp^3 , sau đó chuyển thành hợp chất trung gian (9) gọi là phức Meisenheimer. Phức Meisenheimer có bản chất của phức σ nhưng mang điện tích âm nên được ổn định bằng nhóm thế hút electron.

Việc tách ra được chất trung gian vào năm 1902 khi thực hiện phản ứng giữa etyl picrat và ion metoxit:

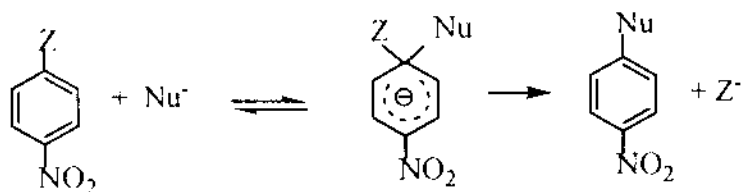


Phức này là muối bền, gọi là muối Meisenheimer hay muối Meisenheimer - Jackson. Cấu trúc chất trung gian này đã được xác định bằng NMR và tinh thể học tia X.

Tài liệu thực nghiệm đã chứng minh sự tồn tại của phức này bằng tách ra phức ở dạng tinh thể khi tác dụng metylat natri với 4-xyan-2,6-dinitroanizol:



Phản ứng có thể mô tả đơn giản bằng hai giai đoạn sau:



Dùng trạng thái dừng, có thể biểu thị tốc độ bằng:

$$v = k_1 k_2 [\text{ArZ}][\text{Nu}] / (k_{-1} + k_2)$$

- Nếu $k_{-1} \ll k_2$ sẽ có phương trình:

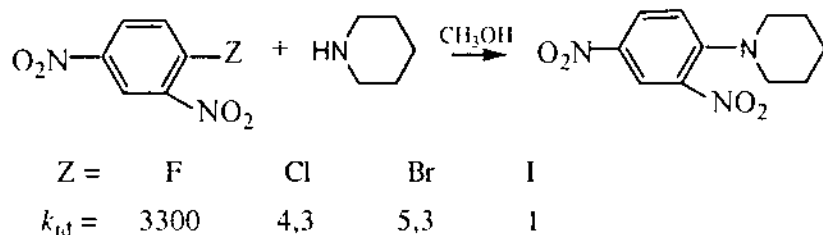
$$v = k_1 [\text{ArZ}][\text{Nu}]$$

Phản ứng có giai đoạn quyết định tốc độ là giai đoạn và trạng thái chuyển dạng (11) nhưng trên giản đồ năng lượng (a) ở hình 6.1, ở giai đoạn này không xảy ra sự phân cắt liên kết nhóm đi ra.

Để chứng minh cho cơ chế này, người ta nghiên cứu hiệu ứng của các nhóm đi ra của phản ứng. Trong cơ chế $S_N\text{Ar}$, liên kết $\text{Ar}-\text{Z}$ không bị phân cắt ở giai đoạn xác định tốc độ và có thể tiên đoán được nhóm đi ra không có hiệu ứng lớn đến tốc độ phản ứng.

Trong trường hợp này, nhóm đi ra Z làm ổn định anion hình thành bằng hiệu ứng I hay F.

Như vậy khi Z là halogen, F có hiệu ứng cảm ứng lớn hơn nên tốc độ thế các halogen theo thứ tự: $\text{F} \gg \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$. Chẳng hạn trong phản ứng:



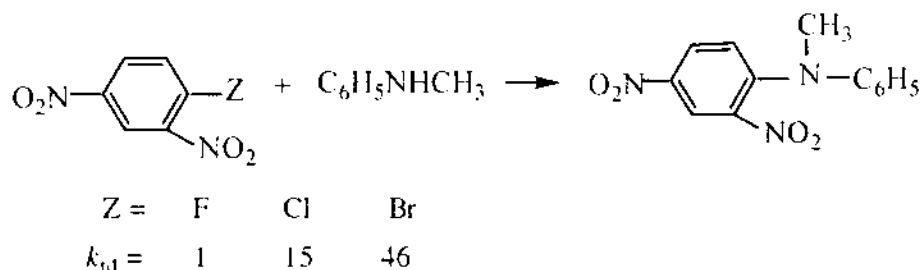
Khi $\text{Z} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ hay *p*-nitrophenoxy, tốc độ chỉ khác nhau một cấp số nhân bằng 5. Điều đó không cho thấy liên kết $\text{Ar}-\text{Z}$ bị phân cắt ở giai đoạn xác định

tốc độ và cũng vì hiệu ứng của bản chất Z đến tốc độ khi Nu tấn công. Nếu tăng độ âm điện của Z làm giảm mật độ electron ở phía mà Nu tấn công thì nucleophin sẽ tấn công nhanh hơn. Điều đó đúng cho Z là F có độ âm điện cao hơn, tốc độ bằng 3300 so với 1 của I. Thực tế F là nhóm đi ra tốt nhất trong các halogen của phản ứng thế nucleophin thơm và cũng chứng minh sự khác nhau giữa S_N1 và S_N2 , ở S_N1 flo là nhóm đi ra kém nhất trong các halogen. Đây là một trường hợp của hiệu ứng nguyên tố.

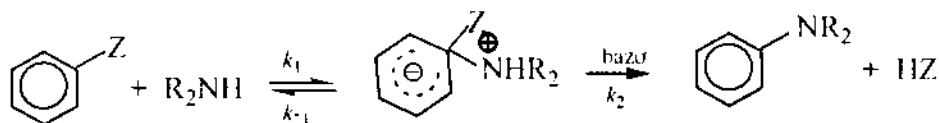
Nếu $k_{-1} \gg k_2$ sẽ có phương trình:

$$v = K.k_2[ArZ][Nu]$$

với $K = k_1 / k_{-1}$. Nếu K lớn, phức trung gian có nồng độ lớn thì phương trình tốc độ không thích hợp ở trạng thái dừng, nếu K nhỏ, nồng độ chất trung gian nhỏ thì giai đoạn quyết định tốc độ là giai đoạn (2), trạng thái chuyển tiếp là dạng (4) như trên giản đồ năng lượng (b). Trường hợp này có sự phụ thuộc vào nhóm đi ra phức tạp hơn, giai đoạn xác định tốc độ có sự phân cắt liên kết C-Z và độ bền của liên kết C-Z càng lớn thì k_2 càng nhỏ, nên nếu Z là các halogen thì thứ tự phản ứng của các halogen giống như trong trường hợp mạch hở, nghĩa là ở đây $F < Cl < Br < I$, song do có ảnh hưởng của bản chất halogen tới K nên sự thay đổi tốc độ có ảnh hưởng nhỏ hơn:

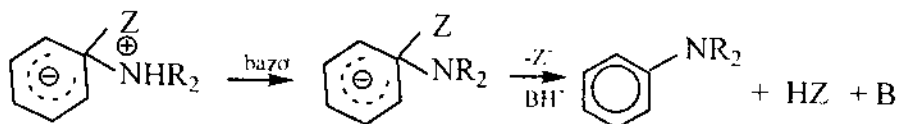


Trong phản ứng có xúc tác bazơ của ArZ với nucleophin amin. Phản ứng có xúc tác bazơ chỉ khi nhóm đi ra kém như OR (không phải Cl hay Br) và chỉ khi nucleophin có thể tích lớn như amin. Bazơ không có xúc tác ở giai đoạn 1 nhưng nếu amin là nucleophin, bazơ có thể xúc tác giai đoạn 2:

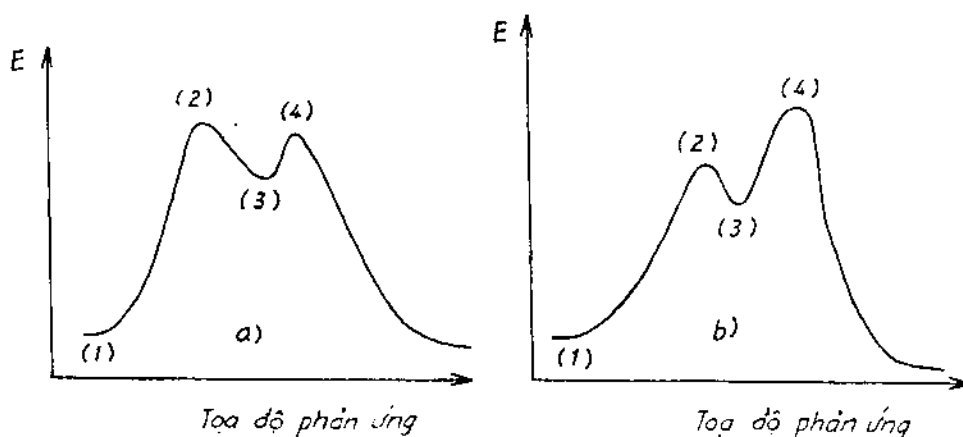


Xúc tác bazơ tìm thấy trong trường hợp này khi amin đã bị phân cắt một nửa nhưng Z thì không, có nghĩa k_{-1} là lớn và giai đoạn 2 là quyết định tốc độ phản ứng. Dữ kiện này cho thấy phản ứng S_NAr có hai giai đoạn. Trong trường hợp khi bazơ là xúc tác, xúc tác chỉ có nồng độ rất nhỏ còn biểu đồ tốc độ liên quan với nồng độ bazơ cho thấy một số gia nhỏ của bazơ, làm tăng nhanh tốc độ đến một nồng độ xác định của bazơ sau đó hiệu ứng không lớn. Điều đó cho thấy, dựa trên hiệu ứng phản ứng phát hiện được cơ chế S_NAr . Ở nồng độ thấp, mỗi số gia của bazơ do tăng tốc độ ở giai đoạn 2, làm tăng phần chất trung gian đi tới sản phẩm dễ hơn trở về chất ban đầu. Ở nồng độ bazơ cao, quá trình gần như hoàn toàn, có một

ít quay trở về chất ban đầu và tốc độ trở thành phụ thuộc giai đoạn 1. Bây giờ, bazơ xúc tác cho giai đoạn 2. Đối với dung môi proton, cả hai giả thiết đều có. Đó là giai đoạn 2 gồm hai giai đoạn: một là sự deproton hoá của phức là giai đoạn quyết định tốc độ bởi Z đi ra nhanh và hai là bazơ xúc tác phản ứng do làm tăng tốc độ giai đoạn deproton hoá:

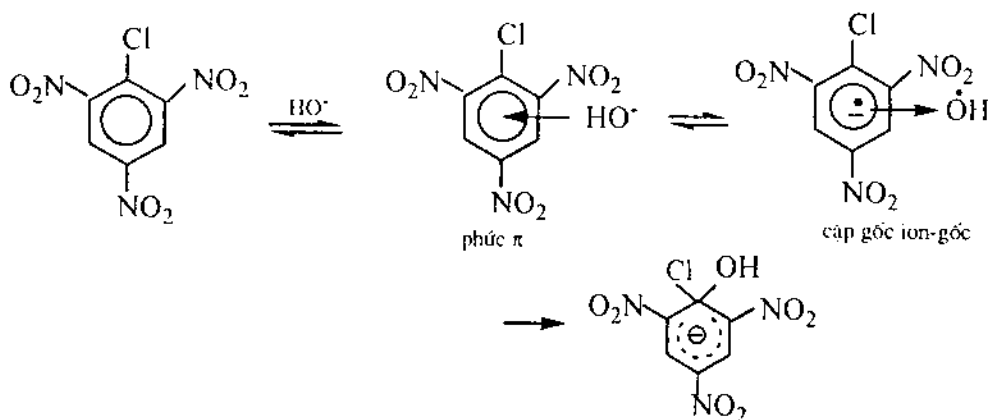


Phù hợp với giả thiết khác, giai đoạn mất Z bằng BH^+ là quyết định tốc độ.



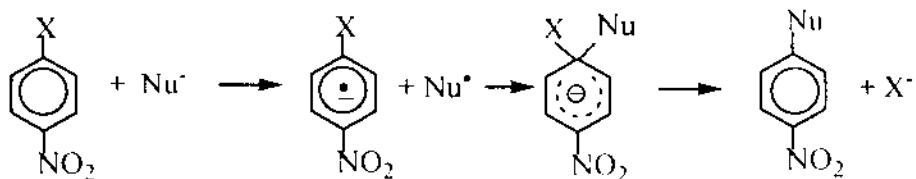
Hình 6.1. Giảm độ năng lượng của phản ứng S_N2 thơm

Cả hai cơ chế đều dựa trên những chứng minh động học đã có trong dung môi aprotôn như benzen. Cả hai đề nghị dựa vào cơ chế S_N2 thường nhưng một cơ chế cho là tiểu phân tấn công là hai phân tử anion (gọi là cơ chế dime), còn cơ chế khác là trạng thái chuyển vòng. Cơ chế S_NAr cũng dựa trên hiệu ứng đồng vị từ $^{18}O/^{16}O$ và $^{15}N/^{14}N$:



Giai đoạn 1 của cơ chế S_NAr cũng được nghiên cứu phản ứng giữa picryl clorua và ion HO^- và dùng phương pháp phổ đã cho biết rằng, hai chất trung gian, một là phức π và một là cặp ion-gốc.

Hiện nay đang tranh luận rộng rãi quan niệm cho rằng, quá trình của phản ứng thế nucleophin trong nhân thơm xảy ra qua trạng thái trung gian anion-gốc theo sơ đồ chung sau:

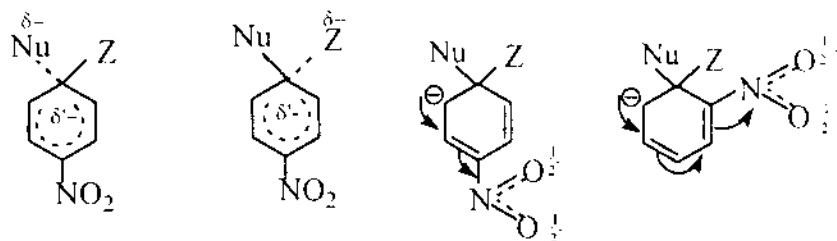


Cơ chế S_N2 một giai đoạn phổ biến ở cacbon no nhưng thực tế cũng tìm thấy ở hợp chất thơm. Phản ứng S_N2 giả thiết ở hợp chất thơm đôi khi gọi là cơ chế một giai đoạn để phân biệt với S_NAr và đôi khi cũng gộp cơ chế như là cộng-tách.

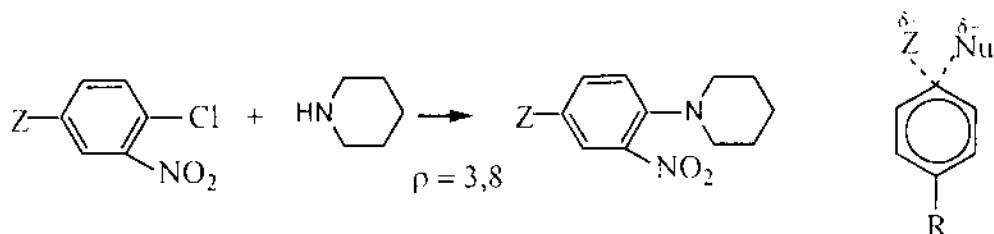
6.4.2. Những nhân tố ảnh hưởng

1- Chất ban đầu

Trạng thái chuyển (2) và (4) cũng như chất trung gian (3) (trên hình 6.1) đều có điện tích âm lớn nên phản ứng được xúc tiến bằng nhóm thế hút electron trong nhân thơm, nghĩa là phản ứng có giá trị ρ dương lớn. Các nhóm thế $-C$ ở vị trí *ortho* và *para* của chất trung gian biểu hiện mạnh bằng sự liên hợp phân cực trực tiếp với nguyên tử mang điện tích âm:



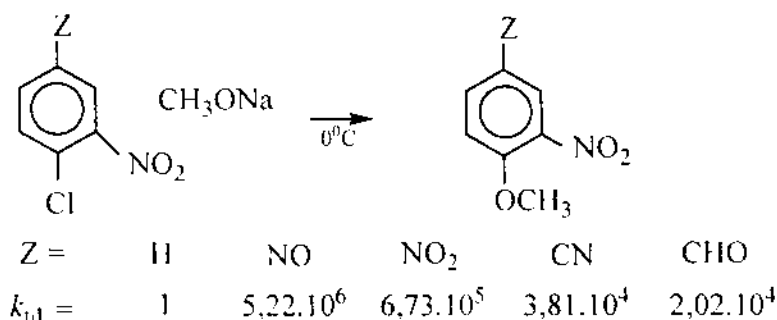
và trong phương trình tương quan dùng hằng số σ^- phù hợp hơn là hằng số σ đối với nhóm hút electron:



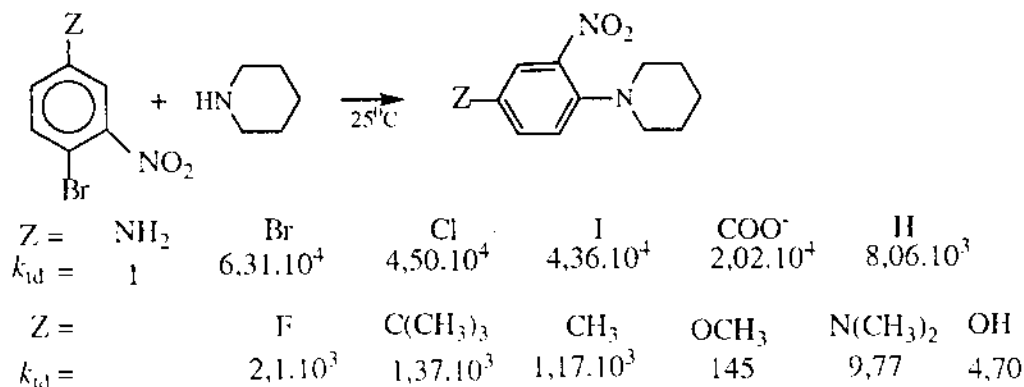
Cũng cần chú ý rằng, nếu phức trung gian là đồng bộ thì ảnh hưởng của nhóm thế đến tốc độ tương đối không lớn, giống như các phản ứng thế S_N2 mạch hở.

Nói chung, chất ban đầu tham gia S_N2 chỉ có nhóm thế hút electron làm ổn định trạng thái chuyển và hoạt tính của các nhóm thế ngược với phản ứng thế electrophin thơm. Các nitơ dị vòng là nhóm hoạt hoá mạnh, cũng dùng chất ban đầu như 2- và 4-clopyridin N-oxit dị vòng phản ứng nhanh với nucleophin ở vị trí 2 và 4. Nhóm hoạt động nhất là N_2^+ nhưng để đi ra, polyclobenzen cũng là chất thế nucleophin tốt như 2,4- và 2,4,6-trinitroclobenzen (pycryl clorua). Benzen không có nhóm thế hút electron không tham gia phản ứng S_N2 vì hai electron thêm vào trong phức anion (9) ở trên obitan phản liên kết. Phản ứng S_N2 cũng được xúc tiến khi có phối trí với kim loại chuyển tiếp.

Ảnh hưởng của một số nhóm thế trong phản ứng sau:



Ở phản ứng sau:



2- Ảnh hưởng của nhóm đi ra

Những nhóm đi ra ở phản ứng thế hợp chất no như halogen sunfat, sunfonat, NR_3^+ cũng là nhóm đi ra của S_NAr , nhưng nói chung nhóm NO₂, OR, OAr, SO₂R không phải là nhóm đi ra tốt của S_N nhưng lại đi ra tốt khi dính với nhân thơm, đặc biệt NO₂ là nhóm đi ra tốt. Khả năng đi ra theo thứ tự: F > NO₂, OTs, SO₂C₆H₅ > Cl, Br, I > N₃ > NR_3^+ > OAr, OR, SR, NH₂, nhưng cũng phụ thuộc vào nucleophin. Chẳng hạn, điển hình là C₆Cl₅OCH₃ tác dụng với NH₂⁻ cho C₆Cl₅NH₂, nghĩa là một nhóm OCH₃ ưu tiên thay thế hơn năm nguyên tử clo. Nhóm OH dễ đi ra khi chuyển thành este vô cơ. Trong các halogen, flo là nhóm đi ra tốt hơn các halogen khác, còn thứ tự khả năng phản ứng Cl > Br > I không phải luôn luôn đạt được.

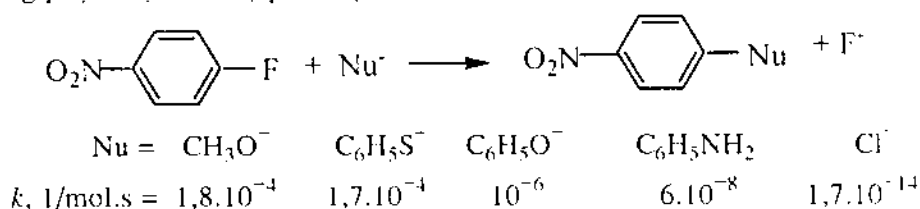
Thứ tự nhóm đi ra là sự khác nhau giữa S_N1 và S_N2 . Trong cơ chế S_NAr , thường giai đoạn đầu quyết định tốc độ và giai đoạn này được kích thích bởi nhóm có hiệu ứng $-I$ nên giải thích được tại sao nhóm flo vẫn là nhóm đi ra tốt trong cơ chế này. Flo là nhóm đi ra kém nhất của halogen khi giai đoạn 2 quyết định tốc độ phản ứng S_N2 hay khi theo cơ chế aryl.

Ảnh hưởng của nhóm đi ra Z phức tạp như đã nói trên đối với dẫn xuất halogen, song nói chung, phản ứng S_N2 thơm chỉ xảy ra khi có nhóm đi ra tốt do ảnh hưởng của nhóm thế.

Bốn halogen cũng như SC_6H_5 , $N(CH_3)_3$, $OPO(OC_2H_5)_2$ là nhóm đi ra tốt cho cơ chế $S_{RN}1$. Cơ chế S_N1 chỉ có nhóm N_2^+ đi ra là quan trọng.

3. Ảnh hưởng của nucleophin

Phản ứng phụ thuộc vào tính bazơ của nucleophin, tính bazơ tăng thì tốc độ phản ứng tăng và cũng phụ thuộc vào độ phân cực hoá:



Song khả năng phản ứng của Nu cũng phụ thuộc vào nhóm đi ra và bản chất dung môi.

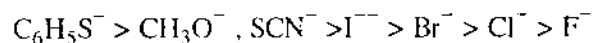
Nếu nhóm đi ra là nhóm mềm thì tương tác với nucleophin mềm sẽ ưu tiên hơn. Chẳng hạn phản ứng:



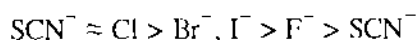
với $Nu^- - CH_3O^-$, $C_6H_5S^-$ thì tỷ lệ thay đổi từ 59 đến 16800 chuyển từ $X = F$ đến $X = I$, nghĩa là chuyển tới nhóm đi ra mềm hơn I^- do tương tác với nucleophin $C_6H_5S^-$ mềm hơn, dễ dàng hơn.

Nói chung, tính nucleophin cho S_NAr theo thứ tự: $NH_2^- > PH_3C^- > C_6H_5NH^- > ArS^- > RO^-$, $R_2NH > ArO^- > HO^- > ArNH_2 > NH_3 > I^- > Br^- > Cl^- > H_2O > ROH$.

Khả năng phản ứng tương đối của Nu cũng phụ thuộc vào dung môi. Trong dung môi proton, khả năng phản ứng của Nu có kích thước không lớn sẽ giảm mạnh do khả năng solvat hoá, nên:

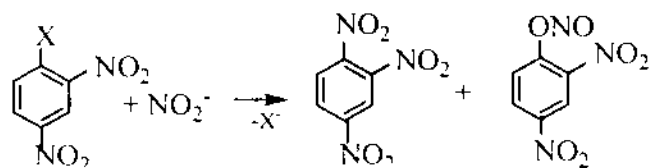


còn trong dung môi aprotôn khả năng phản ứng tăng khi tăng tính bazơ:



Nếu nucleophin có hai trung tâm nucleophin như NO_2 phản ứng phụ thuộc vào không

chế điện tích và không chế obitan. Chẳng hạn phản ứng:



Không chế điện tích lớn khi điện tích âm ở trung tâm phản ứng lớn như không chế điện tích ở mạch hở là nguyên tử âm điện hơn của nucleophin, do đó trong phản ứng trên, nếu $\text{X} = \text{F}$ thì sản phẩm chính là dẫn xuất nitrozo mà khi thủy phân cho phenol, nếu X là I thì sản phẩm chính là nitro còn Z là brom hay clo sẽ cho hai sản phẩm.

4- Ảnh hưởng của dung môi

Tốc độ phản ứng nucleophin trong nhân thơm tăng mạnh khi chuyển dung môi proton tới aprotôn. Như trong phản ứng:



tốc độ tăng 10^3 đến 10^5 lần khi chuyển từ nước tới dung môi aprotôn. Trong trường hợp nucleophin là anion, dung môi aprotôn solvat trạng thái ban đầu bằng liên kết hydro mạnh hơn trạng thái chuyển, nhất là nucleophin có kích thước lớn nên làm tăng tốc độ, còn dung môi aprotôn phân cực mạnh solvat trạng thái chuyển mạnh hơn là dung môi proton. Sự solvat trong trường hợp này chủ yếu được xác định bằng tương tác khuếch tán. Lực này càng lớn nếu độ phân cực hoá của tiểu phân càng lớn. Điện tích trong trạng thái chuyển được giải toả lớn, sự phân cực hoá của nó cao hơn sự phân cực hoá của trạng thái ban đầu, nên sự solvat bằng lực khuếch tán của trạng thái chuyển cao hơn, do đó tốc độ phản ứng tăng.

Trong đa số trường hợp, phản ứng thế nucleophin thơm liên quan tới khả năng solvat hoá tăng của trạng thái chuyển. Các tác nhân nucleophin trung hoà cũng được xúc tiến trong dung môi aprotôn là do những nguyên nhân trên.

Sự phụ thuộc tốc độ vào dung môi như các phản ứng sau:

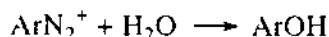


X =	F	Cl	Br	I
Dimetylsunfoxit	27400	56	80,2	18,4
Dimetylfomamit	7400	22,8	27,1	6,9
Nitrometan	1150	5,5	6,4	2,1
Benzen	3,8	0,11	0,25	0,04
Etanol	237	0,55	0,07	0,21

6.5. CÁC PHẢN ỨNG S_N CỦA AREN

1- Phản ứng thủy phân muối diazoni

Khi đun sôi dung dịch muối diazoni có dư axit nitơ thu được phenol:

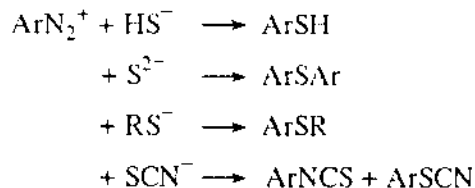


Nước thường là dung môi để tổng hợp muối diazoni nhưng bền ở nhiệt độ thấp (0 đến 5°C), nhưng muốn thay thế nhóm diazoni bằng OH cần đun sôi dung dịch có dư axit nitơ. Một số muối cần xử lý mạnh hơn như đun sôi với axit sunfuric hay trifloaxetat kali. Phản ứng thực hiện được trong dung dịch với bất kỳ muối nào nhưng hydro sunfat thích hợp hơn clorua và nitrat vì trong trường hợp này có cạnh tranh với nucleophin Cl^- hay NO_3^- . Phương pháp tốt nhất và nhanh, cho hiệu suất cao là thủy phân có thêm Cu_2O cho dung dịch loãng muối diazoni tan trong dung dịch chứa dư lớn $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$. Trong các phản ứng này, chất trung gian là gốc aryl. Cơ chế này cũng xảy ra trong phản ứng thủy phân diazoni trong dung dịch nước kiềm yếu. Sự phân huỷ muối arendiazoni tetrafloroborat trong $\text{F}_3\text{CSO}_2\text{OH}$ trực tiếp cho aryl triflat với hiệu suất cao.

Nhóm N_2^+ là nhóm dễ đi ra theo cơ chế S_N1 thích hợp trong dung môi có tính nucleophin thấp, còn dung môi có tính nucleophin cao thích hợp theo cơ chế gốc.

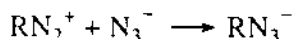
2- Phản ứng thế muối diazoni

Nhóm diazoni dễ thế bằng tác nhân nucleophin Cl^- , Br^- , CN^- , RS^- ...

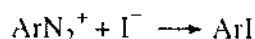


Các phản ứng này thích hợp để đưa nhóm chứa lưu huỳnh vào nhân thơm. Với $\text{Ar}'\text{S}^-$ qua chất trung gian là $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{S}-\text{Ar}'$, thiophenol cũng thu được tương tự nhưng thường dùng $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CSS}^-$ hay S^{2-} .

Khi tác dụng với natri azit, muối diazoni cho ankyl azit:



Phản ứng tốt nhất là thay thế nhóm diazoni bằng ion iot, với ion clo, brom hay flo cho hiệu suất kém hơn:



Với I^- , tác nhân tấn công không phải chỉ có I^- mà tác nhân chính là I_3^- do tương tác của I^- với I_2 (do I^- bị oxy hoá bởi ion diazoni hay axit nitơ hoặc một tác nhân oxy hoá khác) mà thực tế đã tìm thấy muối $\text{ArN}_2^+ \text{I}_3^-$ khi để yên tách ra ArI . Từ đó cho thấy các ion halogen khác cho kết quả kém không chỉ vì có tính nucleophin kém mà còn là tác nhân khử kém (so với iot). Cũng đã có chứng minh cho phản ứng là cơ chế gốc tự do.

3- Phản ứng Schiemann

Khi đun nóng muối diazoni trifloborat sẽ tạo thành ArF gọi là phản ứng Schiemann:

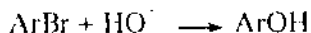


Muối trifloborat thu được khi diazo hóa bằng axit nitơ và HCl khi có NaBF₄ hay HBF₄ hay NH₄BF₄, thường là amin bậc nhất với *tert*-butyl nitrat và BF₃-eterat. Phản ứng cũng xảy ra với ArN₂⁺PF₆, ArN₂⁺SbF₆, ArN₂⁺AsF₆ cho hiệu suất tốt. Aryl florua tổng hợp từ aryltriazin Ar-N=N-NR₂ với 70% HF trong pyridin.

Cơ chế là S_N1 với cation phenyl là chất trung gian. Cation trung gian tạo thành trong phản ứng Schiemann ở chỗ hợp chất chứa nhóm định hướng *meta* cho sản phẩm thế *meta*, nhóm định hướng *ortho* và *para* cho sản phẩm thế *ortho* và *para* như cation aryl trong bất kỳ phản ứng thế electrophin nào. Sự định hướng chứng minh rằng phản ứng Schiemann có chất trung gian mang điện tích dương. Ngược lại, nếu là phản ứng gốc tự do sẽ cho phản ứng aryl hoá hợp chất thơm cho hỗn hợp biaryl và trong gốc aryl thì không phân biệt nhóm cho hay hút electron mà tìm thấy hỗn hợp các đồng phân. Thực nghiệm đã chứng minh cho phản ứng Schiemann khi có nhóm định hướng là tạo thành chất trung gian mang điện tích dương. Tiểu phân tấn công không phải F⁻ mà là BF₄⁻.

4- Phản ứng thủy phân ArX

Các aryl halogenua chuyển thành phenol khi có điều kiện mạnh:

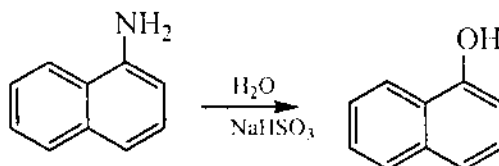


Các nhóm đi ra như nitro, azit, NR₃⁺... cùng có khả năng thế OH. Phản ứng tiến hành ở nhiệt độ cao và quan sát được phản ứng thế kế (thế *cine*) chứng tỏ theo cơ chế benzyne.

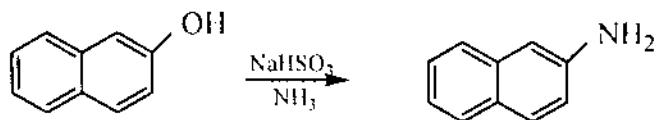
Phenol cũng thu được từ aryl halogenua không hoạt hoá khi tác dụng với boran và kim loại như liti và oxi hoá tiếp bằng H₂O₂.

5- Phản ứng thế nhóm amin bằng hydroxyl và ngược lại

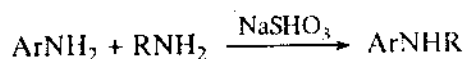
Nhóm amin của naphtylamin bị thay thế bằng nhóm hydroxyl khi tác dụng với dung dịch natri bisunfit:



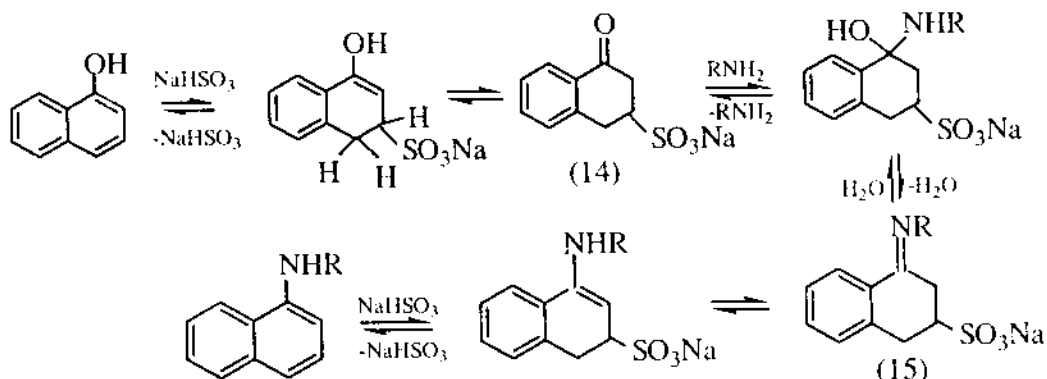
Phản ứng này gọi là phản ứng Bucherer. Phản ứng ngược lại là chuyển nhóm hydroxyl thành amin, cũng gọi là phản ứng Bucherer, khi tác dụng naphthol với amoniac có thêm natri bisunfit:



Nếu dùng amin bậc nhất thay cho amoniac thì thu được naphtylamin N-thế. Naphtylamin có thể chuyển thành amin bậc hai bằng phản ứng tái amin hoá:

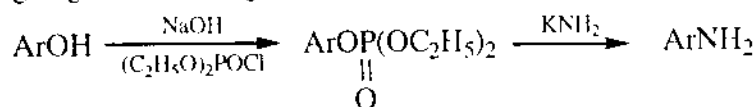


Cơ chế của phản ứng Bucherer là cơ chế cộng tách:



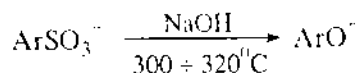
Giai đoạn đầu là cộng NaHSO_3 vào một trong hai nối đôi của vòng để tạo thành enol (hay enamin) rồi tautome hoá cho dạng xeto (hay imin). Quá trình chuyển hoá từ dạng xeto (14) tới imin (15) (hay ngược lại) qua phản ứng cộng và tách. Chứng minh cho cơ chế này là đã tách ra được chất trung gian (14) và từ phản ứng của β -naphthol tác dụng với amoniac và HSO_3^- có tốc độ chỉ phụ thuộc vào chất ban đầu và HSO_3^- và chỉ rằng amoniac không nằm trong giai đoạn quyết định tốc độ. Nếu chất ban đầu là β -naphthol thì chất trung gian là hợp chất 2-xeto-4-sunfonic axit do lưu huỳnh tấn công vào *meta* của OH hay NH_2 .

Nhóm hydroxy trên vòng benzen có thể thay thế bằng nhóm amino nếu đầu tiên chuyển thành aryl diethyl photphat, tác dụng chất này với KNH_2 và K trong amoniac lỏng cho amin thơm tương ứng. Cơ chế của giai đoạn 2 của phản ứng này là $S_{\text{RN}}1$:



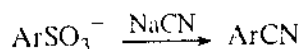
6- Phản ứng kiềm chảy của muối sunfonic

Muối của axit sunfonic có thể chuyển thành phenol khi đun nóng chảy với kiềm:



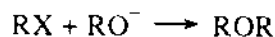
Phản ứng cho hiệu suất thấp, trừ khi chất ban đầu có chứa nhóm khác bị tấn công bởi kiềm ở nhiệt độ nóng chảy. Có thể dùng điều kiện nhẹ hơn nếu chất ban đầu có nhóm hoạt hoá nhưng nhóm bị động hoá lại cản trở phản ứng. Cơ chế đã tìm thấy là cơ chế benzyne nhưng không tìm thấy phản ứng thế kế (thế *cine*).

Tương tự, khi nung chảy ArSO_3^- với NaCN cho ArCN nhưng hiệu suất thấp:



7- Phản ứng thế của ArX bằng OR hay ArO

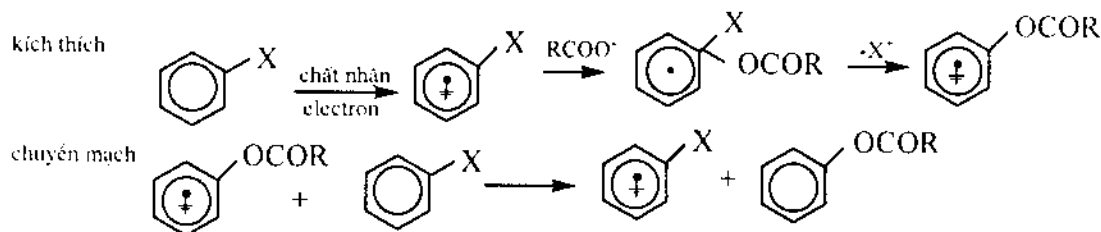
Halogen của RX có thể bị thế bằng ankoxy hay aryloxy cho ete:



Phản ứng tương tự như HO^- , đòi hỏi chất ban đầu có nhóm thế hoạt hoá, trường hợp không có nhóm thế hoạt hoá thì sản phẩm phụ ưu tiên hơn. Metyl aryl ete thu được khi tác dụng ArCl không có nhóm hoạt động với CH_3O^- trong HMPA, phản ứng cho hiệu suất tốt và nhanh hơn với HO^- . Dung môi tốt hơn là amoniac lỏng, chẳng hạn, *o*- và *p*-flonitrobenzen phản ứng trong NH_3 ở $-70^\circ C$ nhanh hơn trong CH_3OH đến 10^6 lần. Phản ứng cũng xảy ra với nhóm đi ra như nitro, NR_3^+ , OR khác, HO^- ...

Muối của axit $RCOO^-$ cũng là nucleophin tốt, chẳng hạn, arylbenzoat thu được hiệu suất tối khi tác dụng aryl benzoat với benzoat đồng trong diglym hay xylen ở $140 \div 160^\circ C$.

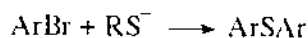
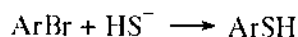
Với các chất ban đầu không hoạt hoá chuyển tới este cacboxylic dưới điều kiện oxy hoá cho hiệu suất trung bình. Cơ chế chuỗi này là cơ chế $S_{ON}2$:



Đối với nucleophin aroxit, phản ứng được kích thích bằng muối đồng với chất ban đầu không cần hoạt hoá để thu được diaryl ete, gọi là tổng hợp ete Ullmann, tìm thấy khi tổng hợp biaryl. Vì aryloxy đồng $ArCOCu$ cũng phản ứng với aryl halogenua cho aryl ete cho hiệu suất cao nên có thể cho $ArCOCu$ là chất trung gian trong phản ứng này. Chất ban đầu không hoạt hoá phản ứng với phenoxit cho diaryl ete bằng quang hoá trong NH_3 lỏng - $(CH_3)_2SO$ theo cơ chế $S_{RN}1$. Diaryl ete cũng tổng hợp bằng aryl halogenua hoạt hoá tác dụng với triaryl photphat $(ArO)_3PO$.

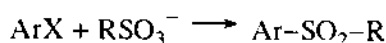
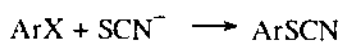
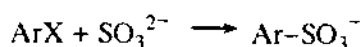
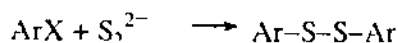
8- Phản ứng thế RX bằng SH hay SR

Các tác nhân nucleophin lưu huỳnh tác dụng với RX tương tự như HO^- và RO^- cho aryl thiol và thioete:



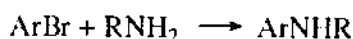
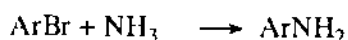
Phản ứng cho hiệu suất tốt với dẫn xuất halogen hoạt hoá, với chất ban đầu không hoạt hoá cần dùng dung môi aprotôn phân cực như DMF, $(CH_3)_2SO$, tetraglym, HMPA, 1-metyl-2-pyrrolidon với cơ chế hoàn toàn thế nucleophin. Diaryl ete dùng ArS^- với xúc tác $[(C_6H_5)_3P]_3Pd$, đôi khi dùng xúc tác đồng hoặc trong amoniac lỏng có bức xạ nhưng theo cơ chế $S_{RN}1$.

Các nucleophin sunfua khác cũng phản ứng tương tự:



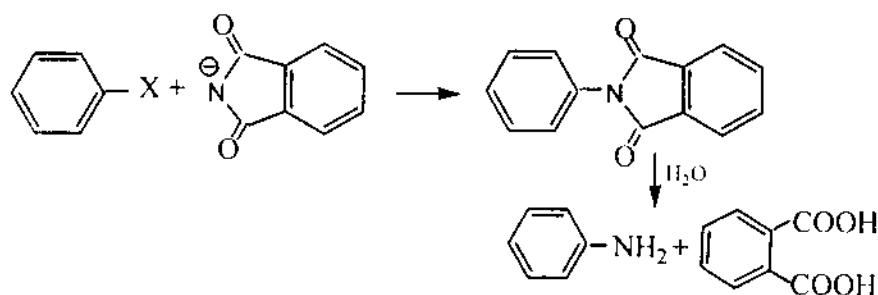
9- Phản ứng amin hoá RX

Các aryl hoạt hoá tác dụng với amoniac hay amin bậc nhất hay hai cho arylamin và dẫn xuất:



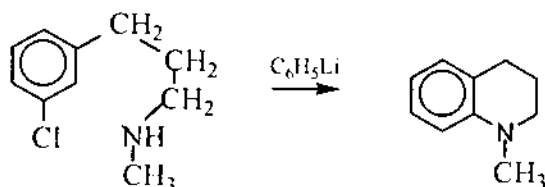
Amin bậc nhất và hai cho hiệu suất tốt, nhất là khi dùng piperidin, cũng dùng picryl clorua 2,4,6-trinitro clobenzen, 2,4-dinitroflorobenzen. Các nhóm đi ra khác như nitro, N_3 , OSO_2R , OR, SR, $\text{N}=\text{NAr}$, NR_3^+ cũng cho phản ứng này khi Ar có nhóm hút electron. Các aryl halogenua hoạt hoá có thể chuyển thành hợp chất dimetylamin $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ khi tác dụng với HMPA.

Phản ứng của amoniac hay amin xảy ra theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, chắc chắn nhất là khi có xúc tác muối đồng hay niken, kể cả với chất ban đầu không hoạt hoá. Xúc tác đồng (oxit hay iodua đồng) cho phép thực hiện tổng hợp Gabriel cho hợp chất thơm khi tác dụng aryl clorua hay iodua với kali phthalimit có Cu_2O hay CuI cho N-arylphthalimit rồi thủy phân cho aryl amin bậc nhất:

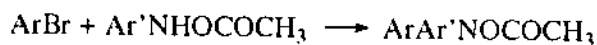


Các aryl halogenua không hoạt hoá chuyển thành amin khi tác dụng với NaNH_2 , NaNHR , NaNR_2 theo cơ chế benzyne, nhưng cũng tìm thấy sự thể kè (thể cine).

Khi có mạch nhánh chứa nitơ, phản ứng có thể đóng vòng:



tới vòng lớn 8 và 12 cạnh. Triarylamín tổng hợp tương tự từ ArI và $\text{Ar}'_2\text{NLi}$, ngay cả với ArI không hoạt hoá. Phản ứng của aryl bromua với axetanlilit khi có K_2CO_3 và CuI cho N-axetylđiarylamín, rồi thuỷ phân cho điankylamin gọi là phản ứng Goldberg:



Phản ứng với amoniac hay amin có xúc tác muối đồng hay niken là cơ chế $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. Có thể dùng xúc tác chuyển pha để tổng hợp arylamin.

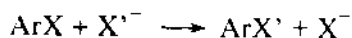
Aryl bromua hay iodua đun hồi lưu với phtalimit kali và Cu_2O hay CuI trong dimetyl-axetamit cho N-aryl phtalimit rồi thuỷ phân cho arylamin bậc nhất.

Trong một số trường hợp cũng tìm thấy cơ chế $\text{S}_{\text{RN}}1$.

Khi chất ban đầu là hợp chất dị vòng thơm chứa nitơ tìm thấy cơ chế S_{N} , nhưng có khác là có quá trình đóng và mở vòng nên theo cơ chế khác mà gọi là cơ chế $\text{S}_{\text{N}}(\text{ANRORC})$.

10- Phản ứng trao đổi halogen

Halogen đính trong vòng có thể trao đổi bằng halogen khác nếu vòng có hoạt hoá:



Phản ứng này là cân bằng nhưng có thể chuyển dịch cân bằng theo hướng mong muốn bằng cách dùng dư ion halogenua. Nhóm nitro cũng thay thế được clo khi tác dụng với NH_4Cl , PCl_5 , SOCl_2 , HCl , Cl_2 hay CCl_4 . Một số phản ứng thực hiện ở nhiệt độ cao thì cơ chế không phải luôn luôn là thể nucleophin. Hợp chất nitro thơm hoạt hoá cũng chuyển thành florua khi tác dụng với F^- .

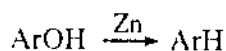
Phản ứng trao đổi halogen chủ yếu dùng để đưa flo vào nhân thơm, chẳng hạn aryl clorua tác dụng với KF trong DMF, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ hay dimetyl sunfon cho ArF .

Phản ứng trao đổi halogen khi dùng halogenua đồng cho khả năng phản ứng $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} \gg \text{F}$ nhưng không phải cơ chế $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (I không dùng cho phương pháp này). Aryliodua tổng hợp từ arylbromua khi dùng Cu trên chất mang Al_2O_3 hay charcoal hoặc tác dụng với dư KI trên xúc tác niken.

Nhóm hydroxy phenol cũng chuyển thành aryl clorua khi tác dụng với PCl_5 hay POCl_3 nhưng chỉ khi có nhóm hoạt hoá, nếu không có nhóm hoạt hoá thì cho photphat ($\text{ArOH} + \text{POCl}_3 \rightarrow (\text{ArO})_3\text{PO}$) nhưng tác dụng với $\text{C}_6\text{H}_5\text{PCl}_4$ cho ArCl , tương tự phenol tác dụng với $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PBr}_2$ cho ArBr và với $\text{C}_6\text{H}_5\text{PCl}_4$ cho ArCl .

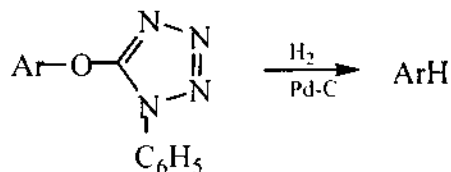
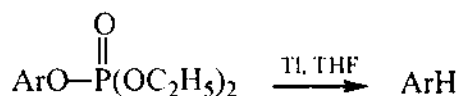
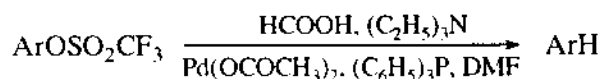
11- Phản ứng khử phenol và este, etc

Phenol bị khử khi chưng cất trên kẽm bột hay với HI và photpho đỏ nhưng cho hiệu suất thấp:



Thường dùng hydro hoá xúc tác nhưng có sản phẩm phụ là xyclohexanon.

Phương pháp tốt nhất là chuyển phenol thành este hay ete rồi khử:



Các halogenua cũng bị khử $\text{ArX} \rightarrow \text{ArH}$ phụ thuộc nhiều vào điều kiện và tác nhân có thể là nucleophin, electrophin hay gốc tự do. Nhóm nitro cũng bị khử thường bằng natri bohyclua theo cơ chế cộng tách.

12- Phản ứng Rosenmund - von Braun

Phản ứng giữa aryl halogenua và xyanua đồng cho aryl xyanua gọi là phản ứng Rosenmund-von Braun:

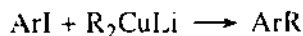


Phản ứng thu được theo hoạt tính của halogen là $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$, chứng tỏ không xảy ra theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

Các NaCN và KCN không phản ứng với aryl halogenua, kể cả loại hoạt hoá. Xyanua kiềm chuyển hoá aryl halogenua tới nitrin trong dung môi phân cực aprotin khi có xúc tác muối Pd (II) hay đồng hoặc phức niken. Phức niken cũng xúc tác cho phản ứng aryltriflat và KCN cho arylnitrin. Ete thơm ArOR và hợp chất nitro ArNO_2 chuyển thành nitrin bằng quang hoá học.

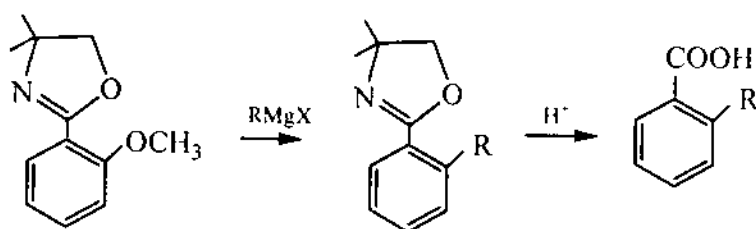
13- Phản ứng của RX với hợp chất cơ kim

Aryl halogenua ghép với liti diankyl đồng cho ankylbenzen:



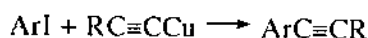
Các este và ete cũng cho phản ứng này.

Phản ứng đã nói ở chương phản ứng S_{N} . Aryl iodua không hoạt hoá ghép với tác nhân liti diankyl đồng. Aryl halogenua khi hoạt hoá nói chung cũng không ghép với tác nhân Grignard, trừ có vài trường hợp có xúc tác kim loại chuyển tiếp. Phản ứng của tác nhân Grignard xảy ra khi nhóm đi ra là OR và là nhóm hoạt hoá nhân benzen. Chẳng hạn như nhóm oxazolin được hoạt hoá bằng nhóm *o*-metoxy và *o*-flo tác dụng được với Grignard và cơ liti cho sản phẩm ghép sau khi thủy phân:



Aryl halogenua không hoạt hoá tác dụng với ankyl liti trong THF với cơ thiếc và Pd xúc tác cho ankyl aren hiệu suất trung bình. Các aryl triflat cho ArR khi phản ứng với $R_2Cu(CN)Li_2$, $RZnX$, R_3Al , R_3SnR' với Pd xúc tác.

Aryl halogenua tác dụng với axetylenua đồng cho aryl axetylen (phản ứng ghép Stephens - Castro):

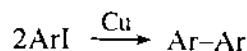


Aryl iodua không hoạt hoá chuyển thành $ArCH_3$ khi tác dụng với muối tris(diethylamino)-sunfoni diflotrimetylsilicat và xúc tác paladi. Một số lớn phản ứng dùng xúc tác phức paladi, các aryl bromua và iodua ghép với tác nhân aryl Grignard, arylboronic axit $ArB(OH)_2$, aryl thiếc $ArSnR_3$ và với aryl thuỷ ngân cho biaryl không đối xứng.

Tác nhân Grignard ghép với aryl halogenua khi có xúc tác paladi xảy ra theo cơ chế benzyn. Các binaphtyl không đối xứng tổng hợp bằng con đường quang hoá khi tác dụng naphtyl iodua với naphtyloxit theo cơ chế $S_{RN}1$.

14- Phản ứng Ullmann

Phản ứng ghép aryl halogenua khi có Cu gọi là phản ứng Ullmann:



Phản ứng dùng rộng rãi để tổng hợp các biaryl đối xứng và không đối xứng. Nếu dùng hai aryl halogenua khác nhau, đáng lẽ thu được ba nhưng thực tế chỉ thu được một sản phẩm. Chẳng hạn, picryl clorua với iotbenzen chỉ thu được 2,4,6-trinitrobiphenyl. Nhóm đi ra tốt nhất là I, đôi khi dùng bromua, clorua và thioxyanat.

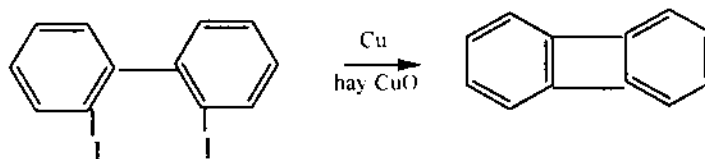
Hiệu ứng của nhóm thế trong vòng có ảnh hưởng đến phản ứng như nhóm nitro hoạt hoá mạnh vị trí *ortho* mà không phải *meta* và *para*. R và OR hoạt hoá tất cả các vị trí. Những nhóm OH, NH_2 , NHR, $NHCOR$ kìm hãm phản ứng trong phản ứng S_N2 thơm nhưng nhóm $COOH$ (nhưng không phải nhóm $COOR$) SO_2NH_2 và một số nhóm tương tự hoàn toàn không cho phản ứng. Các nhóm này ức chế phản ứng ghép mà cho sản phẩm phụ.

Cơ chế chưa biết thật chắc chắn nhưng nói chung có hai giai đoạn, tương tự như phản ứng Würtz, có thể biểu diễn dạng sơ đồ sau:

- 1- $ArI + Cu \longrightarrow ArCu$
- 2- $ArCu + ArI \longrightarrow ArAr$

Hợp chất cơ đồng có thể tách ra và nếu từ hợp chất cơ đồng phản ứng với Ar'I tìm thấy ArAr' .

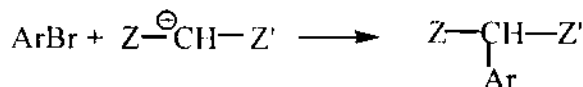
Phản ứng cũng có trường hợp đóng vòng:



Phương pháp Ullmann quan trọng khi dùng xúc tác phức niken trong các quá trình nội phân tử. Các aryl halogenua chuyển thành Ar-Ar' khi tác dụng với Ni hoạt hoá, phức Zn và Ni, dung dịch fomiat natri kiềm và xúc tác chuyển pha.

15- Phản ứng aryl hoá hợp chất có hydro linh động

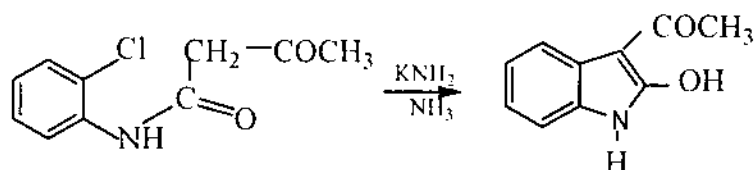
Các hợp chất có hydro linh động loại $\text{Z-CH}_2\text{Z'}$ (với Z và Z' là nhóm hút electron đã xác định như ở phản ứng thế nucleophin) tác dụng với ArX cho sản phẩm ankyl hoá:



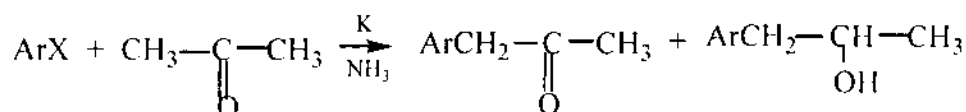
Các aryl halogenua hoạt hoá cho hiệu suất tốt, nếu dùng aryl không hoạt động thì cần phải dùng bazơ mạnh như NH_2^- hay liti diisopropylamit (LDA). Các hợp chất dạng ZCH_2Z và xeton hay este cacboxylic được aryl hoá theo phương pháp này. Các hợp chất không hoạt động tham gia phản ứng theo cơ chế benzyne, như tổng hợp este malonic cho hợp chất thơm. Bazơ ở đây là để tách proton từ $\text{ZCH}_2\text{Z'}$ và xúc tác cơ chế benzyne.

Phản ứng của aryl không hoạt hoá cũng dùng xúc tác halogenua đồng (phản ứng Hurltley) và phức paladi.

Phản ứng cũng có phản ứng đóng vòng:



Hợp chất dạng CH_3Z có thể aryl hoá trong amoniac lỏng có Na hay K:



Sản phẩm thu được tương tự (tuy tỷ lệ khác nhau) khi không dùng Na hay K mà dung dịch được bức xạ bằng ánh sáng UV gần.

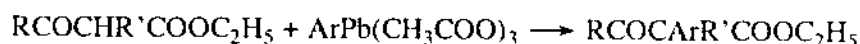
Có thể thay halogen trong chất ban đầu bằng các nhóm đi ra NR_3^+ , SAr được nhưng theo cơ chế $\text{S}_\text{N}1$ và thường dùng muối sắt (II) để kích thích.

Ion enolat của xeton phản ứng với ArI trong tối và trong trường hợp này người ta có thể thêm chất kích thích:



Do đó cơ chế phản ứng này là cơ chế SET.

Axit malonic và β -xeton este aryl hoá với hiệu suất cao khi tác dụng với aryl chì tricacboxylat:

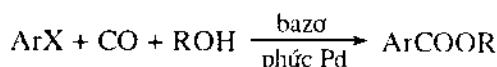


hay với triphenylbitmut cacbonat $(C_6H_5)_3BiCO_3$.

Khi dùng axetat mangan (III) có thể chuyển hỗn hợp ArII và ZCH_2Z' thành $ArCHZZ'$.

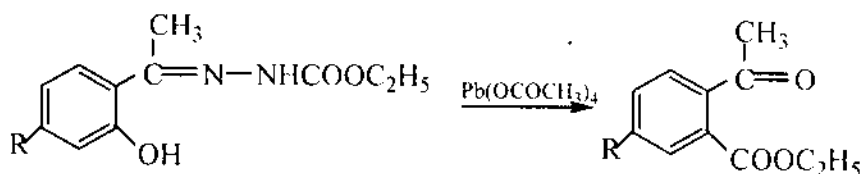
16- Phản ứng chuyển hoá ArX thành este

Aryl bromua và iodua tác dụng với monooxit cacbon, ROH và bazơ khi có xúc tác phức paladi cho este cacboxylic:



Nếu dùng H_2O , RNH_2 hay kim loại kiềm hoặc canxi cacboxylat thay cho ROH sẽ cho axit cacboxylic, amit hay anhydrit hỗn tạp tương ứng. Có thể dùng niken cacbonyl $Ni(CO)_4$ và dicoban octacacbonyl $Co_2(CO)_8$ thay cho CO. Aryl clorua chuyển thành axit cacboxylic bằng điện hoá. Aryl iodua chuyển thành andehit bằng tác dụng với CO, $(C_4H_9)_3SnH$ và $NCC(CH_3)_2N=NC(CH_3)_2CN$ (AIBN).

Tetraaxetat chì dùng để chuyển phenol có nhóm thế hydrazin ở vị trí *ortho* thành este cacboxylic:

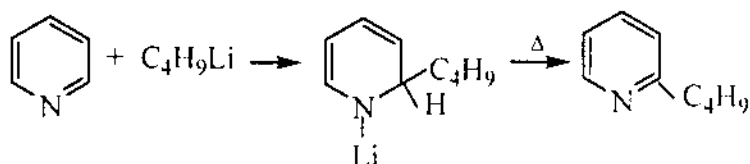


Xeton thơm không đối xứng tổng hợp từ aryl iodua và aryl thủy ngân halogenua với niken cacbonyl:



17- Phản ứng ankyl hoá Ziegler

Các hợp chất dị vòng bị ankyl hoá bằng ankyl اللي gọi là phản ứng ankyl hoá Ziegler:

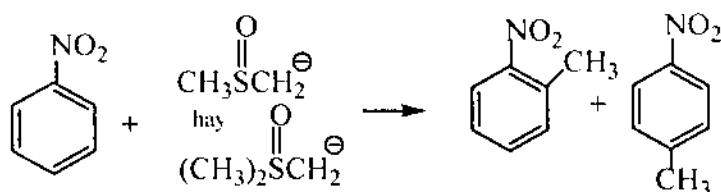


Nếu dùng aryl liti cho phản ứng aryl hoá.

Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng - tách mà sản phẩm cộng có thể tách ra được và khi đun nóng sản phẩm cộng này sẽ tách ra LiI thu được sản phẩm ankyl hoá. Sản phẩm thu được là thế ở vị trí 2 như phản ứng S_NAr nhưng có khác là ở đây cặp electron không liên kết của N tổ hợp với liti hay cặp electron thêm vào trong vòng trở thành cặp electron không liên kết mới của N.

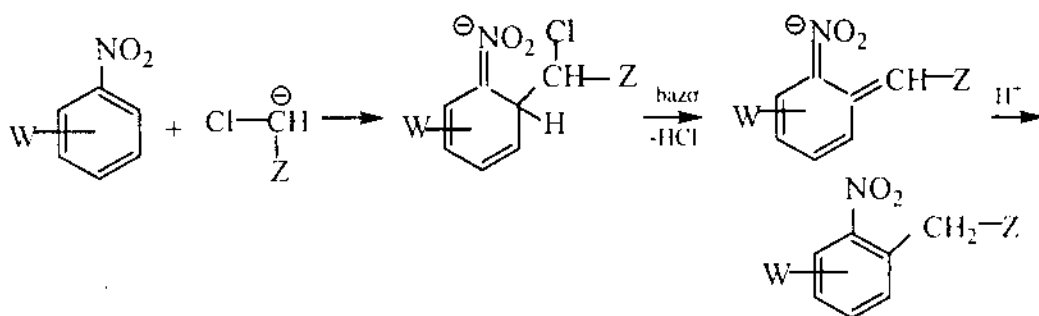
Phản ứng cũng áp dụng cho các hợp chất thơm không dị vòng như benzen, naphtalen, phenantren cũng ankyl hoá bằng cơ liti, cơ magie cũng ankyl hoá được naphtalen. Trong trường hợp này cũng xảy ra theo cơ chế cộng tách.

Hợp chất nitro thơm được metyl hoá bằng metylua dimetyloxosunfoni hay cacbanion metylsunfinyl (do bazơ tác dụng với dimetylsunfoxit):



Tác nhân này cũng metyl hoá được một số dị vòng như quinolin và một số hợp chất thơm ngưng tụ như antraxen, phenantren, nhưng thường dùng metyl hoá những hợp chất không dùng được phản ứng Friedel Crafts. Hợp chất nitro cũng ankyl hoá bằng tác nhân ankyl hoá khác vào vị trí *ortho* và *para* như ankyl liti khi có chất oxy hoá như Br₂ hay DDQ. Trinitrobenzen ankyl hoá bằng silan RSi(CH₃)₃ (R=CH₂COOCH₃, COCH₃, CH₂C₆H₅, CH₂-CH=CH₂) khi có KF và ete crown.

Phản ứng ankyl hoá hợp chất nitro bằng nucleophin cacbanion có clo ở carbon cacbanion:



với Z là nhóm hút electron SO₂R, SO₂OR, COOR hay CN làm ổn định điện tích âm.

Tác nhân nucleophin tấn công vào vị trí *ortho* và *para* hoạt động hơn đối với nhóm nitro. Ion H[−] là nhóm đi ra không bình thường, nhưng clo bên cạnh làm cho hydro bị thay thế nên gọi clo là nhóm đi ra "lây" hay thay thế (vicarious) nên phản ứng này gọi là phản ứng thế nucleophin "lây" (hay thay thế của hydro, vicarious nucleophilic substitution of

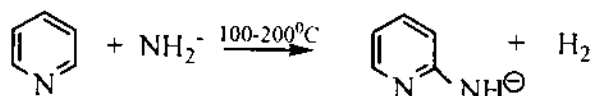
hydrogen). Các nhóm khác như OCH_3 , SC_6H_5 cũng có tham gia nhưng clo là tốt nhất.

Phản ứng cũng xảy ra với di- hay tri-nitrobenzen hay nitronaphtalen hay nitro dị vòng.

Cũng dùng tác nhân ZC^-RCl như Br_3C^- hay Cl_3C^- cho sản phẩm ArCHX_2 rồi thuỷ phân cho andehit. Đây là con đường gián tiếp để fomyl hoá hợp chất thơm có một hay nhiều nhóm nitro mà không dùng phản ứng fomyl hoá thông thường.

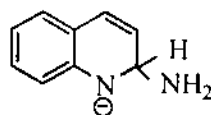
18- Phản ứng amin hoá hợp chất dị vòng nitơ

Pyridin và hợp chất dị vòng chứa nitơ khác bị amin hoá bằng amidua kim loại kiềm gọi là *phản ứng Chichibabin*:



Tác nhân tấn công vào vị trí 2, khi hai vị trí ở *ortho* bị thế mới tấn công vào vị trí 4. Có thể dùng amidua thế RNH^- và R_2N^- . Cơ chế là $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

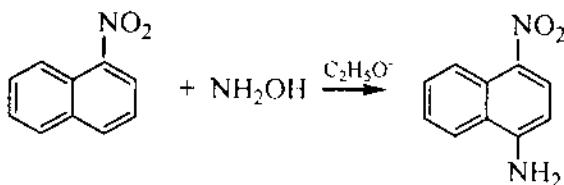
Khi amin hoá quinolin đã xác định được chất trung gian cộng mà đã xác định bằng phổ NMR có cấu trúc sau:



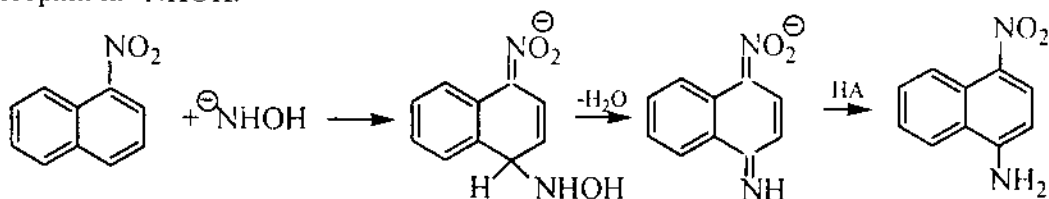
Cũng như từ 3-ethylpyridin cho 2-amino-3-ethylpyridin và một số dị vòng khác không quan sát thấy sự hình thành benzyn. Hợp chất nitro không cho phản ứng này nhưng có thể thu được sản phẩm amin hoá khi dùng quy tắc “thế lây” (vicarious) bằng nhóm 4-amino- hay 4-ankylamino-1,2,4-triazol làm nucleophin với nhóm đi ra “lây” là vòng triazol theo cơ chế như phản ứng 18.

19- Phản ứng amin hoá bằng hydroxylamin

Các hợp chất thơm hoạt động có thể amin hoá trực tiếp bằng hydroxylamin khi có bazơ mạnh:

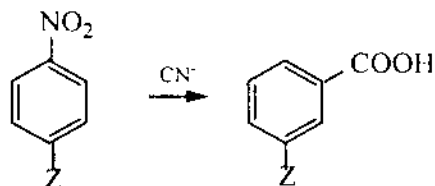


Điều kiện phản ứng nhẹ nhàng và hiệu suất cao. Phản ứng đi qua chất trung gian với nucleophin là $^-\text{NHOH}$:



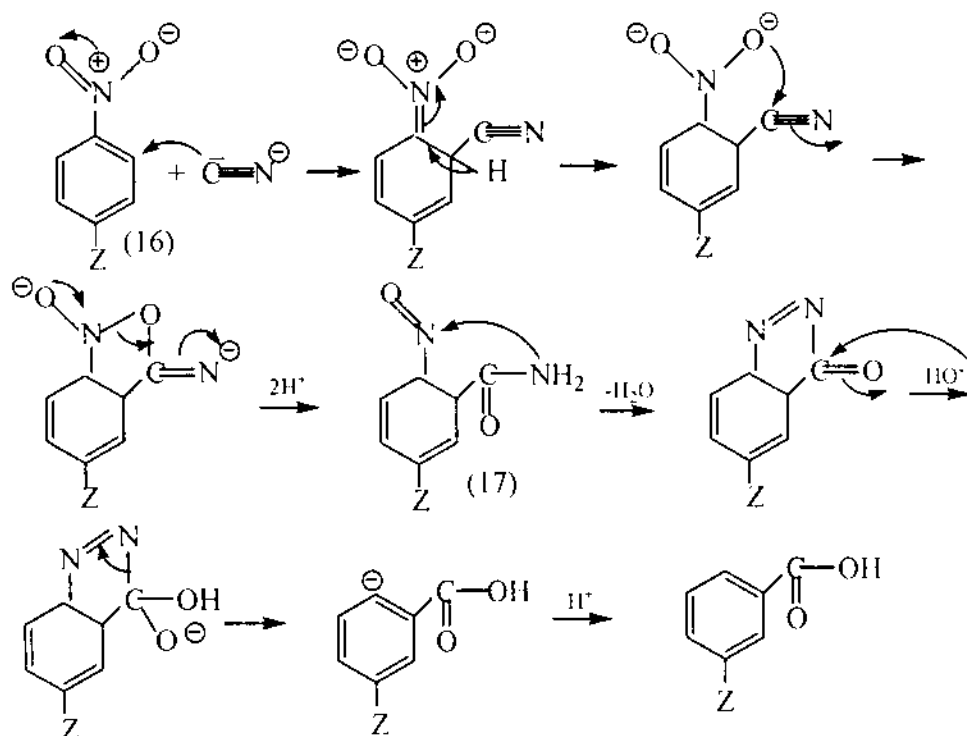
20- Phản ứng chuyển vị von Richter

Hợp chất nitro thơm tác dụng với ion xyanua xảy ra phản ứng thay thế nhóm nitro và nhóm axit đi vào ở vị trí *ortho* của nhóm nitro với phản ứng thế kế (thế *cine*), không vào vị trí *meta* hay *para*:



Phản ứng này gọi là chuyển vị von Richter có phạm vi rất rộng. Cũng như các phản ứng thế nucleophin khác, nhóm thế hút electron ở vị trí *ortho* và *para* cho phản ứng xảy ra tốt hơn, nhưng thường cho hiệu suất thấp, thường dưới 20% và không bao giờ quá 50%.

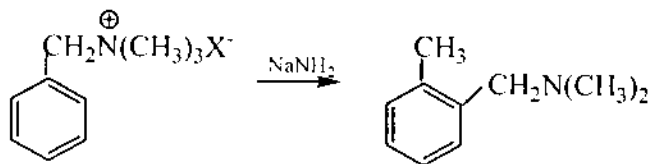
Quá trình không có sự hình thành chất trung gian nitrin ArCN, N₂ là sản phẩm chính mà không phải NO₂⁻ và liên kết nitơ-nitơ hình thành trong quá trình phản ứng, nên Rosenblum đưa ra cơ chế như sau:



Chất trung gian (17) là hợp chất bền có thể tổng hợp độc lập được, là chất trung gian trong điều kiện chuyển vị von Richter. Nếu Z trong (16) là Cl hay Br, tác dụng với xyanua trong H₂¹⁸O thì một nửa oxy đánh dấu có trong sản phẩm thu được và tìm thấy một nửa oxy của nhóm carbonyl đi vào từ nhóm nitro, còn một nửa đi vào từ dung môi. Điều đó đã xác nhận cho cơ chế trên.

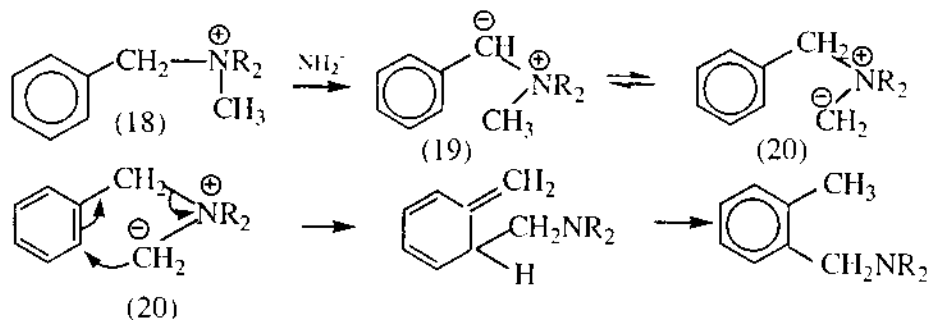
21- Phản ứng chuyển vị Sommelet-Hauser

Muối benzylamoni bậc bốn tác dụng với amidua kim loại kiềm thu được sản phẩm benzylamin bậc ba:



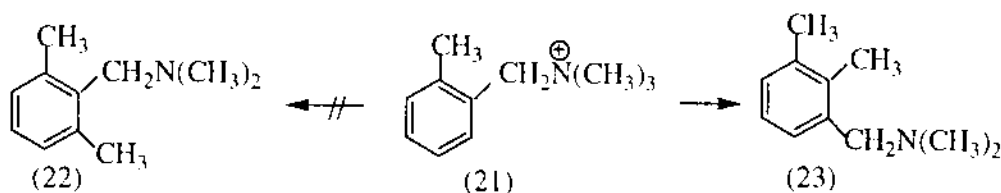
Sản phẩm như là kết quả của phản ứng chuyển vị gọi là chuyển vị Sommelet-Hauser. Phản ứng cho hiệu suất cao và có thể có các nhóm thế khác trong vòng. Muối amoni thường dùng khi có ba nhóm methyl đính với nitơ, nhưng cũng có thể dùng các nhóm thế khác nhưng nếu có hydro β thì có phản ứng tách Hofmann cạnh tranh. Mặt khác cũng có phản ứng chuyển vị Stevens cạnh tranh, mặc dù phản ứng chuyển vị Stevens thích hợp ở nhiệt độ cao, còn chuyển vị Sommelet-Hauser thích hợp hơn ở nhiệt độ thấp.

Cơ chế xảy ra như sau:



Trong muối benzylamoni (18) ban đầu, hydro benzylic có tính axit cao có khả năng mất proton để hình thành ylit (19) và một lượng nhỏ (20) do chuyển vị ở dạng cân bằng, nhưng cân bằng này thích hợp cho (20) tấn công vào nhân benzen. Như vậy cơ chế ở đây giống cơ chế chuyển vị sigma[2,3].

Cũng có đề nghị một cơ chế khác là nhóm methyl phân cắt ra khỏi nitơ để tấn công trực tiếp vào vòng benzen, nhưng thực tế không tìm thấy sản phẩm theo cơ chế này mà chỉ thu được sản phẩm chuyển vị như phản ứng của (21) ở dưới không cho (22) mà chỉ thu được (23):

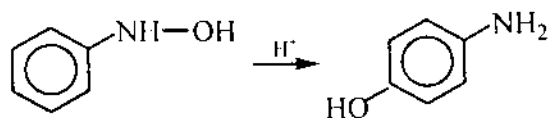


Sản phẩm trên là chuyển vị vào vị trí *ortho* nhưng trong một số trường hợp thu được một lượng nhỏ sản phẩm chuyển vị *para*.

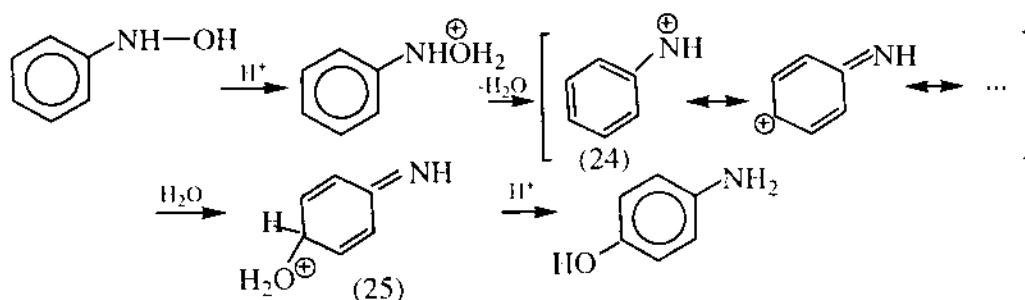
Các sunfua ylit có nhóm benzylic cũng có phản ứng chuyển vị tương tự.

22- Phản ứng chuyển vị Bamberger

Aryl hydroxylamin tác dụng với axit chuyển vị thành aminophenol.



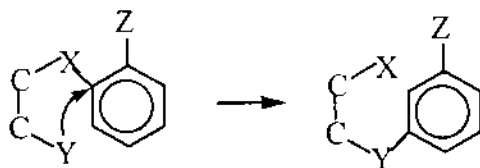
Phản ứng chuyển vị của aryl hydroxylamin này gọi là phản ứng chuyển vị Bamberger do sự tấn công của nucleophin mà không phải electrophin. Phản ứng là chuyển vị giữa các phân tử theo cơ chế sau:



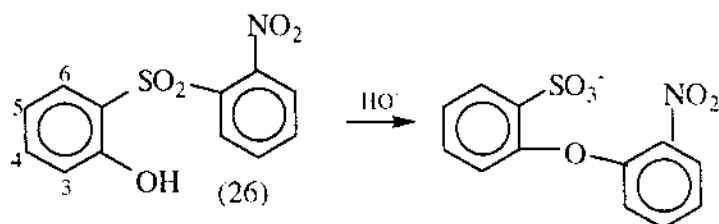
Cơ chế được chứng minh bằng sự kiện là có tìm thấy sản phẩm khác khi có cạnh tranh của nucleophin khác như thu được *p*-etoxyanilin khi có ethanol và khi vị trí *para* đã bị chiếm cũng tách ra được sản phẩm tương tự như sản phẩm (25). Trong trường hợp 2,6-đimetylphenylhydroxylamin, tìm thấy chất trung gian là ion nitreni (24) có thể do được thời gian tồn tại trong dung dịch. Phản ứng của ion nitreni (24) với nước tìm thấy bằng không chế khuếch tán.

23- Phản ứng chuyển vị Smiles

Phản ứng chuyển vị Smiles là phản ứng thế nucleophin nội phân tử:



Phản ứng điển hình là phản ứng sau:



Nhóm SO_2Ar là nhóm đi ra, ArO^- là nucleophin và nhóm nitro là nhóm thế hoạt hoá vị trí *ortho*. Vị trí thế thường gắn với nhóm hoạt hoá bởi nhóm nitro ở vị trí *ortho* hay *para*. X thường là S, SO, SO_2 , O, COO và Y thường là bazơ liên hợp của OH, NH_2 , NHR hay SH. Phản ứng có thể $\text{Y}=\text{CH}_2^-$ với phenyl liti là bazơ.

Tốc độ phản ứng tăng lên khi có nhóm thế ở vị trí 6 của vòng bị tấn công do lập thể. Chẳng hạn nhóm metyl, clo hay brom ở vị trí 6 của (26) làm cho tốc độ nhanh hơn các nhóm đó ở vị trí 4 đến 10^5 lần, tuy hiệu ứng cảm ứng ở các vị trí này tương tự nhau.

Tốc độ tăng còn vì cấu dạng của phân tử nhận ở vị trí 6 nhóm có thể tích lớn cũng là cấu dạng thích hợp hơn cho chuyển vị do entropi hoạt hoá kém hơn.

Phản ứng chuyển vị Smiles thường chỉ xảy ra trong các hợp chất có hai vòng.

PHẢN ỨNG THỂ ELECTROPHIN S_E CỦA HYDROCACBON ALIPHATIC

Phản ứng thể electrophin S_E xảy ra do sự tấn công của tiểu phân thiếu electron vào trung tâm phản ứng giàu electron của chất ban đầu:

Sơ đồ chung như sau:

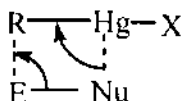


Chất ban đầu phải có trung tâm có mật độ electron lớn như hợp chất aliphatic chưa no hoặc hợp chất no được hoạt hoá bằng những nhóm thế cho electron.

Tác nhân electrophin là những tác nhân có obitan trống như các ion dương hoặc những hợp chất có obitan chưa chất đầy.

Cũng như phản ứng S_N , phản ứng S_E cũng có hai cơ chế là S_{E1} và S_{E2} , trong S_{E1} hợp chất trung gian là cacbanion, trong S_{E2} hợp chất trung gian ở trạng thái chuyển mang điện tích dương. Khả năng phản ứng phụ thuộc vào độ bền của cacbanion hay trạng thái chuyển đi qua những trạng thái trung gian khác nhau.

Trong trạng thái chuyển theo S_E , còn có những trạng thái chuyển nhiều trung tâm là những trạng thái chuyển vòng khi tác nhân có hai hay nhiều trung tâm: electrophin và nucleophin và hợp chất ban đầu có hai trung tâm: trung tâm nucleophin của chất ban đầu và electrophin của nhóm đi ra Z:



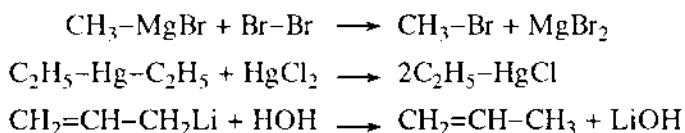
Những phản ứng này thường gọi là phản ứng S_{Ei} . Cơ chế này xảy ra khi có xúc tác cũng như khi có solvat của dung môi.

Quan trọng và phổ biến là phản ứng S_E của ankan có trung tâm hoạt hoá.

7.1. CƠ CHẾ

Phản ứng thể electrophin liên quan tới sự đi ra của nhóm đi ra có tính axit mà trong ankan thì proton hầu như không có hoạt tính nhưng phản ứng thể electrophin có thể chọn vị trí axit hơn, chẳng hạn ở vị trí α của nhóm cacbonyl hay vị trí ankynyl, còn các ion kim loại dễ mang điện tích dương nên các hợp chất cơ kim thích hợp cho loại phản ứng này.

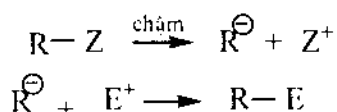
Những hợp chất có liên kết phân cực dễ dàng chịu sự tấn công của tác nhân electrophin, điển hình là các hợp chất cơ kim, xảy ra theo phản ứng thế S_E . Chẳng hạn như một số phản ứng sau:



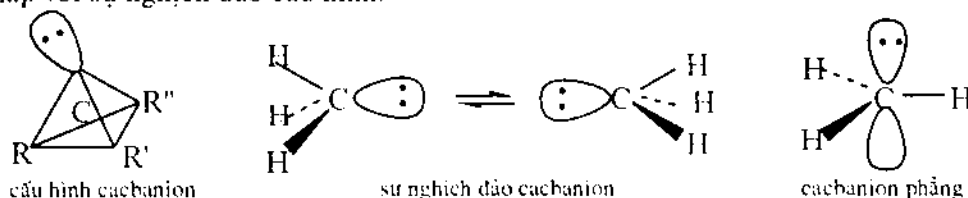
Phản ứng thế electrophin có thể chia ra làm bốn loại cơ chế: S_E1 , S_E2 (tấn công sau), S_E2 (tấn công điện) và S_Ei . Trong các cơ chế đó chỉ có S_E1 là đơn phân tử còn lại là lưỡng phân tử.

7.1.1. Cơ chế S_E1

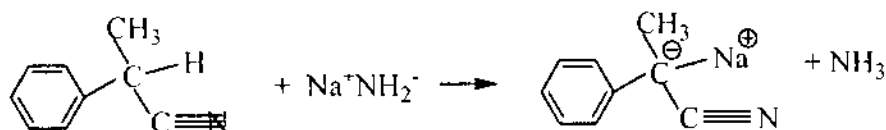
Cơ chế S_E1 cũng tương tự như S_N1 , gồm hai giai đoạn - giai đoạn ion hoá chậm và giai đoạn tổ hợp nhanh:



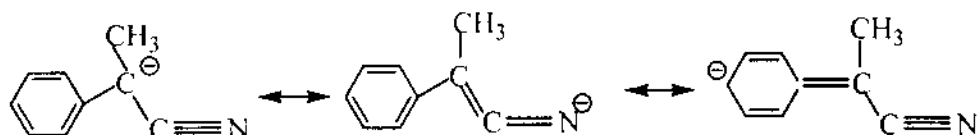
Phản ứng phụ thuộc vào độ bền của cacbanion. Cacbanion bền khi có nhóm thế hút electron hoặc được giải toả. Cacbanion tạo thành có cấu hình phẳng hay gần phẳng hoặc hình tháp với sự nghịch đảo cấu hình:



Chẳng hạn như phản ứng tạo thành cacbanion:

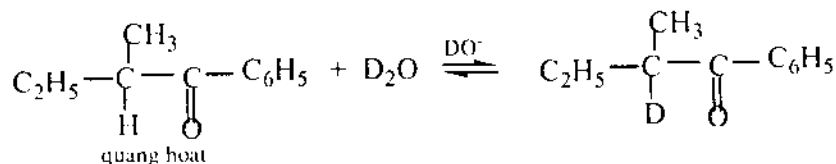


Cacbanion này được ổn định do giải toả được điện tích âm với nhóm thế ($\text{C}\equiv\text{N}$, C_6H_5) làm cho cacbanion có cấu hình phẳng hay gần như phẳng. Tính ổn định có thể thấy trên các công thức cộng hưởng:



Từ cacbanion phẳng có thể cho các sản phẩm bảo toàn cấu hình, quay cấu hình hay racemic hoá phụ thuộc chủ yếu vào dung môi.

Cơ chế S_EI được nghiên cứu qua sự tautome hoá xúc tác bazơ. Trong phản ứng:

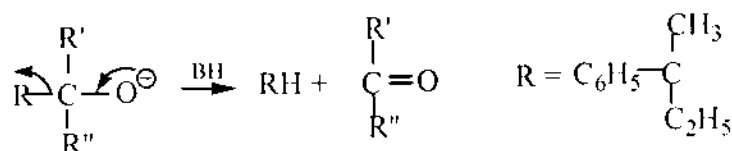


tốc độ trao đổi đồng vị deuteri có cùng tốc độ với raxemic hoá và ở đây có hiệu ứng đồng vị.

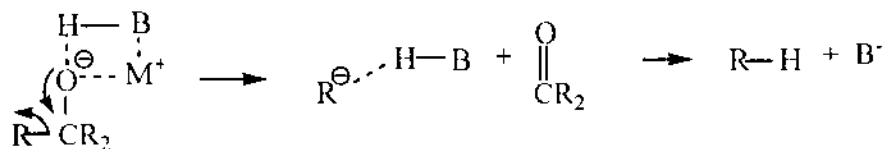
Vấn đề cacbanion có liên quan tới hoá học lập thể của phản ứng S_EI . Chẳng hạn, ở phản ứng S_NI không xảy ra ở các đầu cấu trong hệ vòng kép, nhưng lại có chỗ cho phản ứng S_EI , tuy rằng cacbanion không phẳng thì không ổn định bằng cộng hưởng.

Cacbanion nếu có cấu trúc phẳng thì có hiện tượng raxemic hoá, nếu cấu trúc hình tháp và giữ được cấu trúc cacbanion thì có bảo toàn cấu hình, nhưng nếu không giữ được cấu trúc nghĩa là có sự nghịch đảo cấu hình thì cho raxemic hoá. Chẳng hạn, cacbanion ankyl là đối tượng được dùng để nghiên cứu hoá học lập thể để hơn cacbanion khác, ở đây luôn tìm thấy sự raxemic hoá, điều đó có thể do cấu trúc cacbanion phẳng hay hình tháp chuyển hoá. Mặt khác raxemic hoá còn do sự tồn tại tự do của cacbanion hay solvat đối xứng.

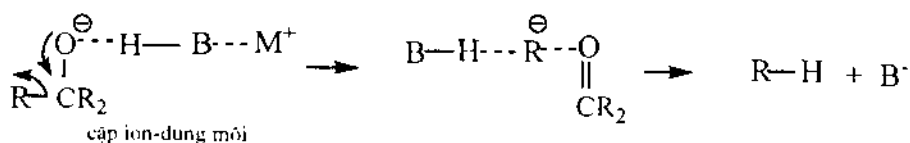
Nếu cacbanion phẳng không cho raxemic hoá, Cram đã tìm thấy sự bảo toàn hay nghịch đảo ở phản ứng phân cắt ankoxit:



là phản ứng S_EI bậc nhất do cacbanion cấu trúc phẳng do cộng hưởng, khi thay đổi dung môi tìm thấy sự thay đổi từ 99% bảo toàn cấu hình đến 60% nghịch đảo cấu hình và raxemic hoá hoàn toàn. Điều đó được giải thích bởi cacbanion không hoàn toàn tự do mà bị solvat hoá. Trong dung môi không phân cực không solvat hoá như benzen hay đioxan, ion ankoxit tồn tại ở dạng cặp ion solvat bởi BII:

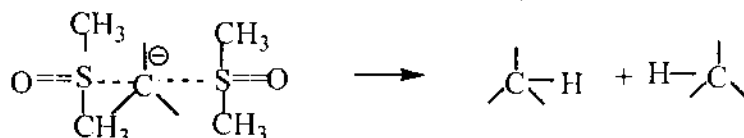


trong khi phân cắt, proton của dung môi chuyển động tới solvat cacbanion hình thành mới. Sự solvat là bất đối xứng vì phân tử dung môi luôn ở phía điện của cacbanion. Khi cacbanion thực tế đã liên kết với proton nên cho kết quả là bảo toàn cấu hình ban đầu. Trong dung môi proton như dietylenglycol, metanol, nhóm đi ra solvat cacbanion, dung môi chỉ có thể solvat từ phía ngược lại, nghĩa là có sự tấn công sau do phía điện bị chắn bởi nhóm đi ra nên thu được sản phẩm quay cấu hình với $k = 0,7$.

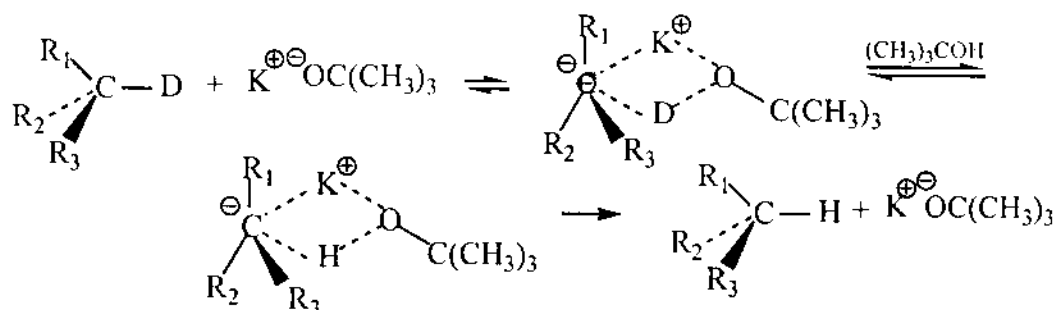


Sự hình thành liên kết C-H cho kết quả của sự nghịch đảo cấu hình.

Sự racemic hoá thu được trong dung môi aprotan phân cực như dimethylsulfoxit. Dung môi này có khả năng solvat hoá cacbanion, cacbanion tồn tại lâu hơn, đủ thời gian cho tác nhân E^+ tấn công vào solvat đối xứng, mặt khác, dung môi solvat cacbanion làm cách xa được cation, do đó trong trường hợp này sản phẩm thu được là racemic hoá:



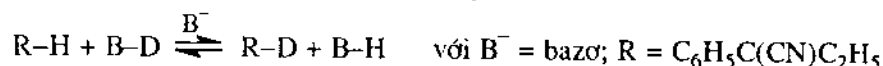
Với dung môi ion hoá thấp có tạo được liên kết hydro, như ancol *tert*-butylic cho sản phẩm ưu tiên bảo toàn cấu hình. Ở đây cacbanion tổ hợp chặt với cacbanion và solvat hoá ở phía diện vì tạo được liên kết hydro. Trạng thái này thuận lợi cho sự tách hydro ra khỏi phân tử dung môi liên kết hydro nên dẫn tới sản phẩm bảo toàn cấu hình. Phản ứng này có tốc độ lớn so với trường hợp dung môi dimethylsulfoxit bằng 10/1:



Bảng 7.1. Ảnh hưởng của dung môi đến tốc độ phản ứng

Dung môi	Bazơ	k_d	Cấu hình
$(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	$(\text{CH}_3)_3\text{COK}$	10	bảo toàn
$\text{DMSO} + (\text{CH}_3)_3\text{COH}$	$(\text{CH}_3)_3\text{COK}$	1	racemic hoá
Diethylenglycol	$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$	0,7	nghịch đảo

Đã tìm thấy cacbanion tạo thành bởi trao đổi hydro có xúc tác bazơ:

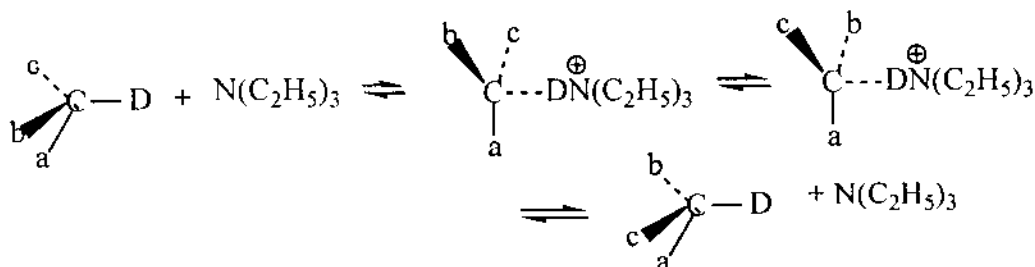


Trong trường hợp này đã có những thông báo về do tỷ lệ k_{dv} là hằng số tốc độ trao đổi đồng vị và k_r là hằng số tốc độ racemic hoá. Nếu tỷ lệ k_{dv} / k_r lớn hơn 1 thì có sự bảo toàn cấu hình, cho thấy nhiều sự trao đổi đồng vị không gây ra sự thay đổi cấu hình. Tỷ lệ k_{dv} / k_r

xấp xỉ bằng 1 thì có sự raxemic hoá, còn tỷ lệ là 1/2 tương ứng với sự nghịch đảo cấu hình. Tất cả ba loại ảnh hưởng lập thể này đều tìm thấy sự phụ thuộc vào R, bazơ và dung môi.

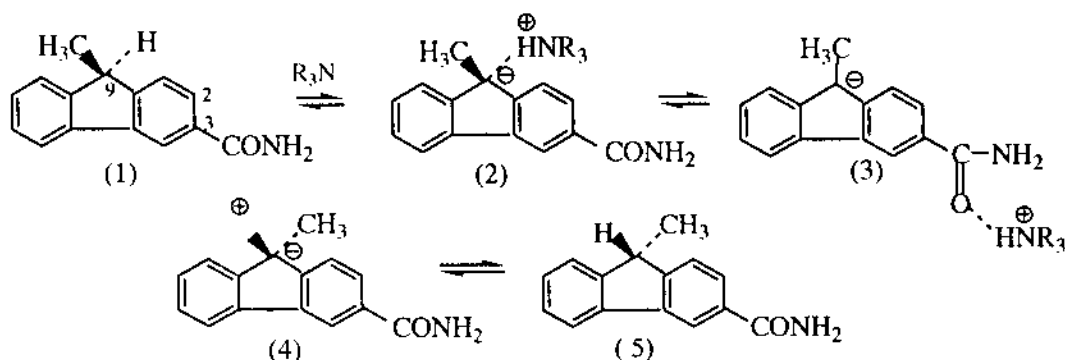
Sự phân cắt ankoxit là phản ứng bảo toàn cấu hình trong dung môi có hằng số điện môi thấp, *raxemic* hoá trong dung môi aprotơ phân cực và nghịch đảo trong dung môi proton.

Trong phản ứng trao đổi proton tìm thấy loại thứ tư. Trong dung môi aprotơ, bazơ aprotơ như amin bậc ba tỷ lệ k_{dv} / k_r tìm được thấp hơn 0,5, chỉ rằng có sự *raxemic* hoá xảy ra nhanh hơn sự trao đổi đồng vị (gọi quá trình này là đồng *raxemic* hoá hay *isoraxemic* (isoracemization)). Ở điều kiện này, axit liên hợp của amin kết hợp chặt với cacbanion như cặp ion. Cặp ion này phân ly đủ xa để cacbanion quay hướng khác và bắt lấy proton:



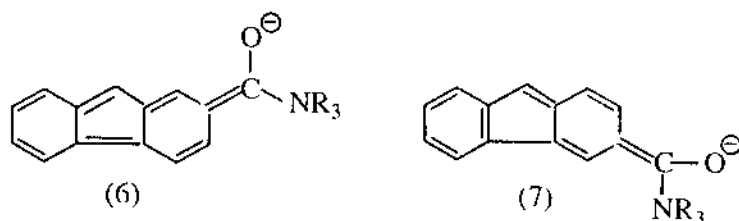
Sự nghịch đảo (hay *raxemic* hoá do lặp lại một lần nghịch đảo nữa) không tìm thấy trao đổi. Sự nghịch đảo không có trao đổi gọi là đồng nghịch đảo (hay *isoinversion*).

Quá trình nghịch đảo không có trao đổi đồng vị (đồng nghịch đảo - *isoinversion*) còn do tiểu phân điện tích dương di chuyển dọc theo phân tử từ một vị trí nucleophin này tới vị trí nucleophin khác. Chẳng hạn, trong phản ứng trao đổi của 3-cacboxamit-9-metylfluoren (1) với tripropylamin trong butanol cho thấy, amin nhận lấy proton từ vị trí 9 của (1) và đưa proton tới oxy của C=O dọc theo phân tử và trở về 9 ở phía ngược lại của anion:



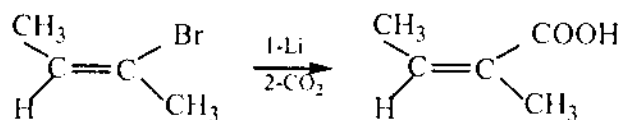
Quá trình đi từ 1 → 2 → 3 → 4 → 5 với sự nghịch đảo mà không có trao đổi. Quá trình này gọi là cơ chế di chuyển theo mạch (conducted tour mechanism). Nếu đi từ đồng phân của (1) là 2-cacboxamit thì cũng không có sự đồng *raxemic* hoá (không có sự *isoraxemic* hoá hay *isoracemization*). Trong hai trường hợp này, điện tích âm ở trên nguyên

từ O trong anion (3) thấp hơn vì dạng cộng hưởng để cho O hoàn toàn mang điện tích âm, còn dạng cộng hưởng (6) và (7) lại phá huỷ cấu trúc một vòng (7) hay hai vòng benzen (6):



Quá trình *isoraxemic* hoá xảy ra theo cơ chế di chuyển theo mạch phụ thuộc vào cấu trúc chất ban đầu và bazơ.

Cacbanion vinylic có thể bảo toàn cấu hình theo S_E1 . Chẳng hạn, *trans*-2-brom-2-buten chuyển thành 64 ÷ 74% axit angelic chỉ có 4% axit đồng phân *cis* - axit tiglic:

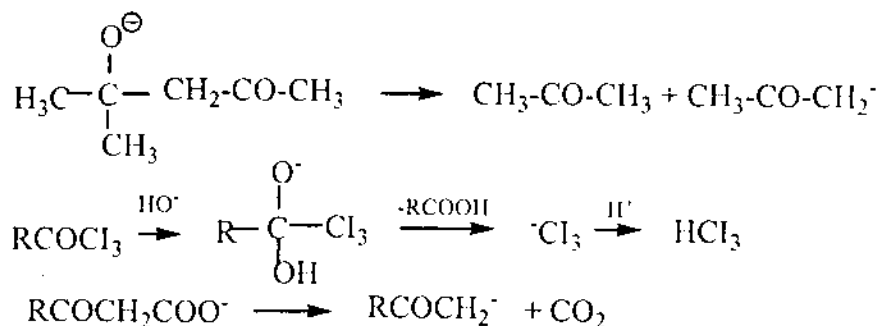


Trong một số trường hợp, cacbanion có điện tích âm ổn định bằng xen phủ với orbital π cũng cho sản phẩm bảo toàn cấu hình.

Nói chung, cacbanion có cấu trúc hình tháp tạo thành khi dị ly $R-Z$, trong trường hợp chung, hoá học lập thể của trung tâm phản ứng được bảo toàn. So với S_N1 , giai đoạn thứ hai ở đây là sự tấn công của E^+ và R^- và có thể xảy ra ba trường hợp phụ thuộc vào tương quan với tốc độ nghịch đảo.

- Phản ứng xảy ra nhanh hơn sự nghịch đảo hình tháp kép cacbanion, sản phẩm được bảo toàn cấu hình;
- Phản ứng chậm hơn sự nghịch đảo, sản phẩm là quay cấu hình;
- Phản ứng xảy ra cùng tốc độ nghịch đảo thì thu được sản phẩm racemic hoá hoàn toàn hay một phần.

Phản ứng S_E1 cần được xúc tiến bằng nhóm thế có khả năng ổn định cacbanion bằng cộng hưởng hay liên hợp, đại đa số phản ứng S_E1 xảy ra từ hợp chất ban đầu chứa điện tích âm và chất đi ra trở thành phân tử trung hoà:

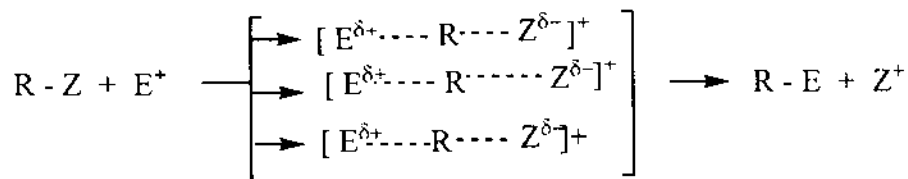


7.1.2. Cơ chế S_E2 và S_Ei

Cơ chế S_E2 xảy ra qua một giai đoạn có dạng:



Cũng có thể xảy ra qua ba loại trạng thái chuyển:



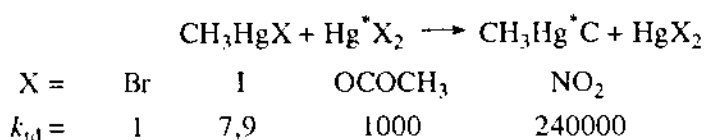
Trong trường hợp S_E2 , tác nhân electrophin có obitan trống tấn công vào obitan bị chiếm cao của chất ban đầu, nghĩa là chất ban đầu bắt buộc phải có obitan chất đầy để kết hợp với obitan trống. Điều đó làm cho sự tấn công điện thuận lợi hơn ở liên kết C-Z, do đó bảo toàn cấu hình mà không nghịch đảo cấu hình như S_N2 .

Trong trạng thái chuyển S_E2 , nguyên tử cacbon trung tâm phản ứng bảo toàn cấu hình tứ diện sp^3 :

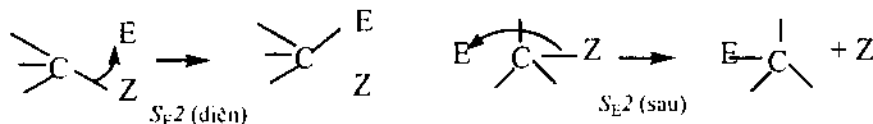


Một obitan sp^3 chỉ phí cho sự tạo thành liên kết ba trung tâm hai electron với nhóm đi ra và nhóm tham gia phản ứng.

Các nhóm thế có khả năng liên hợp không có tác dụng ổn định trạng thái chuyển như S_N2 (có sự chuyển từ sp^3 sang sp^2), song các nhóm thế có hiệu ứng $-I$ làm tăng phản ứng, các nhóm thế $+I$ làm chậm phản ứng, chẳng hạn:

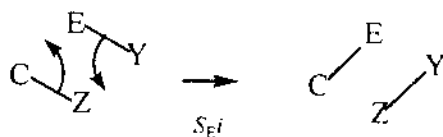


Như vậy, electrophin có obitan trống đi vào trung tâm chất ban đầu theo hướng có thể, có thể hình dung hai khả năng:



là electrophin tấn công điện gọi là S_E2 (điện) và tấn công sau gọi là S_E2 (sau). Không thể từ chất ban đầu để có thể phân biệt hai khả năng này mà dựa vào hoá học lập thể của sản phẩm là bảo toàn cấu hình hay nghịch đảo.

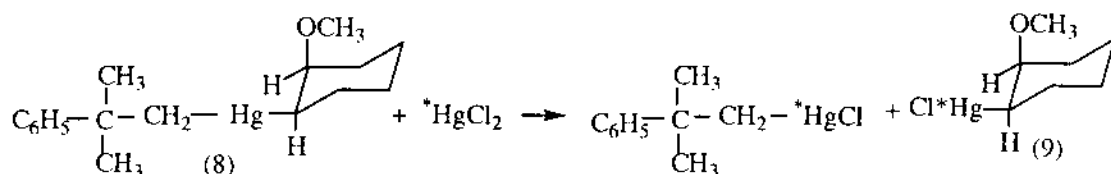
Khi electrophin tấn công vào phía điện, cũng có khả năng thứ ba là electrophin có thể đi tới nhóm đi ra hình thành một liên kết nào đó cùng một thời gian hình thành liên kết C-E:



Cơ chế này gọi là S_Ei cho kết quả là bảo toàn cấu hình. Phản ứng là bậc hai như là sự tương tác nội mà tấn công sau là không thể.

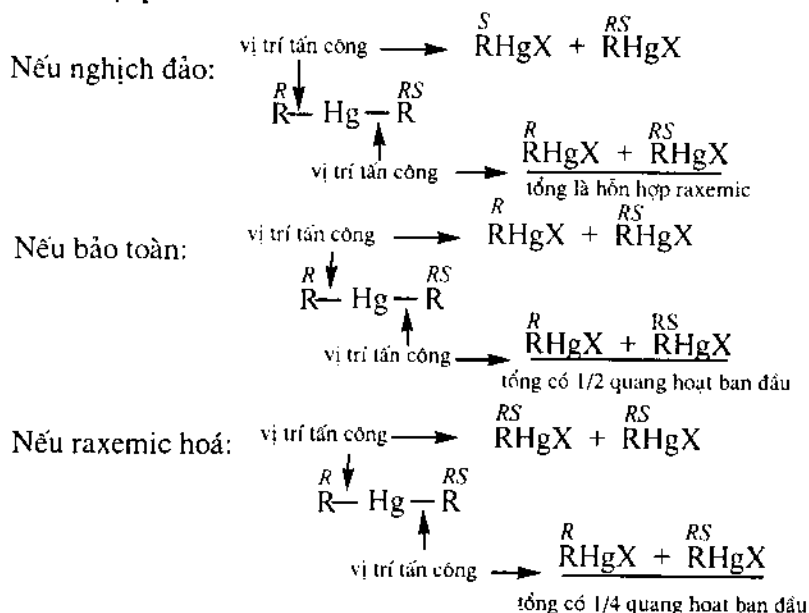
Sự phân biệt ba cơ chế này không phải dễ vì ba cơ chế đều là bậc hai và có hai là bảo toàn cấu hình. Dựa vào hoá học lập thể, phân biệt được S_E2 (sau) và S_E2 (điện) hay S_Ei . Đa số nghiên cứu đều chứng minh phản ứng là tấn công điện và bảo toàn cấu hình, nghĩa là phản ứng theo S_E2 (điện) và S_Ei :

Chẳng hạn, cho *cis*-(8) tác dụng với clorua thủy ngân đánh dấu cho 100% sản phẩm *cis*-(9). Liên kết giữa thủy ngân và vòng bị phân cắt (giữa C-Hg), mỗi sản phẩm chứa khoảng 1/2 thủy ngân đánh dấu:



Một chứng minh khác là phản ứng tấn công điện có thể xảy ra ở cacbon đầu cầu là phản ứng bậc hai (khác với S_N2), hoặc với chất ban đầu là neopentyl thì phản ứng S_N2 xảy ra rất chậm, nhưng lại chịu tấn công của electrophin theo tấn công điện, tuy có chậm hơn etyl. Cũng như đã tổng hợp được hợp chất di-*sec*-butyl thủy ngân có chứa một nhóm *sec*-butyl quang hoạt và một raxemic khác khi tác dụng bromua *sec*-butyl thủy ngân quang hoạt với *sec*-butyl magie bromua raxemic.

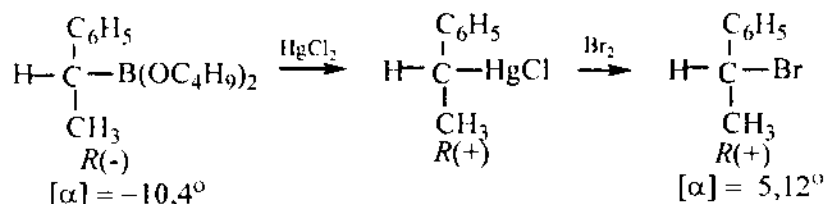
Phân tích phản ứng này về hoá học lập thể cho thấy liên kết giữa thủy ngân và mỗi cacbon đều có cơ hội phân cắt 50%:



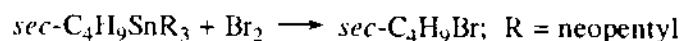
Hoạt tính ban đầu là hoạt tính của *sec*-butyl thủy ngân bromua quang hoạt khi dùng dẫn xuất diankyl.

Kết quả thực tế là dưới điều kiện khác nhau, sản phẩm có một nửa hoạt tính ban đầu chứng minh cho bảo toàn cấu hình.

Chẳng hạn, phản ứng sau theo cơ chế S_E2 cũng bảo toàn cấu hình:



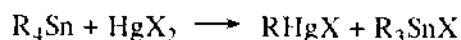
Song sự nghịch đảo cấu hình cũng đã tìm thấy trong một vài trường hợp chứng minh cho cơ chế S_E2 (sau), chẳng hạn như *sec*-butyl trineopentyl thiếc quang hoạt với brom cho *sec*-butyl bromua nghịch đảo cấu hình:



Một số hợp chất cơ kim khác cũng tìm thấy sự nghịch đảo cấu hình, một số khác thì không, nhưng trong hợp chất cơ thủy ngân thì không tìm thấy sự nghịch đảo cấu hình.

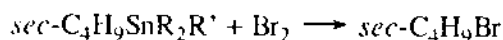
Quá trình nghiên cứu phản ứng tấn công sau có khó khăn vì khó điều chế được hợp chất có liên kết cacbon-kim loại bền cấu hình, khó phân giải và dễ *racemic* hoá. Quá trình điều chế dẫn xuất cơ kim có cacbon bất đối với kim loại rất khó, chỉ có một vài dẫn xuất cơ Mg thực hiện được, do đó nghiên cứu lập thể của phản ứng thế ở liên kết cacbon-magie thường không xác định, tuy nhiên cũng tìm thấy phản ứng của hai đồng phân của dẫn xuất Grignard của 2-norbornyl tác dụng với HgBr_2 cho 2-norbornyl thủy ngân bromua bảo toàn cấu hình. Sự nghịch đảo chỉ có khi có khó khăn lập thể cho sự tấn công điện và khi electrophin không tác dụng được với nhóm đi ra.

Trong thực tế, một số trường hợp cơ chế S_E2 (sau) đã xác định được (do tìm được nghịch đảo cấu hình) nhưng khó phân biệt được S_E2 (điện) và S_{Ei} để có một kết luận nhất quán, tuy cũng đã có phương pháp dùng hiệu ứng muối đến tốc độ phản ứng, trong đó S_{Ei} ít chịu ảnh hưởng của hiệu ứng muối hơn là S_E2 . Chẳng hạn, theo Abraham trong phản ứng:



(X = Cl, hay I) có chỗ cho S_E2 mà không phải S_{Ei} .

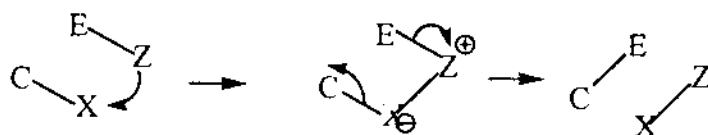
Khi thay đổi dung môi, trong phản ứng:



R = R' = *iso*-propyl, và R = *iso*-propyl, R' = neopentyl

cũng tìm thấy, trong dung môi phân cực ưu tiên cho nghịch đảo, trong dung môi không phân cực cho bảo toàn cấu hình.

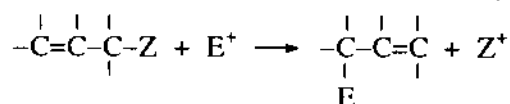
Trên cơ sở nghiên cứu hoạt tính, một dạng khác của cơ chế S_{Ei} có thể xảy ra khi nhóm Z đi tới tạo liên kết với X trước khi tách ra:



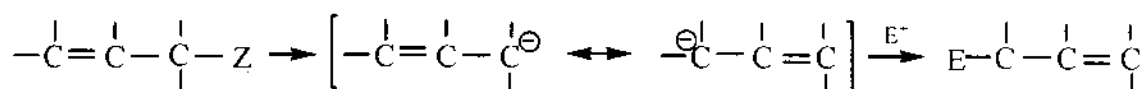
Quá trình này gọi là $S_E C$, như đã tìm thấy một số phản ứng như $(CH_3)_4Sn + I_2$ theo cơ chế $S_E 2$ cho chất trung gian chuyển dịch điện tích với sự hình thành phức cho-nhận electron (EDA).

7.1.3. Phản ứng thế electrophin trong hệ allyl

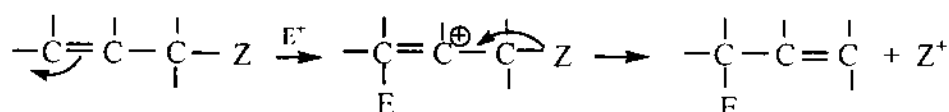
Phản ứng thế electrophin trong hệ allyl cũng có chuyển vị allyl:



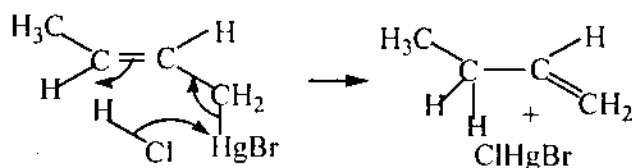
Quá trình này tương tự như chuyển vị allylic nucleophin ở chương chuyển vị. Có hai cách chính: đầu tiên, quá trình xảy ra tương tự $S_E I$, trong đó nhóm đi ra đi ra đầu tiên cho cacbanion allyl ổn định bằng cộng hưởng, sau đó là tấn công electrophin:



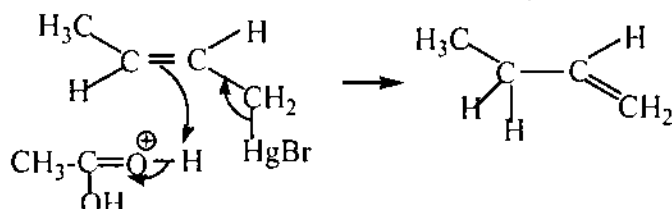
Cách khác là E^+ tấn công trước cho cacbocation rồi Z đi ra:



Nhiều chuyển vị allyl có hydro tham gia làm nhóm đi ra nhưng cũng quan sát thấy các nhóm đi ra là kim loại. Sleezer, Winstein và Young tìm thấy khi bromua crotyl thủy ngân tác dụng với HCl nhanh hơn *n*-butyl thủy ngân bromua đến 10^7 lần và sản phẩm là 90% 1-buten. Phản ứng này là theo cơ chế $S_E I'$:



Tương tự, bromua crotyl thủy ngân với axit axetic-axit pecloric theo cơ chế $S_E 2'$:



Tính hình học của chuyển vị allyl electrophin không được nghiên cứu nhiều như chuyển vị allyl nucleophin, nhưng nhiều phản ứng cho thấy phản ứng chuyển vị có tính chọn

lọc lập thể *anti*, tuy cũng có chọn lọc *syn*. Trường hợp dùng electrophin H^+ và nhóm đi ra là $Sn(CH_3)_3$, quan sát thấy có chọn lọc lập thể *anti* và *syn* phụ thuộc vào chất ban đầu là *cis* hay *trans*.

Cơ chế thế electrophin của hydrocacbon aliphatic thực ra còn ít được nghiên cứu, không như phản ứng thế nucleophin, cho nên trong nhiều phản ứng chưa cho phép khẳng định chính xác cơ chế.

Ngoài các cơ chế trên, cũng có những phản ứng xảy ra theo cơ chế khác như cơ chế cộng-tách khi axyl hoá hydrocacbon olefin có xúc tác axit Lewis (phản ứng 7, trang 168) hay theo cơ chế vòng như khi decarboxyl hoá axit aliphatic (phản ứng 22, trang 179).

7.2. CÁC NHÂN TỐ ẢNH HƯỞNG

1- Hiệu ứng chất ban đầu

Trong phản ứng S_E1 , các nhóm thế cho electron làm giảm tốc độ phản ứng và nhóm thế hút electron làm tăng phản ứng. Kết quả này rút ra từ phản ứng có giai đoạn quyết định tốc độ tương tự như sự phân cắt proton từ axit.

Trong phản ứng S_E2 (sau) Jensen và Davis tìm thấy rằng, hoạt tính của các nhóm ankyl bình thường như phản ứng S_N2 ($CH_3 > C_2H_5 > C_3H_7 > iso-C_3H_7 > neopentyl$) và cả hai đều tấn công sau và chịu ảnh hưởng lập thể. Thực tế, hoạt tính này chứng minh cho cơ chế S_E2 (sau) trong trường hợp không có ảnh hưởng của hoá học lập thể. Đối với S_E2 thì bảo toàn cấu hình mà qua nhiều nghiên cứu cho thấy phụ thuộc vào loại phản ứng. Như phản ứng $RHgBr + Br_2 \rightarrow RBr$, xúc tác Br^- cho kết quả trong bảng 7.2.

Bảng 7.2. Tốc độ tương đối của phản ứng $RHgBr$ với Br_2

R	Tốc độ tương đối	R	Tốc độ tương đối
CH_3	1	C_2H_5	10,8
C_2H_5	10,8	<i>iso</i> - C_4H_9	1,24
<i>iso</i> - C_3H_7	780	neopentyl	0,173
<i>tert</i> - C_4H_9	3370		

Cho thấy, sự phân nhánh α làm tăng tốc độ phản ứng, phân nhánh β làm giảm tốc độ phản ứng. Sayer và Jensen cho rằng sự giảm tốc độ là do khó khăn lập thể, mặc dù sự tấn công ở đây là tấn công diện và tăng tốc độ là do hiệu ứng cho electron của nhóm ankyl làm ổn định trạng thái chuyển thiếu electron. Sự khó khăn lập thể cũng tìm thấy khi có phân nhánh α và cho rằng nếu không có thì tốc độ phản ứng lớn hơn. Tác nhân electrophin Br lớn có ảnh hưởng lớn hơn, cũng như hiệu ứng lập thể nhỏ của electrophin nhỏ. Tốc độ của phản ứng thế là bậc hai của hợp chất cơ thiếc tìm thấy tăng khi tính hút electron tăng trong nhóm thế. Điều đó gán cho phản ứng S_E2 là cặp ion tương tự như cơ chế cặp ion của Snee trong thế nucleophin.

2- Hiệu ứng của nhóm đi ra

Cả hai cơ chế S_EI và cơ chế bậc hai, liên kết C-Z phân cực càng lớn thì nhóm đi ra electrofuge càng dễ, các nhóm đi ra kim loại trong đó kim loại có hoá trị lớn hơn 1, bản chất của các nhóm khác nối với kim loại cũng ảnh hưởng đến phản ứng. Chẳng hạn đây phản ứng cơ thủy ngân $RHgW$ vì độ âm điện của W giảm, tính phân cực của liên kết C-Hg giảm và ion HgW^+ kém bền hơn, khả năng electrofuge của HgW giảm với sự tăng độ âm điện của W. Từ đó, nhóm HgR' (từ $RHgR'$) đi ra tốt hơn $HgCl$ (từ $RHgCl$). Thứ tự đi ra: $Hg-tert-C_4H_9 > Hg-iso-C_3H_7 > HgC_2H_5 > HgCH_3$ khi axeton phân R_2Hg , có nghĩa là độ phân nhánh cao của nhóm ankyl đã làm ổn định tốt hơn điện tích dương. Như vậy, nhóm đi ra là kim loại là thích hợp cho S_EI , trong khi đó nhóm đi ra là cacbon tìm thấy cơ chế bậc hai.

Tuy vậy cũng có những kết quả ngược lại, nhóm đi ra cacbon thường là S_EI và nhóm đi ra kim loại là cơ chế bậc hai nhưng cơ chế không dễ chứng minh và nhiều điều còn chưa rõ.

3- Hiệu ứng dung môi

Hiệu ứng dung môi trong cơ chế S_EI cho thấy dung môi có ảnh hưởng đến cơ chế, tăng tính phân cực của dung môi làm tăng khả năng cho cơ chế ion hoá như trong cơ chế S_EI so với cơ chế bậc hai không ion hoá, còn giữa S_E2 (sau hay điện) và S_Ei thì tốc độ S_E2 tăng khi tăng tính phân cực của dung môi, còn S_Ei thì ít ảnh hưởng.

7.3. CÁC PHẢN ỨNG S_E CỦA HYDROCACBON ALIPHATIC

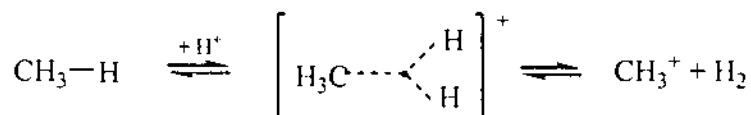
1- Phản ứng trao đổi đồng vị hydro



Phản ứng trao đổi đồng vị thực hiện khi có axit hay bazơ. Phản ứng trao đổi dùng để nghiên cứu cơ chế cũng như tính axit tương đối, nhưng cũng dùng để tổng hợp các hợp chất perdeutri hay pertritit.

Trong điều kiện axit như H_2SO_4 chỉ có thể trao đổi dễ dàng với axit như axetylenic, allylic... Hydro bậc nhất, hai hay ba của ankan có thể trao đổi khi tác dụng với supeaxit. Thứ tự hoạt tính là hydro bậc $3 > 2 > 1$. Khi có liên kết C-C cũng có phân cắt C-C.

Cơ chế trao đổi như đối với metan, do sự tấn công của H^+ vào liên kết C-H cho ion metanium năm hoá trị mà mất đi H_2 cho carbocation ba hoá trị:

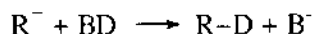
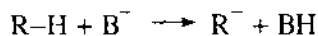


Ion metanium CH_3^+ có liên kết ba trung tâm hai electron không được coi như là trạng thái trung gian nhưng đã phát hiện ra bằng quang phổ khối và bằng IR ở trạng thái khí.

Hai electron trong liên kết ba trung tâm hai electron có thể chuyển động theo ba hướng phù hợp với tính đối xứng bậc ba về cấu trúc. Các electron có thể chuyển động tới kết

hợp với hai hydro cho CH_3^+ tự do (phản ứng thuận trên), kết hợp CH_3 với một trong hai hydro và hydro khác tách ra dạng H^+ (phản ứng ngược trên). Thực tế cation metyl không bền ở điều kiện phản ứng đó nên có thể trở về CH_4 hay cộng hợp với CH_4 cho sản phẩm cộng cao hơn, thường là cation *tert*-butyl bền trong môi trường supeaxit.

Trong môi trường bazơ, phản ứng trao đổi là S_EI :



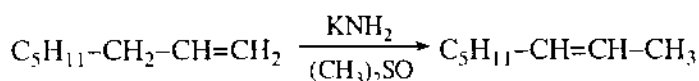
Sự trao đổi thực hiện với proton tương đối axit, như hydro α của cacbonyl nhưng với proton axit yếu chỉ trao đổi khi có bazơ đủ mạnh.

Các ankan và xycloankan khối lượng cao hay thấp đều dễ deutri hoá hoàn toàn cho perdeutri khi tác dụng với D_2 khí và xúc tác Rh, Pt, Pd.

Các xycloanken dễ perdeutri hoá khi tác dụng với $\text{DCl/D}_2\text{O}$ loãng trong ống pyrex ở $165 \div 280^\circ\text{C}$.

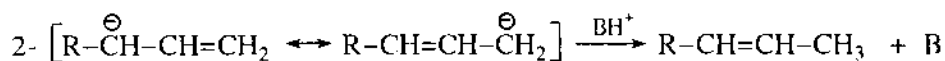
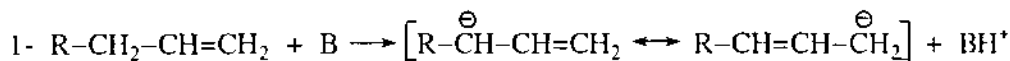
2- Phản ứng chuyển vị nối đôi

Liên kết đôi của hợp chất không no trong môi trường bazơ mạnh sẽ chuyển vị:



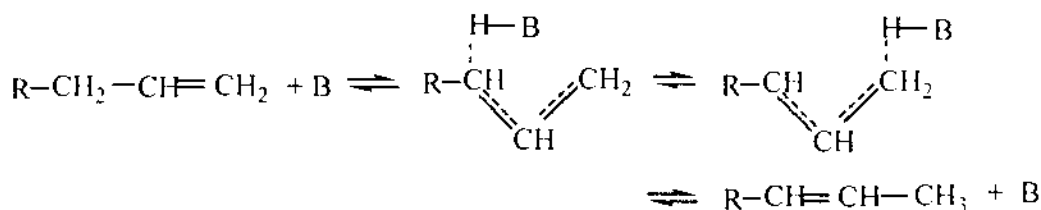
Liên kết đôi của nhiều hợp chất không no thay đổi khi tác dụng với bazơ. Trong nhiều trường hợp tìm được hỗn hợp cân bằng trong đó hợp chất bền nhiệt động học ưu tiên hơn. Thường một liên kết đôi mới dễ hình thành khi ở dạng liên hợp với liên kết đôi khác hay với nhân thơm. Trong sự chuyển hoá này cũng áp dụng quy tắc Zaitsev, nghĩa là liên kết đôi đi tới cacbon ít hydro nhất. Do đó olefin cuối mạch đi tới olefin giữa mạch, olefin không liên hợp đi tới olefin liên hợp, olefin vòng 6 cạnh exocyclic đi tới endocyclic.

Cơ chế của phản ứng là bazơ lấy hydro cho cacbanion ổn định cộng hưởng rồi tổ hợp tiếp với proton cho olefin bền hơn:

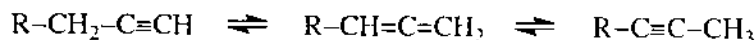


Cơ chế dùng như chuyển vị allylic trong thế nucleophin. Phổ UV đã tìm thấy cacbanion giống nhau của allylbenzen và 1-propylbenzen trong dung dịch chứa NH_2^- . Axit BH^+ proton hoá vị trí cho sản phẩm bền hơn, tỷ lệ hai sản phẩm có thể thay đổi với đặc tính của BH^+ .

Trong một vài trường hợp tìm thấy sự chuyển nối đôi bằng xúc tác bazơ có tính chất nội phân tử. Tính chất nội phân tử này có thể quy cho cơ chế di chuyển trong mạch, trong đó bazơ hướng dẫn proton từ vị trí cacbanion này tới vị trí khác:

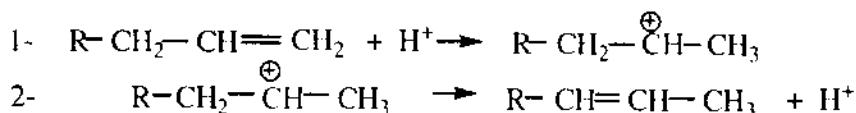


Liên kết ba cũng dời chuyển tương tự khi có bazơ nhưng đi qua chất trung gian allen:



Nói chung, các bazơ mạnh như NaNH_2 chuyển ankyn trong mạch tới ankyn đầu mạch (tốt nhất dùng kali 3-aminopropylamit) vì cân bằng chuyển về phía tạo ion axetylenic, với bazơ yếu hơn như NaOH thì các ankyn trong mạch thích hợp hơn vì có độ bền nhiệt động học cao hơn. Trong một số trường hợp phản ứng dừng lại ở hợp chất allen và phương pháp trở thành phương pháp tổng hợp allen.

Sự chuyển vị liên kết đôi cũng xảy ra khi có xúc tác axit. Có thể dùng proton và axit Lewis. Cơ chế khi có proton của axit là ngược với cơ chế trước, đầu tiên nhận proton tạo cation (trước là mất proton):

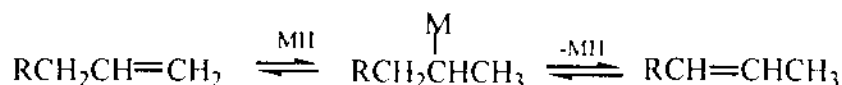


Nếu chất ban đầu có khả năng định chỗ liên kết đôi thì có thể tạo nên hỗn hợp các đồng phân, như 1-dexen đồng phân hoá thành *cis* và *trans*-2-dexen mà còn cả *cis* hay *trans*-3-, 4-, 5-dexen và ngay cả anken có nhánh do chuyển vị cacbocation. Tuy nhiên có một olefin bền hơn ưu tiên nhưng tính bền của nhiều olefin gần giống nhau.

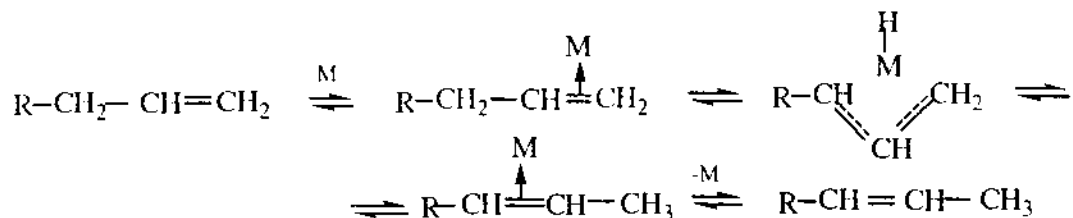
Liên kết ba chuyển vị khi có axit mạnh hơn HF-PF_3 , nếu cơ chế giống anken thì chất trung gian là vinyl cacbocation.

Ngoài ra, sự chuyển vị nối đôi có thể bằng quang hoá, hay chuyển vị sigma và xúc tác của các ion kim loại. Khi có xúc tác ion kim loại, có hai khả năng về cơ chế.

Cơ chế có dụng đến hydro bên ngoài gọi là cơ chế cộng tách của hydrua kim loại:

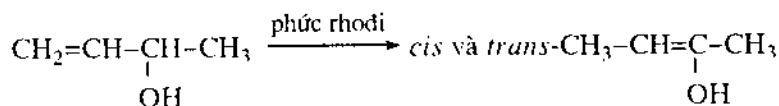


và cơ chế không dụng đến hydro ngoài gọi là cơ chế phức π -allyl:



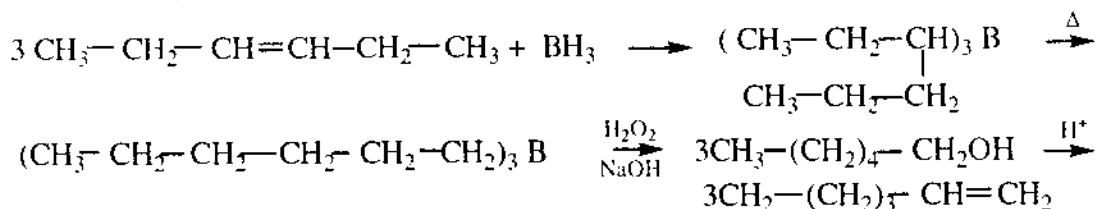
Sự khác nhau giữa hai cơ chế là dịch chuyển 1,2 ở cơ chế đầu và dịch chuyển 1,3 của cơ chế hai, chẳng hạn đồng phân hoá 3-etyl-1-penten khi có $\text{Fe}(\text{CO})_5$ xúc tác là cơ chế phức π -allyl, 1-buten khi có rhodi (I) là cơ chế hydrua kim loại. Chuyển vị ankynon $\text{RCOC}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{R}$ thành $\text{RCOCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHCHR}'$ khi có phức paladi hay axetat paladi.

Phương pháp xúc tác kim loại dùng để tổng hợp các enol đơn giản do đồng phân hoá ancol allylic:



Enol này tương đối bền, chuyển vị chậm thành andehit hay xeton với thời gian bán huỷ từ 40 ÷ 50 phút đến vài ngày.

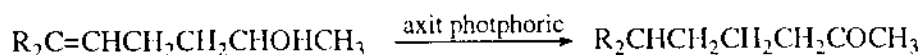
Phương pháp electrophin chuyển vị nối đôi thường dùng để thu được olefin bền nhiệt động học hơn, trừ vài trường hợp bất thường đã biết, còn trường hợp ngược lại thường dùng các phương pháp khác như chuyển olefin tới boran, chuyển vị boran rồi oxy hoá thủy phân cho ancol và loại nước ancol cho olefin ở nối đôi đầu mạch:



Sự dời chuyển này luôn thu được olefin cuối mạch, ngược với các phương pháp khác.

Sự đồng phân hoá olefin bằng quang hoá cũng hướng tới đồng phân kém bền nhiệt động học hơn.

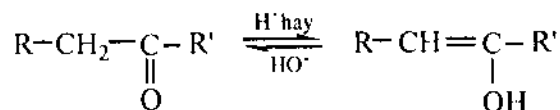
Nếu trong mạch có nhóm OH thì có thể mất proton cho sản phẩm xeton:



Các α -hydroxy của liên kết ba cho xeton α , β - không no.

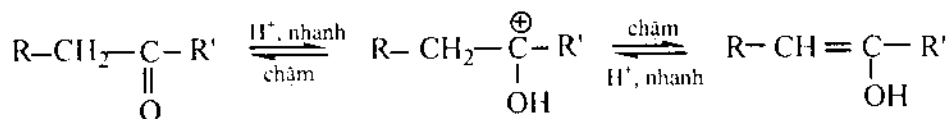
3- Phản ứng tautome hoá xeton-enol

Cân bằng tautome xeto-enol của andehit và xeton:

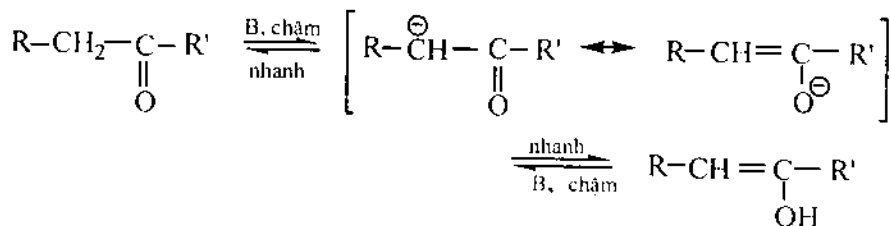


Cân bằng được xúc tiến bằng axit hay bazơ:

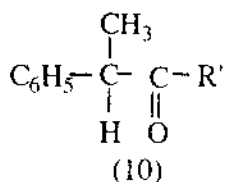
Xúc tác axit:



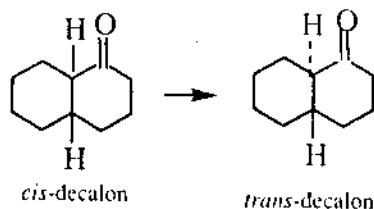
Xúc tác bazơ:



Cả hai quá trình đều có giai đoạn phân cắt liên kết C-H quyết định tốc độ nên có hiệu ứng đồng vị (thường bằng 5). Sự chuyển hoá andehit hay xeton tới *tautome* enol nói chung không phải là phương pháp tổng hợp mà chỉ là một khía cạnh của tổng hợp. Nếu có tỷ lệ dương lượng mol của bazơ và andehit hay xeton thì enolat hình thành và có thể tách ra. Quá trình là quá trình thuận nghịch nên chất ban đầu có trung tâm bất đối xứng ở vị trí α , như hợp chất (10), khi tác dụng với bazơ hay axit sẽ thu được sản phẩm raxemic hoá:

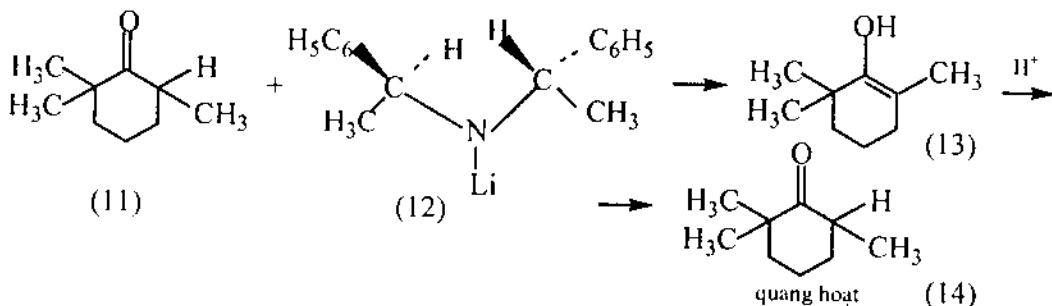


hoặc nếu có trung tâm bất đối khác trong phân tử thì có thể chuyển hoá epime không bền thành bền hơn như *cis*-decalon thành *trans*-decalon:



Cũng có phản ứng trao đổi đồng vị qua dạng *tautome*, nhưng trong quá trình xúc tác axit thì sự trao đổi hay cân bằng thực hiện được khi hợp chất cacbonyl chuyển hoàn toàn thành enol hay ngược lại, còn xúc tác bazơ thì chỉ có ở giai đoạn đầu (chuyển tới ion enolat).

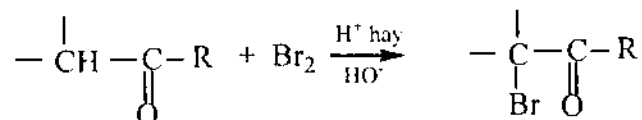
Để chuyển hỗn hợp *raxemic* thành *enantiome*, cho tác dụng hỗn hợp *raxemic* với một bazơ quang hoạt vì bazơ quang hoạt chỉ tác dụng với một *enantiome* trong hỗn hợp *raxemic* nhanh hơn *enantiome* kia, chẳng hạn chuyển hoá sau:



Xeton raxemic (11) chuyển thành hỗn hợp quang hoạt (hiệu suất 46%) khi tác dụng với bazơ (12) quang hoạt. Bazơ (13) chỉ phản ứng với một *enantiome* (11) nhanh hơn *enantiome* khác (phân giải động học) cho enolat (13) giữ được phối trí với amin để tái proton hoá cho (14) quang hoạt mà không cộng proton của chất cho proton.

4- Phản ứng halogen hoá andehit và xeton

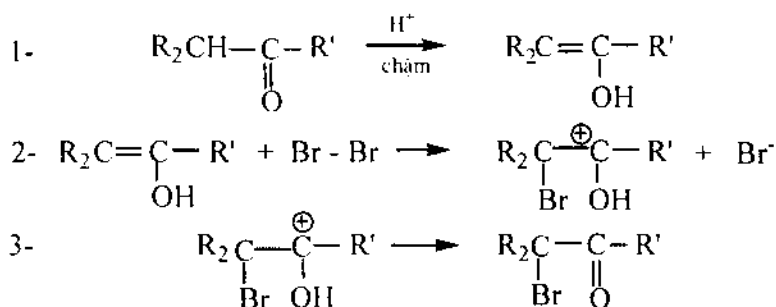
Andehit và xeton bị halogen hoá ở hydro α bằng clo, brom và iot:



Phản ứng không dùng flo vì quá hoạt động, nhưng các hợp chất hoạt động như β -xeto este hay β -đixeton có thể flo hoá bằng XeF_2 , N-flo-N-ankylsunfonamit, N-flosunfonamit, axetyl hypoclorit.

Andehit và xeton không tự halogen hoá mà halogen hoá ở dạng enol, nên phản ứng thường cần xúc tác axit hay bazơ:

Xúc tác axit:

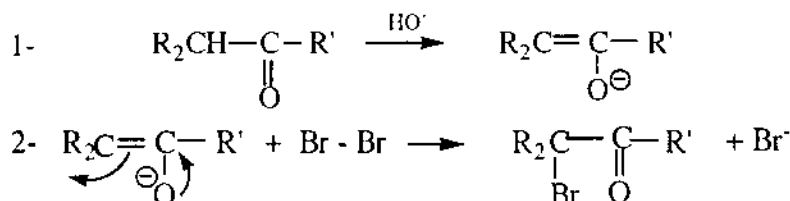


Giai đoạn đầu xảy ra rất nhanh, giai đoạn thứ hai là cộng electrophin vào nối đôi.

Đặc tính cơ chế như sau:

- 1- tốc độ bậc nhất đối với chất ban đầu;
- 2- brom không xuất hiện trong phương trình tốc độ;
- 3- tốc độ clo hoá, brom và iot hoá là như nhau ở cùng điều kiện;
- 4- phản ứng có hiệu ứng đồng vị;
- 5- tốc độ của giai đoạn 2 và giai đoạn 3 được đo độc lập nhau (bởi bắt đầu từ enol) và tìm được rất nhanh.

Xúc tác bazơ:

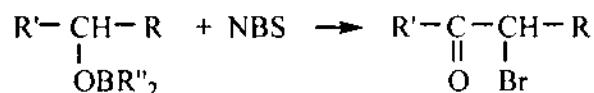


Khó phân biệt hai giai đoạn. Nếu chất ban đầu có ba hydro α ở cùng một phía của $C=O$ thì không có thể dừng lại sau khi đã thế một hydro do hiệu ứng I hút electron của brom tăng tính axit của hydro còn lại nghĩa là nhóm CHX axit hơn CH_3 , nên xeton đã halogen hoá chuyển tới enol nhanh hơn chất ban đầu.

Đối với xeton không đối xứng, vị trí ưu tiên halogen hoá là nhóm CH , rồi đến CH_2 và sau đến CH_3 , song thường cho hỗn hợp. Đối với andehit, đôi khi hydro andehit cũng bị thay thế. Khi dùng xúc tác bazơ, một vị trí α bị hoàn toàn halogen hoá trước khi tấn công vào vị trí khác, và phản ứng không có thể dừng lại khi hydro chưa bị thế hết. Nên khi nhóm ankyl là CH_3 thì có phản ứng haloform.

Khi dùng xúc tác axit, có thể dừng lại sau khi thế một halogen, tuy nhiên có thể thế tiếp nếu dùng dư halogen. Trong clo hoá, thế tiếp theo ở cùng cacbon đã thế trước còn brom hoá thì thu được α, α' -dibrom. Thực tế cả hai halogen đều cho α, α' -dihalogen nhưng trong dẫn xuất dibrom trong điều kiện phản ứng đó thì đồng phân hoá cho α, α' -dibrom. Aryl methyl xeton có thể cho dibrom ($ArCOCH_3 \rightarrow ArCOCHBr_2$) hiệu suất cao với benzyl-trimetylamonitribromua.

Sự chọn lọc vị trí trong halogen hoá xeton không đối xứng khi tác dụng với enol borinat của xeton với N-bromosuccinimide (NBS):

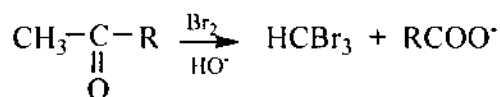


Cũng như brom hoá của enolat liti ở nhiệt độ thấp, α -halogen andehit điều chế bằng silyl enol ete $R_2C=CHOSi(CH_3)_3$ với Br_2 hay Cl_2 , với SO_2Cl_2 hay iot với axetat bạc.

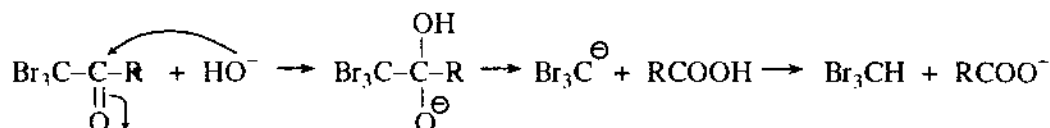
Xeton α, β -không no chuyển thành xeton α -halogen- α, β -không no khi tác dụng với phenylselen bromua hay clorua và thành xeton α -halogen- α, β -không no bằng phản ứng hai pha với $HOCl$.

Trong trường hợp dùng axetandehit và metylankylxeton trong môi trường bazơ gọi là phản ứng haloform.

Axetandehit và metylankylxeton bị phân cắt bằng halogen và bazơ:



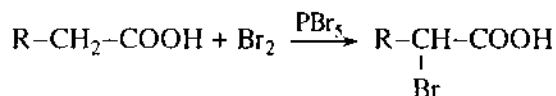
Phản ứng thực tế gồm hai phản ứng: halogen hoá trong điều kiện bazơ cho trihalogen ở nhóm methyl và phân cắt dẫn xuất trihalogen:



Các metylcacbinol bậc nhất và hai cũng cho phản ứng này do bị oxi hoá tới hợp chất cacbonyl ở điều kiện phản ứng này. Phản ứng không áp dụng cho F_2 nhưng xeton dạng CF_3COR ($R = \text{ankyl, aryl}$) cũng phân tích cho florofom và $RCOO^-$. Hằng số tốc độ phân cắt $X_3CCOC_6H_5$ với $X = F, Cl, Br$ tương ứng bằng $1 : 5,3 \cdot 10^{10} : 2,2 \cdot 10^{13}$, nghĩa là nhóm CF_3 phân cắt chậm nhất.

5- Phản ứng halogen hoá axit cacboxylic và halogenua axit

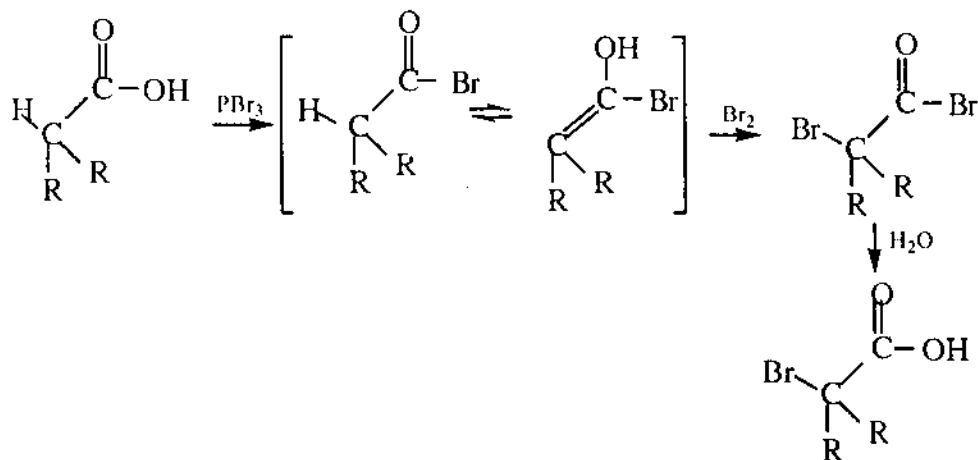
Các α -hydro của axit bị thế bằng halogen khi tác dụng với halogenua photpho:



Phản ứng gọi là phản ứng Hell-Volhard-Zelinski, không áp dụng cho iot và flo.

Phản ứng cũng áp dụng cho halogenua axit. Các axit thường kém hoạt động trừ khi axit có hàm lượng enol tương đối cao như axit malonic.

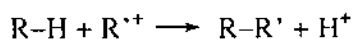
Nếu phân tử có hai hydro α thì có thể một hay cả hai bị thay thế. Phản ứng thường dùng cho clorua axit hình thành từ axit cacboxylic và xúc tác. Khi dùng muối halogenua thì halogen trong muối không tham gia thế α như dùng Cl_2 và PBr_3 chỉ cho dẫn xuất clo hoá không có brom hoá, còn axyl halogenua có thể thế hydro α bằng xúc tác. Các anhydrit axit, và nhiều hợp chất dễ enol hoá như este malonic, hợp chất nitro aliphatic... cũng có phản ứng này. Cơ chế phản ứng đều đi qua dạng enol:



Ngoài ra có thể dùng phương pháp khác như α -halogen hoá axit và dẫn xuất bằng $CuCl_2$ trong dung môi trơ phân cực. Axyl halogenua α brom hoá hay α clo hoá bằng N-brom hay N-closuxinimit. Axyl clorua có thể iot hoá bằng I_2 khi có vết HI, còn axit cacboxylic bằng $I_2 - Cu(II)$ trong axit axetic. Axit cacboxylic, este và amit có thể α flo hoá bằng F_2 pha loãng trong N_2 ở $-78^\circ C$.

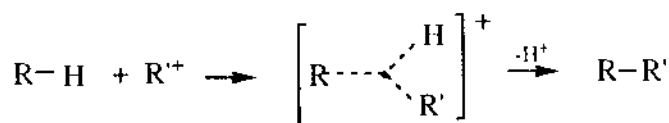
6- Phản ứng ankyl hoá ankan

Ankan được ankyl hoá bằng cacbocation bền:

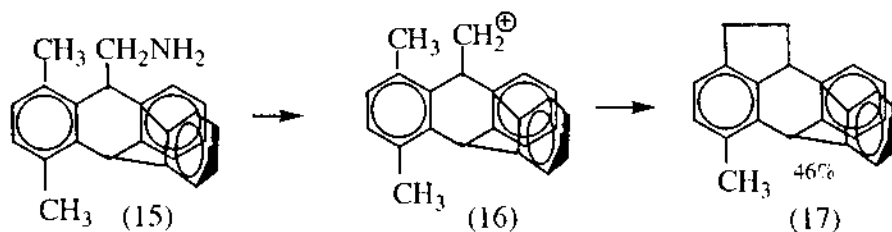


Phản ứng không áp dụng cho tổng hợp và thường cho hỗn hợp sản phẩm. Chẳng hạn khi tác dụng propan với *iso*-propyl floantimonat ($(CH_3)_2C^+SbF_6^-$) cho 26% 2,3-đimetylbutan, 28% 2-metylpentan, 14% 3-metylpentan và 32% *n*-hexan. Hỗn hợp nhiều chất vì có phản ứng trao đổi hydro giữa phân tử ($RH + R'^+ \rightarrow R^+ + R'H$) nhanh hơn ankyl hoá và sản phẩm ankyl hoá hình thành giữa ankan và cation mới trao đổi, mặt khác còn có chuyển vị. Sản phẩm có từ tất cả hydrocacbon và cacbocation có trong hệ. Cation bậc hai ankyl hoá nhanh hơn ankyl bậc ba nhiều như *tert*-butyl không ankyl hoá metan hay etan. Ankyl bậc nhất không bền thường ankyl hoá dưới dạng phức của CH_3F hay C_2H_5F và SbF_6 .

Cơ chế ankyl hoá có thể từ trao đổi hydro trong supeaxit:



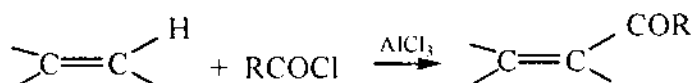
Cũng tìm thấy phản ứng cộng mạch nội phân tử của cacbon mang điện tích dương trong cation, chẳng hạn như phản ứng sau:



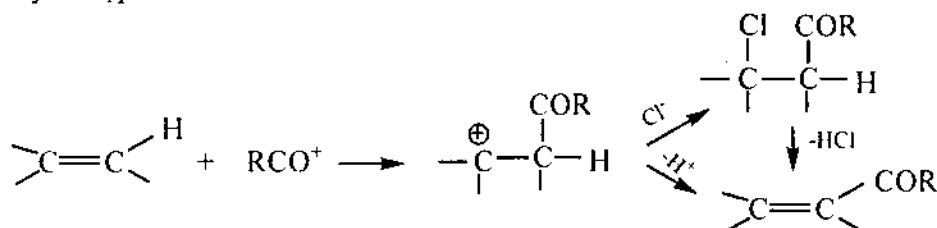
Trong phản ứng này, cation (16) hình thành từ hợp chất tritixen (15) có cacbon mang điện tích dương phản ứng với nhóm CH_3 bên cạnh cho (17).

7- Phản ứng axyl hoá cacbon mạch hở

Axyl halogenua cộng hợp vào olefin khi có xúc tác axit Lewis:

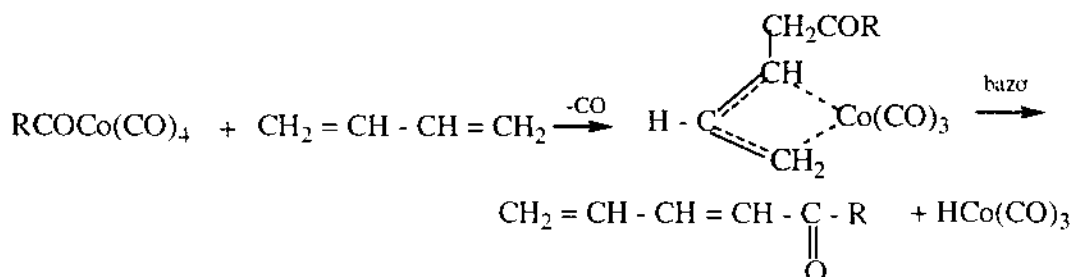


Phản ứng như là phản ứng Friedel-Crafts vào cacbon loại aliphatic. Phản ứng có thể xảy ra bằng tấn công của cation axyl vào liên kết đôi cho cacbocation rồi cation này mất proton hay tổ hợp với ion clo:



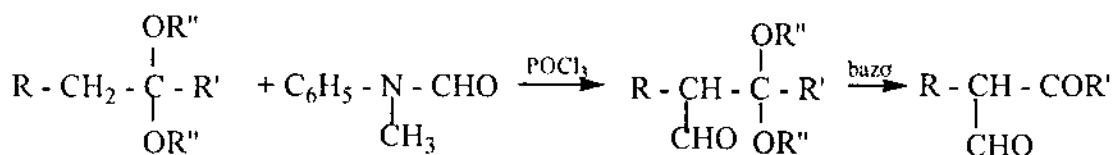
Nếu mất proton sẽ cho olefin và cơ chế là cơ chế tứ diện, nếu tổ hợp với ion clo cho sản phẩm cộng β -halogen xeton như phản ứng cộng vào nối đôi. Nếu sản phẩm cộng này trong điều kiện phản ứng có thể mất HCl cho olefin thì đó là cơ chế cộng tách. Trong trường hợp olefin không đối xứng thì hướng cộng vẫn tuân theo quy tắc Markovnikov, cộng vào carbon có nhiều hydro hơn.

Các dien liên hợp cũng axyl hoá khi tác dụng axyl hay ankyl coban tricarbonyl rồi phân tích bằng bazơ tiếp theo cho dẫn xuất carbonyl π -allyl:



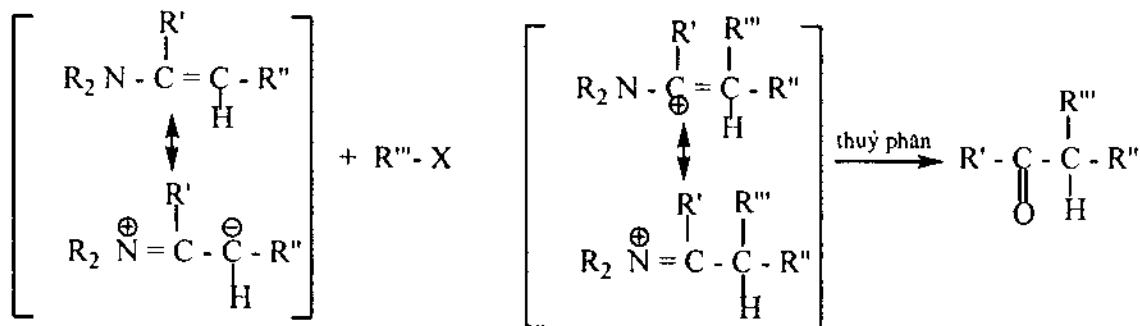
Phản ứng rất tổng quát. Với dien không đối xứng nhóm axyl thế nhanh như ở carbon nối đôi *cis*, rồi đến carbon olefin cuối mạch sau đó kém hơn ở olefin *trans*. Các bazơ thường dùng bazơ mạnh ngay cả amin thế tích lớn như dicyclohexyletylamin.

Nếu dùng ankyl coban tetracarbonyl RCo(CO)_4 cũng cho kết quả tương tự. Axyl hoá ete vinylic với axyl clorua thơm và xúc tác paladi ($\text{ROCH}=\text{CH}_2 \rightarrow \text{ROCH}=\text{CHCOAr}$). Fomyl hoá olefin bằng fomamit N-hai lần thế và POCl_3 (xem phản ứng Vilsmeier). Các axetan và xetan cũng fomyl hoá theo Vilsmeier và sau khi thuỷ phân cho xeton andehit hay diandehit:



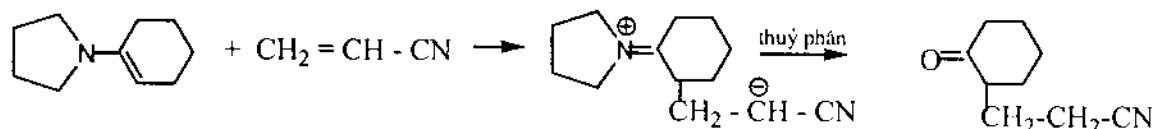
8- Phản ứng enamin Stork

Enamin tác dụng với dẫn xuất halogen cho sản phẩm cộng rồi thuỷ phân cho xeton:

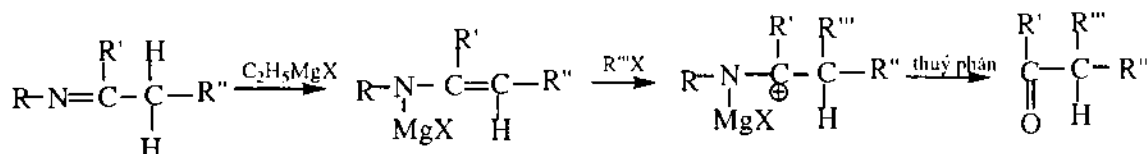


Giai đoạn đầu như phản ứng axyl hoá olefin ở trên, rồi thủy phân cho xeton. Enamin tạo thành từ xeton và kết quả là ankyl hoá xeton ở vị trí α . Phản ứng gọi là tổng hợp enamin Stork. Phương pháp này dẫn đến tổng hợp monoankyl của xeton. Phản ứng ankyl hoá vào vị trí ít thế hơn của xeton ban đầu. Amin thường dùng nhất là amin vòng, piperidin, morpholin và pyrrolidin.

Phương pháp áp dụng cho các ankyl halogenua linh động như allyl, benzyl, propargylic và các α -halogen ete và este nhưng với halogen bậc nhất và hai dùng rất không thích hợp. Halogenua bậc ba không cho phản ứng này và nói chung là những halogenua trong đó phản ứng thế nucleophin và tách ưu tiên. Phản ứng dùng cho aryl halogenua hoạt hoá như 2,4-dinitroclobenzen cho tới epoxit và tới olefin hoạt hoá như acrylonitrin:



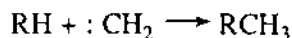
Halogenua bậc nhất và hai không cho kết quả tốt vì phản ứng N-ankyl hoá ưu tiên hơn, đặc biệt là các enamin từ andehit. Phương pháp tốt để ankyl hoá halogenua bậc nhất và hai là ankyl hoá muối của enamin khi đun nóng imin với bromua etylmagie trong THF:



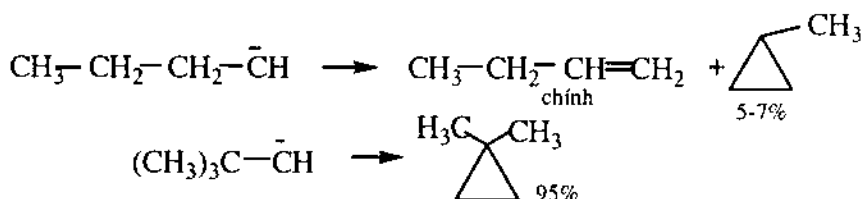
Phương pháp cũng dùng để mono α ankyl hoá xeton α , β -không no. Khi nitơ trong chất ban đầu chứa gốc R quang hoạt, cả hai phương pháp Stork và muối enamin đều dùng để tổng hợp chọn lọc lập thể *enantiome*.

9- Phản ứng cộng mạch của cacben

Cacben là tiểu phân hoạt tính rất cao có khả năng cộng mạch vào liên kết C-H của ankan và aren:



Tuy nhiên phản ứng ít được dùng trong tổng hợp vì không có tính chọn lọc lập thể và sự chuyển vị của cacben dễ hơn cộng mạch, nhưng tìm thấy khả năng cộng mạch nội phân tử dễ hơn ngoại phân tử:



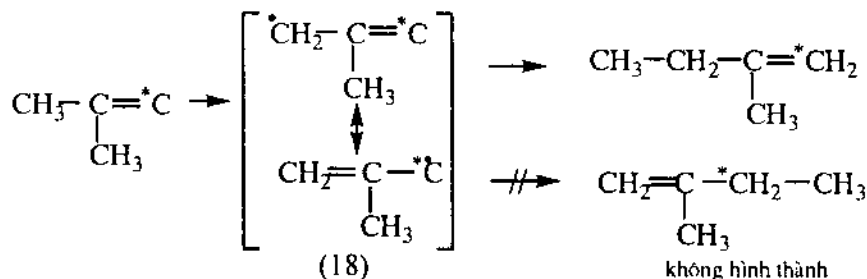
Phản ứng trên được thực hiện bằng hai cách sau:

1- Cơ chế của phản ứng ở đây là tạo trạng thái chuyển vòng ba trung tâm:

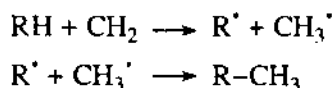


Phản ứng này được nghiên cứu từ *iso*-buten -1-¹⁴C và cacben cho sản phẩm 2-metyl-1-buten chỉ đánh dấu ở vị trí 1 và bảo toàn cấu hình. Quy tắc này nằm ngoài cơ chế tạo gốc, cacbocation hay cacbanion tự do làm chất trung gian. Cacben tham gia theo cơ chế này ở trạng thái singlet nên tham gia vào quá trình cộng mạch trực tiếp một giai đoạn.

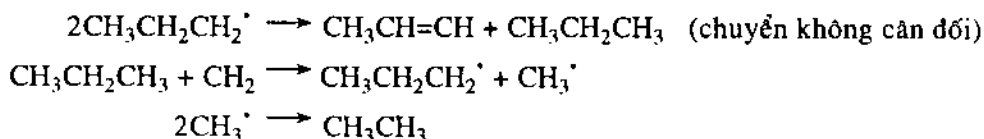
Nếu tạo được gốc (18) hay ion làm chất trung gian, sự cộng hưởng đảm bảo cho cacben tấn công vào vị trí 1 thì phản ứng như sau:



2- Quá trình gốc tự do là cacben trực tiếp nhận lấy proton từ chất ban đầu tạo nên cặp gốc tự do:



Chứng minh cho quá trình này là khi tác dụng propan với cacben CH₂ (do quang phân diazometan và xeten) còn thu được propen và etan ngoài butan và *iso*-butan. Quá trình này gây ra bằng phản ứng chuyển không cân đối (disproportionation) hay dime hoá:



Cơ chế này cũng được xác nhận bằng hiệu ứng đồng vị.

Phản ứng giữa cacben và phân tử có năng lượng dư nên ban đầu phản ứng giữa chất ban đầu và cacben theo cơ chế 1 (quá trình cộng mạch trực tiếp) và do năng lượng dư gây ra sự hình thành sản phẩm do sự phân cắt ra gốc tự do, như vậy cũng có nghĩa là gốc tự do hình thành sau phản ứng cộng mạch thực.

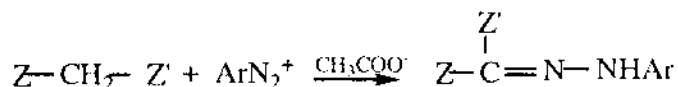
Đã xác nhận rằng, cacben singlet tham gia phản ứng cộng mạch trực tiếp qua một giai đoạn, còn cacben triplet bằng quá trình gốc tự do. Các tín hiệu của CIDNP cho thấy sản phẩm etylbenzen hình thành từ toluen và triplet CH₂ nhưng không phải từ singlet ở cùng phản ứng.

Các cacbenoit R_2CMCl , có thể cộng mạch vào C-H theo cơ chế khác nhau nhưng thường theo cơ chế 2.

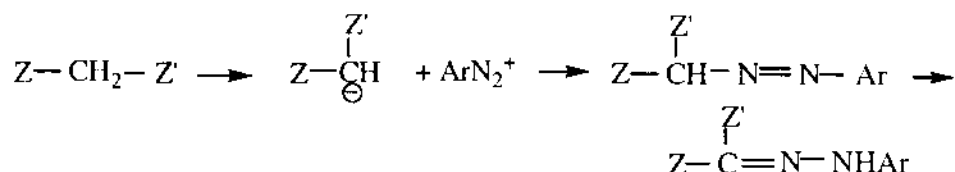
Phản ứng của andehit và cacben cho metylxeton: $RCHO + CH_2N_2 \rightarrow RCOCH_3$ cũng xảy ra tương tự nhưng không có chất trung gian cacben tự do.

10- Phản ứng ghép của muối diazoni

Muối diazoni có thể ghép với hợp chất có hydro linh động trong môi trường bazơ, thường trong dung dịch natri axetat:

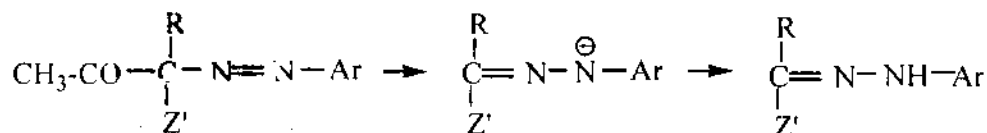


Các hợp chất có hydro linh động có dạng $Z-CH_2-Z'$ với Z và Z' là $COOR'$, CHO , COR' , $CONHR$, COO^- , CN , NO_2 , SOR' , SO_2R' , SO_3R' , $SO_2NR'_2$, như β -xetoeste, β -xeto amit, este malonic. Cơ chế thuộc dạng S_E1 :

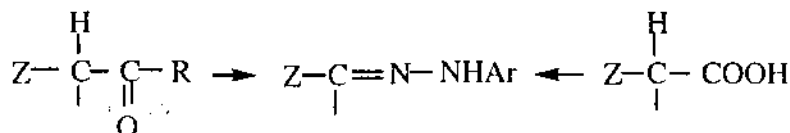


Hợp chất azo loại béo có cacbon đính với nitơ chứa hydro không bền nên đồng phân hoá thành hydrazon cho sản phẩm của phản ứng.

Nếu chất ban đầu thuộc loại $Z-CHR-Z'$ không còn hydro để *tautome* hoá, nếu Z là gốc axyl hay cacboxyl thì các nhóm này sẽ tách ra cho sản phẩm cũng là hydrazon không phải azo:



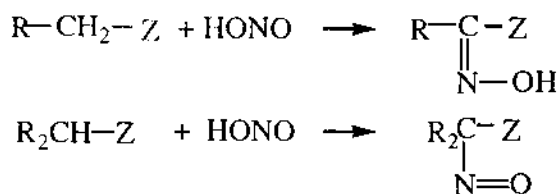
Phản ứng chung này gọi là phản ứng Japp-Klingemann dùng để chuyển hoá xeton hay axit cacboxylic thành hydrazon:



Khi trong chất ban đầu cũng có nhóm axyl và cacboxyl thì khả năng đi ra theo thứ tự là: $CH_3CO > COOH > C_6H_5CO$, nếu không có nhóm cacboxyl hay axyl thì hợp chất azo aliphatic thu được bền.

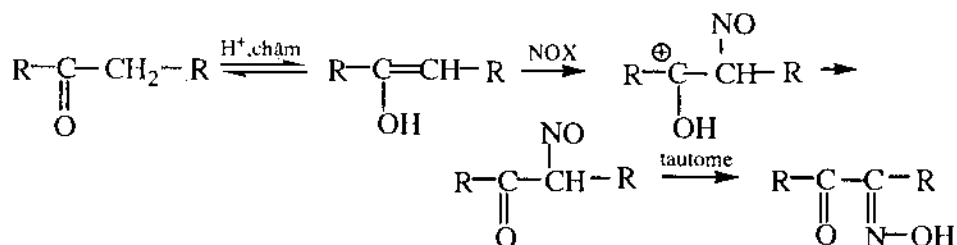
11- Phản ứng nitrozo hoá hợp chất có hydro linh động

Axit nitơ hay ankyl nitrit có thể nitrozo hoá các hợp chất có hydro linh động:



Cacbon nối với nhóm Z có thể bị nitrozo hoá bằng axit nitơ hay ankylnitrit. Sản phẩm ban đầu là C-nitrozo và chỉ bền khi không có hydro để tautome hoá còn khi có hydro thì sản phẩm bền hơn là oxim.

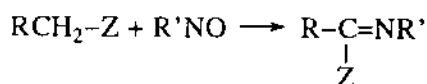
Cơ chế tương tự như phản ứng ở trên ($\text{R}-\text{H} \rightarrow \text{R}^- + \text{NO}^+ \rightarrow \text{R}-\text{N}=\text{O}$). Tiểu phân tấn công là NO^+ hay tương tự và chất ban đầu là xeton thì phản ứng qua dạng enol:



Phản ứng trên khi $\text{X} = \text{Br}^-, \text{Cl}^-, \text{SCN}^-$ thì có bậc nhất cho axeton và H^+ , bậc không cho HNO_2 và X^- . Tuy nhiên tốc độ giống như tốc độ enol hoá của xeton. Tiểu phân NOX tạo thành từ $\text{HONO} + \text{X}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{HOX} + \text{H}_2\text{O}$. Trong trường hợp $\text{CF}_3\text{COCH}_2\text{COOCF}_3$ và malonitrin thì nitrozo hoá qua dạng enolat dễ hơn enol.

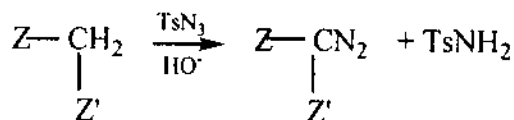
Tương tự như phản ứng Japp - Klingemann trên, khi có nhóm axyl hay cacboxyl như trong trường hợp của R_2CHZ thì các nhóm này bị phân cắt.

Các imin có thể điều chế bằng tác dụng hợp chất hydro linh động với hợp chất nitrozo:



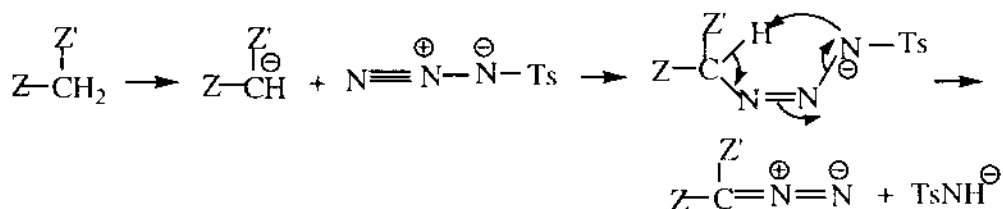
12- Phản ứng hình thành hợp chất diazo

Các hợp chất có hydro linh động loại $\text{ZCH}_2\text{Z}'$ tác dụng với tosyl azit trong môi trường bazơ thu được hợp chất diazo:

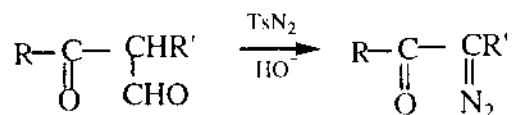


Các azit thường dùng là *p*-dodecylbenzensunfonyl azit, metansunfonyl azit, *p*-axetamitbenzensunfonyl azit và tăng hiệu suất khi dùng xúc tác chuyển pha. Phản ứng cũng gọi là phản ứng chuyển đổi diazo và có thể áp dụng cho những vị trí hoạt động khác như vị trí 5 của xyclopentadien.

Cơ chế như sau:

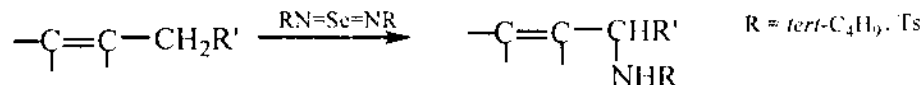


Xeton muốn chuyển thành diazo cần chuyển thành α -fomyl xeton rồi tác dụng với tosyl azit:

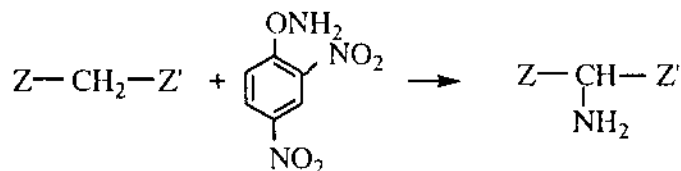


13- Phản ứng amin hoá các hydro linh động

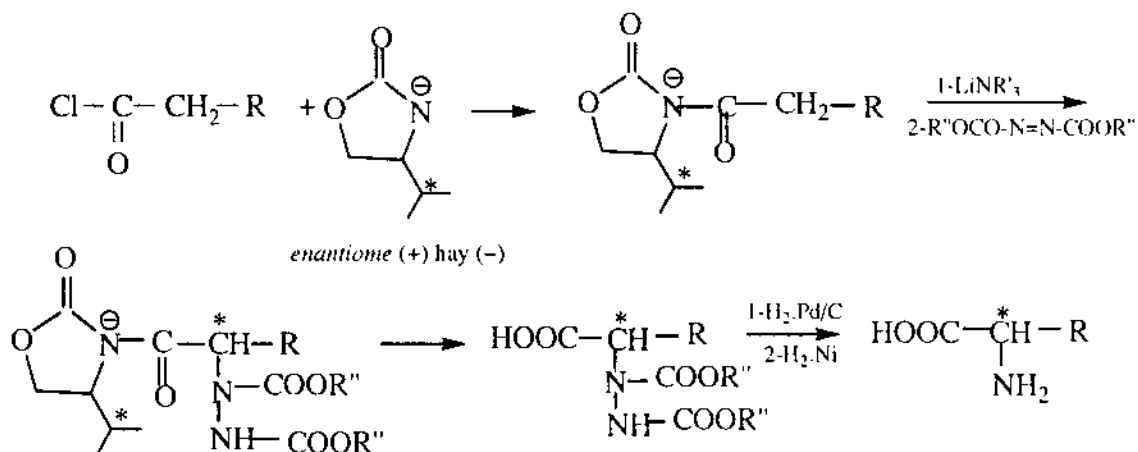
Khi tác dụng anken có hydro allyl với dung dịch hợp chất imit selen $\text{R}-\text{N}=\text{Se}=\text{N}-\text{R}$ có phản ứng amin hoá ở vị trí allyl:



Phản ứng tương tự như oxi hoá allyl của anken bằng SeO_2 . Cũng dùng tác nhân $\text{TsN}=\text{S}=\text{NTs}$. Đối với loại $\text{Z}-\text{CH}_2-\text{Z}'$ có hydro linh động thì amin hoá bằng O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamin:

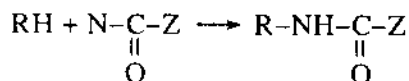


Quá trình amin hoá gián tiếp axyl clorua sẽ thu được aminoaxit có tính chọn lọc vị trí. Giai đoạn chính là cộng vào liên kết $\text{N}=\text{N}$ của azodicacboxylat:



14- Phản ứng cộng mạch của nitren

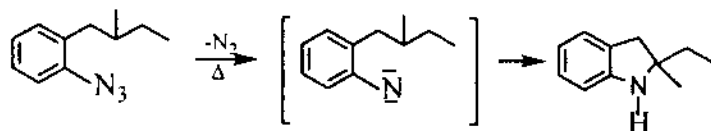
Cacbonyl nitren là tiểu phân rất hoạt động có khả năng cộng mạch vào liên kết C-H của ankan:



Nếu Z là R' hay Ar cho sản phẩm amit, nếu Z = OR cho sản phẩm cacbamat.

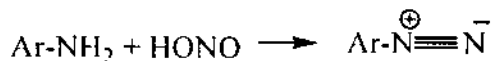
Hoạt tính của CH bậc ba > bậc hai > bậc nhất. Nitren tham gia chỉ ở dạng singlet không phải triplet. Cơ chế như cơ chế cộng mạch một giai đoạn của cacben và sự bảo toàn cấu hình tìm thấy ở cacbon bất đối.

Các xyanonitren NCN, và arylnitren NAr có thể cộng mạch vào liên kết C-H nhưng ankyl nitren thường hay chuyển vị trước khi tham gia phản ứng với ankan. Phản ứng không dùng trong tổng hợp vì có nhiều sản phẩm phụ mà chính là phản ứng vòng hoá. Chẳng hạn, phản ứng vòng hoá của 2-(2-metylbutyl)phenyl azit cho 60% 2-etyl-2-metylinolol:

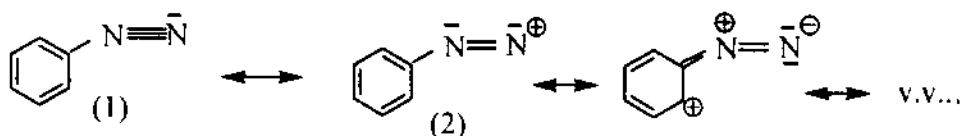


15- Phản ứng diazo hoá

Amin thơm bậc nhất tác dụng với axit nitơ cho muối diazoni:

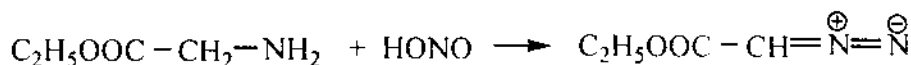


Phản ứng cũng xảy ra ở amin béo nhưng muối diazoni béo rất không bền ngay ở trong dung dịch. Muối diazoni thơm bền hơn do có cộng hưởng giữa nitơ và vòng thơm:



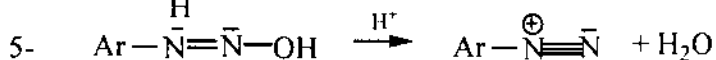
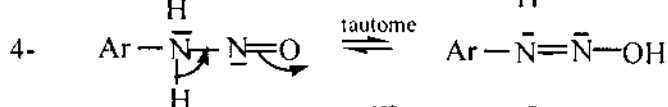
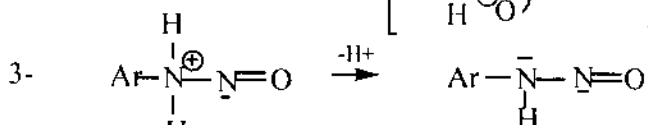
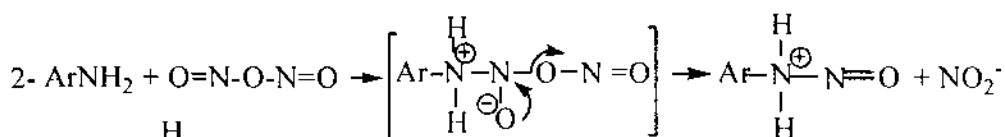
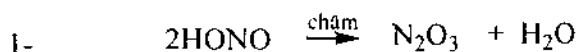
Công thức cộng hưởng (1) đóng góp vào lai hoá cộng hưởng lớn hơn khi đo khoảng cách các liên kết. Chẳng hạn, clorua benzendiazoni có liên kết C-N là 1,42 Å và N-N là 1,08 Å. Giá trị này hướng tới liên kết đơn và liên kết ba nhiều hơn là hai liên kết đôi. Muối diazoni thơm chỉ bền ở nhiệt độ thấp, thường 5°C, trừ vài muối như muối diazoni từ axit sunfanilic bền ở 10 ÷ 15°C. Muối diazoni thường điều chế trong dung dịch nước, không tách ra được trừ khi có thể điều chế muối diazoni rắn. Tính ổn định muối tăng lên khi tạo phức với ete crown.

Những hợp chất có nhóm amin béo bên cạnh nhóm COOR, CN, CHO, COR... và có H_α thì không cho hợp chất diazoni mà cho hợp chất diazo:

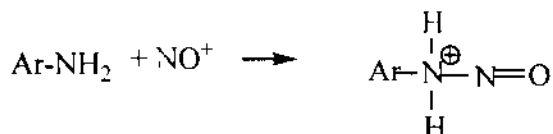


Các amin dị vòng cũng dễ cho hợp chất diazo hơn diazoni. Các hợp chất diazo thường tổng hợp bằng chất ban đầu với amyl nitrit khi có lượng nhỏ axit.

Cơ chế phản ứng trong điều kiện axit loãng thì tác nhân cộng electrophin là N_2O_3 tác dụng như NO^+ :

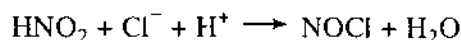


Ở nồng độ axit cao thì tác nhân là NO^+ :



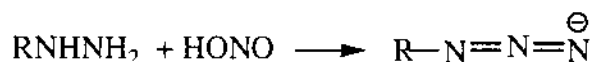
và chuyển hóa tiếp như trên.

Các tác nhân khác như NOCl , H_2NO_2^+ cũng tham gia tương tự. Các nucleophin như Cl^- , SCN^- , thioure, xúc tác phản ứng chuyển HONO tới electrophin tốt hơn như:



16- Phản ứng chuyển hoá hydrazin thành azit

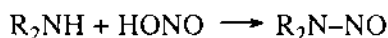
Hydrazin một lần thế tác dụng với axit nitơ cho azit:



Phản ứng tương tự như phản ứng diazo hoá trên. Có thể dùng tác nhân khác như N_2O_4 , nitrosyl tetrafloroborat NOBF_4 .

17- Phản ứng nitrozo hoá amin

Amin bậc hai tác dụng với axit nitơ tạo thành nitrozamin:

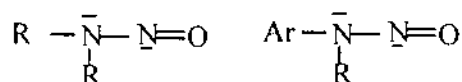


Phản ứng xảy ra với dialkyl, diaryl hay ankylarylamin và ngay cả với amit-N- một lần thế:



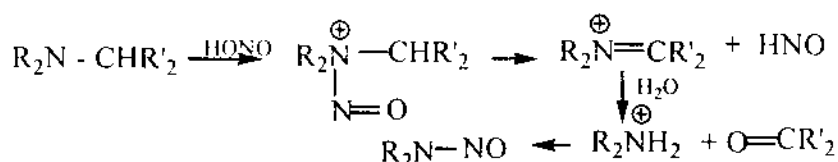
Amin bậc ba cũng cho N-nitroso nhưng trong trường hợp này một nhóm bị phân cắt nên cuối cùng cho dẫn xuất nitroso của amin bậc hai.

Cơ chế tương tự như cơ chế diazo hoá trên nhưng sản phẩm N-nitroso hình thành không chuyển hoá tiếp vì không có hydro:



Amin thơm bậc một và hai tác dụng với axit nitơ cho sản phẩm N-nitroso dễ hơn là C-nitroso. Tuy nhiên, amin bậc hai có thể C-nitroso hoá bằng đồng phân hoá sản phẩm N-nitroso thành C-nitroso hoá hay tác dụng với mol thứ hai cho sản phẩm N, C-nitroso.

Cơ chế của amin bậc ba có thể là:



Amin bậc ba chuyển thành nitrozamin với axit nitơ trong anhydrit axetic và với N_2O_4 .

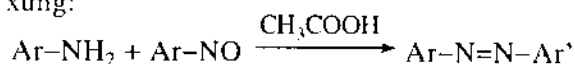
Amin thơm bậc ba thì sản phẩm C-nitroso hoá trực tiếp vào nhân.

Quinuclidin có nitơ ở đầu cầu không có hydro nên cũng không phản ứng.

Amin và amit có thể nitro hoá bằng axit nitric, N_2O_5 , MnO_2^+ và amin thơm có thể chuyển tới triazen với muối diazoni. Amin béo bậc nhất cũng chuyển thành triazen nếu muối diazoni có nhóm thế hút electron.

18- Phản ứng chuyển hoá amin thành hợp chất azo

Hợp chất nitroso tổ hợp với arylamin bậc nhất trong axit axetic băng cho hợp chất azo đối xứng và không đối xứng:

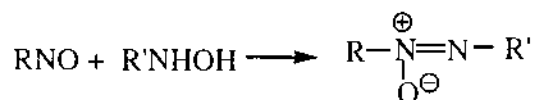


Phản ứng trên gọi là phản ứng Mills. Hai nhân aryl có thể có nhóm thế.

Hợp chất azo không đối xứng cũng điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất nitro ArNO_2 và N-axyl amin thơm $\text{Ar}'\text{NHOOCCH}_3$, thường dùng xúc tác chuyển pha cho hiệu suất cao.

19- Phản ứng chuyển hoá hợp chất nitroso thành azoxy

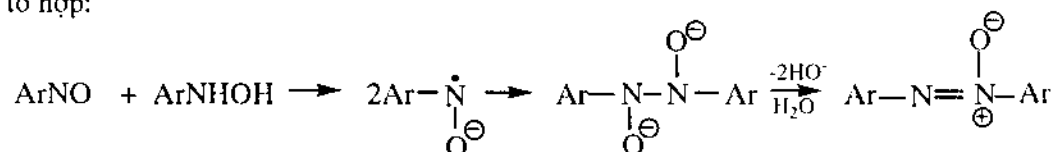
Tương tự như phản ứng chuyển hoá amin thành hợp chất azo, hợp chất nitroso có thể ngưng tụ với hydroxylamin cho hợp chất azoxy:



Vị trí của oxy trong sản phẩm cuối cùng phụ thuộc vào bản chất của gốc R, không

phải từ gốc R của chất ban đầu. Cả hai gốc R và R' có thể là ankyr hay aryl, nhưng khi có hai nhóm aryl khác nhau cho hỗn hợp hợp chất azoxy (ArNONAr, ArNONAr' và Ar'NONAr') và sản phẩm không đối xứng hình thành với lượng nhỏ hơn. Điều đó gây ra bởi cân bằng giữa chất ban đầu ($\text{ArNO} + \text{Ar'NHOH} \rightarrow \text{Ar'NO} + \text{ArNHOH}$) để đi tới phản ứng với hai sản phẩm đối xứng và không đối xứng.

Cơ chế của phản ứng nghiên cứu khi có bazơ thì hai tác nhân chuyển thành anion gốc rồi tổ hợp:



Các anion gốc này đã được phát hiện bằng ESR và dựa trên kết quả là khi dùng ^{18}O và ^{15}N đã tìm thấy hai nitơ và hai oxy đều tương đương nhau.

Hợp chất azoxy không đối xứng có thể tổng hợp từ hợp chất nitroso với N,N-dibrom-amin.

Hợp chất azo và azoxy đối xứng và không đối xứng tạo thành khi tác dụng hợp chất nitro thơm với tác nhân aryliminodimagie $\text{ArN}(\text{MgBr})_2$.

20- Phản ứng halogen hoá amin

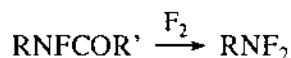
Amin bậc nhất tác dụng với natri hypoclorit hay hypobromit cho N-halogen hay N,N-dihalogen amin:



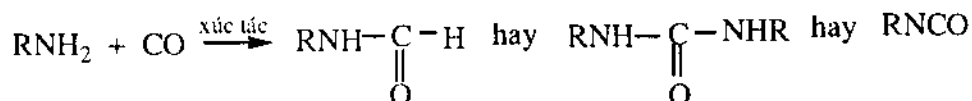
Amin bậc hai cũng có thể chuyển thành N-halogenamin bậc hai. Các amit không thể và N-thể và sunfonamit cũng cho phản ứng này. Sản phẩm N-halogen của amit không thể thường có chuyển vị, còn N-halogen-N-ankyl amit bền hơn. Các tác nhân khác như *tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OCl}$, NaBrO_2 , benzyltrimetylamonit tribromua $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$, Br_3^- và N-closuxinimit cũng dùng.

Cơ chế phản ứng tương tự như cơ chế diazo hoá, với tác nhân electrophin là Cl^+ .

N-Flo hoá cũng dùng trực tiếp amin hay amit với F_2 . Flo hoá N-ankyl-N-flo amit có sự phân cắt cho N,N-difloamin:



21- Phản ứng của amin với cacbon monoxit



Sản phẩm của loại phản ứng này phụ thuộc nhiều vào xúc tác:

1- Amin bậc nhất và hai phản ứng với CO khi có xúc tác: $\text{Cu}(\text{CN})_2$, $(\text{CH}_3)_3\text{N}-\text{H}_2\text{Se}$,

phức rodi hay ruteni cho fomamit N-thể và N,N-hai lần thể tương ứng.

2- Ure thể đối xứng tạo thành khi tác dụng amin bậc nhất (hay amoniac) với CO khi có selen hay lưu huỳnh. R có thể là ankyl hay aryl.

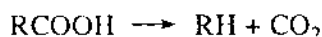
3- Khi có PdCl_2 xúc tác, amin bậc nhất cho *iso*-xyanat. Isoxyanat cũng tạo thành từ azit với CO ($\text{RN}_3 + \text{CO} \rightarrow \text{RNCO}$ hay với hợp chất nitrozo hay nitro và xúc tác phức rodi.

4- Cacbammat tạo thành $\text{RNHCOOR}'$ từ amin bậc nhất hay hai với CO, O_2 và $\text{R}'\text{OH}$ khi có xúc tác hoặc khi dùng hợp chất nitrozo với CO, $\text{R}'\text{OH}$, $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ và $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$.

Amin allylic $\text{R}_2\text{C}=\text{CHRCHNR}'_2$ với CO và xúc tác paladi photphin thì CO cộng mạch cho amit α , β -không no $\text{R}_2\text{C}=\text{CHRCHCONR}'_2$.

22- Phản ứng decarboxyl hoá axit béo

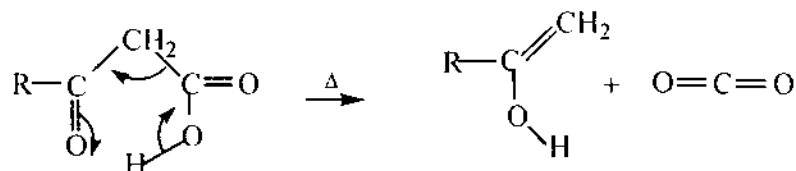
Nhiều axit có thể decarboxyl hoá ở dạng axit tự do hay dạng muối:



Các axit béo thường dễ decarboxyl hoá khi có thêm nhóm chức hay nối đôi và ba ở vị trí α hay β . Phản ứng decarboxyl hoá có thể xem như là phản ứng nghịch của phản ứng cộng cacbanion tới CO_2 nhưng cacbanion tự do không tìm thấy. Khi có ion cacboxylat, cơ chế decarboxyl hoá là $\text{S}_{\text{E}}1$ hay $\text{S}_{\text{E}}2$.

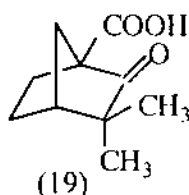
Trong cơ chế $\text{S}_{\text{E}}1$, phản ứng xảy ra dễ khi có nhóm thế hút electron làm ổn định cacbanion. Như vậy phản ứng phân cắt cacbon ở dạng phân cắt anionit. Phản ứng cũng được xúc tiến khi có ion kim loại hay ete crown. Phản ứng với ion kim loại thường tiến hành trong pha khí.

Nhiều axit có thể trực tiếp decarboxyl hoá hay đi qua trạng thái chuyển tiếp vòng 6 trung tâm như trường hợp các axit malonic, α -xyanoaxit, α -xetoaxit, α -nitroaxit và axit α , β -không no:



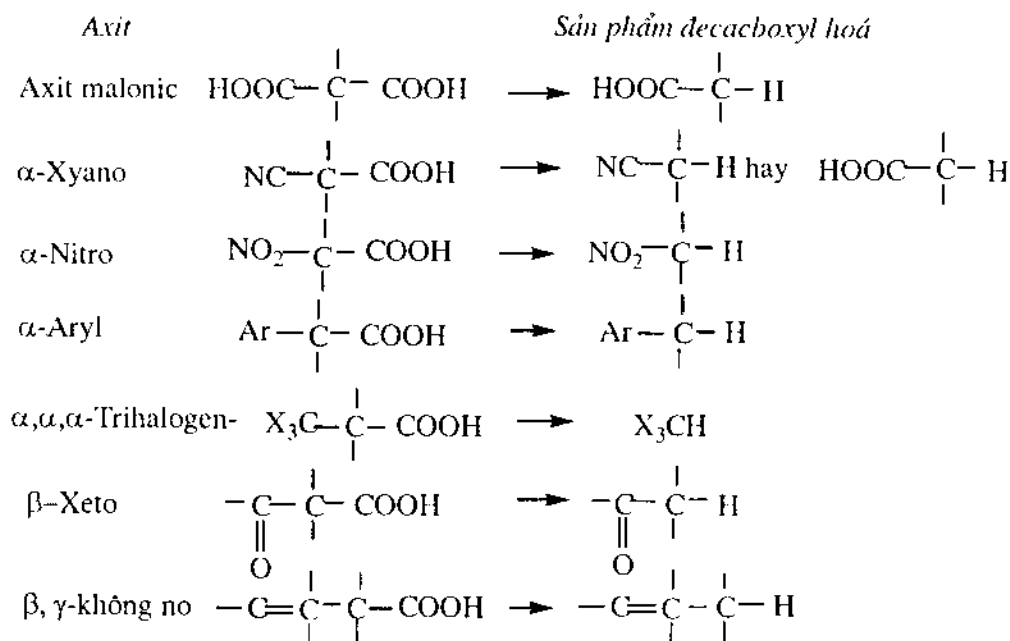
Dạng enol tautome hoá cho sản phẩm. Cơ chế này cũng biểu hiện ở các β -xeto axit.

Một số axit α , β -không no decarboxyl hoá theo cơ chế này do đồng phân hoá thành axit β , γ -không no trước khi decarboxyl hoá. Những axit (19) và một số β -xetoaxit vòng bền với decarboxyl hoá, những axit này không tạo được trạng thái chuyển vòng 6 cạnh bền và nếu tạo thành chất trung gian enol thì vi phạm quy tắc Bredt:

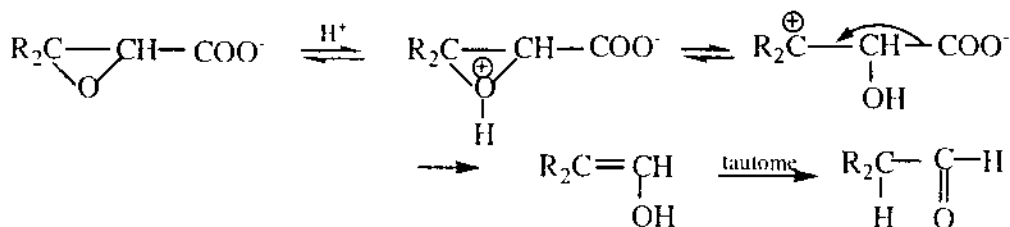


Một số axit không tạo được trạng thái chuyển vòng 6 cạnh tham gia phản ứng theo S_E2 hay S_E1 . Đối với cơ chế vòng, tốc độ thay đổi rất nhỏ khi thay đổi dung môi từ không phân cực tới phân cực và không chịu ảnh hưởng xúc tác. Tốc độ decarboxyl hoá axit α , β -không no tăng lên $10^5 \div 10^6$ lần khi đưa vào nhóm β -CH₃O chứng minh rằng trạng thái chuyển vòng có tính phân cực.

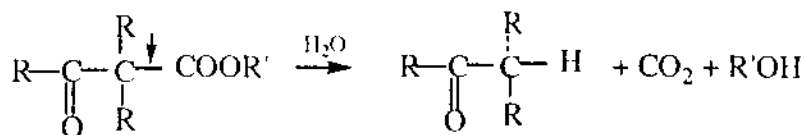
Một số axit decarboxyl hoá như:



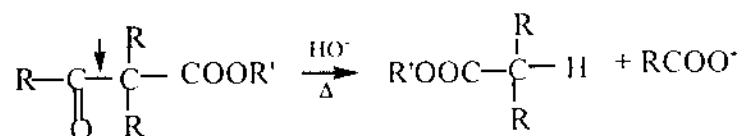
Axit glyxedic decarboxyl hoá cho andehit theo cơ chế sau:



Các β -xeto axit dễ decarboxyl hoá nên một số axit được điều chế từ β -xeto este và bản thân este dễ decarboxyl hoá do thuỷ phân trừ khi tách axit ra. Phản ứng decarboxyl β -xetoeste này là phân cắt về phía nhóm cacboxyl của nhóm metylen thể trong điều kiện axit, trung tính hay bazơ yếu cho xeton:



nhưng trong điều kiện bazơ mạnh tìm thấy sự phân cắt ở phía khác của nhóm R₂C:



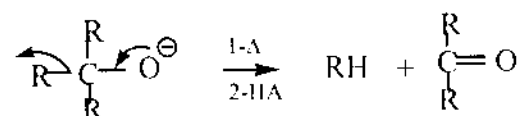
sản phẩm là este cacboxylic và muối axit.

β -Xeto este decacboxyl hoá không qua dạng axit tự do khi tác dụng với anhydrit boric B_2O_3 ở 150°C chuyển phần R' của este thành anken, nếu không có H_β thì tới ete ROR' . Các axit bình thường không có nhóm hoạt hoá decacboxyl hoá bằng cách chuyển tới este của N-hydroxypyridin-2-thion và tác dụng với $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}$.

Các β -xetoeste, axit malonic, α -xyanoeste có thể decacboxyl hoá bằng đun nóng chất ban đầu trong dimetyl sunfoxit có NaCl , Na_2PO_4 hay muối khác. Phản ứng không tạo thành chất trung gian axit tự do và phần ankyl chuyển thành ancol. α -Aminoaxit decacboxyl hoá khi đun nóng với xúc tác 2-xyclohexenon. Một vài hợp chất cơ kim cũng decacboxyl hoá: $\text{RCOOM} \rightarrow \text{RM} + \text{CO}_2$.

23- Phản ứng phân tích các ankoxit

Các ankoxit của ancol bậc ba có thể bị phân tích như là phản ứng nghịch của phản ứng cộng nucleophin và xeton:



Phản ứng không đạt được khi gốc ankyl đơn giản không nhánh, chẳng hạn như triethylcacbinol. Phản ứng tốt với các ankoxit phân nhánh như ankoxit của *diiso*-propyl-neopentylcacbinol, tri-*tert*-butylcacbinol và các allylic, benzylic và aryl cũng phân cắt, chẳng hạn triphenylcacbinol cho benzen và benzophenon.

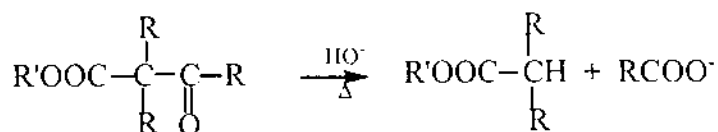
Phản ứng được nghiên cứu trong pha khí là sự phân cắt đơn giản cho cacbanion và xeton trực tiếp một giai đoạn:



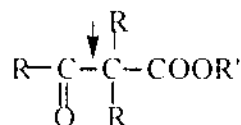
Một số chất phân cắt trong dung dịch có một lượng dime RR nên theo cơ chế gốc cũng như khi phân cắt quang hoá.

24- Phản ứng phân cắt β -xetoeste và β -dixeton

Các β -xetoeste bị phân cắt trong môi trường kiềm:

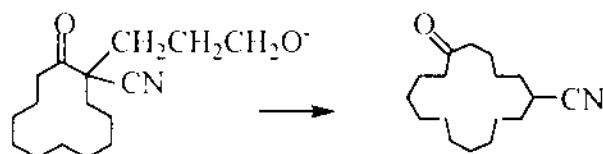


Phản ứng thường trong môi trường kiềm đặc và liên kết bị phân cắt là giữa xeton và CR_2 :



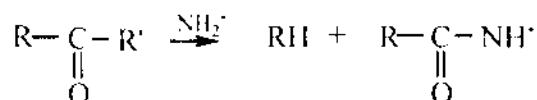
và sản phẩm là một este và muối của axit. Phản ứng thường bị hạn chế bởi phản ứng phụ decarboxyl hoá trong điều kiện bazơ. Các β -dixeton cũng bị phân cắt tương tự cho xeton và muối của axit. Nếu dùng $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ thay cho HO^- thì thu được etyl este của axit cacboxylic, nhưng cần chú ý trong trường hợp của β -xetoeste có phản ứng ngược của ngưng tụ Claisen.

Các α -xanoxeton vòng cũng bị phân cắt nội phân tử bằng bazơ thường dùng để điều chế các lacton vòng lớn:



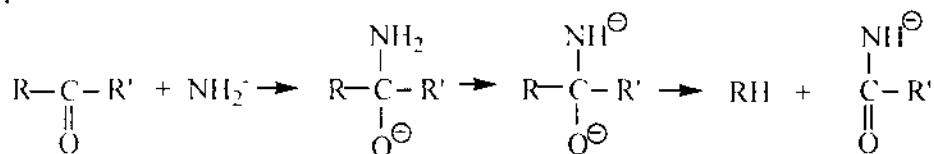
25- Phản ứng Haller-Bauer

Phản ứng phân cắt xeton với amidua natri gọi là phản ứng Haller-Bauer:

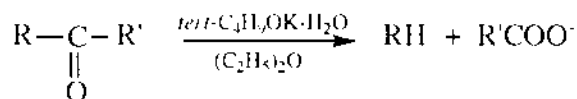


Phản ứng áp dụng cho các xeton không enol hoá được như loại ArCOCR_3 cho sản phẩm R_3CCONH_2 khó điều chế được bằng phương pháp khác.

Trong phản ứng tìm thấy sự bảo toàn cấu hình của R hoạt động quang hoạt. Nhóm NH_2 mất proton trước khi R cắt ra:



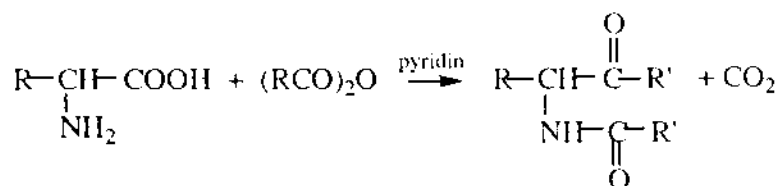
Nói chung, các xeton thường khó phân cắt hơn các trihalogen xeton, β -dixeton vì không tạo được cacbanion bền. Tuy nhiên các xeton không enol hoá cũng có khả năng phân cắt khi tác dụng với hỗn hợp *tert*-butoxit- H_2O với tỷ lệ 10 : 3 trong dung môi aprotôn như ete, dimetylsunfoxit, 1,2-dimetoxyetan... hay với *tert*-butoxit kali rắn không có dung môi:



Trong trường hợp này, các diaryl xeton không thể ưu tiên phân cắt để thành cacbanion bền hơn, trừ nhóm aryl thế ở vị trí *ortho*, dễ phân cắt hơn vì hiệu ứng lập thể. Một số xeton vòng không enol hoá cũng bị phân cắt bằng bazơ.

26- Phản ứng Dakin West

Aminoaxit tác dụng với anhydrit trong pyridin:

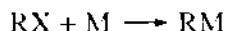


Trong phản ứng, nhóm cacboxyl bị thay thế bằng nhóm axyl và nhóm NH_2 bị axyl hoá.

Các aminoaxit N-thế $\text{RCH}(\text{NHR}')\text{COOH}$ cho sản phẩm tương ứng N-ankyl hoá. Cơ chế có sự hình thành oxazolin.

27- Phản ứng tạo thành hợp chất cơ kim

Ankyl halogenua tác dụng trực tiếp với vài kim loại cho hợp chất cơ kim:

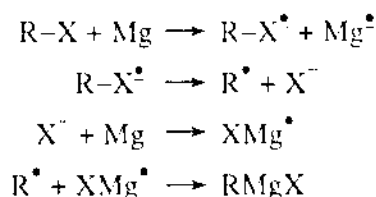


Kim loại thường dùng nhất là Mg và hoạt tính của halogenua $\text{I} > \text{Br}$. Phản ứng áp dụng cho ankyl halogenua bậc nhất, hai và ba cũng như aryl halogenua. Allyl Grignard cũng tổng hợp như trên trong THF trừ khi có dư halogenua cho phản ứng Wurtz. Vinyl hay aryl halogenua tác dụng với Mg trong dung môi có điểm sôi cao, allyl halogenua phản ứng không cần chất hoạt hoá. Đihalogenua phản ứng với Mg khi có hai halogen khác nhau hay ít nhất ở cách xa nhau ba cacbon, nếu giống nhau cho hợp chất dimagie, còn 1,2-dihalogen cho phản ứng tách. Ankylflorua magie điều chế khi đun hồi lưu ankyl florua với Mg khi có xúc tác thích hợp như I_2 hay $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ trong THF trong vài ngày.

Dẫn xuất halogenua có nhóm chức như OH, COOH, NH_2 cần phải chuyển thành muối (như O^- , COO^- , NH^+), còn nhóm chức C=O , $\text{C}\equiv\text{N}$, COOR có phản ứng với tác nhân Grignard không cho phản ứng hình thành tác nhân Grignard.

Cơ chế hình thành tác nhân Grignard có thể là cơ chế gốc theo phương pháp nghiên cứu CIDNP hay hoá học lập thể nghiên cứu tốc độ và sản phẩm. Phương pháp khác là nghiên cứu hoạt tính của CH_3Br trên bề mặt tinh thể Mg cho thấy không có cơ chế cộng mạch một giai đoạn.

Cơ chế SET hình thành như sau:



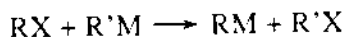
Trong cơ chế này, hình thành tiểu phân ion gốc nằm trên bề mặt Mg, song cũng có đề nghị rằng gốc $\text{R}^\bullet$ khuếch tán vào dung dịch rồi quay trở về tương tác với $\text{XMg}^\bullet$ trên bề mặt Mg, và cũng có đề nghị rằng ở giai đoạn thứ tư, $\text{R}^\bullet$ bị khử bởi Mg^+ cho cacbanion R^- rồi tổ

hợp với XMg^+ cho RMgX ...

Tác nhân Grignard có phản ứng mạnh với nước và oxy nên cần thực hiện trong môi trường nitơ khan, không tách ra mà dùng ngay dung dịch cho các phản ứng tiếp theo. Thường dùng dung môi ete nhưng cũng có thể dùng benzen và toluen, nhưng nếu có amin bậc ba thì tạo phức với cơ kim. Dẫn xuất ankyl và aryl halogenua thường dùng tổng hợp cơ liti nhưng cũng dùng các kim loại khác như Na, Be, Zn, Hg, As, Sb và Sn. Có thể tạo được tác nhân Grignard dạng bột nếu dùng tác nhân tạo chelat như tris-(3,6-dioxaheptyl)amin $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3$. Một số kim loại phản ứng chậm với halogenua thì dùng hỗn hợp kim loại với natri hay kali, như tổng hợp tetraetyl chì bằng hỗn hợp Pb-Na.

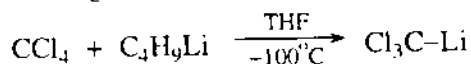
28- Phản ứng của RX với hợp chất cơ kim

Nếu cho RX tác dụng với $\text{R}'\text{M}$ có phản ứng trao đổi:

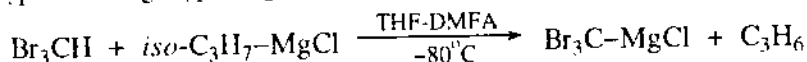


Nhưng thường giới hạn khi M là liti và RX là bromua hay iodua. R' thường là ankyl như butyl, R là thơm. Ankyl halogenua nói chung không đủ hoạt động, allyl và benzyl thường cho phản ứng Wurtz, vinyl halogenua cho phản ứng bảo toàn cấu hình.

Phản ứng dùng tổng hợp α -halogen cơ liti và α -halogen cơ magie:

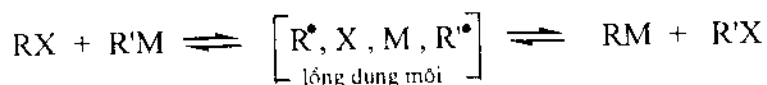


Một vài hợp chất tổng hợp bằng trao đổi hydro-kim loại:



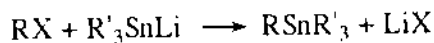
Các α -halogen cơ kim bền chỉ ở nhiệt độ thấp (-100°C) và chỉ tồn tại trong THF hay hỗn hợp THF với dung môi khác như HMPA, ở nhiệt độ thường mất MX (tách α) cho cacben hay cacbenoit, chỉ có α -halogen- α -magie sunfon $\text{ArSO}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{MgBr}$ bền ở nhiệt độ phòng.

Khi nghiên cứu phản ứng của ankyl liti với ankyl và aryl iodua đã đưa ra cơ chế gốc sau:



Bằng CIDNP đã quan sát được sản phẩm ghép và chuyển không cân đối của R' và $\text{R}^\bullet$. Cũng tìm thấy phức at $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{I}^-\text{Li}^+$ như là chất trung gian của $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$ và cũng có chứng minh khác là các gốc không phải có trong mọi lúc của phản ứng.

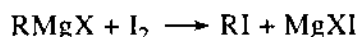
Có quá trình hoàn toàn khác là ankyl halogenua có thể chuyển thành hợp chất cơ kim khi tác dụng với ion cơ kim như:



Ngoài ra, cùng với cơ chế này còn có cơ chế chuyển electron và cơ chế $\text{S}_{\text{N}}2$ cạnh tranh ở cùng điều kiện.

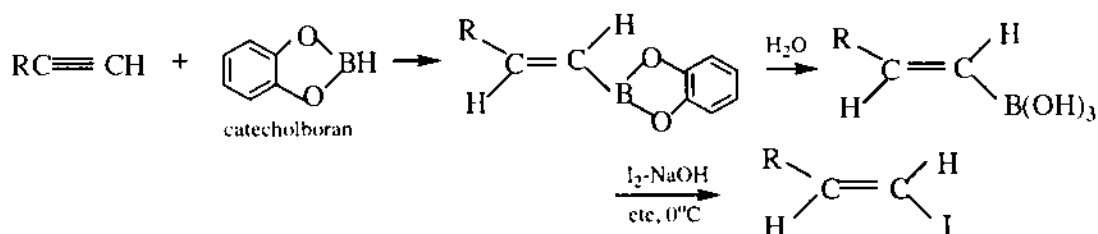
29- Phản ứng của halogen với cơ kim

Các halogen phản ứng với hợp chất cơ kim cho ankyhalogenua:



Phản ứng dùng điều chế dẫn xuất iot từ dẫn xuất clo hay brom, không dùng điều chế RCl vì RMgBr và RMgI tác dụng với Cl₂ cho sản phẩm chính là RBr và RI. Ankyl, aryl và vinyl Grignard tác dụng với FClO₃ cho dẫn xuất flo.

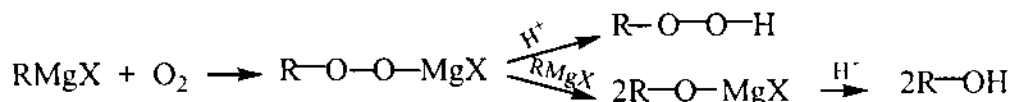
Phản ứng dùng điều chế dẫn xuất vinyl halogenua đặc thù lập thể như gián tiếp thực hiện phản ứng cộng trái Markovnikov của HI vào nối ba cuối mạch như theo phản ứng sau:



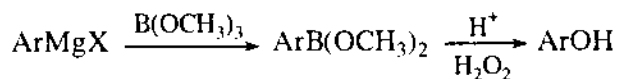
Về cơ chế, phản ứng chuyển hóa hợp chất cơ kim thành ankyhalogenua nếu cho sản phẩm nghịch đảo cấu hình thì theo cơ chế S_E2 (sau), nếu bảo toàn cấu hình là cơ chế S_E2 (điện) hay S_Ei, còn những trường hợp khác mất đi cấu hình là cơ chế gốc tự do.

30- Phản ứng của hợp chất cơ kim với oxy, lưu huỳnh

Oxy tác dụng với tác nhân Grignard tạo thành hydroperoxit hay ancol:



Phản ứng dùng để chuyển hóa ankyhalogenua thành ancol không có phản ứng phụ. Aryl Grignard cho phản ứng chậm hơn và chỉ cho phenol không có hydroperoxit. Phương pháp tốt nhất để chuyển hóa aryl Grignard thành phenol khi dùng trimethylborat và oxy hóa tiếp bằng H₂O₂:



Nhiều hợp chất cơ kim khác cũng phản ứng với oxy như arylliti cho phenol với oxy.

Cũng có công bố cho phản ứng trên là thuộc cơ chế gốc tự do.

Thiol và sunfua cũng tạo thành khi tác nhân Grignard tác dụng với lưu huỳnh:



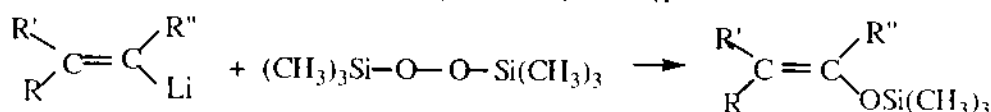
31- Phản ứng của Grignard với peroxit

Phương pháp thích hợp để tổng hợp ete *tert*-butyl là tác dụng Grignard với *tert*-butyl axyl peroxit:

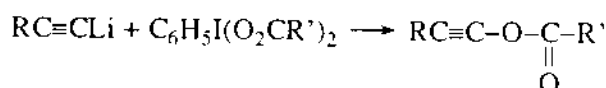


Có thể dùng R là ankyl hay aryl. Phản ứng quan trọng trong tổng hợp xyclopropanol mà không tiến hành được theo S_N bằng cách từ xyclopropyl clorua chuyển thành ete *tert*-butyl của xyclopropanol rồi thủy phân cho xyclopropanol.

Tác nhân vinyl lithi tác dụng với silyl peroxit cho silyl ete hiệu suất cao mà bảo toàn cấu hình, nói chung là phương pháp để chuyển hoá đặc thù lập thể:

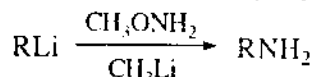


Ankynyl este tổng hợp từ ankylua lithi với phenyliodin (III) dicacboxylat:



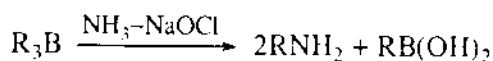
32- Phản ứng chuyển hoá hợp chất cơ kim thành amin

Đây là phương pháp chung chuyển hoá ankyl hay aryl lithi thành amin bậc nhất:



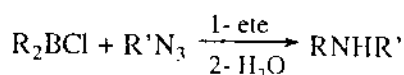
Phản ứng của RLi với metoxyamin và CH_3Li trong ete ở -78°C . Tác nhân Grignard cho hiệu suất thấp. Phản ứng xảy ra bằng sự thế trực tiếp OCH_3 bằng R qua chất trung gian $\text{CH}_3\text{ON}^-\text{R}$ ($\text{CH}_3\text{ON}^-\text{R Li}^+ + \text{RLi} \rightarrow \text{CH}_3\text{OLi} + \text{RN}^-\text{R}'\text{Li}^+$). Nếu dùng metoxyamin N- thế cho amin bậc hai. Có phương pháp khác là dùng azit, thường dùng tosyl azit cho sản phẩm ban đầu là RN_3 rồi khử cho amin.

Hợp chất cơ boran tác dụng với NH_3 và NaOCl cho amin bậc nhất với tác nhân thực là NH_2Cl :

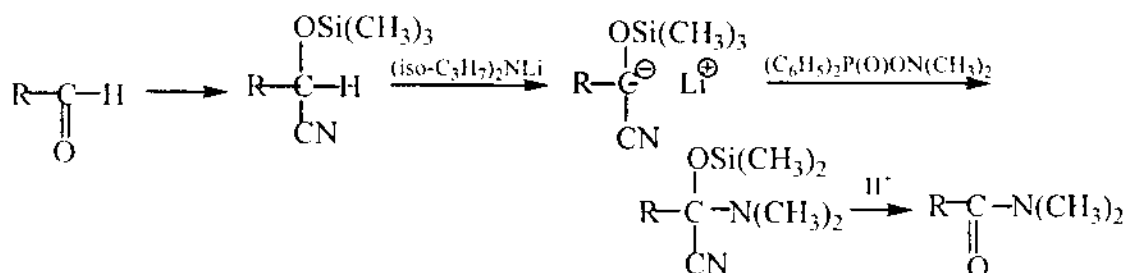


Có thể dùng cloramin, hydroxylamin-O-sunfonic axit trong diglym và trimetylsilyl azit.

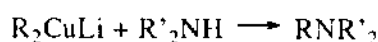
Amin bậc hai điều chế bằng tác dụng ankyl hay aryldicloborat hay diankylcloborat với azit ankyl hay aryl:



Nếu dùng RBCl_2 quang hoạt sẽ cho amin bậc hai tinh khiết quang hoạt 100%. Tác dụng R_3B với N-cloamin $\text{R}'\text{NHCl}$ cho $\text{RR}'\text{NH}$. Aryl triaxetat chỉ $\text{ArPb}(\text{OCOCH}_3)_3$ với $\text{Ar}'\text{NH}_2$ và $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ cho ArNHAr' . Phương pháp gián tiếp chuyển hoá andehit thành amit N-hai lần thế dựa trên cơ sở chuyển hoá O-(trimetylsilyl) andehit xyanohydrin thành amin:

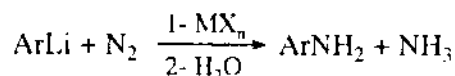


Amin bậc hai chuyển thành amin bậc ba khi tác dụng với dialkyl الليت đồng:



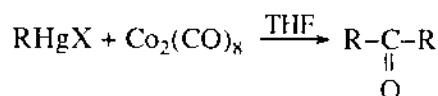
Cũng có thể dùng phản ứng này để chuyển amin bậc nhất thành bậc hai nhưng hiệu suất thấp hơn.

Nitơ phân tử tác dụng với ArLi khi có xúc tác của hợp chất kim loại chuyển tiếp như titan, molipden, vanadi... cho amin thơm bậc nhất:



3.3- Phản ứng chuyển hoá hợp chất cơ kim thành hợp chất cacbonyl

Halogenua cơ thủy ngân phản ứng với dicoban octacacbonyl trong THF hay niken cacbonyl trong DMF tạo thành xeton đối xứng:

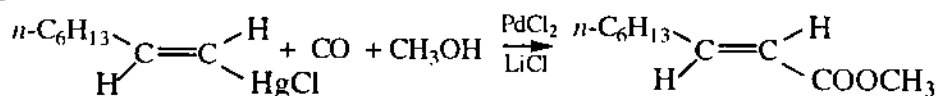


Trong phản ứng này, R có thể là ankyl hay aryl, cacbon cacbonyl đóng vai trò của một tác nhân electrophin, khi R là ankyl thì có chuyển vị khi có $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ còn $\text{Ni}(\text{CO})_4$ thì không.

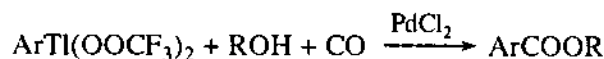
Đivinyl xeton tạo thành từ halogenua vinyl thủy ngân với CO và xúc tác rodi. Diaryl xeton tạo thành khi dùng aryl thủy ngân halogenua với $\text{Ar}'\text{I}$ hay nói chung dùng tetraankyl thiếc với $\text{Ar}'\text{X}$ (R = aryl, vinyl, benzyl) với CO và xúc tác phức Pd. Có thể dùng tác nhân Grignard, ankyl halogenua với $\text{Fe}(\text{CO})_5$, hợp chất cơ nhôm với aryl halogenua với CO và Pd. Aryltrimetylsilan với aryl halogenua khi có AlCl_3 đều cho xeton tương ứng.

Andehit cũng dùng phương pháp này từ tác nhân Grignard với axit fomic, trong đó một mol đầu chuyển HCOOH thành HCOO^- và mol thứ hai cho RCHO hoặc dùng arylliti và tác nhân Grignard với $\text{Fe}(\text{CO})_5$ cho ArCHO , còn ankyl الليت với CO cho xeton đối xứng.

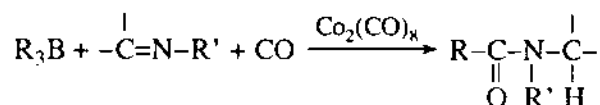
Các este α , β - không no tổng hợp từ clorua vinyl thuỷ ngân với CO và xúc tác Pd trong dung môi etanol:



Còn muốn tổng hợp este no thì dùng aryltali bis(trifloaxetat) với CO trong ancol và PdCl_2 :



Amit tổng hợp từ triankyl hay triarylboran với CO và imin với một lượng nhỏ cacbonyl coban:



34- Phản ứng trao đổi kim loại

Nhiều hợp chất cơ kim được tổng hợp bằng cách thay thế kim loại trong hợp chất cơ kim bằng tác dụng với một kim loại khác:



Phản ứng đạt được khi M' trong dãy điện động cao hơn M. Thường dùng RM không hoạt động còn M' hoạt động hơn M. RM thường dùng R_2Hg vì Hg nằm ở cuối dãy điện động để tổng hợp các ankyl của Li, Na, K, Be, Mg, Al, Ga, Zn, Te, Sn...

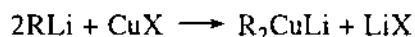
Nhiều hợp chất cơ kim tổng hợp bằng trao đổi kim loại của hợp chất cơ kim với muối của kim loại khác:



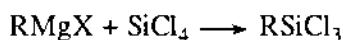
Phản ứng này, ngược với phản ứng trên, M' nằm thấp hơn M trong dãy điện động. Thường dùng hợp chất cơ kim là cơ liti và tác nhân Grignard để tổng hợp các ankyl của Be, Zn, Cd, Hg, Al, Pb, Co, Pt, Au với halogenua tương ứng. Phản ứng cũng dùng tổng hợp các ankyl của kim loại không chuyển tiếp và một vài kim loại chuyển tiếp. Các ankyl kim loại kiềm thổ và phi kim như Si, B, Ge, P, As, Sb, Bi cũng dùng phương pháp này.

Ngoại trừ ankyl kim loại kiềm và Grignard, phản ứng giữa RM và $\text{M}'\text{X}$ là phương pháp chung để tổng hợp các hợp chất cơ kim.

Liti ankyl đồng tổng hợp từ hai mol RLi với một mol halogenua đồng ở nhiệt độ thấp hay hoà tan ankyl đồng trong dung dịch ankyl liti:

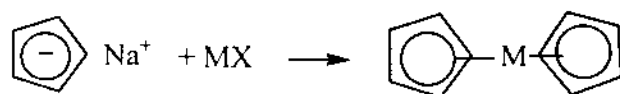


Đối với các kim loại có hoá trị lớn hơn một, cần phải ngưng phản ứng trước khi các halogen bị thế:



nhưng có nhiều trường hợp không có thể như: $\text{RMgX} + \text{BF}_3$ chỉ cho BR_3 .

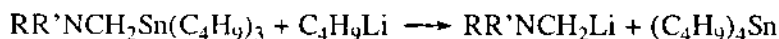
Các metalloxen cũng tổng hợp bằng phương pháp này như metalloxen của Sc, Ti, V, Cr, Fe, Co, Ni:



Phản ứng trao đổi kim loại cũng xảy ra giữa hai hợp chất cơ kim:



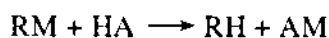
Phương pháp này ít dùng hơn hai phương pháp trên vì phản ứng là cân bằng và chỉ dùng khi cân bằng được xác định theo hướng định trước. Thường dùng tổng hợp allyl liti hay vinyl liti từ cơ thiếc, chẳng hạn vinyl liti từ phenyl liti và tetravinyl thiếc hay tổng hợp α -điankylamin cơ liti từ cơ thiếc ở 0°C :



Các 1,3-dilitixyclopropan và 1,1-dilitimetylenxyclohexan tổng hợp được từ cơ thủy ngân. Nói chung, cân bằng theo hướng là các kim loại dương điện hơn liên kết với ankyl hay aryl có khả năng tạo được cacbanion bền hơn. Phản ứng được bảo toàn cấu hình và cơ chế giống S_E .

35- Phản ứng thế kim loại bằng hydro

Hợp chất cơ kim phản ứng với axit là thế kim loại bằng hydro:

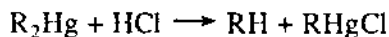


Phản ứng thường dùng cho dẫn xuất aryl, để đưa deuteri hay triti thay cho kim loại.

Thường dùng hợp chất Grignard với axit đủ mạnh và trong quá trình chuyển $\text{RX} \rightarrow \text{RMgX} \rightarrow \text{RH}$.

Các hợp chất cơ natri, kali, liti... có thế điện động cao dễ thủy phân bằng nước, các hợp chất kém hoạt động hơn dùng axit mạnh hơn. Hợp chất R_2Zn nổ khi tác dụng với nước, R_2Cd chậm, còn R_2Hg thì không, chỉ phân cắt khi có HCl. Hợp chất BR_3 trơ với nước nhưng có thể chuyển thành RH khi tác dụng với axit cacboxylic. GaR_3 phân cắt một nhóm R ở nhiệt độ phòng, nhưng AlR_3 phản ứng mạnh với nước.

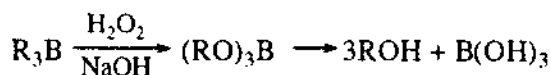
Các hợp chất của kim loại kém hoạt động đa hoá trị thường có thể phân cắt một nhóm R:



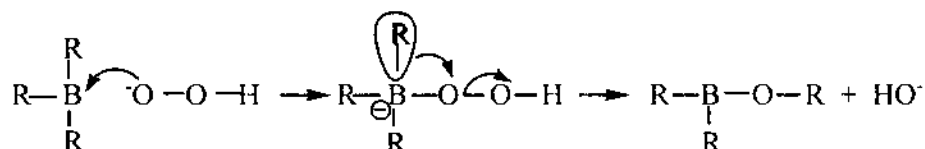
Các hợp chất cơ kim kém hoạt động hay á kim, như silicon, antimon, bitmut trơ với nước. Hợp chất cơ thủy ngân chuyển thành RH bằng tác nhân khử như H_2 , NaBH_4 , trong đó khử bằng NaBH_4 theo cơ chế gốc tự do.

36- Phản ứng oxy hoá triankyl boran thành borat

Triankylboran tác dụng với H_2O_2 trong kiềm tạo thành este của axit boric:



Phản ứng này không ảnh hưởng tới nối đôi hay ba, tới andehit, xeton, halogenua hay nitrin. Cơ chế của phản ứng như sau:



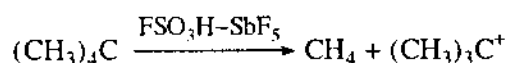
Nhóm R chuyển vị cùng với cặp electron liên kết tới oxy và bảo toàn cấu hình của gốc R. Hai nhóm R có thể chuyển vị tiếp tới oxy tương tự.

Boran có thể oxy hoá bằng oxy, NaBO_3 , percacbonat natri $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}_2$ trimetyl-oxit, anhydrit...

Phản ứng trên thường dùng để chuyển hoá olefin thành ancol.

37- Phản ứng phân cắt ankan

Liên kết C-C bị phân cắt khi có axit supeaxit như neopentan phân cắt cho metan và cation *tert*-butyl sau:

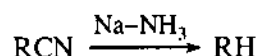


Phản ứng luôn có phản ứng phân cắt hydro cạnh tranh như neopentan trên có thể cho H_2 và cation *tert*-pentyl (chuyển vị từ cation neopentyl). Nói chung, hoạt tính theo thứ tự: C-H bậc ba > C-C > C-H bậc hai > C-H bậc nhất. Sự phân cắt lập thể thuận lợi khi có khó khăn lập thể như loại hợp chất tri-*tert*-butylmetan. Nói chung cơ chế của phản ứng này là do sự tấn công của electrophin H^+ vào liên kết C-C cho cation năm hoá trị (xem phản ứng 1).

Sự phân cắt liên kết C-C có thể bằng phương pháp khử: $\text{R}-\text{R}' + \text{H}_2 \rightarrow \text{RH} + \text{R}'\text{H}$ và một vài liên kết C-C bị phân cắt bằng kim loại kiềm.

38- Phản ứng loại nhóm xyan (dexyan hoá)

Nhóm xyan trong các ankylnitrit bị thế bằng hydro khi tác dụng với kim loại kiềm trong amoniac lỏng:



Có thể dùng tris-(axetylaxetonat) Fe (III) ($\text{Fe}(\text{acac})_3$) hay titanoxen nhưng hiệu suất thấp.

Phản ứng dùng $\text{Na}-\text{NH}_3$ cho hiệu suất cao khi R là trityl, benzyl, phenyl, ankyl bậc ba nhưng R bậc hai hay bậc một cho hiệu suất thấp, còn với $\text{Na}-\text{Fe}(\text{acac})_3$ cho hiệu suất cao.

Natri trong amoniac lỏng là nguồn electron solvat đưa phản ứng đi qua cơ chế gốc tự do $\text{R}^\cdot$ rồi khử thành cacbanion R^- kết hợp với proton cho RH.

Phương pháp khác nhạy với nitrin với R bậc một và hai là dùng kali kim loại với ete crown đixyclohexano-18-crown-6 trong toluen. Các α -aminonitrit $\text{RCH}(\text{CN})\text{NR}'_2$ và α -amit nitrit $\text{RCH}(\text{CN})\text{NHCOR}'$ tác dụng với NaBH_4 cho hiệu suất cao.

PHẢN ỨNG THỂ ELECTROPHIN S_E CỦA HỢP CHẤT THƠM

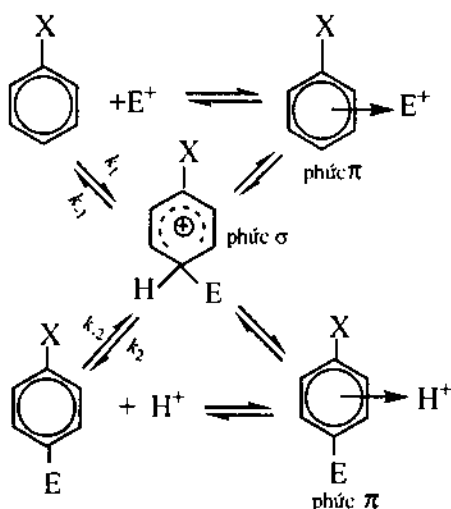
Các vòng thơm có tỷ trọng electron cao nên dễ bị tấn công bởi các tiểu phân mang điện tích dương hay đầu dương của một lưỡng cực. Trong phản ứng này nhóm đi ra là một axit yếu hơn nên thường gặp proton là nhóm đi ra trong phản ứng thế electrophin vào nhân thơm. Trong hệ cacbon aliphatic, phản ứng nucleophin S_N là đặc trưng hơn, trong hệ thơm thì phản ứng thế electrophin S_E lại đặc trưng hơn.

8.1. CƠ CHẾ THỂ S_E

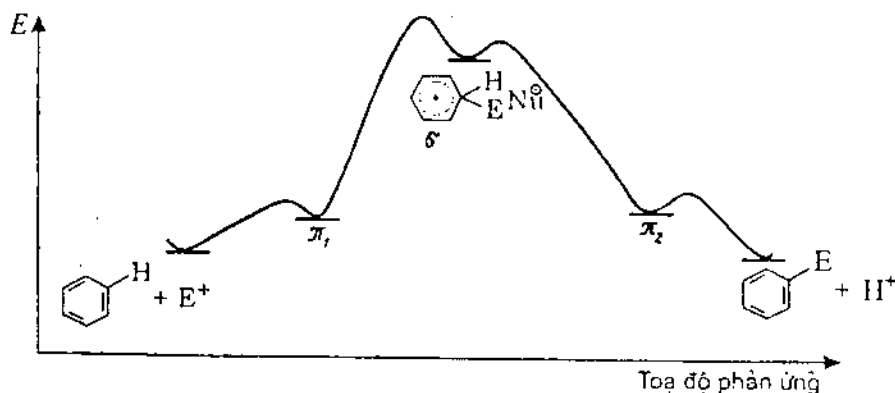
Phản ứng thế electrophin là sự tấn công của electrophin cation hay đầu dương của lưỡng cực vào trung tâm giàu electron của nhân thơm. Quá trình có thể đi qua chất trung gian là ion areni, tương tự như cơ chế tứ điện nhưng mang điện tích dương hay tạo anion hoặc đi qua trạng thái ion gốc.

8.1.1. Cơ chế ion areni hay phức σ

Cơ chế ion areni hay phức σ là cơ chế hai giai đoạn, giai đoạn đầu là tấn công của ion dương hay đầu dương của lưỡng cực vào nhân thơm lục tử để tạo cacbocation giải tỏa cộng hưởng, song có thể đi qua nhiều trạng thái trung gian với sự phụ thuộc năng lượng vào tốc độ phản ứng như sau:



Và được biểu diễn bằng giản đồ năng lượng với phức σ là chất trung gian:



Hình 8.1. Giản đồ năng lượng của S_E thơm

nhưng thường bỏ qua phức π . Đại đa số phản ứng tạo thành phức σ là cation không có hiệu ứng đồng vị và đặc trưng bằng độ nhạy electron của các nhóm thế.

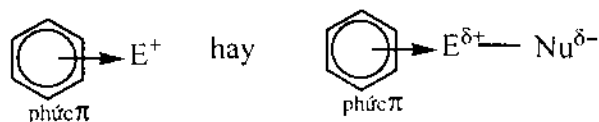
Dùng quy tắc trạng thái dùng tốc độ phản ứng có dạng:

$$v = \frac{k_1 k_2 [\text{ArH}][\text{E}^+][\text{B}^-]}{k_1 + k_2 [\text{B}]}$$

nếu $k_{2[\text{B}]} \gg k_{-1}$, phương trình có dạng $v = k_1 [\text{ArH}][\text{E}^+]$

1- Phức π

Khi tác nhân electrophin tác dụng với nhân benzen trước hết tạo được phức π như là một tiểu phân trung gian không bền. Trong phức π , hệ electron của nhân thơm vẫn bảo toàn, được hình thành giữa một tiểu phân nghèo electron như là tiểu phân nhận electron và một tiểu phân giàu electron như là chất cho electron hoặc do tương tác của orbital trống của tiểu phân electrophin với orbital π của nhân benzen:



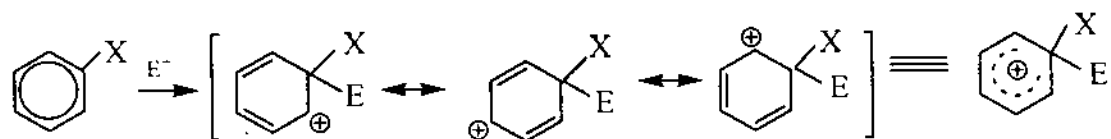
Tốc độ tạo thành và phân huỷ phức π xảy ra rất nhanh, ảnh hưởng của hiệu ứng electron của nhóm thế đến phức π không lớn vì sự chuyển dịch điện tích trong phức π rất nhỏ. Sự tạo thành phức π thực tế không ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng cũng như bản chất của sản phẩm hình thành. Sự tồn tại của phức π được xác nhận bằng phổ UV hoặc bằng sự tăng tính tan, áp suất hơi, nhiệt độ đông đặc nhưng không làm thay đổi thực tế các phổ cũng như tính dẫn điện. Chẳng hạn phức π tạo thành khi hydrocarbon thơm tác dụng với HCl nhưng khi dùng HCl với axit Lewis thì tạo ion areni. Hai loại dung dịch này có tính chất khác nhau. Dung dịch của ion areni có màu, dẫn điện tốt, còn phức π không màu, không dẫn

điện. Cũng như khi dùng DCl với benzen cho phức π không có trao đổi deuteri (vì không tạo liên kết cộng hoá trị) nhưng với DCl có AlCl_3 cho ion areni có trao đổi deuteri.

2- Phức σ

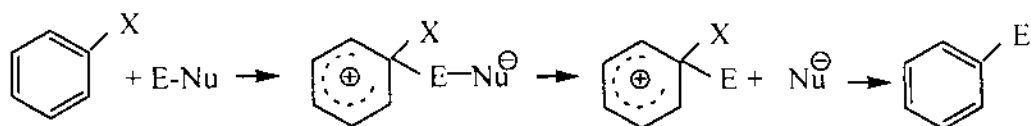
Phức σ hay ion areni hay còn gọi là chất trung gian Wheland, là hợp chất trung gian mang điện tích dương tập trung trong nhân thơm và giải toả giữa vài nguyên tử.

Phức σ có một số cấu trúc cộng hưởng gần giống loại supeallyl có điện tích dương phân bố trên ba của năm obitan p :



Hệ này trở thành không thơm, có hai vị trí *ortho* và một vị trí *para* mang điện tích dương, còn hai vị trí *meta* tương đương nhau mang điện tích dương về hình thức, song có bản chất dương do hai vị trí bên cạnh mang điện tích dương.

Nếu trong trường hợp tác nhân tấn công không phải ion mà là một lưỡng cực, sản phẩm có điện tích âm ở về phần lưỡng cực bằng cặp electron của mình và tự phân cắt ra trong quá trình:



Phản ứng thế S_E vào hợp chất thơm đi qua phức π rồi phức σ có tính ổn định tương đối khác nhau. Để so sánh tính ổn định của hai phức này và phức nào gần với cấu trúc trạng thái chuyển, người ta so sánh hằng số cân bằng tương đối hình thành phức khi brom hoá hợp chất thơm.

	K_{1d}	K_{1d}^π	K_{1d}^σ
Benzen	1,0	1,0	1,0
Toluen	605	1,5	790
1,2-Dimetylbenzen	5300	1,8	7900
1,3-Dimetylbenzen	$5,5 \cdot 10^5$	2,0	$1,0 \cdot 10^6$
1,4-Dimetylbenzen	2500	1,6	2300
1,3,5-Trimetylbenzen	$1,9 \cdot 10^8$	2,6	$6,3 \cdot 10^8$
1,2,4-Trimetylbenzen	$1,5 \cdot 10^6$	2,2	$2,0 \cdot 10^6$
1,2,3-Trimetylbenzen	$1,7 \cdot 10^6$	2,4	$2,0 \cdot 10^6$

Kết quả trên cho thấy, tính ổn định của các phức π thay đổi rất nhỏ khi đưa các nhóm thế vào nhân benzen và tính ổn định của dẫn xuất di- và tri-metyl gần như nhau, còn phức σ càng được ổn định khi có nhiều nhóm thế mà ngay cả ở vị trí *meta* của phức σ cũng được ổn định bằng siêu liên hợp.

Sự hình thành phức σ có sự thay đổi trạng thái lai hoá từ C_{sp^3} sang C_{sp^2} nên đã phá huỷ tính thơm của nhân benzen, do đó giai đoạn này thu nhiệt nên theo tiên đề Hammond, trạng thái chuyển cần phải chuyển về phía phức σ , nghĩa là cấu trúc trạng thái chuyển gần giống với cấu trúc phức σ , nếu xác định được cấu trúc phức σ có thể suy ra cấu trúc trạng thái chuyển.

Như vậy, quá trình xảy ra qua phức π và σ thì có thể giai đoạn nào là nhanh và giai đoạn nào chậm quyết định tốc độ, nếu sự hình thành phức π nhanh thì giai đoạn chuyển phức π thành σ là quyết định tốc độ, hoặc hình thành phức π quyết định tốc độ thì chuyển từ phức π tới σ là nhanh.

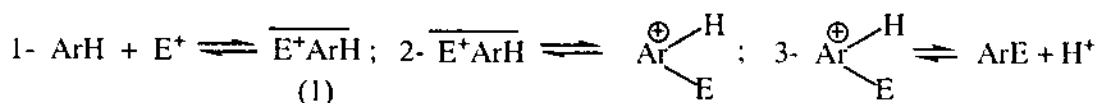
Để xác định điều này, người ta so sánh tính bền của phức với tốc độ tương đối của phản ứng, chẳng hạn xác định tính bền của ion areni bằng tính bazơ tương đối của chất ban đầu, tính ổn định của phức π bằng hằng số cân bằng giữa chất thơm và HCl và xác định tốc độ phản ứng như bảng 8.1.

Bảng 8.1. Tính ổn định tương đối của phức π , phức σ và tốc độ clo hoá, nitro hoá

Nhóm thế	Tính ổn định của phức σ	Tính ổn định của phức π	Tốc độ clo hoá	Tốc độ nitro hoá
Không (Benzen)	0,09	0,61	0,0005	0,51
Metyl	0,63	0,92	0,157	0,85
<i>p</i> -(CH ₃) ₂	1,0	1,00	1,00	1,00
<i>o</i> -(CH ₃) ₂	1,1	1,13	12,1	0,89
<i>m</i> -(CH ₃) ₂	26	1,26	200	0,84
1,2,4-(CH ₃) ₃	63	1,36	340	
1,2,3-(CH ₃) ₃	69	1,46	400	
1,2,3,4-(CH ₃) ₄	400	1,63	2000	
1,2,3,5-(CH ₃) ₄	16.000	1,67	240.000	
(CH ₃) ₅	29.000	360.000		

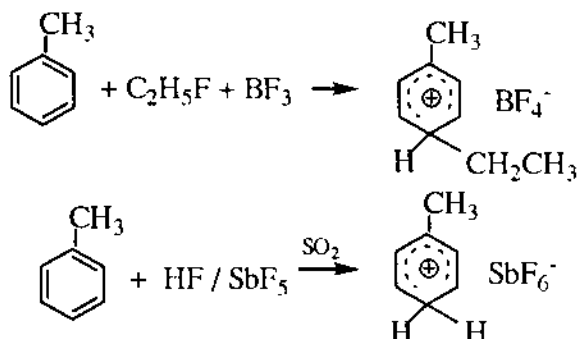
Từ kết quả trên cho thấy, nếu đo được tốc độ tương đối của phản ứng với một electrophin đã cho với dãy hợp chất như trong bảng 8.1, nếu tốc độ tương đối giống tính bền của ion areni thì có thể cho rằng ion areni hình thành ở giai đoạn chậm, nếu giống tính ổn định của phức π thì phức π hình thành ở giai đoạn chậm. Nhiều trường hợp tìm thấy tốc độ tương đối giống với tính ổn định ion areni mà không giống phức π . Như khi brom hoá bằng Br₂ trong axit axetic ở nhiệt độ phòng hay axyl hoá bằng CH₃CO⁺.SbF₆ không hình thành phức π , nếu có hình thành thì không ở giai đoạn quyết định tốc độ, mặt khác, khi nitro hoá bằng tác nhân electrophin mạnh NO₂⁺ (ở dạng NO₂⁺ BF₃⁻), tốc độ tương đối giống với tính ổn định của phức π hơn là tính ổn định của ion areni, cũng như brom hoá bằng Br₂ và FeCl₃ trong nitrometan. Trong các trường hợp này phức π tạo thành ở giai đoạn quyết định tốc độ

phản ứng. Nếu tính đến sự chọn lọc vị trí có thể có nhiều phức tạo thành trước ion areni nên thường gọi là phức tổng quát viết ở dạng (1):

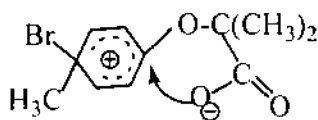


3- Sự tách ion areni

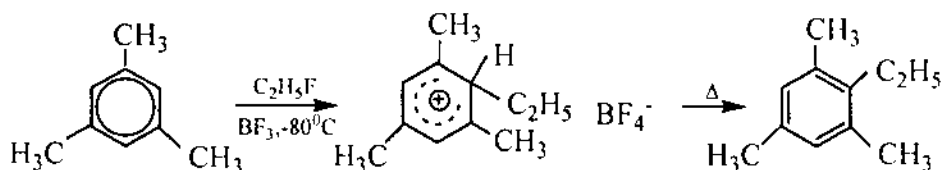
Phức σ tạo thành có thể được tách ra như là hợp chất trung gian trong những trường hợp có bazơ mạnh hay phức phân tích khó khăn như:



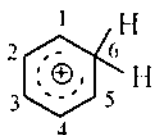
Cũng như trong những trường hợp phức σ đủ bền có thể tách ra thành dạng tinh thể như:



hoặc mesitylen tác dụng với etyl florua xúc tác BF_3 ở -80°C cho ion areni tách ra có nhiệt độ nóng chảy -15°C , sau đó đun nóng ion areni cho sản phẩm thế:

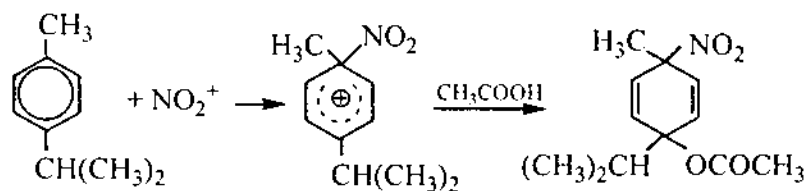


Trường hợp ion đơn giản, ion benzenoni điều chế từ $\text{HF-SbF}_5\text{-ClF-SO}_2\text{F}_3$ ở -134°C :



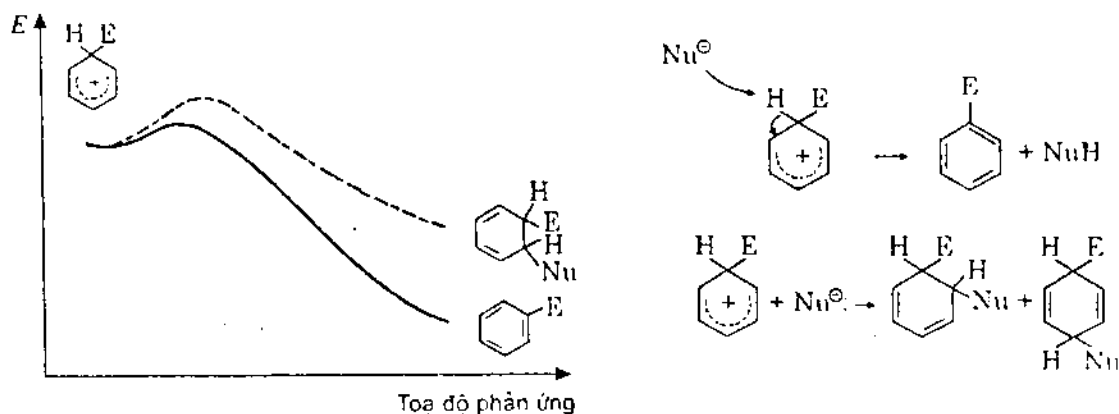
được nghiên cứu bằng phổ ion benzenoni và pentametylbenzenoni, cho thấy cacbon ở vị trí 1,3 và 5 mang điện tích dương khoảng $+1/3$, tìm thấy độ chuyển dịch hoá học lớn trong NMR của cacbon 2 và 4 không chứa điện tích. Phổ $^{13}\text{CNMR}$ cho thấy độ chuyển dịch hoá học của ion benzenoni ở $\text{C}_3 = 178,1$, C_1 và $\text{C}_5 = 186,6$, $\text{C}_4 = 136,9$ và $\text{C}_6 = 52,2$.

Trong một số trường hợp có thể dùng những phản ứng hoá học để nắm bắt lấy phức chẳng hạn:



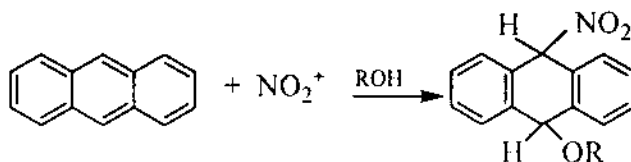
4- Sự chuyển hoá của phức σ

Trong phức σ , electrophin liên kết ở vị trí xác định của nhân benzen, ở đó cacbon có mật độ electron lớn hơn và sự tạo thành phức σ có thể thuận nghịch. Sự chuyển hoá phức σ cũng có thể là thuận nghịch phụ thuộc vào sự dễ dàng tách electrophin hay tách proton. Phức σ cũng có thể cộng hợp với nucleophin để tạo thành sản phẩm cộng dien:



Hình 8.2. Giản đồ năng lượng chuyển hoá phức σ thành sản phẩm

Đa số phản ứng xảy ra quá trình tách proton vì có sự thơm hoá nhân benzen, đòi hỏi năng lượng thấp hơn là cộng nucleophin, song cũng có phản ứng mà sản phẩm hình thành là sản phẩm cộng nucleophin khi tác nhân nucleophin là tác nhân mạnh và hiệu ứng nhiệt của phản ứng tái thơm hoá không lớn. Chẳng hạn nitro hoá antraxen trong ancol:



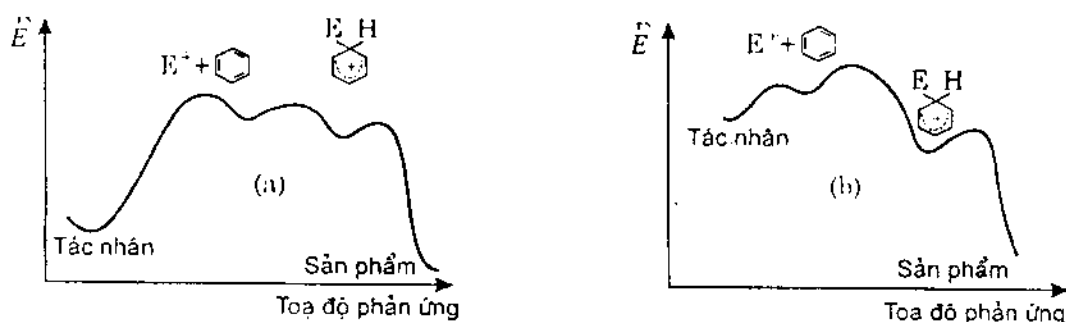
Phản ứng xảy ra sự tạo thành sản phẩm cộng vì khuynh hướng tái tạo hệ thơm antraxen không lớn do nhiệt giải phóng ra nhỏ.

Khi nghiên cứu hầu hết các phản ứng thế electrophin vào nhân thơm, cho thấy có tính tương quan giữa tốc độ thế và tính ổn định của phức σ , hay nói cách khác tính bền của phức σ quyết định tốc độ của phản ứng S_E .

Sự hình thành phức σ phụ thuộc vào bản chất nhóm thế, có thể có bốn trường hợp sau:

1- Trường hợp $k_2[B] \gg k_1, k_{-1}$, phản ứng là bậc hai, cũng có nghĩa là tính chọn lọc của tác nhân thấp, trạng thái chuyển trên đường cong động học hình thành sớm, gần giống với chất ban đầu hơn là phức σ . Điện tích dương trong vòng nhỏ và tương tác với nhóm thế làm ổn định phức σ yếu. Thường giá trị ρ nhỏ và nhân tố tốc độ phản thấp. Đường cong động học như hình ở 8.3a.

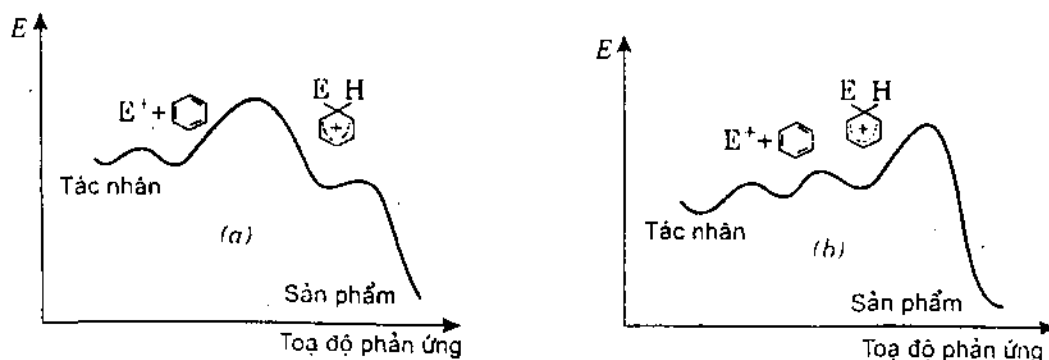
Nhưng nếu tác nhân hoạt động yếu hơn, nghĩa là có tính chọn lọc cao hơn, ảnh hưởng của nhóm thế mạnh hơn, trạng thái chuyển hình thành chậm hơn và gần về phía phức σ hơn, như ở hình 8.3b, thường ở phản ứng có giá trị ρ lớn.



Hình 8.3. Ảnh hưởng của tác nhân đến tốc độ phản ứng

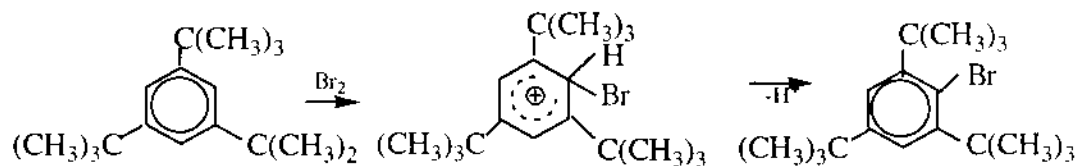
Hai trường hợp trên cũng có bản chất của sự hình thành phức σ quyết định tốc độ phản ứng. Đại đa số phản ứng xảy ra theo cơ chế này.

2- Giai đoạn hình thành tác nhân E^+ là giai đoạn chậm hơn giai đoạn hình thành phức σ thì tốc độ phụ thuộc vào giai đoạn này và không phụ thuộc vào bản chất chất ban đầu. Phản ứng không có hiệu ứng đồng vị. Chẳng hạn trong một vài trường hợp của phản ứng nitro hoá, sự tạo thành ion nitroni là giai đoạn xác định tốc độ phản ứng khi dùng hợp chất thơm có khả năng phân cực cao, giai đoạn tấn công của E^+ xảy ra nhanh hơn là sự tạo thành ion nitroni. Đường cong động học như ở hình 8.4a.



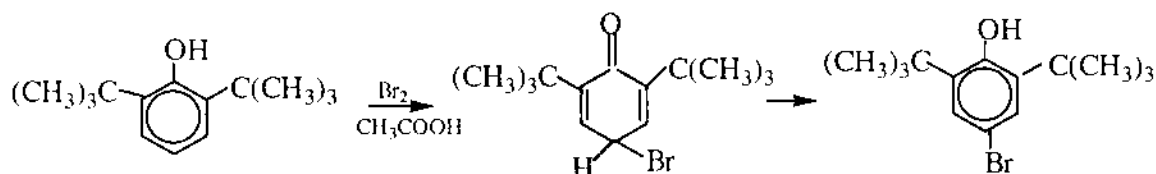
Hình 8.4. Ảnh hưởng của tác nhân đến tốc độ phản ứng

3- Giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng là sự phân cắt proton từ phức σ và thơm hoá lại như ở hình 8.4b, nghĩa là giai đoạn tách proton là giai đoạn chậm. Phản ứng này có hiệu ứng đồng vị bậc nhất ở ngay vị trí thế. Chẳng hạn phản ứng:



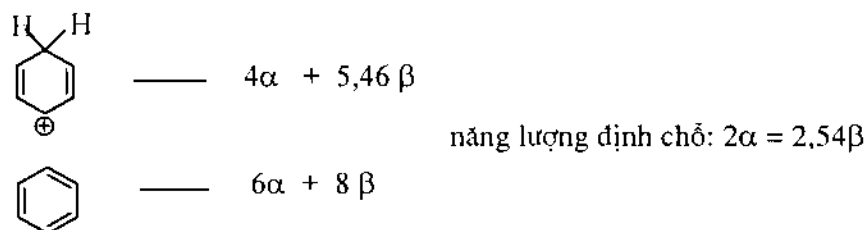
ở đây các nhóm thế làm ổn định phức σ làm chậm giai đoạn tách proton H^+ do khó khăn không gian. Sự tách H^+ ở đây là do C_{sp^3} từ phức σ chuyển thành trạng thái C_{sp^2} , Br không phải phải trở về phía nên giai đoạn này xảy ra chậm. Phản ứng có $k_H / k_D = 3.2$ và phụ thuộc vào nồng độ Br_2 .

Cũng như phản ứng sau có giai đoạn tách proton chậm với $k_H / k_D = 4$:

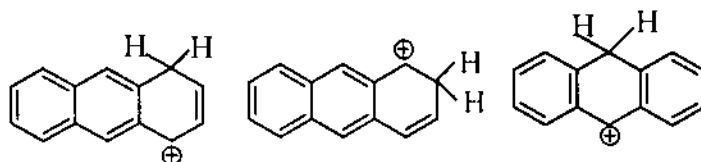


Khi nghiên cứu cơ chế của phản ứng liên quan tới ảnh hưởng của nhóm thế và cấu trúc chất ban đầu, đã có nhiều tài liệu thực nghiệm, trong đó quan trọng là xác định vị trí của trạng thái chuyển.

Bằng phương pháp MO và HMO, tính năng lượng của hợp chất phản ứng và chất trung gian, thường tính giá trị gọi là năng lượng định chỗ, là sự khác nhau giữa năng lượng trạng thái cơ bản của phân tử thơm và năng lượng phức σ trung gian. Đơn giản là tính sự khác nhau giữa năng lượng tính cho hệ π ban đầu và chất trung gian. Chẳng hạn:



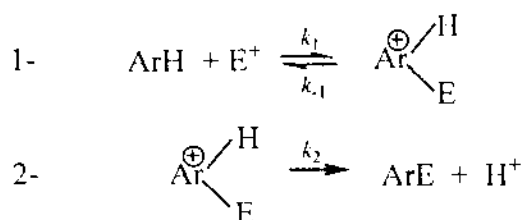
Cũng như tính năng lượng tương đối của các phức σ ở các vị trí khác nhau, so với chất ban đầu. Chẳng hạn như anthracen đã so sánh năng lượng của ba phức σ so với chất ban đầu đã xác nhận bằng thực nghiệm:



5- Hiệu ứng đồng vị

Nếu proton đi ra trước khi electrophin đi vào (cơ chế S_E1) và đi vào và đi ra đồng bộ thì tìm thấy hiệu ứng đồng vị chất ban đầu, nghĩa là chất ban đầu deuteri hoá thế chậm hơn không deuteri hoá vì trong mỗi trường hợp này liên kết C–H bị phân cắt ở giai đoạn quyết định tốc độ. Trong cơ chế ion areni, liên kết C–H không bị phân cắt ở giai đoạn quyết định tốc độ nên không tìm thấy hiệu ứng đồng vị. Nhiều nghiên cứu cho thấy trong nhiều trường hợp, đặc biệt khi nitro hoá không có hiệu ứng đồng vị. Kết quả không phù hợp theo cơ chế S_E1 hay đồng bộ.

Tuy nhiên trong nhiều trường hợp tìm thấy hiệu ứng đồng vị. Nói chung giá trị thường thấp hơn cơ chế S_E1 hay đồng bộ, thường có từ 1 tới 3 thay cho từ 6 tới 7. Trường hợp hydro là nhóm đi ra, cơ chế ion areni tổng quát là:

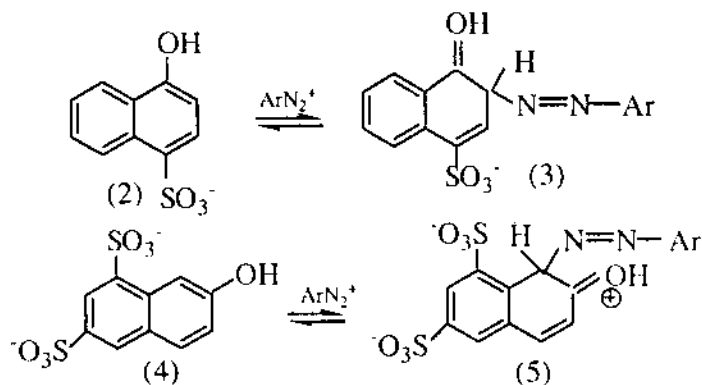


Hiệu ứng đồng vị nhỏ tìm thấy từ tính thuận nghịch của giai đoạn 1 bởi hiệu ứng phân (partitioning effect). Tốc độ mà ArHE^+ chuyển thành ArH thực tế giống như ArDE^+ chuyển thành ArD vì liên kết C–H không bị phân cắt, còn ArHE^+ chuyển tới ArE nhanh hơn ArDE^+ chuyển tới ArE vì liên kết Ar–H bị phân cắt ở giai đoạn này.

Nếu $k_2 \gg k_{-1}$, không có vấn đề gì vì phần lớn chất trung gian chuyển thành sản phẩm, tốc độ chỉ xác định ở giai đoạn chậm ($k_1[\text{ArH}][\text{E}^+]$) và không có hiệu ứng đồng vị.

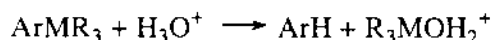
Nếu $k_2 < k_{-1}$ hay $k_2 \approx k_{-1}$, sự chuyển trở lại chất ban đầu là quan trọng. Nếu k_2 ở ArDE^+ nhỏ hơn k_2 ở ArHE^+ còn k_{-1} như nhau thì tỷ lệ của ArDE^+ chuyển trở lại chất ban đầu lớn hơn. Như vậy, k_2/k_{-1} là nhân tố phân (partition factor) ở ArDE^+ nhỏ hơn ở ArHE^+ , do đó phản ứng của ArD chậm hơn ArH và quan sát thấy hiệu ứng đồng vị.

Trong một số tình huống tìm thấy tỷ lệ k_2/k_{-1} là do khó khăn lập thể. Chẳng hạn phản ứng ghép ion diazoni của (2) không cho hiệu ứng đồng vị, còn ghép của (4) cho tỷ lệ k_H/k_D là 6,55:



Vì lý do lập thể, sản phẩm (5) tách proton khó khăn hơn (3) nên k_2 lớn hơn. Vì phản ứng không cần bazơ để tách ArN_2^+ , nhân tố k_2/k_{-1} đủ khác nhau giữa (3) và (5) nên (4) biểu lộ hiệu ứng đồng vị lớn, còn (2) không có bazơ xúc tác cũng ảnh hưởng tới nhân tố phần vì sự tăng nồng độ bazơ làm tăng tốc độ chuyển chất trung gian tới sản phẩm, không ảnh hưởng tới tốc độ chuyển tới chất ban đầu. Trong một vài trường hợp, hiệu ứng đồng vị giảm hay mất đi bởi nồng độ bazơ đủ cao.

Cơ chế ion areni cũng được chứng minh bằng thực nghiệm về hiệu ứng đồng vị của loại phản ứng sau:



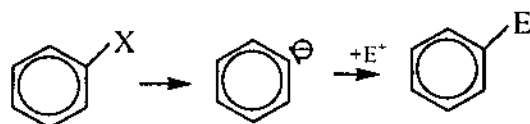
với $\text{M} = \text{Si}, \text{Ge}, \text{Pb}$, và $\text{R} = \text{metyl hay etyl}$. Trong phản ứng này proton là electrophin. Nếu là cơ chế ion areni, nếu dùng D_2O^+ sẽ có hiệu ứng đồng vị vì liên kết $\text{D}-\text{O}$ bị phân cắt ở giai đoạn chậm. Hiệu ứng đồng vị tìm thấy là từ 1,55 đến 3,05 phù hợp với cơ chế ion areni.

Bảng 8.2. Hiệu ứng đồng vị của một số phản ứng

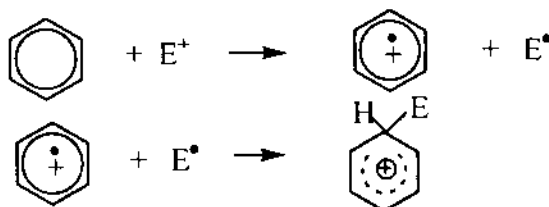
Nitro hoá Benzen ($\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$)	1,2	Halogen hoá Benzen ($\text{OHBr}, \text{HClO}_4$)	1
Toluen ($\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$)	1,2	Anizol (Br_2)	1,05
Axyl hoá Benzen ($\text{CH}_3\text{CO}, \text{SbF}_6, \text{CH}_3\text{NO}_2$)	2,25	Sunfo hoá: Benzen ($\text{ClSO}_3\text{H}, \text{CH}_3\text{NO}_2$)	3,0
Benzen ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}, \text{SbF}_6, \text{CH}_3\text{NO}_2$)	1,58	Nitrobenzen ($\text{H}_2\text{SO}_4, \text{SO}_3^-$)	1,7
Nitroso hoá Benzen ($\text{HNO}_3, \text{DSO}_4$)	8,5		

8.1.2. Cơ chế $\text{S}_{\text{E}}\text{I}$

Cơ chế $\text{S}_{\text{E}}\text{I}$ (thế electrophin đơn phân tử) hiếm hơn, chỉ tìm thấy trong một số trường hợp khi nguyên tử cacbon là nhóm đi ra và khi có bazơ mạnh. Cơ chế cũng có hai giai đoạn với chất trung gian là cacbanion:



Ngoài ra, người ta cho rằng cơ chế S_{E} xảy ra bằng cách chuyển một electron tạo thành ion-gốc và gốc kết hợp với nhau thành phức σ rồi phản ứng tiếp như trên:



8.2. PHẢN ỨNG THỂ S_E CỦA DẪN XUẤT BENZEN

8.2.1. Ảnh hưởng của cấu trúc chất ban đầu đến khả năng phản ứng

Trong trạng thái chuyển hình thành điện tích dương nên các nhóm thế có ảnh hưởng đến khả năng phản ứng của nhân thơm.

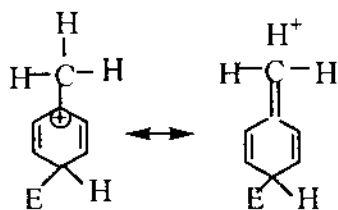
1- Cấu trúc chất ban đầu

Về khả năng phản ứng, mật độ electron nói chung trong nhân benzen càng lớn thì tác nhân của E^+ càng dễ tấn công. Do đó các nhóm thế có hiệu ứng $+I$ và $+C$ làm tăng khả năng phản ứng, các nhóm thế $-I$, $-C$ làm giảm khả năng phản ứng.

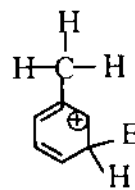
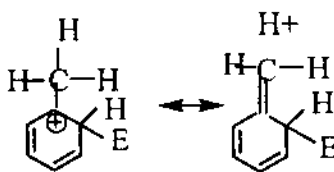
Mặt khác vì phức có điện tích dương nên các nhóm thế làm ổn định phức σ ($+I$, $+C$) làm tăng phản ứng, các nhóm thế làm mất ổn định phức σ thì ngược lại. Các nhóm thế có hiệu ứng $-I$ lớn hơn $+C$ cũng làm giảm khả năng phản ứng (F, Cl, Br...).

Để giải thích hiện tượng này, thường hay dùng quan niệm về cấu trúc cộng hưởng hay liên hợp. Các nhóm thế có thể hoạt hoá hay bị động hoá chọn lọc trong nhân benzen phụ thuộc vào hiệu ứng electron của nhóm thế làm ổn định trạng thái chuyển phức σ .

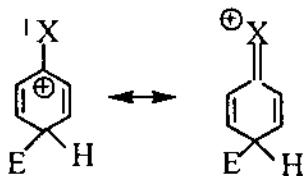
Các nhóm ankyl có hiệu ứng $+I$ làm tăng mật độ electron của nhân, làm ổn định phức σ ở o - và p - bằng hiệu ứng siêu liên hợp. Các nhóm thế chứa cặp electron n hay liên kết π cũng làm ổn định trạng thái chuyển ở o - và p -. Các nhóm thế này xúc tiến phản ứng nhanh hơn benzen và phức σ có năng lượng ổn định hơn phức σ của benzen.



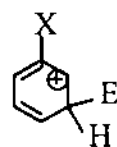
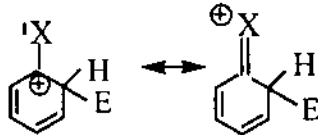
ổn định của nhóm ankyl ở o - và p - bằng liên hợp hay cộng hưởng



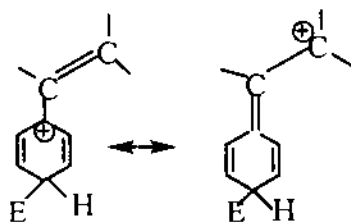
ở m - không có ổn định này



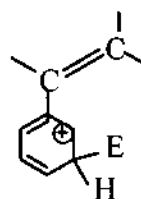
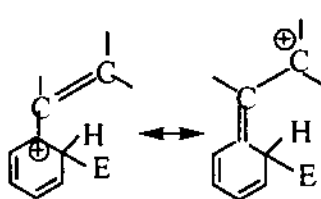
ổn định của nhóm ankyl ở o - và p - bằng cặp electron n



ở m - không có liên hợp này

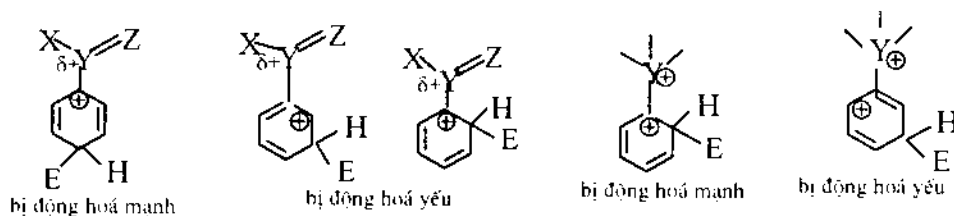


ổn định của nhóm ankyl ở o - và p - bằng liên kết π

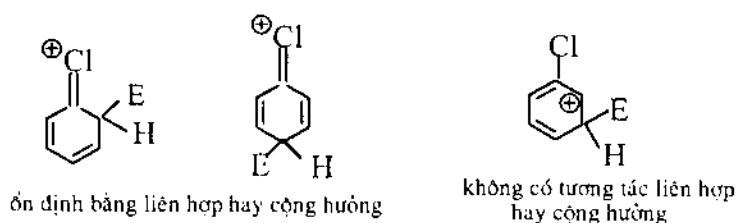


ở m - không có liên hợp này

Các nhóm thế hút electron làm khó khăn cho phản ứng S_E , khó nhất là ở vị trí *o*- và *p*-, thường gặp những nhóm chưa no thiếu electron như $C=O$, $C=N...$ hoặc những nguyên tố âm điện mạnh không có cặp electron n . Những nhóm thế này làm cho phản ứng chậm hơn benzen và phức σ có năng lượng cao hơn phức σ của benzen:



Đối với nhóm thế bị đồng hoá nhân như các halogen làm giảm khả năng phản ứng bằng hiệu ứng $-I$, song khi tạo thành phức σ , các halogen lại xuất hiện hiệu ứng liên hợp của cặp electron n trên orbital $3p$ với orbital $2p$ của carbon nhân thơm:



Tương tác này bù trừ cho hiệu ứng $-I$, nhưng vì hiệu ứng này không hiệu dụng như trường hợp liên hợp của orbital $2p$ nên hiệu ứng $-I$ vẫn quyết định hơn.

Các nhóm thế nút electron như CH_2Cl , $CHCl_2$, $CH_2CCl_3...$ làm giảm khả năng phản ứng bằng $-I$ nhưng có hiệu ứng siêu liên hợp ở phức σ ở vị trí *o*- và *p*-.

Vì trạng thái chuyển có điện tích dương nên có thể cho rằng thông số ρ âm, ở trạng thái chuyển có điện tích định chỗ nhỏ thì giá trị ρ nhỏ, chiều cao năng lượng hoạt hoá nhỏ, phản ứng có tốc độ lớn. Chẳng hạn, phản ứng brom hoá dẫn xuất C_6H_5Z với Z khác nhau:

$Z =$	H	F	Cl	NO_2	OCH_3	$N(CH_3)_2$	CH_2Cl	CH_3	$(CH_3)_3$	$COOCH_3$
$k_{10} =$	1	1,2	0,11	$1,8 \cdot 10^{-6}$	$1,2 \cdot 10^9$	$5,9 \cdot 10^{18}$	0,76	$3,4 \cdot 10^2$	$1,1 \cdot 10^2$	$5,9 \cdot 10^{-4}$

Bảng 8.3. Thông số ρ của một số phản ứng

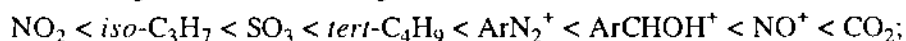
Brom hoá (CH_3COOH)	-1,31	Clo hoá (CH_3NO_2)	-13,0
Clo hoá (CH_3COOH , H_2O)	-8,8	Axetyl hoá (CH_3COCl)	-8,8
Nitro hoá (HNO_3 , H_2SO_4)	-4,4	Ankyl hoá (C_2H_5Br , $GaBr_3$)	-2,4
Clo hoá ($HOCl$, H^+)	-8,1		

2- Hiệu ứng của nhóm đi ra

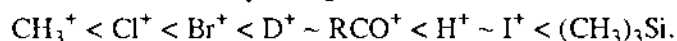
Phần lớn các phản ứng thế electrophin vào nhân thơm được nghiên cứu có nhóm đi ra là H^+ , còn có một số phản ứng có nhóm đi ra khác hydro, đi ra ở dạng cation (có tính electrofuge).

Thứ tự khả năng của nhóm đi ra là:

1- nhóm đi ra không nhờ có tác nhân ngoài:



2- nhóm đi ra nhờ có nucleophin ngoài:



Từ đó có thể tìm thấy khả năng X hay E phân cắt ở ion areni và tìm thấy phản ứng có khả thi hay không.

Tuy nhiên, các nhóm thế electrophin có khả năng có thể tấn công vào vị trí *ipso* ảnh hưởng đến tốc độ. Nhân tố tốc độ phản của electrophin tấn công vào vị trí đã có nhóm thế bởi tác nhân electrophin khác hydro gọi là nhân tố tốc độ phản *ipso* (f^X_i). Nhân tố này đối với nitro hoá *p*-halogen anizol là 0,18; 0,08 và 0,06 cho dẫn xuất *p*-iot, *p*-brom và *p*-clo tương ứng. Điều đó có nghĩa là electrophin tấn công vào vị trí 4 của 4-iotanizol là 0,18 lần nhanh hơn vào vị trí của benzen. Chú ý là có chậm hơn nhiều khi tấn công vào vị trí 4 của bản thân anizol cho nên khi có nhóm iot làm chậm lớn phản ứng thế vào vị trí này, đối với *p*-crezol cũng tìm thấy tấn công *ipso* ở vị trí nhóm metyl 6,8 lần chậm hơn vào vị trí đó của phenol. Cả hai trường hợp này iot và metyl đều làm bị động hoá vị trí *ipso* (xem thêm ở phần sau).

3- Ảnh hưởng của tác nhân electrophin

Trong phản ứng S_E , chất ban đầu đóng vai trò là một bazơ, nghĩa là tính bazơ hay khả năng cho electron của chất ban đầu quan trọng như đã nói trên nhưng tác nhân electrophin E^+ còn quan trọng hơn.

Tác nhân E^+ là axit Lewis, nghĩa là thiếu electron, có ảnh hưởng tới tốc độ phản ứng cũng như tỷ lệ đồng phân.

Nếu tác nhân E^+ là axit yếu, nghĩa là sự thiếu hụt electron ở nguyên tử cacbon càng nhỏ thì sự khác nhau về tốc độ của tác nhân với benzen và dẫn xuất thế càng lớn.

Nếu tác nhân E^+ là axit mạnh, nghĩa là sự thiếu electron định chỗ và mạnh thì sự khác nhau càng nhỏ. Tác nhân này bản thân đã có năng lượng cao cần thiết cho phản ứng không hay ít đòi hỏi sự chuyển electron từ nhóm thế tới trung tâm phản ứng.

Ví dụ clo hoá toluen nhanh gấp 350 lần so với benzen, axetylnitrat nitro hoá chỉ gấp 30 lần, ankyl hoá khi có xúc tác AlCl_3 chỉ 1,9 lần. Cũng như khi dùng Br_2 (axit Lewis yếu) phản ứng với toluen nhanh gấp 600 lần hơn benzen, còn cation Br^+ từ HOBr chỉ gấp 30 lần.

Ảnh hưởng của nhóm thế khi có E^+ mạnh xuất hiện kém mạnh hơn, nghĩa là nhóm thế ảnh hưởng đến tốc độ nhỏ hơn hay nói cách khác, hoạt tính tác nhân càng cao thì bản chất chất ban đầu có giá trị càng nhỏ.

Tác nhân E^+ cũng biểu hiện ở gián đồ năng lượng, tác nhân càng hoạt động thì trạng thái chuyển xuất hiện càng sớm và ở trạng thái chuyển giống với chất ban đầu hơn là phức σ , diện tích dương ở trong vùng nhỏ và tương tác với nhóm thế yếu, tác nhân kém hoạt động hơn thì trạng thái chuyển xuất hiện muộn hơn, liên kết mới với electrophin tạo thành hoàn

toàn hơn và vòng có điện tích dương lớn, tương ứng với ảnh hưởng mạnh của nhóm thế, như vậy, tác nhân có sự chọn lựa chất ban đầu.

Tác nhân E^+ cũng ảnh hưởng tới sản phẩm thế ở các vị trí khác nhau trong phân tử chất ban đầu.

Tác nhân E^+ giàu năng lượng sẽ tạo thành lượng *ortho* và *para* lớn hơn khi có nhóm thế ưu tiên định hướng *meta* và lượng lớn *meta* khi có nhóm thế ưu tiên *ortho-para*.

Tác nhân E^+ nghèo năng lượng hơn thì tỷ lệ sản phẩm phụ thuộc vào bản chất của nhóm thế theo quy tắc chung.

Khi xét ảnh hưởng của nhóm thế có thể đi từ phương trình Hammett:

$$\lg \frac{k}{k_0} = \rho \cdot \sigma$$

Trong phản ứng thế, k_0 được chia cho 6, k thế *meta* được chia cho 2, và khi so sánh chỉ ở một vị trí, k/k_0 là tốc độ phản, chẳng hạn nhóm methyl ở vị trí *para* thì tốc độ phản là $f_p^{CH_3}$.

Nếu thay hằng số Brown σ^+ hay σ^- cho σ trong Hammett đều tương quan cho nhóm thế hút và cho electron. Nhóm có giá trị âm của σ^+ hay σ^- hoạt hoá nhân, nhóm có giá trị dương bị động hoá nhân. Giá trị ρ tương ứng với sự ổn định hay mất ổn định của nhóm thế X và hoạt tính của electrophin. Giá trị ρ thay đổi chỉ với tác nhân electrophin và điều kiện phản ứng. Giá trị ρ âm lớn chứng tỏ electrophin có hoạt tính thấp. Chú ý là phương trình này không áp dụng cho vị trí *ortho*.

Dựa trên phương trình Hammett, Brown đưa ra tính chọn lựa (selectivity relationship) theo nguyên tắc là hoạt tính của một tiểu phân thay đổi ngược với tính chọn lựa.

Khả năng phản ứng ở các vị trí khác nhau này gọi là sự chọn lựa của tác nhân. Có thể hình thành quy tắc: Khả năng phản ứng của tác nhân càng cao, tính chọn lựa của nó càng nhỏ và ngược lại. Chẳng hạn, tỷ lệ tốc độ phản ứng và tỷ lệ sản phẩm như ở bảng 8.5 dựa vào hai chỉ số:

- 1- tính chọn lựa khi tấn công vào toluen so với benzen;
- 2- tính chọn lựa giữa vị trí *meta* và *para*.

Bảng 8.5. Tốc độ tương đối và phân bố sản phẩm thế S_E của toluen và benzen

Phản ứng	Tốc độ tương đối	Phân bố sản phẩm	
	$k_{\text{toluen}}/k_{\text{benzen}}$	% <i>meta</i>	% <i>para</i>
Brom hoá	605	0,3	66,8
Clo hoá	350	0,5	39,7
Nitro hoá	23	2,8	33,9
Thủy ngân hoá	7,9	9,5	60,5
Benzoyl hoá	110	1,5	89,3
Isopropyl hoá	1,8	25,9	46,2

Vị trí *ortho* có ảnh hưởng không gian nên mức độ chọn lựa của tác nhân được đánh giá bằng tỷ lệ thể ở vị trí *para* và *meta*.

Kết quả cho thấy, một electrophin chọn lựa lớn đối với chất này thì cũng chọn lựa lớn với chất khác. Electrophin lớn hơn chất khác có chọn lọc cao hơn, chẳng hạn cation *tert*-butyl bền hơn isopropyl thì chọn lọc cao hơn isopropyl, Br₂ chọn lọc cao hơn Br⁺. Song cũng có trường hợp đi lệch ra mối tương quan này. Tính chọn lựa không những phụ thuộc vào bản chất electrophin mà còn phụ thuộc nhiệt độ, thường tính chọn lựa giảm khi tăng nhiệt độ.

Brown đưa ra nhân tố chọn lựa S_f theo phương trình:

$$S_f = \lg(f_p / f_m) = \lg (2 \cdot \% \text{ para} / \% \text{ meta})$$

Tổ hợp phương trình Hammett-Brown với sự tuyến tính giữa S_f và $\lg f_p$ và giữa S_f và $\lg f_m$ có thể đưa ra phương trình sau:

$$\lg f_p = \frac{\sigma_p^+}{\sigma_p^+ + \sigma_m^+} S_f$$

$$\lg f_m = \frac{\sigma_m^+}{\sigma_p^+ + \sigma_m^+} S_f$$

và S_f có quan hệ với ρ :

$$S_f = \rho (\sigma_p^+ - \sigma_m^+)$$

Căn cứ của phương trình này dựa trên thực nghiệm phản ứng thế của toluen như các giá trị trong bảng 8.6.

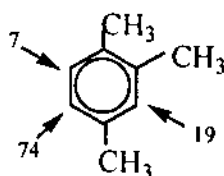
Bảng 8.6. Giá trị f_m , f_p , S_f và ρ trong phản ứng thế toluen

Phản ứng		f_m	f_p	S_f	ρ
$C_6H_5CH_3 + C_2H_5Br$	$\xrightarrow[\text{Benzen, } 25^\circ C]{GaBr_2}$	1,36	6,02	0,587	-2,66
$C_6H_5CH_3 + HNO_3$	$\xrightarrow[45^\circ C]{CH_3COOH \ 90\%}$	2,5	58	1,366	-6,04
$C_6H_5CH_3 + Br_2$	$\xrightarrow[25^\circ C]{CH_3COOH \ 85\%}$	5,5	24,20	2,644	-11,40

Đối với các nhóm thế khác phân cực không nhiều thì giống metyl. Đối với nhóm thế phân cực nhiều cũng đôi khi phù hợp đôi khi không vì electrophin ở trong trạng thái chuyển có sự đòi hỏi khác nhau về electron của electrophin đối với nhóm thế.

Chẳng hạn khi nitro hoá *p*-xylen, 1,2,4-trimetylbenzen và 1,2,3,5-tetrametylbenzen có tốc độ tương đối là 1 : 3,7 : 6,4, trong khi đó tốc độ nitro hoá toluen gấp 295 lần nitro hoá benzen, chứng tỏ khi có thêm nhóm hoạt hoá cũng không tăng mạnh tốc độ do có tương tác nào đó giữa electrophin và chất ban đầu. Khi nitro hoá *p*-xylen và 1,2,4-trimetylbenzen có

tốc độ gần bằng nhau nhưng khác nhau về chọn vị trí như:



Phản ứng ở vị trí 5 gấp 10 lần vị trí 6 tuy cũng một khó khăn lập thể như nhau, điều đó do sự hình thành phức chất ở giai đoạn quyết định tốc độ, song tấn công vị trí không nằm trong giai đoạn xác định tốc độ nên tỷ lệ 5/6 không liên quan tới tốc độ.

Tốc độ phản cho thông báo về khả năng phản ứng và cũng cho biết khả năng chọn lựa của electrophin đối với chất ban đầu khác nhau.

Một vài phản ứng có tính chọn lựa cao đối với chất ban đầu, nghĩa là có sự khác nhau lớn về tốc độ phản ứng phụ thuộc vào nhóm thế. Nói chung, tính chọn lựa thấp đối với chất ban đầu là chứng minh cho khả năng phản ứng cao của electrophin và ngược lại.

Khi tính chọn lựa với chất ban đầu cao, nhân tố tốc độ phản đối với hợp chất thơm thế sẽ khác đơn vị nhiều. Tốc độ phản cũng biểu thị tính chọn lựa vị trí tấn công trong mỗi hợp chất thơm cụ thể. Tính chọn lựa này cũng thay đổi trong những phản ứng khác nhau và cho khả năng đi sâu vào chi tiết của cơ chế.

Nói chung có sự tương quan giữa chọn lựa chất ban đầu và chọn lựa vị trí.

Electrophin có tính chọn lựa cao với chất ban đầu thường cho tỷ lệ sản phẩm *ortho/para* không cao và lượng *meta* nhỏ. Electrophin không chọn lựa, có khả năng phản ứng cao, có khuynh hướng xuất hiện tính chọn lựa thấp với chất ban đầu cũng như chọn lựa vị trí.

Nhân tố chọn lựa không dùng rộng rãi do có khó khăn về thực nghiệm.

Sự tương ứng giữa khả năng phản ứng và tính chọn lựa ở S_E phức tạp hơn. Theo tiên đề Hammond, khi aren và tác nhân có khả năng phản ứng cao, trạng thái chuyển ở gần chất ban đầu hơn, nghĩa là gần phức π hơn phức σ , tính chọn lựa lớn. Hệ càng có khả năng phản ứng cao, trạng thái chuyển phân bố càng sớm trên trục toạ độ, tính chọn lựa càng nhỏ. Song tính chất trên thay đổi khi giai đoạn quyết định là sự tách proton, trạng thái chuyển ở sau phức σ , hệ trở thành chọn lựa hơn với sự tăng khả năng phản ứng của hệ.

Cũng như để giải thích sự thay đổi ρ khi thay đổi cấu trúc tác nhân, ở đây cũng có thể dùng quy tắc BEP và tiên đề Hammond. Chẳng hạn clo hoá bằng Cl^+ , sự phân cắt $\text{Cl}-\text{Cl}$ giảm, phản ứng kém thu nhiệt, theo Hammond, trạng thái chuyển xuất hiện sớm hơn trên trục toạ độ phản ứng.

Cũng như có những trường hợp không có sự tương quan giữa chọn lựa chất ban đầu và chọn lựa vị trí. Chẳng hạn khi nitro hoá toluen bằng $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ trong sunfolen cho 64,4% *ortho*, 2,8% *meta*, 31,5% *para*, nghĩa là có tính chọn lựa cao nhưng k_{10} là 1,67, chọn lựa chất

ban đầu thấp chứng tỏ nhóm CH_3 không xúc tiến vị trí *meta* mà xúc tiến ngược lại. Trường hợp bất thường này cũng có trong một số phản ứng khác. Tính không tương đồng này là tính chọn lựa vị trí và chất ban đầu xảy ra ở các giai đoạn khác nhau.

Từ phản ứng trên cho thấy rằng, khi dùng những tác nhân hoạt động mạnh, giai đoạn quyết định tốc độ là giai đoạn tạo thành phức π , tính chọn lựa ban đầu được xác định bằng tính ổn định của phức π , trong đó nhóm thế ít ảnh hưởng. Phức π chuyển thành phức σ ở giai đoạn nhanh, trong đó có sự chọn lựa vị trí.

Bảng 8.7. Tính chất phản ứng của một số tác nhân electrophin E^+

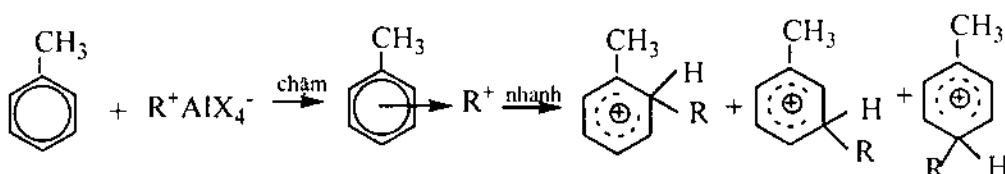
Electrophin	Phản ứng hình thành electrophin
NO_2^+ Br_2 hay $\text{Br}_2\text{-MX}_n$ BrO^+H_2 Cl_2 hay $\text{Cl}_2\text{-MX}_n$ ClO^+H SO_3 RSO_2^+	Electrophin có khả năng thế các nhân thơm hoạt hoá và bị động hoá của nhóm thế $2\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{HNO}_3 \rightleftharpoons \text{NO}_2^+ + 2\text{HSO}_4^- + \text{H}_3\text{O}^+$ $\text{Br}_2 + \text{MX}_n \rightleftharpoons \text{Br}_2\cdots\text{MX}_n$ $\text{BrOH} + \text{H}_3\text{O}^+ \rightleftharpoons \text{BrO}^+\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$ $\text{Cl}_2 + \text{MX}_n \rightleftharpoons \text{Cl}_2\cdots\text{MX}_n$ $\text{ClOH} + \text{H}_3\text{O}^+ \rightleftharpoons \text{ClO}^+\text{H}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O}$ $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{SO}_3$ $\text{RSO}_2\text{Cl} + \text{AlCl}_3 \rightleftharpoons \text{RSO}_2^+ + \text{AlCl}_4^-$
R_3C^+ $\text{RCH}_2\text{X-MX}_n$ RC=O^+ RCOX-MX_n H^+ $\text{R}_2\text{C=O}^+\text{H}$ $\text{R}_2\text{C=O}^+-\text{MX}_n$	Electrophin có khả năng thế nhân thơm hoạt hoá của nhóm thế $\text{R}_3\text{CX} + \text{MX}_n \rightleftharpoons \text{R}_3\text{C}^+ + [(\text{MX}_{n+1})]^-$ $\text{R}_3\text{COH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{R}_3\text{C}^+ + \text{H}_2\text{O}$ $\text{R}_3\text{C=CH}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{R}_3\text{C}^+-\text{CHR}_2$ $\text{RCH}_2\text{X} + \text{MX}_n \rightleftharpoons \text{RCH}_2\text{X}\cdots\text{MX}_n$ $\text{RCOX} + \text{MX}_n \rightleftharpoons \text{RC=O}^+ + [(\text{MX}_{n+1})]^-$ $\text{RCOX} + \text{MX}_n \rightleftharpoons \text{RCOX-MX}_n$ $\text{HX} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{X}^-$ $\text{R}_2\text{C=O} + \text{HX} \rightleftharpoons \text{R}_2\text{C=O}^+\text{H}$ $\text{R}_2\text{C=O} + \text{MX}_n \rightleftharpoons \text{R}_2\text{C=O}^+-\text{MX}_n$
$\text{HC=N}^+\text{H}$ N=O^+ $\text{Ar-N}^+\equiv\text{N}$	Electrophin chỉ thế nhân thơm hoạt hoá mạnh của nhóm thế $\text{HC}\equiv\text{N} + \text{HX} \rightleftharpoons \text{HC=N}^+\text{H} + \text{X}^-$ $\text{HNO}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{N=O}^+ + \text{H}_2\text{O}$ $\text{ArNH}_2 + \text{HNO}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{ArN}^+\equiv\text{N} + \text{H}_2\text{O}$

Tương tự như ankyl hoá benzen và toluen bằng benzylhalogenua, khi thay đổi halogen thì có sự thay đổi về chọn lựa chất ban đầu, còn sự chọn lựa vị trí không đổi:

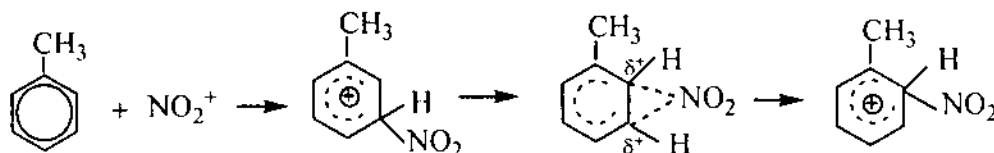
AlX_3	Cl	Cl	Cl	Br	Br
$C_6H_5CH_2X$	F	Cl	Br	Cl	Br
k_{toluen} / k_{benzen}	3,3	5,5	7,6	6,2	8,9
% <i>ortho</i>	41,2	42,2	39,9	41,0	39,4
% <i>meta</i>	5,8	6,2	5,8	6,0	5,3
% <i>para</i>	53,0	52,4	54,3	53,0	55,0

Kết quả trên cho thấy, sự thay đổi halogen ảnh hưởng đến tốc độ vì giai đoạn quyết định tốc độ là sự tạo thành phức π từ cặp $R^+AlX_4^-$ và chất ban đầu, nên tính chọn lựa chất ban đầu thay đổi, còn các đồng phân tạo thành được xác định bằng sự khác nhau về năng lượng của trạng thái chuyển ở giai đoạn nhanh tiếp theo không ảnh hưởng đến tốc độ chung.

Cơ chế của phản ứng trên là:



Ngoài những nguyên nhân trên, những hiện tượng bất thường trong sự chọn lựa chất ban đầu và chọn lựa vị trí khi phản ứng được khống chế trong vùng khuếch tán có giai đoạn quyết định tốc độ là phức σ , trong trường hợp này, thường xảy ra khi có E^+ hoạt động mạnh với phức σ tạo thành ban đầu không có chọn lựa với bất kỳ sự định hướng nào, nhưng sau đó chuyển vị thành phức bền hơn để tách proton tạo thành sản phẩm cuối cùng. Chẳng hạn, khi nitro hoá toluen, quan sát thấy cơ chế sau:



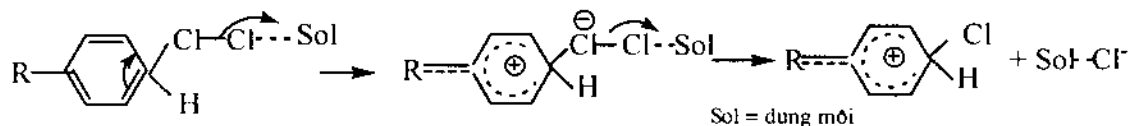
Những trường hợp đi lệch ra mối tương quan cũng là do tạo phức giữa chất ban đầu với electrophin hay có đề nghị rằng, có sự tạo thành cặp ion chặt như là cặp gốc như NO_2^+ . ArH^+ hình thành do sự chuyển electron (SET). Cặp gốc này có tính chọn lựa mà gốc tự do không có. Cặp gốc lại chuyển hoá thành ion areni.

4- Ảnh hưởng của dung môi và xúc tác

Dung môi ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng cũng như hàm lượng đồng phân. Chẳng hạn khi clo hoá toluen trong các dung môi được trình bày ở bảng 8.8.

Kết quả trên cho thấy, sự thay đổi tốc độ thế clo khi thay axi, axetic với $\epsilon = 6,15$ bằng nitrometan với $\epsilon = 37,5$, đồng thời làm giảm entropi từ $-30,4$ đến -50 d.v.e và năng lượng giảm từ $13,5$ đến $5,6$ kcal/mol có liên quan tới độ phân cực của dung môi, cũng làm thay đổi

tỷ lệ đồng phân, trong đó giảm đồng phân *ortho* khi chuyển tới dung môi phân cực hơn, chứng tỏ dung môi đã tham gia vào quá trình làm cho trạng thái chuyển có khó khăn không gian lớn ở vị trí *ortho* hơn *para* nên hàm lượng đồng phân *ortho* giảm:



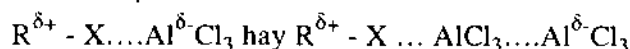
Bảng 8.8. Phản ứng thế S_E của toluen trong một số dung môi khác nhau

Điều kiện	$k_{\text{toluen}}/k_{\text{benzen}}$	% <i>ortho</i>	% <i>meta</i>	% <i>para</i>
$\text{Cl}_2, \text{CH}_3\text{COOH}, 25^\circ\text{C}$	344	59,8	0,5	30,7
$\text{Cl}_2, \text{CH}_3\text{NO}_2, 25^\circ\text{C}$	2425	33,6	-	66,4
$\text{ClOH}, \text{HClO}_4, \text{H}_2\text{O}, 25^\circ\text{C}$	60	74,6	2,2	23,2
$\text{Cl}_2, \text{FeCl}_3, \text{CH}_3\text{NO}_2$	14,5	67,8	2,3	29,9
$\text{Cl}_2, \text{FeCl}_3, \text{toluen dư}$	14,8	63,0	2,2	34,8
$\text{Cl}_2, \text{AlCl}_3, \text{CH}_3\text{NO}_2$	18,3	63,2	2,0	34,8

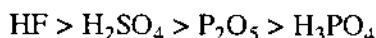
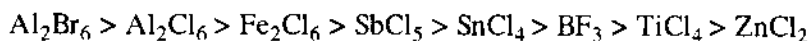
Ảnh hưởng của dung môi biểu hiện mạnh trong những phản ứng có hiệu ứng đồng vị, tức giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng là giai đoạn phân huỷ phức σ .

Khi dùng xúc tác như trên, dung môi có ảnh hưởng tới tốc độ tuy không nhiều nhưng không có ảnh hưởng tới hàm lượng các đồng phân, chứng tỏ trong các phản ứng này, giai đoạn quyết định tốc độ là giai đoạn hình thành phức π chứ không phải phức σ .

Phản ứng thế electrophin vào nhân thơm thường dùng xúc tác Friedel Crafts có khả năng tạo phức cho-nhận:



Lực nhận của xúc tác giảm theo thứ tự:



Phản ứng thế electrophin cũng chịu ảnh hưởng của nhiệt độ, thường khi tăng nhiệt độ sẽ làm tăng tốc độ và tăng hiệu suất đồng phân *meta* và *ortho*.

Phản ứng đặc trưng của phản ứng thế electrophin là phản ứng halogen hoá, nitro hoá, sunfo hoá, ankyl hoá, axyl hoá và diazo hoá xem ở các phản ứng sau.

8.2.2. Sự định hướng của benzen một lần thế

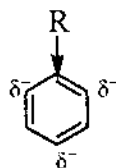
Nhóm thế trong nhân benzen gây ra sự phân bố mật độ electron ở các vị trí còn lại của nhân: *ortho*, *meta* và *para*, nên khả năng thế của tác nhân electrophin tiếp theo vào các vị trí đó cũng khác nhau và gọi là sự định hướng của nhóm thế. Hàm lượng tương đối của sản

phẩm thế *ortho*, *meta* và *para* hay khả năng định hướng của nhóm thế được xác định bằng trạng thái ổn định của phức ở các vị trí khác nhau. Phức σ càng ổn định, tốc độ thế ở đó càng lớn và sản phẩm đó chiếm ưu tiên. Một số nhóm thế làm tăng tốc độ thế gọi là nhóm hoạt hoá nhân, thường là định hướng *ortho* và *para*, một số nhóm làm chậm phản ứng gọi là bị động hoá nhân thường định hướng vào *meta*. Một nhóm đều định hướng vào một hướng ưu tiên hơn nhưng không có tuyệt đối, chẳng hạn nitro hoá nitrobenzen cho 93% *m*-dinitrobenzen, 6% *ortho* và 1% *para*.

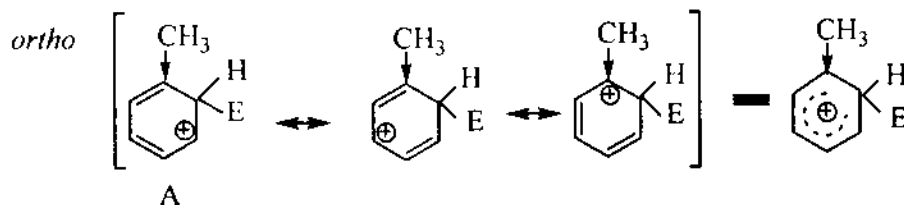
Hiệu ứng định hướng và hoạt tính được giải thích trên cơ sở hiệu ứng cảm ứng *I* và cộng hưởng (hay liên hợp) làm ổn định ion areni trung gian. Các sản phẩm của phản ứng này thường là không chế động học, không phải nhiệt động học. Một số phản ứng lại không thuận nghịch và một số khác dừng phản ứng trước khi đạt cân bằng. Trong phản ứng ba trạng thái trung gian hình thành không phụ thuộc vào tính ổn định nhiệt động học của sản phẩm, nhưng vào năng lượng hoạt hoá cần thiết cho mỗi dạng trung gian. Trong giản đồ năng lượng tự do của phản ứng, trạng thái chuyển chuyển tới ion areni hơn là trở về chất ban đầu, nên theo tiên đề Hammond thì tính hình học của trạng thái chuyển giống với ion areni và một nhóm thế nào làm tăng tính ổn định của chất trung gian cũng làm giảm năng lượng hoạt hoá, có thể dùng tính ổn định của ba chất trung gian để xác định dạng nào ưu tiên để hình thành sản phẩm.

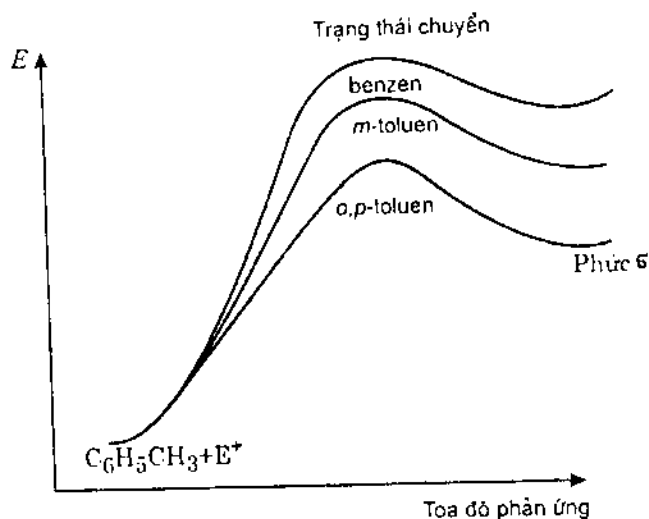
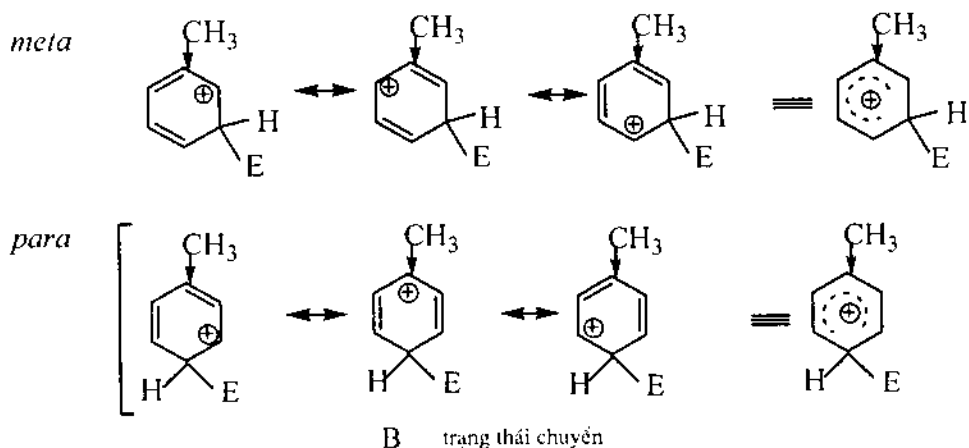
Nói chung có các trường hợp sau:

1- Nhóm thế có hiệu ứng cho electron (*+I*) làm ổn định tất cả ba vị trí thế, hoạt hoá cả ba vị trí nhưng mạnh hơn ở *ortho* và *para* do điện tích dương ở cacbon có nhóm thế giải toả được với nhóm thế. Nhóm ankyl hoạt hoá nhân bằng *+I*, định hướng vào *ortho* và *para* bằng *+I* và *H*, trong đó không biết được sự đóng góp của các dạng cộng hưởng là bao nhiêu, nhưng trong các ion areni định hướng *ortho* và *para* có một dạng (A và B) là cacbocation bậc ba còn các dạng của *meta* là bậc hai. Nhóm COO^- cũng hoạt hoá nhân và định hướng *ortho* và *para* vì nhóm COO^- cho electron, không có tương tác cộng hưởng giữa nhóm thế và vòng:



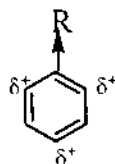
Chẳng hạn thế vào toluen chỉ có phức σ ở *o*- và *p*- giải toả được điện tích dương nên hai phức này bền hơn.





Hình 8.5. Giảm đồ thế S_E của toluen

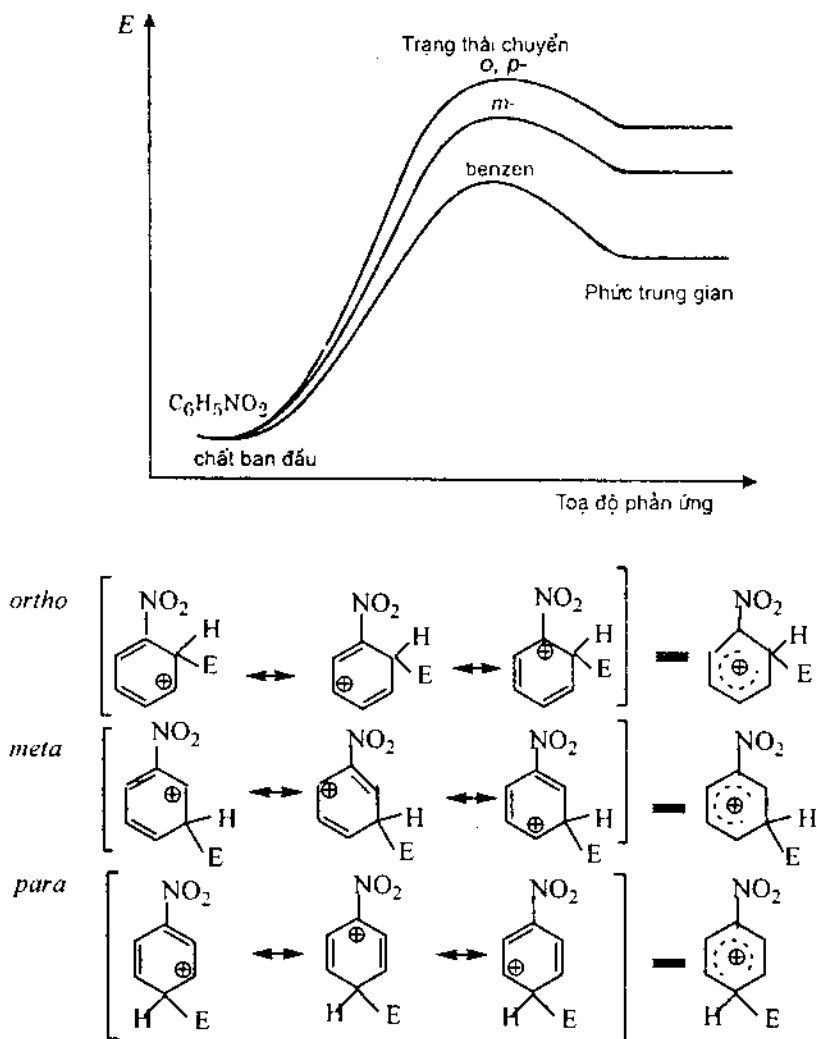
2- Nhóm thế có hiệu ứng $-I$ đều làm bị động hoá nhân và định hướng vào vị trí *meta*. Chẳng hạn khi thế vào dẫn xuất có nhóm N^+R_3 không có hiệu ứng C, phức σ ở vị trí *o*- và *p*- có cacbon ở gần với N^+ tạo nên sự đẩy tĩnh điện trong phức làm tăng nội năng của phức σ nên phức σ *meta* bền hơn:



Thường có các nhóm N^+R_3 , SR_2^+ , PR_3^+ . Trường hợp NH_3^+ là bất thường, có thể hướng vào vị trí *para* nhiều hơn hay ít hơn hướng vào *meta*, còn $^+NH_2CH_3$, $^+NH(CH_3)_2$ và $N^+(CH_3)_3$ cho hướng *meta* nhiều hơn, tỷ lệ sản phẩm *para* giảm khi tăng nhóm metyl.

Nhóm thế có hiệu ứng $-I$ làm bị động hoá nhân nhưng định hướng *ortho* và *para* như CHCl_2 , CH_2Cl , bị động hoá nhân bằng hiệu ứng $-I$ nhưng định hướng bằng hiệu ứng siêu liên hợp H .

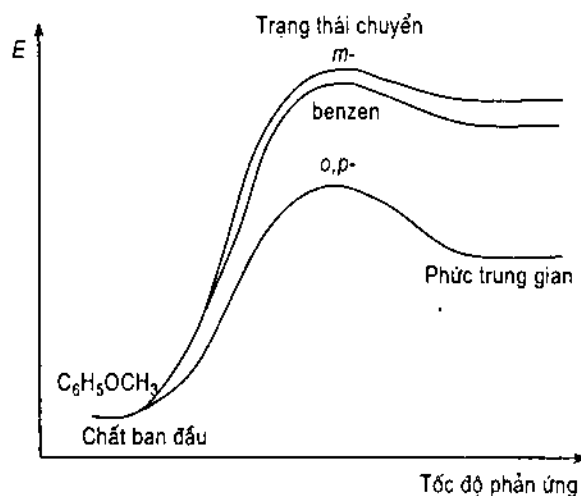
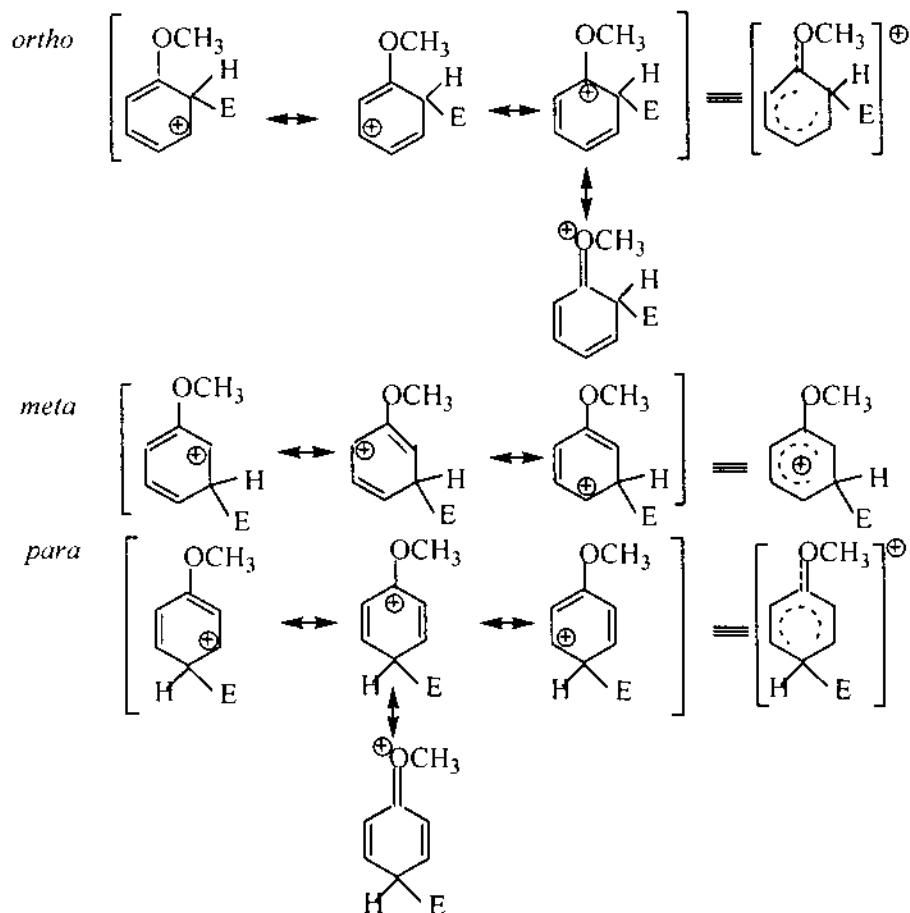
3- Nhóm thế có hiệu ứng $-I$ và $-C$ làm bị động hoá nhân và định hướng vào *meta*. Trong trường hợp này, các phức σ ở các vị trí đều có năng lượng cao hơn phức σ của benzen, nhưng phức σ ở *meta* ổn định hơn hai phức kia. Các nhóm này không có nguyên tố đính với cacbon vòng có cặp electron n nhưng chứa liên kết đôi cacbon - dị tố như $\text{C}=\text{O}$, CN , CHO , COR , COOH , CONH_2 , NO_2 ...



Hình 8.6. Giản đồ thế S_E của nitrobenzen

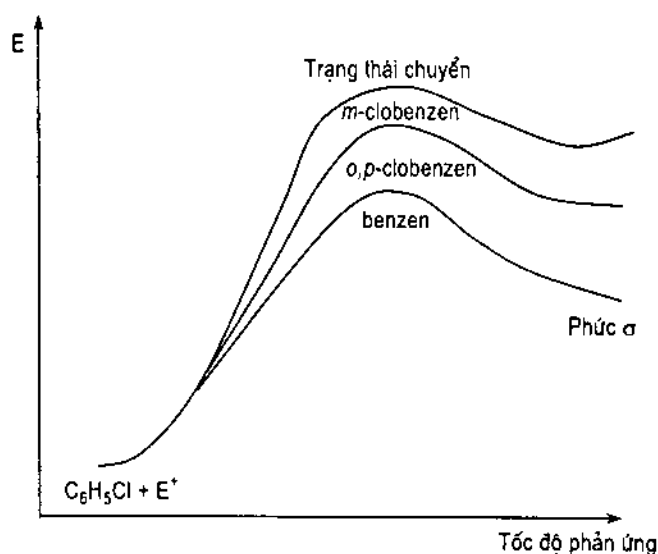
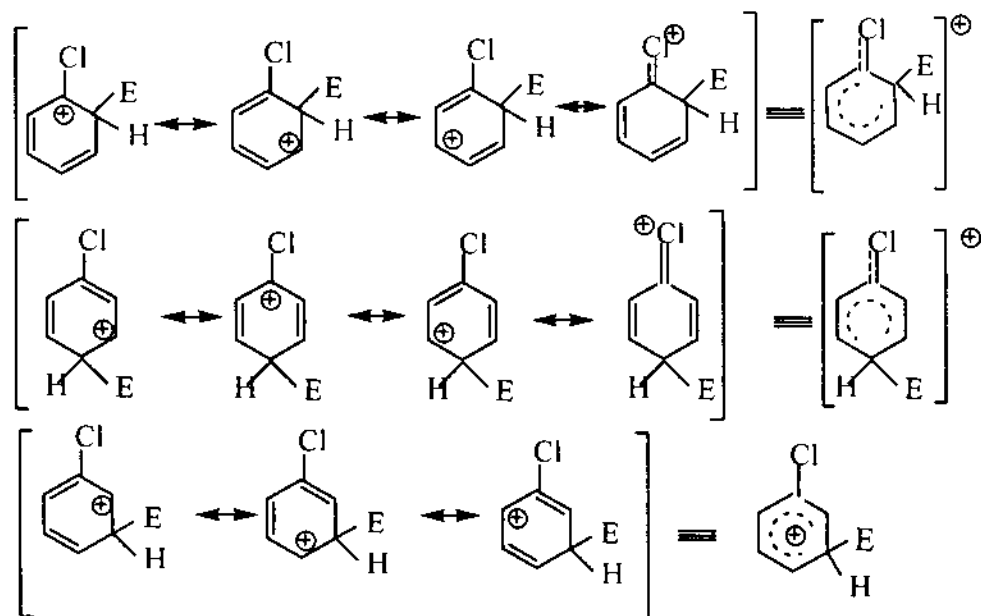
4- Nhóm thế có hiệu ứng $+C$ mạnh nhưng $-I$ yếu như OH , OR , NH_2 , NHR , NR_2 đều hoạt hoá nhân và định hướng vào *ortho* và *para*. Phức σ ở đây giải toả được điện tích dương của nhân bằng obitan n hay π . Chẳng hạn sự định hướng của nhóm thế OCH_3 trong anizol

trong đó phức σ ở *o*- và *p*- giải toả được điện tích dương bằng orbital n của O quyết định hướng thế, song phức σ ở *meta* không có tương tác này nhưng lại có tương tác $-I$ nên phức σ ở *meta* kém ổn định hơn phức σ của benzen:



Hình 8.6. Giản đồ thế S_E của anizol

5- Nhóm thế có hiệu ứng $-I$ mạnh và $+C$ như Cl, Br, làm bị động hoá nhân nhưng định hướng vào *ortho* và *para*, trong trường hợp này, các halogen có hiệu ứng $-I$ mạnh hơn $+C$ nhiều ở trạng thái tĩnh bởi vì hiệu ứng $+C$ giữa orbital $3p$ với $2p$ yếu hơn giữa $2p$ và $2p$, song ở phức σ hiệu ứng $+C$ ở phức *ortho* và *para* là có khả năng giải toả được điện tích dương của nhân. Hiệu ứng này có tính chất động trong sự định hướng nhưng vẫn chưa vượt trội hiệu ứng $-I$ nên vẫn bị động hoá nhân và các phức σ đều có năng lượng lớn hơn phức σ của benzen. Chẳng hạn thế *ortho* và *para*:



Hình 8.7. Giản đồ thế S_E của clobenzen

Tóm lại có thể tổng quát như sau:

Hoạt hoá nhân Định hướng <i>ortho-para</i> :	OH, OR, NH ₂ , NR ₃ , Ar, NHCOR
Bị động hoá nhân: Định hướng <i>meta</i> :	CN, COOH, COOR, CHO, COR, NO ₂ , N ⁺ R ₃ , SO ₃ H, SO ₃ R
Bị động hoá nhân: Định hướng <i>ortho-para</i> :	Halogen, CHCl ₂

8.2.3. Tốc độ phản

Để định lượng khả năng phản ứng thế H của benzen và dẫn xuất một lần thế, người ta dùng nhân tố tốc độ phản f , đặc trưng cho tốc độ thế ở mỗi vị trí *ortho* f_o , *meta* f_m và *para* f_p , so với tốc độ thế vào benzen.

Chẳng hạn trong phản ứng axetyl hoá toluen, tốc độ phản ở các vị trí: $f_o = 4,5$, $f_m = 4,8$, $f_p = 749$ có nghĩa là toluen bị axetyl hoá ở vị trí *ortho* 4,5 lần nhanh hơn thế ở benzen, hay 0,78 lần nhanh hơn tốc độ thế chung vào benzen. Tốc độ phản lớn hơn 1 của một nhóm chỉ rằng nhóm đó đã hoạt hoá vị trí đó. Nhân tố tốc độ phản khác nhau ở các phản ứng khác nhau và khác nhau ở điều kiện khác nhau của một phản ứng.

Tốc độ thế có thể xác định theo phương trình Hammett:

$$\lg k_o = \rho \sigma_o^+ - \lg k_b \rightarrow \lg(k_o/k_b) = \rho \sigma_o^+ = \lg f_o$$

$$\lg k_m = \rho \sigma_m - \lg k_b \rightarrow \lg(k_m/k_b) = \rho \sigma_m = \lg f_m$$

$$\lg k_p = \rho \sigma_p^+ - \lg k_b \rightarrow \lg(k_p/k_b) = \rho \sigma_p^+ = \lg f_p$$

Dùng phương trình Hammett với hằng số σ^+ có thể tính được tốc độ phản ở *meta* và *para*, không dùng cho vị trí *ortho* vì chưa tính đến hiệu ứng không gian trong phương trình Hammett.

Vì giá trị k chứa nhân tố thống kê nên có thể xác định tốc độ phản theo phần trăm sản phẩm ở mỗi vị trí *ortho*, *meta* và *para*.

$$\text{Tốc độ tương đối } k_{td} = \frac{2f_o + 2f_m + f_p}{1 \times 6} = \frac{k_{Arz}}{k_{ArH}}$$

Thành phần phần trăm sản phẩm như sau:

$$\% \text{ sản phẩm } ortho = \frac{2f_o \times 100}{2f_o + 2f_m + f_p} = \frac{2f_o \times 100}{6k_{td}} = \frac{f_o \times 100}{3k_{td}}$$

$$\% \text{ sản phẩm } meta = \frac{2f_m \times 100}{2f_o + 2f_m + f_p} = \frac{2f_m \times 100}{6k_{td}} = \frac{f_m \times 100}{3k_{td}}$$

$$\% \text{ sản phẩm } para = \frac{f_p \times 100}{2f_o + 2f_m + f_p} = \frac{f_p \times 100}{6k_{td}} = \frac{f_p \times 100}{6k_{td}}$$

và các tốc độ phản là:

$$f_o = (\% \text{ ortho} \times 3k_{id}) / 100$$

$$f_m = (\% \text{ meta} \times 3k_{id}) / 100$$

$$f_p = (\% \text{ para} \times 6k_{id}) / 100$$

Phương trình chung là: $f_z = (6k_{ArZ} \times \% \text{ sản phẩm của Z}) / (y.k_{ArH} \times 100)$ với $z =$ vị trí *ortho*, *meta* hoặc *para*, $y =$ số vị trí của z .

Có thể tính tốc độ phản theo phương trình:

$$f_i = \alpha \cdot \beta (N_i - N_{ArH})$$

với f_i - tốc độ phản ở vị trí i , N_i - chỉ số phản ứng tương ứng, N_{ArH} - chỉ số phản ứng của nguyên tử hydro trong benzen.

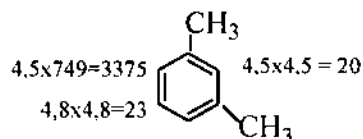
Chẳng hạn khi nitro hoá trong anhydrit axetic và clo hoá trong axit axetic các hydrocacbon aren theo phương trình trên cho thấy có sự tuyến tính phụ thuộc $\lg f_i - N_i$.

Bảng 8.4. Tỷ lệ sản phẩm đồng phân khi nitro hoá benzen thế

Nhóm thế	% <i>ortho</i>	% <i>meta</i>	% <i>para</i>
NH ₃ ⁺	3-5	35 ÷ 50	50 ÷ 60
N ⁺ (CH ₃) ₃	0	89	11
CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	0	85	15
S ⁺ (CH ₃) ₂	4	90	6
NO ₂	5 ÷ 8	91 ÷ 93	0 ÷ 2
COOH	15 ÷ 20	75 ÷ 85	1
CN	15 ÷ 17	81 ÷ 83	2
COOC ₂ H ₅	24 ÷ 28	66 ÷ 7	1 ÷ 6
COCH ₃	26	72	0 ÷ 2
F	9 ÷ 13	0 ÷ 1	86 ÷ 91
Cl	30 ÷ 35	1	64 ÷ 70
Br	36 ÷ 43	1	54 ÷ 62
I	38 ÷ 45	1 ÷ 2	54 ÷ 60
CCl ₃	7	64	29
CF ₃	6	91	3
CH ₃	56 ÷ 63	2 ÷ 4	34 ÷ 41
CH ₂ CH ₃	46 ÷ 50	2 ÷ 4	46 ÷ 51
OCH ₃	30 ÷ 40	0 ÷ 2	60 ÷ 70
CH ₂ NO ₂	22	55	23
CH ₂ OCH ₃	51	7	42
OH	40	0	60
CH ₂ Cl	32	15,5	52,5
CH ₂ F	28	18	54

Khi biết tốc độ phân, có thể tiên đoán tỷ lệ đồng phân ở phản ứng có hai hay nhiều nhóm thế trong vòng vì có thể cho rằng hiệu ứng của nhóm thế là cộng tính.

Chẳng hạn tính tốc độ phân lý thuyết khi thế vào *m*-xylen có hai nhóm metyl có cùng hiệu ứng như nhóm metyl trong toluen:

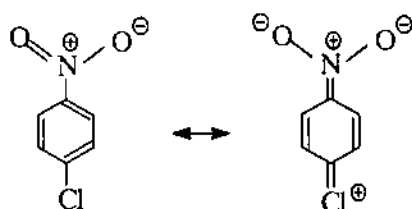


Từ đó có thể tính tỷ lệ tốc độ lý thuyết chung cho phản ứng axetyl hoá *m*-xylen và sự phân bố đồng phân nếu phản ứng là không chế động học. Trong phản ứng trên, tốc độ chung là 347 và sự phân bố đồng phân tính được và thực nghiệm như sau:

Sự phân bố % đồng phân khi axetyl hoá *m*-xylen

Vị trí	Tính	Thực nghiệm
2	0,30	0
4	99,36	97,5
5	0,34	2,5

Trong trường hợp này và hầu như nhiều trường hợp khác có sự phù hợp tốt nhưng một số trường hợp hiệu ứng không phải chỉ có cộng tính. Chẳng hạn, khi axetyl hoá 1,2,3-trimetylbenzen tìm thấy được 35% thế ở vị trí 5 và 65% thế ở vị trí 4, còn tính toán thu được 79% ở vị trí 5 và 21% ở vị trí 4. Sự sai lệch nhau đó có thể do hiệu ứng lập thể, sự tấn công *ipso* hay tương tác cộng hưởng giữa các nhóm thế như trong trường hợp của *p*-clonitrobenzen có sự sai lệch do cộng hưởng giữa các nhóm thế:

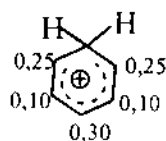


Các kết quả tìm thấy về hoạt tính chủ yếu cho nhóm đi ra là hydro, cũng dùng cho các nhóm đi ra khác hydro, chủ yếu so sánh giữa các nhóm đi ra ở cùng một chất ban đầu. Thang hoạt tính định lượng của các chất thơm (benzen thế, hệ thơm ngưng tụ, dị vòng thơm) đã đưa ra dựa vào quan niệm cứng-mềm. Theo thuyết obitan phân tử, dựa vào độ cứng hoạt hoá (activation hardness) đã tính được cho mỗi vị trí trong vòng thơm. Độ cứng hoạt tính nhỏ hơn thì tấn công vào vị trí đó nhanh hơn, từ đó quá trình tiên đoán cho sự định hướng giống nhau cho các nhóm đi vào.

8.2.4. Tỷ lệ đồng phân *ortho-para*

Khi trong vòng có nhóm thế định hướng *ortho-para*, cũng khó tiên đoán có bao nhiêu đồng phân *ortho* và *para* vì tỷ lệ này rất phụ thuộc vào điều kiện phản ứng. Chẳng hạn clo hoá toluen cho tỷ lệ *ortho/para* thay đổi từ 62/38 đến 34/66.

Trên cơ sở hoàn toàn thống kê, sẽ có 67% *ortho* và 23% *para* vì có hai vị trí *ortho* và một *para*. Nhưng từ sự phân bố electron ở ion phenoni khi proton hoá benzen cho thấy trên mô hình sau:

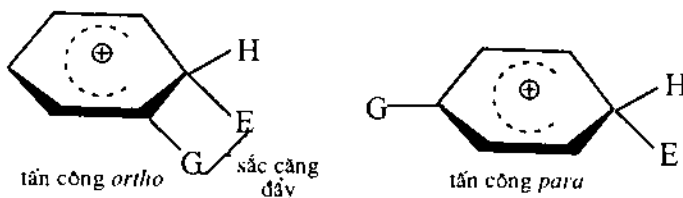


và nếu chấp nhận mô hình này cho ion arenoni trong phản ứng thế thơm thì nhóm thế *para* có hiệu ứng ổn định của cacbon bên cạnh lớn hơn nhóm thế *ortho*. Nếu không có hiệu ứng khác, phải có hơn 33% *para* và *ortho* ít hơn 67%. Trong sự trao đổi hydro, khi không có hiệu ứng khác, đã tìm thấy cho một số nhóm thế có tỷ lệ trung bình của logarit tốc độ phản ứng cho các vị trí tới 0,865, không xa lắm với giá trị dự đoán từ mật độ điện tích ở cấu trúc trên.

Áp dụng sơ đồ đó cho nhóm thế định hướng *meta* làm mất ổn định điện tích dương, tỷ lệ *ortho/para* phải lớn hơn 67/33.

Nhân tố quan trọng khác là hoá học lập thể.

Về ảnh hưởng không gian của nhóm thế, các nhóm thế có thể tích lớn làm khó khăn cho sự tạo thành phức σ và cho solvat hoá ổn định trạng thái chuyển tạo thành. Tác dụng chắn thể hiện mạnh ở vị trí *ortho* do phức *ortho* có sức căng lập thể lớn hơn;



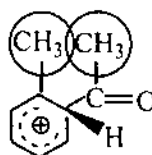
Chẳng hạn khi nitro hoá các ankylbenzen bằng axetylnitrat trong anhydrit axetic ở 0°C cho hiệu suất sản phẩm ở các vị trí:

Hợp chất	% <i>ortho</i>	% <i>meta</i>	% <i>para</i>
Toluen	58,5	4,4	37,1
Etylbenzen	45,0	6,5	48,5
Isopropylbenzen	30,0	7,7	62,3
<i>tert</i> -Butylbenzen	15,8	11,5	72,7

Ảnh hưởng nhiều là ở vị trí *ortho*, còn *para* hầu như không có ảnh hưởng lập thể của nhóm thế. Do đó người ta thường chú ý tới tỷ lệ sản phẩm *ortho/para*. Tỷ lệ này phụ thuộc vào hiệu ứng lập thể và hiệu ứng electron.

Kết quả trên cho thấy, khi tăng thể tích nhóm thế, hàm lượng % đồng phân *ortho* giảm, thể tích nhóm thế càng lớn, tỷ lệ đồng phân *ortho* càng giảm. Nguyên nhân là sự tăng thể tích nhóm thế làm xuất hiện tương tác lập thể của nhóm thế trong phức σ , làm tăng năng lượng của phức σ . Vai trò của ảnh hưởng lập thể càng lớn, trạng thái chuyển càng gần với phức σ .

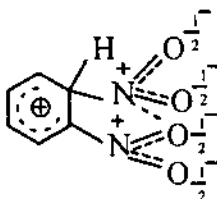
Lượng đồng phân *ortho* càng giảm khi tăng thể tích của electrophin. Chẳng hạn, khi ankyl hoá dẫn xuất của benzen thu được một lượng *ortho* lớn, còn khi axetyl hoá thì không tạo thành đồng phân *ortho* vì phức axetyl hoá có thể tích lớn không thể tấn công vào vị trí *ortho*. Cũng như khi ankyl hoá, tỷ lệ *ortho* thu được lớn hơn khi dùng dẫn xuất ankyl clorua bậc nhất:



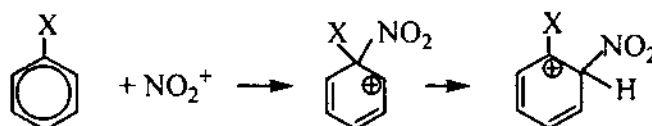
Về hiệu ứng electron, khi đưa nhóm thế cho electron vào tác nhân cũng đưa trạng thái chuyển gần tới phức σ , tương tác lập thể ở vị trí *ortho* giữa nhóm thế và tác nhân càng lớn, càng giảm xác suất *ortho*.

Khi nitro hoá phenyl halogenua, tỷ lệ *ortho/para* phụ thuộc vào hai nhân tố. Một mặt thể tích halogen tăng từ F đến I, cần làm giảm tỷ lệ *ortho/para*, mặt khác hiệu ứng cảm ứng của halogen ở vị trí *ortho* làm mất ổn định hơn ở vị trí *para*, tỷ lệ *para/ortho* tăng khi tăng hiệu ứng I, nghĩa là tăng từ I đến F. Hai tương tác này ngược nhau. Thực nghiệm chứng minh rằng, nhân tố thứ hai là nhân tố quyết định hơn.

Trong trường hợp nhóm thế có hiệu ứng $-C$ như NO_2 , CN, đồng phân *ortho* tạo thành không lớn. Nhưng khi nitro hoá thì lượng *ortho* lại lớn hơn đồng phân *para*. Điều này có liên quan tới tương tác lưỡng cực-lưỡng cực trong trạng thái chuyển, phức σ *ortho* có tương tác giữa hai nhóm nitro làm giảm năng lượng của phức so với phức *para*, làm tăng sản phẩm *ortho*:



Song hiện nay người ta cho rằng, sản phẩm thế *ortho* có thể tạo thành do sự tấn công *ipso* của NO_2^+ vào cacbon vòng rồi chuyển vị thành phức σ *ortho*:



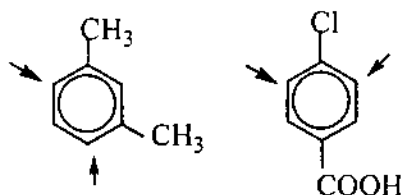
Khi có nhóm thế có cặp electron n , còn có hiệu ứng khác làm tăng đồng phân *para* so với đồng phân *ortho*. Hãy so sánh chất trung gian ở phần trên, nhóm thế có cặp electron n có hai dạng cộng hưởng *ortho*-quinonoid và *para*-quinonoid thì cấu trúc *para*-quinonoid ổn định hơn *ortho*-quinonoid, tương tự *para*-quinon bền hơn *ortho*-quinon. Do đó *para*-quinonoid bền hơn *ortho*-quinonoid đóng góp lớn hơn vào sự lai hoá tăng tính ổn định chất trung gian *para* so với chất trung gian *ortho*.

Để có được sự chọn lọc vị trí *para*, người ta có thể khoá chất ban đầu trong một cái lồng mà chỉ còn vị trí *para* hướng ra ngoài. Chẳng hạn khi clo hoá anizol khi có xyclodextrin thì thu được tỷ lệ *para*/*ortho* là 21,6, còn không có xyclodextrin chỉ có 1,48 hoặc có thể tìm thấy khi có xúc tác enzym.

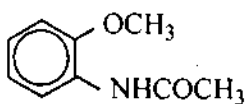
8.3. PHẢN ỨNG CỦA NHÂN BENZEN CÓ HAI HAY NHIỀU NHÓM THẾ

Khi trong nhân benzen đã có hai hay nhiều nhóm thế, lần thế tiếp theo phụ thuộc cả vào các nhóm thế và dựa vào sự định hướng của các loại nhóm thế trên để dự đoán đúng vị trí thế cho nhóm thế tiếp theo.

Trong trường hợp có hai nhóm thế, nếu hai nhóm thế định hướng vào cùng một vị trí thì dễ dự đoán chính xác hơn, chẳng hạn, phản ứng thế của 1,3-dimetylbenzen thì thế vào vị trí *ortho* của nhóm này cũng là *para* của nhóm kia, hay thế vào *p*-clobenzoic axit vào vị trí *ortho* đối với clo và *meta* đối với nhóm COOH:



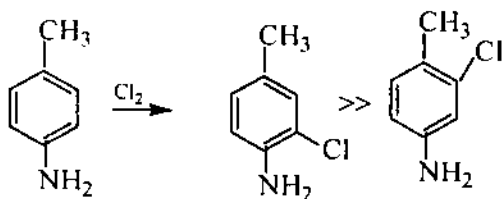
Song trong trường hợp hai nhóm thế định hướng ở vị trí khác nhau thì khó dự đoán hơn. Chẳng hạn, thế vào hợp chất sau:



Hai nhóm có khả năng định hướng xấp xỉ nhau có sự cạnh tranh vị trí, nên có thể có 4 sản phẩm khó để dự đoán tỷ lệ trừ khi có yếu tố khó khăn lập thể như giảm khả năng thế *ortho* đối với nhóm amit hơn, đặc biệt khi thể tích nhóm thế càng lớn.

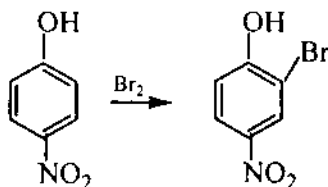
Khi các nhóm thế trong vòng định hướng ngược nhau thì có vài quy tắc.

1- Nếu hai nhóm thế đều hoạt hoá nhân, nhóm thế hoạt hoá mạnh nhất khống chế sự định hướng:



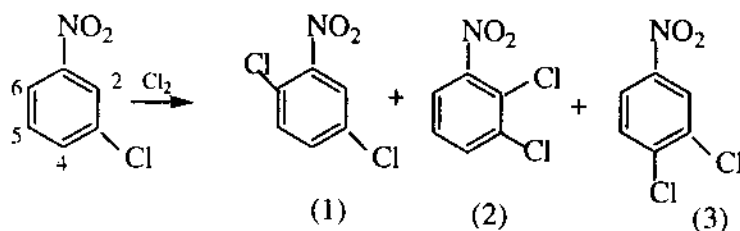
Khả năng định hướng theo thứ tự: $\text{NH}_2, \text{OH}, \text{NR}_2, \text{O}^- > \text{RO}, \text{OCOR}, \text{NHCOR} > \text{R}, \text{Ar}, > \text{halogen} > \text{nhóm định hướng meta}.$

2- Nếu một nhóm hoạt hoá nhân, một nhóm bị động hoá nhân thì nhóm hoạt hoá nhân quyết định sự định hướng thế cho tác nhân thứ ba:



3- Nếu có hai nhóm thế ở vị trí *meta* với nhau, hướng thế thứ ba không tấn công vào vị trí ở giữa hai nhóm thế vì hiệu ứng lập thể, không phụ thuộc vào sự định hướng của cả hai nhóm thế. Nếu thế tích hai nhóm thế cũng như tác nhân electrophin tăng thì hiệu ứng lập thể càng tăng.

4- Khi nhóm thế định hướng *meta* ở vị trí *meta* đối với nhóm thế định hướng *ortho* thì nhóm thế tiếp theo đi vào vị trí *ortho* đối với nhóm định hướng *meta* dễ hơn vào vị trí *para*. Chẳng hạn như trường hợp sau:



Sản phẩm chính là sản phẩm (1), sản phẩm (2) chỉ một lượng nhỏ vì quy tắc 3 trên, còn sản phẩm (3) không hình thành do hiệu ứng *ortho*. Hiện tượng này đã tìm thấy một số trường hợp. Ở đây có thể giải thích theo các quy tắc trên, chất ban đầu có 4 vị trí thế electrophin, vị trí 5 vi phạm quy tắc 1, vị trí 2 vi phạm quy tắc 3, vị trí 4 vi phạm quy tắc 4, nên chỉ còn lại vị trí 6.

Khi nitro hoá *p*-bromtoluen cho sản phẩm 2,3-dinitro-4-bromtoluen. Trong trường hợp này, nhóm nitro đầu đi vào vị trí *ortho* đối với nhóm metyl, nhóm thứ hai hướng vào vị trí *ortho* dễ hơn là *para* mặc dù là ở giữa hai nhóm thế ở vị trí *meta* mà không giải thích tốt bằng hiệu ứng *ortho*, do đó có khả năng có sự tương tác nội phân tử từ các nhóm định hướng *meta*.

8.4. PHẢN ỨNG THỂ S_E CỦA HỢP CHẤT THƠM VÒNG NGUNG TỰ

Phản ứng đặc trưng của các hợp chất đa vòng ngưng tụ cũng là phản ứng thể electrophin vào nhân benzen, song nói chung xảy ra dễ dàng hơn benzen, tương tự như benzen có nhóm thế cho electron. Cấu trúc và mật độ electron trong hợp chất đa vòng ngưng tụ không đồng đều do đó phản ứng xảy ra ở các vị trí rất khác nhau.

Về cơ chế, phản ứng cũng xảy ra qua hợp chất trung gian phức σ quyết định tốc độ phản ứng. Vị trí tấn công của tác nhân electrophin cũng là vị trí có mật độ electron lớn hơn và hướng thế cũng phụ thuộc vào độ bền của phức σ .

Để xác định vị trí thế của hợp chất đa vòng, thường dùng phương pháp so sánh năng lượng định chỗ của tất cả các vị trí có thể có của hợp chất bằng phương pháp HMO, so sánh với thực nghiệm về tốc độ của phản ứng trao đổi hydro, song phương pháp thường dùng nhất là so sánh độ bền của các phức σ khác nhau có thể hình thành khi thế electrophin bằng phương pháp MO.

Trong phản ứng thể S_E của hợp chất đa vòng, các trạng thái chuyển đi gần tới phức σ . Phương pháp cơ học lượng tử đã tính toán sự khác nhau về năng lượng của phân tử chất ban đầu và phức σ tạo thành gọi là năng lượng giải toả (ΔE_{gt}). Sự khác nhau về năng lượng này với tốc độ tương đối của phản ứng có mối tương quan theo phương trình:

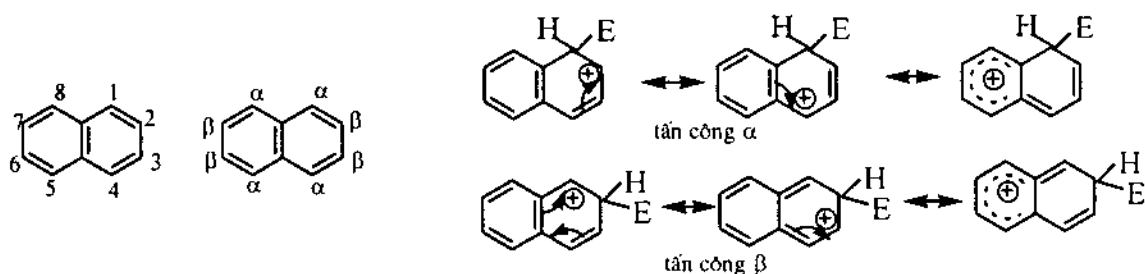
$$\lg k_{td} = \alpha \Delta E_{gt}$$

nghĩa là giữa tốc độ và ΔE_{gt} có hệ số tỷ lệ α , hệ số này phụ thuộc vào vị trí của trạng thái chuyển trên trục toạ độ.

Phức hoạt hoá hay trạng thái chuyển càng gần với phức σ , giá trị α càng lớn. Chẳng hạn như phản ứng clo hoá có giá trị $\alpha = 0,480$ lớn hơn phản ứng nitro hoá (0,24). Từ giá trị này, nếu áp dụng tiên đề Hammond, phân tử clo kém hoạt động hơn nên phản ứng tạo phức σ là thu nhiệt, trạng thái chuyển ở xa trục toạ độ hơn nghĩa là gần với phức σ . Phức hoạt hoá và phức σ càng đi gần nhau, độ nhạy của phản ứng với nhóm thế tăng, giá trị ρ tăng và giá trị α và ρ thay đổi theo cùng một hướng.

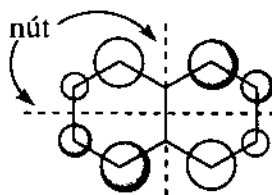
Chẳng hạn, phản ứng thế halogen hoá naphtalen xảy ra không cần xúc tác và phản ứng xảy ra ở vị trí 1 (α) và 2 (β), trong đó vị trí 1 ưu tiên hơn.

Tính chất này được giải thích bằng cách so sánh độ bền của các phức σ ở vị trí 1 và 2:



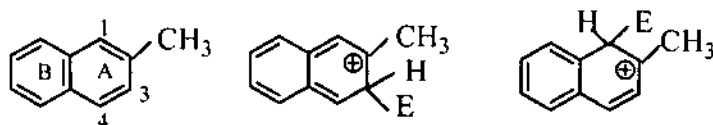
Xét các phức trên, các phức mang điện tích dương được giải toả trong ion areni lớn hơn so với phản ứng của benzen nên phản ứng thế ở cả hai vị trí đều dễ hơn benzen, còn định hướng thì ưu tiên vào vị trí 1. Sự tấn công vào vị trí 1 và 2 đều có vòng benzen chứa điện tích và vòng benzen giữ được cấu trúc thơm, song phức ở vị trí 1 có hai công thức cộng hưởng giữ nguyên vòng benzen, còn ở vị trí 2 chỉ có một công thức giữ được cấu trúc thơm. Phức σ của vị trí 1 bền hơn ở vị trí 2, khả năng thế vào vị trí 1 nhanh hơn, sản phẩm 1 ưu tiên hơn. Song chú ý rằng, đồng phân hình thành ở vị trí β bền nhiệt động học hơn có thể là sản phẩm chính nếu phản ứng thuận nghịch và đạt được cân bằng.

Theo thuyết MO, naphtalen có các MO, trong đó các HOMO ở gần nút có biên độ hàm số sóng nhỏ hơn ở vị trí xa hơn, do đó vị trí 1 có biên độ hàm số sóng lớn hơn vị trí 2 nên hoạt động hơn.



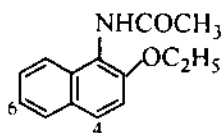
Nếu naphtalen có nhóm thế thì sự định hướng của nhóm thế cũng tuân theo quy tắc phức σ bền và tổ hợp các quy tắc trên. Tính bền tương đối của phức lớn hơn khi phức vẫn giữ được vòng benzen có tính thơm và điện tích dương ở trong vòng benzen bị tấn công. Điện tích dương được giải toả khi trong vòng đó có nhóm thế cho electron hay ở vòng kia có nhóm thế hút electron.

Chẳng hạn khi thế vào 2-metyl naphtalen:

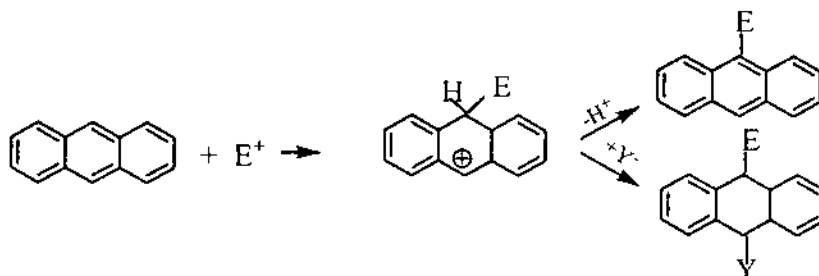


Vòng A được hoạt hoá bởi nhóm methyl còn B thì không (đúng ra là khi có nhóm thế trong hệ vòng ngưng tụ thì đều ảnh hưởng tất cả các vòng, nhưng nói chung là ảnh hưởng ở vòng có nhóm thế lớn nhất). Đối với nhóm methyl hoạt hoá chủ yếu vòng A nên ưu tiên thế vào vòng A. Nhóm methyl hoạt hoá ở vị trí 2 và 3 vì là *ortho*, không hoạt hoá vị trí 4 vì là *meta*. Nếu tấn công vào vị trí 3 cho công thức 1 trên, trong đó không có công thức cộng hưởng năng lượng thấp để cho vòng benzen B là lục tử. Ngược lại, tấn công vào vị trí 1, tạo được ion areni bền hơn với hai dạng cộng hưởng giữ được vòng B là benzenoit. Do đó phản ứng thế ưu tiên với C_1 .

Nếu có nhóm thế hút electron thì sản phẩm ưu tiên với vòng không có nhóm thế. Song cũng có những trường hợp dự đoán rất khó, chẳng hạn khi clo hoá hay nitro hoá hợp chất sau cho sản phẩm chính ở vị trí 4, nhưng khi brom hoá thì sản phẩm chính ở vị trí 6:



Trong trường hợp antraxen, bằng cách so sánh độ bền của ba phức σ , trong đó phức thế ở vị trí 9 hay 10 bền hơn:

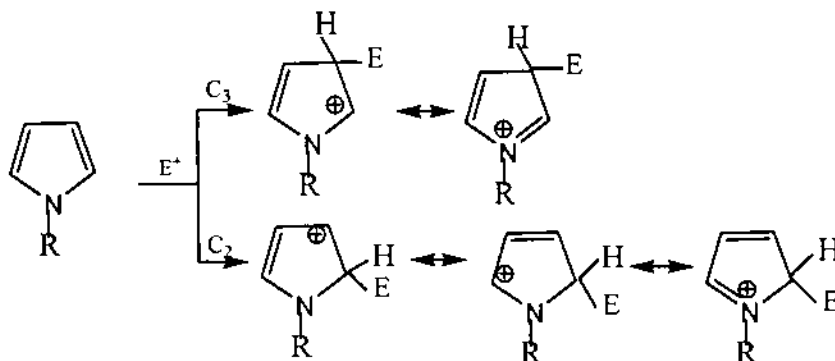


nghĩa là thế ưu tiên ở vòng giữa. Nếu so sánh với năng lượng ổn định của antraxen với naphthalen cho thấy vòng giữa của antraxen chỉ có tính ổn định nhỏ. Ở đây cation có thể tách H^+ cho sản phẩm thế hay cộng với nucleophin cho sản phẩm cộng.

8.5. PHẢN ỨNG THẾ ELECTROPHIN Ở HỢP CHẤT DỊ VÒNG THƠM

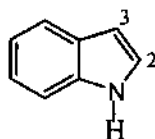
Phản ứng thế hydro ở các hợp chất dị vòng cũng xảy ra theo cơ chế S_E . Các dị vòng 5 cạnh có các vị trí không tương đương nhau nên phản ứng cũng tuân theo quy tắc chung trên. Pyrol, thiophen và furan đều có khả năng phản ứng electrophin rất cao, tương tự như phenol hay anilin, đặc biệt là pyrol. Phản ứng không cần xúc tác mạnh và phản ứng xảy ra ở vị trí 2 hay α ưu tiên hơn vị trí 3 hay β .

Sự định hướng này có thể giải thích bằng tốc độ phản ứng trao đổi triti với axit trifloaxetic và bằng cách so sánh độ bền của phức σ :

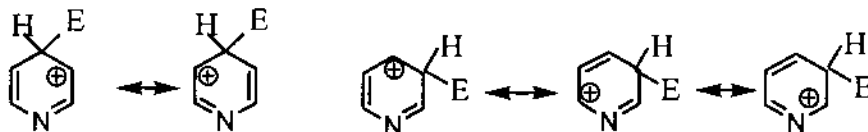


Trong các cấu trúc trên, cấu trúc có điện tích dương ở dị tố ổn định hơn do tất cả các nguyên tử đều có cấu trúc bát tử, nhưng cấu trúc ở vị trí 2 có sự giải tỏa mạnh hơn. Như vậy, phản ứng ưu tiên ở vị trí 2.

Đối với benzopyrrol hay indol thì phản ứng thế ưu tiên ở vòng pyrrol, phản ứng nhanh hơn benzen và thế ở vị trí 3:

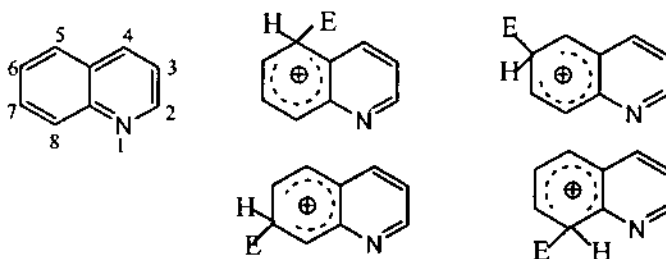


Pyridin là dị vòng 6 cạnh có khả năng thế electrophin tương tự như nitrobenzen do độ âm điện cao của N lai hoá sp^2 làm cho electron π kém linh động khi bị tấn công, trong đó ưu tiên ở vị trí 3. Khả năng này cũng được giải thích bằng cách so sánh các phức σ :



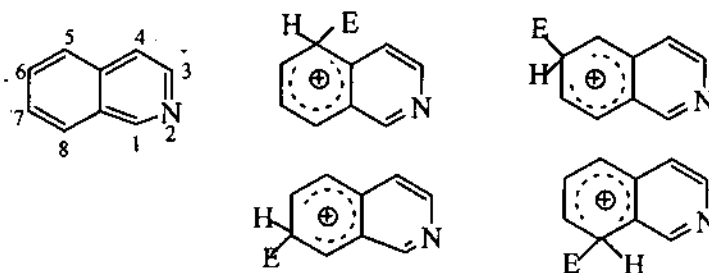
Sự tấn công vào vị trí 2 hay 4 cho hai cấu trúc cộng hưởng, còn vào vị trí 3 cho ba cấu trúc cộng hưởng. Các phức ở vị trí 2 hay 4 đều cho cấu trúc có điện tích dương ở N, đặc biệt kém bền do N ở đây chỉ có 6 electron. Phản ứng xảy ra chậm vì mỗi ion đều làm bị động hoá nhân bởi hiệu ứng cảm ứng của N, nhưng ở vị trí 2 hay 4 chậm hơn.

Các dị vòng ngưng tụ như benzopyridin (quinolin) cho thấy khả năng phản ứng ở hai vòng rất khác nhau. So với naphtalen, khi thế một cacbon bằng N, vị trí 1 và 2 hoạt động trở thành bị động, khả năng thế S_E tập trung ở vòng benzen đi qua 4 phức σ :



Khả năng phản ứng thế xảy ra ở vị trí 5 và 8, trong đó phức σ ở 5 kém bền hơn, do có điện tích dương ở N nên phản ứng ưu tiên ở vị trí 8. Song nếu nhóm thế có điện tích dương lớn như nhóm nitro và N bị proton hoá thành N^+H thì phản ứng ưu tiên ở vị trí 5 hơn.

Đối với isoquinolin, phản ứng thế ưu tiên ở vị trí 5 và 8, nhưng phức σ ở vị trí 8 có điện tích dương ở N nên kém bền hơn. Thực tế, khi nitro hoá isoquinolin, sản phẩm chính là dẫn xuất 5-nitro, còn 8-nitro chỉ là sản phẩm phụ:



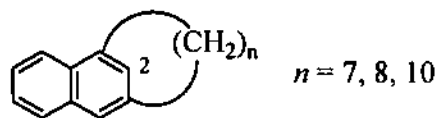
8.6. CÁC PHẢN ỨNG THỂ HYDRO CỦA NHÂN THƠM

1- Phản ứng trao đổi hydro

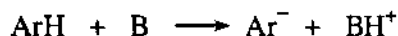
Hợp chất thơm có thể trao đổi hydro bằng các đồng vị khi có axit:



Phản ứng thường dùng để nghiên cứu cơ chế phản ứng và để deutri hoá hay triti hoá chọn lọc các hợp chất thơm. Axit mạnh trao đổi nhanh với hợp chất thơm và sự trao đổi chỉ có khi nghiên cứu cơ chế thể hợp chất thơm khi có xúc tác axit. Có nhiều chứng minh có sự trao đổi hydro trong cơ chế ion areni và hiệu ứng định hướng ở trên cho thấy xúc tác axit chung và proton chuyển đổi ở giai đoạn chậm. Nhiều ví dụ cho thấy về dung dịch bên của ion areni hình thành khi tấn công của proton vào nhân thơm. Sự trao đổi đơn giản bằng deutri khi tác dụng hợp chất thơm với D_2O và BF_3 . Đối với các dẫn xuất của benzen, sự trao đổi cũng tuân theo quy tắc thể chung ở trên, chẳng hạn phenol tác dụng với D_2O cũng cho phản ứng trao đổi chậm khi đun nóng chỉ với hydro ở vị trí *ortho* và *para*. Phản ứng trao đổi triti với hợp chất sau ở vị trí 2, mặc dù vị trí này có khó khăn không gian bởi cấu trúc cầu mà có thể xem như tương tự 1,3-dimetylnaphtalen:



Sự trao đổi hydro cũng xảy ra với bazơ mạnh như NH_2^- . Trong trường hợp này, giai đoạn chậm là sự trao đổi hydro:

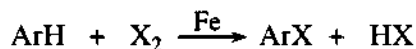


theo cơ chế $\text{S}_{\text{E}}1$ mà không theo cơ chế ion areni.

Các vòng thơm cũng deutri hoá bằng D_2O khi có xúc tác clorua rodi (III) hay platin hoặc C_6D_6 với xúc tác ankyl diclorua. Triti hoá bằng T_2O và xúc tác ankyl nhôm diclorua.

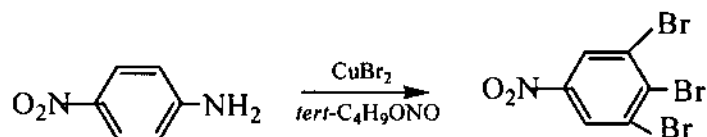
2- Phản ứng halogen hoá

Halogen phản ứng với hợp chất thơm cho dẫn xuất halogen khi có xúc tác Fe hay FeX_3 :



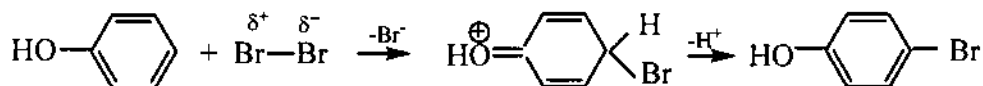
Tác nhân thường dùng là clo và brom, tác dụng trực tiếp với hợp chất thơm khi có xúc tác clorua sắt, axit Lewis hay iot. Xúc tác axetat tali (III) cho phản ứng có tính chọn lọc vị trí *para* cao đối với nhóm định hướng *ortho-para*. Các chất hoạt động, kể cả amin, phenol, naphtalen, polyankylbenzen như mesitylen và isoduren không cần xúc tác, amin và phenol phản ứng nhanh ngay trong dung dịch loãng ở nhiệt độ phòng. Phản ứng của amin không dùng được phản ứng trước khi tất cả các vị trí *ortho* và *para* có thể thế, vì các halogenamin có tính bazơ yếu hơn amin ban đầu nên kém bị proton hoá bởi HX tách ra, nên thường amin bậc nhất muốn có một lần thế phải chuyển thành anilit tương ứng. Phenol có thể dùng sau một lần thế.

Clo hoạt động hơn brom. Phenol brom hoá độc nhất ở vị trí *ortho* (cho 2,6-đibrom-phenol) khi tác dụng brom ở -70°C khi có *tert*-butylamin hay trietylendiamin cho kết tủa với HBr tách ra. Clo hoá ưu tiên *ortho* của phenol khi dùng xyclohexadien clo hoá còn clo hoá ở *para* của phenol, ete phenol và amin khi dùng N-cloamin hay N-clodimetylsunfoni clorua $(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{Cl}.\text{Cl}^-$. Một số phenol ankyl hoá bị brom hoá ở *meta* trong dung dịch supeaxit SbF_5HF do chuyển nhóm OH thành H_2O^+ định hướng *meta*. Kết hợp brom hoá và Sandmeyer của amin thơm bậc nhất với CuBr_2 và *tert*-butylnitro cho dẫn xuất tribrom:



Tác nhân khác là HOCl, HOBr, N-clo và N-brom amit (N-bromsuxinimit, tetraankyl amoni polyhalogenua) khi có axit xúc tác. Tác nhân brom hoá tốt các hợp chất bị động hoá mạnh là axit đibromcyanuric trong H_2SO_4 . Hai tác nhân mạnh đặc biệt là S_2Cl_2 và AlCl_3 trong SO_2Cl_2 (tác nhân BMC), Cl_2O trong H_2SO_4 .

Khi không có xúc tác, Br_2 hay Cl_2 , là tác nhân tấn công làm phân cực nhân thơm:



Bazơ liên hợp trung gian 4-brom-2,5-xyclohexadienon trên đã phát hiện bằng phổ khi brom hoá phenol trong dung dịch và dùng ion đồng dạng.

Khi có xúc tác axit Lewis, tiểu phân tấn công là Cl^+ hay Br^+ do: $\text{FeCl}_3 + \text{Br}_2 \rightarrow \text{FeCl}_2\text{Br} + \text{Br}^+$ hay có thể Cl_2 hay Br_2 phân cực bởi xúc tác. Tác nhân khác như HOCl trong nước cho electrophin là Cl_2O , Cl_2 hay H_2OCl^+ , trong axit axetic là CH_3COCl .

Bản thân FeCl_3 cũng như CuCl_2 , SbCl_5 ... cho aryl clorua hiệu suất trung bình.

Khi clo hay brom hoá ở nhiệt độ cao (300 tới 400°C), các nhóm định hướng *ortho-para* hướng tới *meta* và ngược lại. Cơ chế chưa thật rõ nhưng có thể là $\text{S}_{\text{E}}1$ như brom hoá 1,3,5-tribrombenzen khi có *tert*-butoxit kali.

Iot là tác nhân kém hoạt động hơn, trừ các chất ban đầu hoạt động, các tác nhân oxy hoá chuyển I_2 thành tác nhân hoạt động hơn như HNO_3 , HIO_3 , SO_3 , axit peaxit, H_2O_2 , ICl là tác nhân tấn công mạnh hơn I_2 , còn tác nhân khác như IF, benzyltrimetylamonit dicloiodat và tổ hợp ICN và axit Lewis dùng cho các chất ban đầu hoạt động. Phản ứng iot hoá bằng I_2 khi có muối đồng, SbCl_5 , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$, $\text{HgO}.\text{BF}_3$, Al_2O_3 , AgNO_3 , Ag_2SO_4 và axetat tali (I).

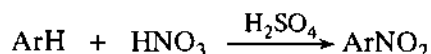
Tác nhân thực của iot không rõ như clo hay brom, bản thân iot không hoạt động trừ chất hoạt động như phenol thì I_2 là tiểu phân tấn công, còn dùng CH_3COOI khi có peroxyaxetic làm tác nhân oxy hoá, I_3^+ khi có HIO_3 hay SO_3 làm tác nhân oxy hoá thì tác nhân tấn công là I^+ .

Flo rất hoạt động, không dùng trực tiếp ngay ở nhiệt độ phòng, có thể thực hiện ở nhiệt độ thấp từ -70 đến -20°C phụ thuộc vào chất ban đầu nhưng không có ý nghĩa tổng hợp, nên flo hoá bằng AgF_2 , CsSO_4F_2 , CH_3COOF , XeF_2 , $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$, CF_3OF ,

Độ hiệu dụng thế theo thứ tự: $\text{Cl}_2 > \text{BrCl} > \text{Br}_2 > \text{ICl} > \text{I}_2$.

3- Phản ứng nitro hoá

Nhiều hợp chất thơm hoạt tính cao hay thấp đều tác dụng được với axit nitric cho hợp chất nitro:

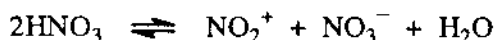


Nhiều chất hoạt động mạnh hay yếu cũng bị nitro hoá bằng axit nitric nhưng thường dùng hỗn hợp axit sunfuric và axit nitric, nhưng với chất hoạt động chỉ cần axit nitric không hay trong nước, axit axetic, anhydrit axetic. Thực tế điều kiện nhẹ là cần cho các amin, phenol, pyrol vì hỗn hợp axit sunfuric và nitric có tính oxy hoá. Nếu điều kiện khan dùng N_2O_5 trong CCl_4 , khi có P_2O_5 trong môi trường kiềm dùng este của axit nitric như etyl nitrat, có axit Lewis xúc tác. Các amin trong điều kiện axit mạnh định hướng *meta*, điều kiện axit nhẹ amin tự do nitro hoá định hướng *ortho* – *para*.

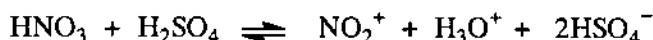
Nhóm nitro bị động hoá nhân nên dễ dừng sau một lần mononitro hoá, nhưng cũng có thể gắn thêm nhóm thứ hai. *m*-Đinitro trong điều kiện mạnh hơn, thường dùng $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ trong FSO_3H ở 150°C .

Nhiều tác nhân cho tiểu phân tấn công là NO_2^+ theo các cách sau:

1- Bản thân HNO_3 ion hoá khoảng 5% NO_2^+ cũng đủ nitro hoá:



2- Có H_2SO_4 là phản ứng axit-bazơ:



3- N_2O_5 trong CCl_4 phân ly tức thời cho NO_2^+ nhưng cũng có tài liệu cho N_2O_5 là nucleophin:



4- Muối nitroni este và axyl halogenua phân ly cho NO_2^+ , nitroxyclohexadienon cho NO_2^+ và phenol.

NO_2^+ là tiểu phân tấn công trong nitro hoá được chứng minh bằng:

a) Axit nitric có *pic* trong phổ Raman. Khi phân ly trong axit sunfuric đặc thì *pic* này mất đi, xuất hiện 2 *pic* mới 1400 cm^{-1} là NO_2^+ và 1050 cm^{-1} là HSO_4^- ;

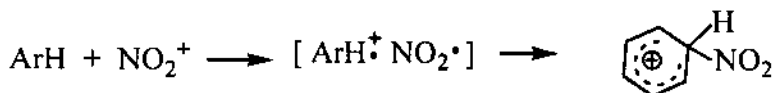
b) Thêm axit nitric vào axit sunfuric, điểm đông đặc giảm 4 lần, thêm một phân tử axit nitric sinh ra bốn tiểu phân;

c) Nghiền cấu tia X cho thấy muối nitroni có ion nitroni tấn công vòng tạo nitrat thơm;

d) Tốc độ tỷ lệ với nồng độ NO_2^+ không phụ thuộc vào tiểu phân khác.

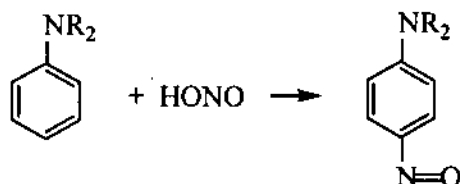
Khi tác nhân cho hàm lượng nhỏ ion nitroni, phản ứng chậm và chỉ phản ứng với chất hoạt động. Trong axit đặc hay dung dịch nước, động học là bậc hai, bậc nhất cho chất ban đầu và bậc nhất cho axit nitric (nếu chỉ dùng axit nitric tinh khiết thì phản ứng giả bậc nhất); trong dung môi như nitro metan, axit axetic, CCl_4 động học là bậc nhất với axit nitric và bậc 0 với chất ban đầu vì giai đoạn quyết định tốc độ là hình thành NO_2^+ .

Cơ chế là tạo thành ion areni, nhưng cũng có tài liệu cho rằng trong một vài trường hợp ion areni không trực tiếp hình thành mà chất trung gian là cặp gốc:



4- Phản ứng nitrozo hoá

Axit nitơ chỉ nitrozo hoá các hợp chất hoạt hoá như amin, phenol:

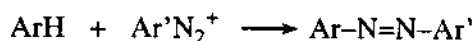


Phản ứng thường giới hạn ở phenol và amin bậc ba vì amin bậc nhất dễ cho diazo hoá và amin bậc hai có khuynh hướng cho N-nitrozo dễ hơn C-nitrozo. Hợp chất N-nitrozo thu được ban đầu có thể chuyển vị cho C-nitrozo hay tác dụng với một mol thứ hai cho hợp chất N,C-dinitrozo. Anizol nitrozo hoá trong dung môi $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Tác nhân là NO^+ nhưng cũng có tài liệu cho là NOCl , NOBr , N_2O_3 ... khi tác dụng nitrit natri với HCl hay HBr . NO^+ là electrophin yếu chỉ phản ứng với chất hoạt động, phản ứng chậm hơn NO_2^+ đến 10^{14} lần, tính ổn định cao của NO^+ nên dễ bị phân cắt từ ion areni nên k_{-1} cạnh tranh với k_2 và tìm thấy hiệu ứng đồng vị. Với phenol có tài liệu cho là nitrozo hoá đầu tiên nhóm OH sau đó nitrit este chuyển vị tới sản phẩm C-nitrozo. Amin bậc ba có nhóm thế *ortho* không tác dụng với axit nitơ do nhóm thế 5- *ortho* làm mất tính đồng phẳng của diankylamino giảm hoạt tính vòng.

5- Phản ứng ghép diazoni

Ion diazoni ghép với các chất hoạt động như amin và phenol:



Vị trí ghép là *para* đối với nhóm thế hoạt hoá vì thể tích ion lớn, trừ khi *para* bị thế thì ghép vào *ortho*. Phản ứng phụ thuộc pH. Amin trong môi trường trung tính hay axit nhẹ vì amin ở trạng thái không ion hoá. Phenol ghép trong môi trường kiềm ở dạng phenolat hoạt động hơn phenol. Cả phenol và amin không phản ứng trong môi trường kiềm vì muối diazoni chuyển thành hydroxit diazo $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{OH}$.

Amin bậc nhất và hai có sự cạnh tranh phản ứng N-diazo hoá song hợp chất N-diazo

(aryl triazen) đồng phân hoá thành C-diazo. Amin axyl hoá, ete và este phenolic nói chung không tham gia phản ứng này, nhưng có vài trường hợp phản ứng được với muối diazoni có nhóm thế hút electron. Một số trường hợp dùng bazơ pyridin và xúc tác chuyển pha, cũng có vài muối diazoni béo ghép với hợp chất thơm, còn xyclopropandiazoni và ion diazoni đầu cầu không bền tách N_2 cho cacbocation rất không bền;

Có thể đưa trực tiếp nhóm diazoni vào phenol khi dùng (azidoclo metylen) dimetyl-amonium clorua $(CH_3)_2N^+=C(Cl)N_3Cl^-$.

6- Phản ứng sunfo hoá

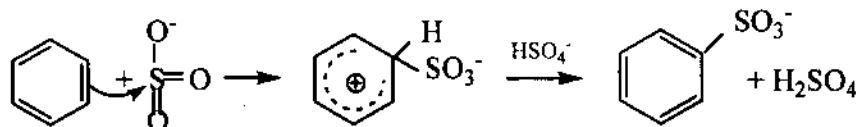
Phản ứng sunfo hoá rất rộng dùng cho tất cả hydrocacbon thơm kể cả vòng ngưng tụ, aryl halogenua, este axit cacboxylic, amin, amin axyl hoá, axeton, hợp chất nitro và axit sunfonic:



Phản ứng sunfo hoá là cân bằng, có hiệu ứng đồng vị nhỏ, $k_H / k_D = 2$.

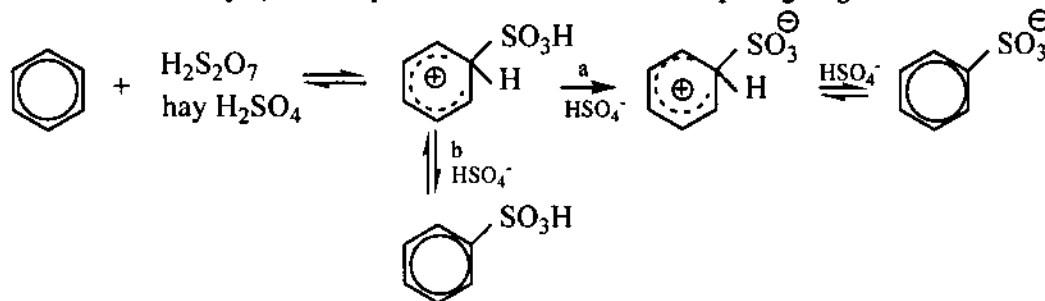
Phenol cũng bị sunfonic hoá nhưng có phản ứng tấn công vào oxy cạnh tranh. Thường dùng axit sunfuric đặc nhưng cũng dùng axit sunfuric khói, SO_3 , $ClSO_3H$, tác dụng với chất hoạt động và bị động. Phản ứng là thuận nghịch nên cần chuyển phản ứng đến hoàn toàn. Ở nhiệt độ thấp, phản ứng nghịch rất thấp và phản ứng thực tế là không cân bằng. SO_3 phản ứng nhanh hơn axit sunfuric, với benzen hầu như tức thời.

SO_3 là electrophin có trong axit đặc hay tạo thành giữa hai phân tử H_2SO_4 :



Sunfon là sản phẩm phụ. Khi sunfo hoá benzen có chứa 4 hay 5 nhóm ankyl hay clo thì có phản ứng chuyển vị.

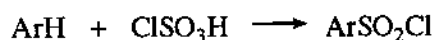
Cơ chế được nghiên cứu bởi Cerfontain cho thấy electrophin thay đổi với tác nhân mặc dù SO_3 có trong tất cả các trường hợp ở dạng tự do hay tổ hợp. Trong dung dịch nước H_2SO_4 , tác nhân là $H_3SO_4^+$ (tổ hợp của H_2SO_4 và H_3O^+), ở nồng độ 80 tới 85%, và tác nhân là $H_2S_2O_7$ (tổ hợp của H_2SO_4 và SO_3) ở nồng độ cao hơn. Trong dung dịch loãng hay đặc, tốc độ phản ứng tỷ lệ với hoạt tính của $H_3SO_4^+$ và $H_2S_2O_7$. Chẳng hạn với toluen hai dung dịch cho khác nhau về tỷ lệ *ortho* - *para*. Cơ chế của hai electrophin giống nhau:



Phản ứng theo hướng a là chính, trừ ở nồng độ H_2SO_4 rất cao theo hướng b. Với H_3SO_4^+ thì giai đoạn đầu quyết định tốc độ ở tất cả mọi điều kiện, nhưng với $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ thì giai đoạn đầu là giai đoạn chậm chỉ khi nồng độ H_2SO_4 trên 96%. $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ hoạt động hơn H_3SO_4^+ .

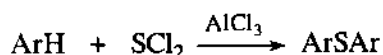
Trong axit sunfuric khối (H_2SO_4 dư SO_3), electrophin là $\text{H}_3\text{S}_2\text{O}_7^+$ ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ proton hoá) ở nồng độ 104% H_2SO_4 và $\text{H}_2\text{S}_4\text{O}_{13}$ ($\text{H}_2\text{SO}_4 + 3\text{SO}_3$) ở nồng độ cao hơn. Nếu SO_3 tự do là tác nhân trong dung môi aprotôn, bản thân SO_3 thực sự là electrophin. SO_3 tự do là tác nhân hoạt động nhất cho tất cả các tiểu phân, sự tấn công nhanh và thường giai đoạn tiếp theo sau quyết định tốc độ phản ứng.

Nếu dùng tác nhân ClSO_3H thu được axit closufinic gọi là phản ứng halogensunfo hoá:

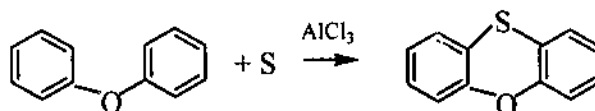


7- Phản ứng sunfua hoá

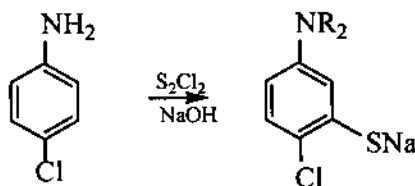
Điphenyl sunfua tạo thành khi tác dụng hợp chất thơm với SCl_2 với xúc tác Friedel Crafts:



Có thể dùng S_2Cl_2 cũng cho kết quả như trên. Nếu dùng sunfonyl clorua cho diaryl-sunfoxit, cũng có thể dùng S, thường trong phản ứng đóng vòng:

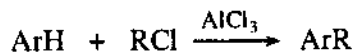


Sunfua không đối xứng thì dùng arylsunfenyl clorua với aren khi có vết bột sắt. Amin và phenol có thể ankythiol hoá (sản phẩm chính *ortho*) khi tác dụng với diarylsunfua. Amin thơm có clo ở vị trí *para* tác dụng với S_2Cl_2 và NaOH cho thiophenolat (phản ứng Herz):



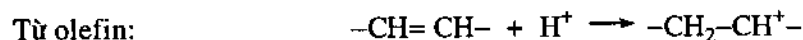
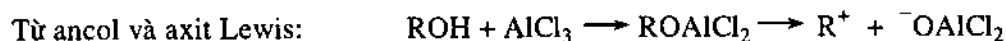
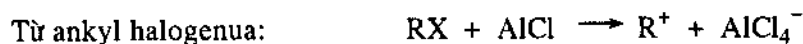
8- Phản ứng ankyl hoá Friedel Crafts

Phản ứng ankyl hoá gọi là phản ứng Friedel Crafts có phạm vi ứng dụng rất rộng:



Tác nhân quan trọng là ankyl halogenua, olefin, ancol và một số tác nhân khác.

Tác nhân tấn công là cacbocation:



Sự hình thành cation đã được xác định bằng IR và NMR khi nghiên cứu cation *tert*-butyl từ *tert*-butyl clorua với AlCl_3 trong HCl lỏng khan. Sự hình thành cacbocation phụ thuộc tính bền của cation. Cation bền thì hoạt tính kém, như cation của triphenyl clorua hay 1-cloadanmantan chỉ phản ứng với hợp chất rất hoạt động, ion tropyli chỉ ankyli hoá anizol không ankyli hoá benzen.

Nhiều chứng minh cho rằng, phản ứng Friedel Crafts với tác nhân ankyli hoá không hoàn toàn tự do mà ở dạng cặp ion với clorua nhôm như là dạng phức, do đó metyl hoá toluen bằng metyl bromua và metyl iodu khác nhau về tỷ lệ *ortho/para/meta*, trừ khi cùng một tác nhân tấn công cho cùng tỷ lệ. Trong một số trường hợp, động học là bậc ba, bậc nhất cho chất ban đầu, tác nhân electrophin và xúc tác. Mặt khác cũng có trường hợp khả năng phản ứng là $\text{S}_{\text{N}}2$ thì không có cacbocation, nhưng nếu hoàn toàn $\text{S}_{\text{N}}2$ thì phải quay cấu hình, nhưng khi nghiên cứu Friedel Crafts thì cho thấy nó racemic hoàn toàn hay có một vài nghịch đảo. Cũng có ngoại lệ như oxit propylen hoạt động quang học cho 100% nghịch đảo cấu hình. Sự chuyển vị cũng tìm thấy ở cơ chế monocarbocation, sự chuyển vị xảy ra trước khi tấn công vào vòng, chẳng hạn khi tác dụng $\text{CH}_3^{14}\text{CH}_2\text{Br}$ với AlBr_3 khi không có hợp chất thơm cho hỗn hợp chất ban đầu và $^{14}\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ hay với $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^{14}\text{CH}_2\text{Br}$ có chuyển vị nhanh đã đo được ở -70°C . Sự chuyển vị cũng tìm thấy sau khi hình thành sản phẩm nếu phản ứng thuận nghịch.

Phản ứng thường cho sản phẩm điankyli và triankyli hoá. Hiệu ứng của nhóm ankyli như etyl, propyl nhanh hơn 1,5 đến 3 lần so với benzen, nên thực tế tìm thấy ưu tiên là monoankyli. Dẫn xuất polyankyli tìm thấy không chỉ do hoạt tính mà còn do ankyli benzen dễ tan trong lớp xúc tác để thực hiện phản ứng.

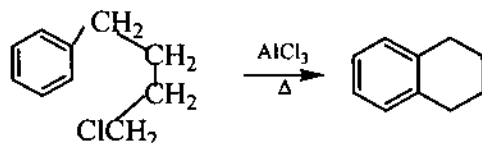
Các nhóm thế OH, OR, NH_2 ... không làm dễ dàng cho phản ứng vì xúc tác có phối trí các nhóm bazơ. Phenol cho phản ứng Friedel Crafts định hướng *ortho-para*, còn amin cho kết quả kém. Thường ankyli hoá amin bằng 1/3 mol AlCl_3 , còn phenol bằng xúc tác Al(OR)_3 . Ankyli hoá *ortho* hay *para* của phenol hay amin bậc nhất bằng phương pháp gián tiếp.

Các nhóm định hướng *meta* không hoạt hoá nhân cho ankyli hoá như nitrobenzen không ankyli hoá, chỉ có vài trường hợp ankyli hoá theo Friedel Crafts cho hợp chất có nhóm thế hút electron, điều đó không phải do tác nhân không đủ mạnh mà do chất ban đầu không hoạt động, phản ứng như thoái phân và polyme hoá của electrophin xảy ra trước khi tấn công vào vòng.

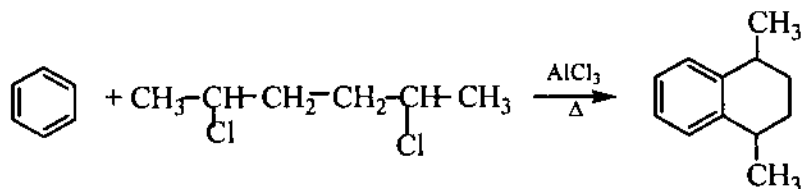
Xúc tác thường dùng là clorua nhôm và triflo bo, nhưng nhiều axit Lewis và axit protonic như HF và H_2SO_4 cũng dùng. Với halogenua hoạt động thì chỉ cần vết xúc tác hoạt động như ZnCl_2 là đủ, halogenua kém hoạt động như clometan cần xúc tác mạnh hơn và cần lượng lớn hơn như AlCl_3 . Hoạt tính xúc tác thay đổi: $\text{AlBr}_3 > \text{AlCl}_3 > \text{GaCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{SbCl}_3, \text{ZrCl}_4, \text{SnCl}_4 > \text{BCl}_3, \text{BF}_3, \text{SbCl}_3$.

Hạn chế của Friedel Crafts là sự chuyển vị, do đó để điều chế *n*-ankyli benzen cần đi qua phản ứng axyl hoá.

Phản ứng quan trọng của Friedel Crafts là khả năng đóng vòng của ankylbenzen mạch nhánh có nhóm halogen, OH, nối đôi, chẳng hạn điều chế tetralin:

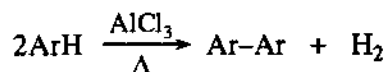


Cũng như đóng vòng với tác nhân có hai nhóm chức, dùng để đóng vòng 6 cạnh, cả 5 và 7 cạnh:



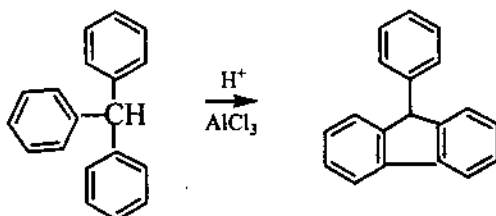
9- Phản ứng aryl hoá

Các hợp chất thơm có thể ghép khi có axit Lewis và axit protonic, gọi là phản ứng Scholl:



Phản ứng cho hiệu suất thấp nên ít dùng. Ở nhiệt độ cao và xúc tác axit mạnh nên chất đầu có thể bị phá huỷ, nhưng có thể dùng để tổng hợp các hệ vòng ngưng tụ lớn, chẳng hạn tổng hợp binaphthyl từ naphthalen;

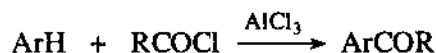
Phản ứng Scholl cũng đóng vòng nội phân tử:



Cơ chế phản ứng có thể là proton hoá cho ion areni rồi tấn công vào vòng khác.

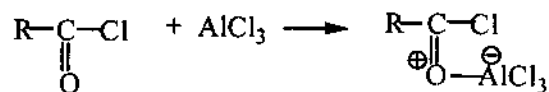
10- Phản ứng axyl hoá

Phản ứng điều chế aryl xeton cũng là phản ứng axyl hoá Friedel Crafts:



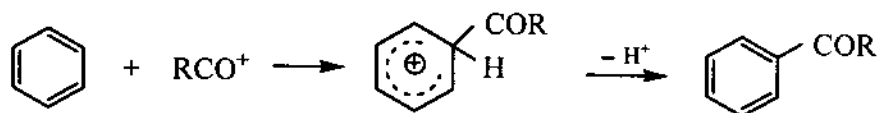
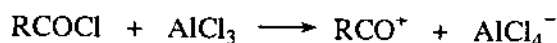
Tác nhân axyl hoá thường dùng là các halogenua axit, anhydrit axit và xeten, thường dùng halogenua axit hơn với hoạt tính $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$, với gốc R là aryl hay ankyl. Phản ứng không có chuyển vị gốc R và có thể dừng sau khi đã thế một nhóm RCO, vì nhóm RCO bị động hoá nhân.

Vai trò xúc tác là tạo phức với tác nhân, với 1 mol đầu phối trí với oxy của tác nhân:

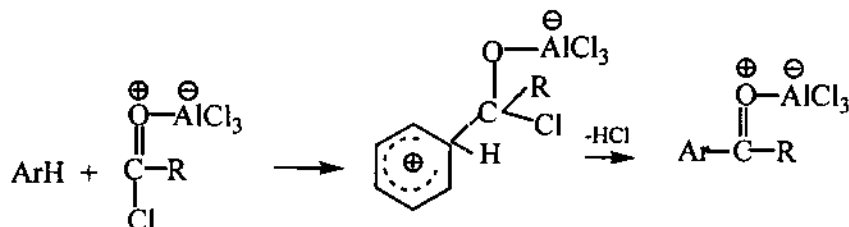


Axit dùng xúc tác khi tác nhân là axit cacboxylic. Anhydrit hỗn hợp cacboxylic sunfonic $\text{RCOOSO}_2\text{CF}_3$ là tác nhân mạnh nhất, axyl hoá benzen không cần xúc tác. Các hợp chất hoạt động như aryl ete, hệ ngưng tụ, thiophen chỉ cần một lượng rất nhỏ xúc tác. Clorua sắt, sắt, iot, clorua kẽm là xúc tác phổ biến nhất. Các nhóm OH, NH_2 , định hướng *para* dễ axyl hoá, với amin và phenol có phản ứng N- và O-axyl hoá cạnh tranh nhau, nhưng O-axyl có thể chuyển vị cho C-axyl theo Fries.

Cơ chế có thể là tấn công của RCO^+ tự do hay cặp ion theo cơ chế S_E bình thường:



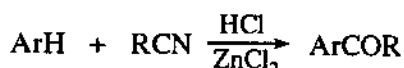
Với R bậc ba có phản ứng tách CO cho R^+ nên có sản phẩm phụ ankylaren. Chẳng hạn pivaloyl clorua $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$ axyl hoá bình thường anizol, nhưng với benzen cho $(\text{CH}_3)_3\text{CC}_6\text{H}_5$. Cơ chế khác là không phải cation axyl mà là phức 1:1 tấn công:



Sự tấn công của cation tự do không thích hợp về lập thể của R. Ion RCO^+ được phát hiện bằng IR trong dung dịch phức giữa axyl clorua và clorua nhôm trong dung môi phân cực như nitrobenzen, nhưng không có trong dung môi không phân cực như clorofom không có ion tự do chỉ có phức. Cần 1 mol xúc tác tạo phức với sản phẩm ở cuối phản ứng. Khi phản ứng với $\text{RCO}^+ \text{SbF}_6^-$ không có xúc tác thì cơ chế ion (hay cặp ion) là chắc chắn.

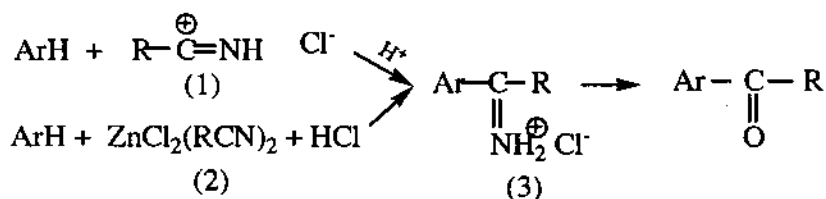
Nếu dùng anhydrit hỗn tạp $\text{RCOOCOR}'$ cho hai sản phẩm ArCOR và ArCOR' , sản phẩm ưu tiên phụ thuộc vào hai nhân tố: với gốc R có nhóm thế hút electron cho sản phẩm chính và xeton hình thành có gốc R lớn hơn là chính.

Nitrin và HCl khi có xúc tác Friedel Crafts cũng axyl hoá aren cho xeton (phản ứng Houben-Hoesch):



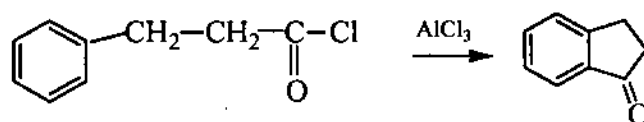
Cơ chế phản ứng khá phức tạp, giai đoạn đầu là tấn công vào chất ban đầu bằng tiểu phân chứa HCl và nitrin cho muối imin (3) hay muối imin (3) có thể do tương tác của hai

tiểu phân (1) và (2). Giai đoạn thứ hai là thủy phân muối imin:

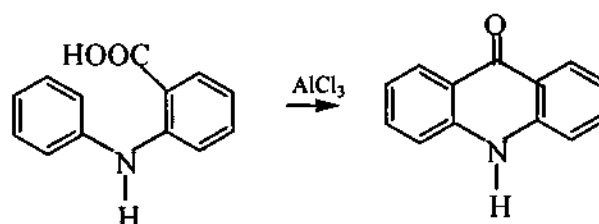


Phản ứng áp dụng cho phenol, phenol ete, và một số hợp chất dị vòng hoạt động như pyrrol, nhưng cũng có thể dùng cho amin thơm nếu dùng BCl_3 xúc tác. Phản ứng axyl hoá trong trường hợp này có tính chọn lọc *para* cao.

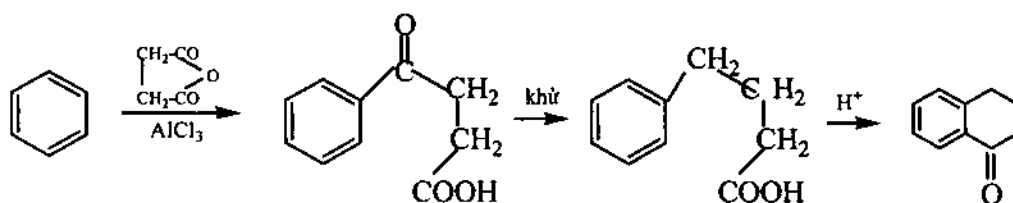
Phản ứng axyl hoá Friedel Crafts cũng có hiệu ứng vòng hoá khi có nhóm axyl clorua, anhydrit hay axit ở vị trí thích hợp:



Thường cho vòng 6 cạnh, có thể 5 và 7 cạnh nhưng chậm hơn, có thể tổng hợp hợp chất 3 vòng:

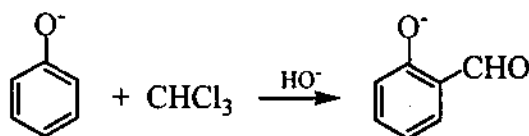


Nếu dùng anhydrit succinic cho sản phẩm axyl hoá, rồi khử và đóng vòng (phản ứng Haworth):



11- Phản ứng fomyl hoá

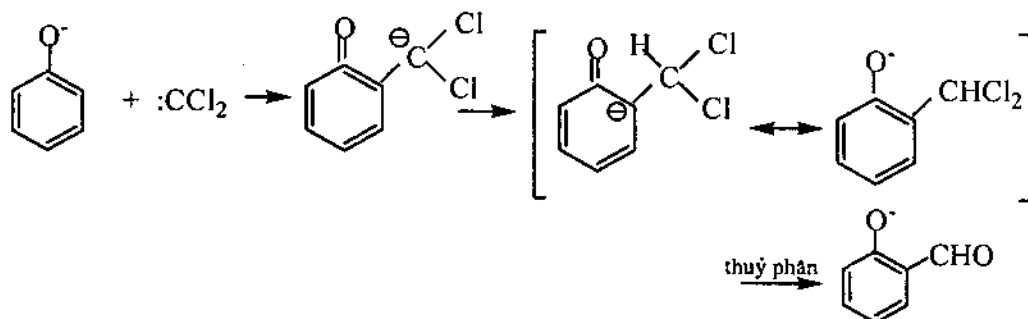
Phản ứng gắn nhóm CHO vào nhân benzen gọi là fomyl hoá, nếu dùng CHCl_3 và ion hydroxit gọi là phản ứng Reimer-Tiemann:



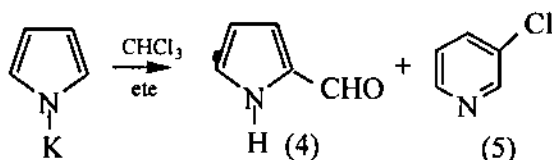
Phản ứng chỉ dùng cho loại phenol và hợp chất dị vòng như pyrrol và indol. Phản ứng

tiến hành trong môi trường bazơ và cho sản phẩm thế bình thường vào vị trí *ortho*, nếu hai vị trí *ortho* bị chiếm thì mới vào *para* với hiệu suất 50%. Song phản ứng có nhiều bất thường.

Trong phản ứng này tác nhân tấn công là diclôcacben tấn công vào nhân benzen theo S_E bình thường:

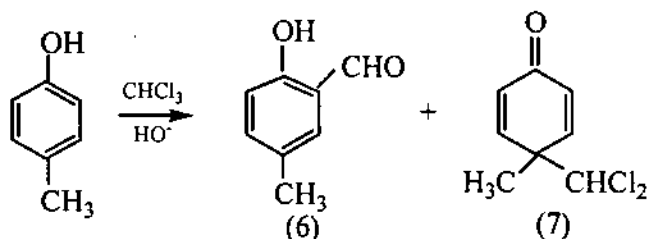


Chẳng hạn phản ứng fomyl hoá pyrrol:



Sản phẩm (4) là thế bình thường còn sản phẩm (5) là sản phẩm mở rộng vòng.

Và phản ứng của *p*-xylenol:



cho sản phẩm (6) bình thường và sản phẩm (7) là do tấn công *ipso* của: CCl_2 vào CH_3 . Vị trí này không có hydro nên không thể mất hydro bình thường mà có khả năng cộng hợp với proton.

Phản ứng fomyl hoá dùng hexametylenetetramin thay cho clorofom, gọi là phản ứng Duff, áp dụng cho phenol và amin thế vào *ortho* cho sản phẩm ArCH_2NH_2 . Cơ chế này có giai đoạn đầu là aminankyl hoá cho ArCH_2NH_2 rồi loại hydrohalogenua tiếp cho $\text{ArCH}=\text{NH}$ và thủy phân cho andehit. Khi dùng $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ với CF_3COOH có thể áp dụng cho ankylbenzen đơn giản hiệu suất cao hơn, có độ chọn lựa vị trí thế *para* cao hơn. Phản ứng cũng cho imin như là chất trung gian.

Fomyl hoá bằng xyanua kẽm, gọi là phản ứng Gatterman, áp dụng cho ankylbenzen, phenol, ete và nhiều hợp chất dị vòng, nhưng không áp dụng cho amin thơm:

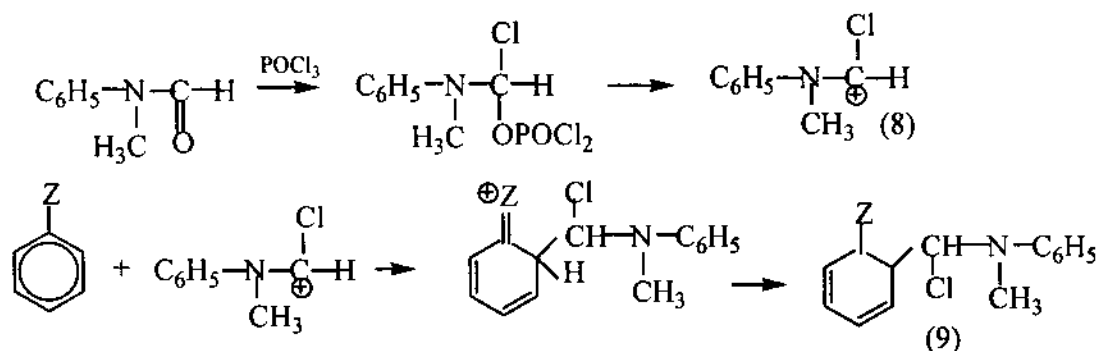


Phản ứng chính là chất ban đầu tác dụng với HCN, HCl và ZnCl₂, nhưng dùng Zn(CN)₂ (HCN và ZnCl₂ *in situ*) tiện lợi hơn mà không giảm hiệu suất. Cơ chế phản ứng Gatterman không được nghiên cứu nhiều nhưng cho sản phẩm ban đầu chứa nitơ mà bình thường có thể tách ra rồi thủy phân cho andehit. Khi benzen tác dụng với NaCN trong điều kiện supeaxit CF₃SO₂OH-SbF₅ cho sản phẩm hiệu suất tốt đưa tới kết luận electrophin trong phản ứng này là HC⁺=⁺NH₂.

Phản ứng fomyl hoá bằng fomamit hai lần thế, gọi là phản ứng Vilsmeier hay Vilsmeier - Haack là phản ứng chung hơn cho fomyl hoá:



Song phản ứng chỉ áp dụng cho các hợp chất thơm hoạt hoá như amin và phenol. Hydrocacbon thơm và dị vòng có thể áp dụng khi trong vòng có những nhóm thế hoạt hoá mạnh nhân benzen như azulen, feroxen, tác nhân dùng nhiều là N-phenyl-N-metylformamit, các ankyl amit hay diankyl amit cũng dùng. Photgen dùng thay cho POCl₃. Cơ chế phản ứng như sau:



Tác nhân tấn công là (8) và sản phẩm (9) không bền dễ thủy phân cho sản phẩm. Giai đoạn hình thành tác nhân E hay tác nhân E tấn công vào chất ban đầu là giai đoạn quyết định tốc độ phụ thuộc vào hoạt tính của chất ban đầu. Nếu dùng (CF₃SO₂)₂O thay cho POCl₃, phản ứng có thể dùng cho hợp chất kém hoạt động hơn như naphtalen hay antraxen.

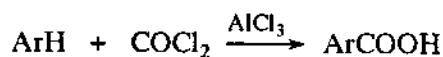
Ngoài ra có những phương pháp fomyl hoá khác như diclometyl metyl ete, fomyl hoá vòng thơm khi có xúc tác Friedel Crafts cho ArCHClOCH₃ là chất trung gian. Có thể dùng orthofomiat:



Ngoài ra fomyl hoá bằng HCOF và BF₃ mạnh hơn clorua fomyl dùng cho benzen, ankylbenzen, ArCl, ArBr và naphtalen. Phenol có tính chọn lọc vị trí *ortho* cao khi dùng hai đương lượng paraformandehit trong dung môi aproton khi có SnCl₄ và amin bậc ba hay gián tiếp fomyl hoá bằng 2-etoxy-1,3-dithiolan.

12- Phản ứng cacboxyl hoá

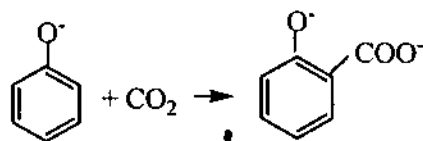
Photgen tác dụng với hợp chất thơm khi có xúc tác Friedel Crafts cho axit cacboxylic:



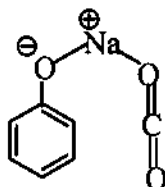
Quá trình phản ứng tương tự như axyl hoá bằng clorua axit, sản phẩm ban đầu tạo thành là ArCOCl thuỷ phân cho axit song cũng có trường hợp ArCOCl tạo thành tấn công vào vòng benzen cho ArCOAr .

Các tác nhân thường dùng là oxalyl clorua, ure hydroclorua, cloral, cacbamoyl clorua, N,N-diethylcacbamoyl clorua. Với cacbamoyl clorua cho sản phẩm amit nên gọi là tổng hợp amit Gatterman.

Cacbon dioxit có thể cacboxyl hoá ion phenolat, gọi là phản ứng Kolbe-Schmitt:



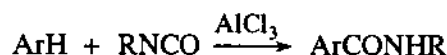
Natri phenoxit cacboxyl hoá mạnh ở vị trí *ortho*, cơ chế do hình thành phức giữa tác nhân và CO_2 làm cho cacbon của CO_2 trở nên dương hơn tấn công vào nhân benzen:



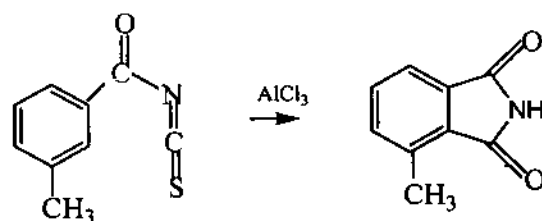
Kali phenoxit tạo phức yếu hơn và tấn công chủ yếu vào vị trí *para*. Có thể dùng tetraclorea cacbon thay cho CO_2 ở điều kiện của phản ứng Reimer Tiemann. Natri và kali có khả năng cacboxyl hoá chọn lọc vị trí *para* cao khi dùng natri hay kali cacbonat và monooxit cacbon mà khi dùng cacbonat ^{14}C sẽ có ^{14}C ở *p*-phenolbenzoic axit. CO chuyển thành fomat natri hay kali. CO cacbonyl hoá vòng benzen khi có xúc tác Pd. Phản ứng xúc tác Pd dùng để trực tiếp tổng hợp axyl florua: $\text{ArH} \rightarrow \text{ArCOF}$.

13- Phản ứng amit hoá

Amit thế thu được khi tác dụng isoxyanat với vòng thơm:

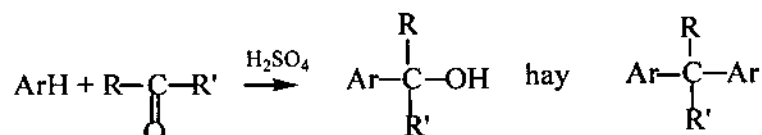


R có thể anky hay aryl nhưng aryl có thể cho trime hay đime. Isothioxyanat cho thioamit. Phản ứng cho hiệu suất tốt với chất ban đầu loại $\text{ArCH}_2\text{CONCS}$ cho vòng hoá nội phân tử cho vòng 6 cạnh. Cũng dùng etylcacbammat $\text{NH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ (với P_2O_5 trong xylen) và biscacbamoyl diselenua $\text{R}_2\text{NCOSeSeCONR}_2$ (với HgBr_2 hay SnCl_2) để amit hoá vòng thơm:

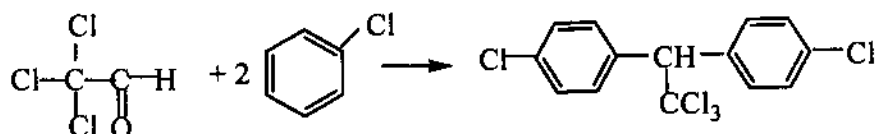


14- Phản ứng hydroxyankyl hoá

Hợp chất thơm ngưng tụ với andehit và xeton gọi là phản ứng hydroxyankyl hoá:



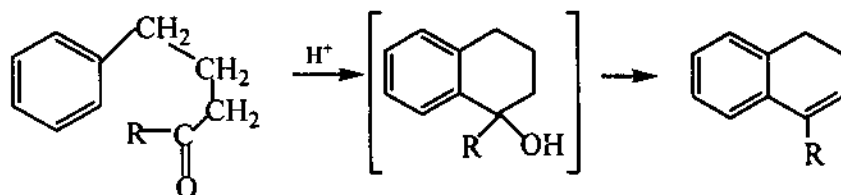
Tác nhân tấn công trong phản ứng này là $\text{R}-\text{C}^+(\text{OH})\text{R}'$ hình thành từ andehit hay xeton với xúc tác axit trừ khi thay đổi trong môi trường kiềm. Phản ứng dùng để chế ancol, tuy nhiên nhiều ancol hình thành ban đầu phản ứng tiếp với hợp chất thơm cho biaryl hoá. Như phản ứng tổng hợp DDT:



Và nếu dùng phenol cho sản phẩm gọi là bisphenol. Phản ứng hydroxyankyl hoá phenol với fomandehit gọi là phản ứng Lederer-Manasse. Phản ứng cần phải có điều kiện không chế vì có thể thế ở *para* hay hai vị trí *ortho* và có thể tái aryl hoá cho cấu trúc polyme như polyme phenolfomandehit.

14- Phản ứng vòng hoá của andehit và xeton (phản ứng xyclodehydrat hoá andehit và xeton)

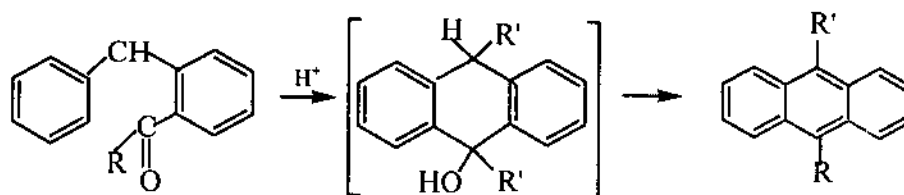
Các hợp chất thơm chứa nhóm chức andehit hay xeton ở vị trí thích hợp trong mạch nhánh để vòng hoá thành vòng 6 cạnh khi tác dụng với axit.



Phản ứng tương tự như phản ứng 12 trên, nhưng phản ứng loại nước tiếp theo luôn luôn xảy ra để liên kết đôi liên hợp với vòng thơm nên gọi là phản ứng vòng hoá-dehydrat hoá (cyclodehydrat hoá).

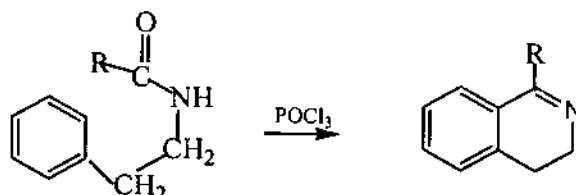
Phương pháp chung để tổng hợp các vòng cacboxycyclic và dị vòng. Thường dùng axit polyphosphoric hay axit khác. Phương pháp đi từ diarylmetan chứa nhóm carbonyl ở vị trí

ortho có thể vòng hoá cho dẫn xuất của antraxen, gọi là phản ứng Bradsher:



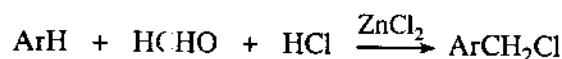
Trong phản ứng này có phản ứng dehydrat hoá 1,4.

Áp dụng phản ứng vòng hoá - dehydrat hoá để tổng hợp các hệ dị vòng, gọi là phản ứng Bischler - Napieralski. Phản ứng đi từ amit vòng hoá khi có POCl_3 :



16- Phản ứng halogenankyl hoá

Một số hợp chất thơm tác dụng với HCHO và HCl cho sản phẩm chứa nhóm CH_2Cl gọi là phản ứng cloankyl hoá hợp chất thơm:

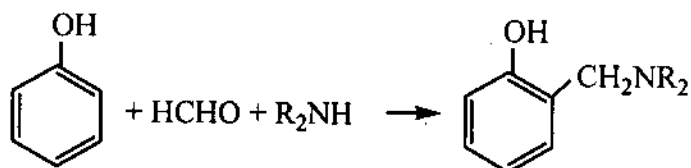


Phản ứng cơ giai đoạn ban đầu là tác dụng của hợp chất thơm với andehit cho hydroxyankyl như phản ứng 13 trên, rồi tác dụng với HCl cho dẫn xuất cloankyl. ZnCl_2 xúc tiến phản ứng với mục đích tăng tính axit của môi trường, tăng sự chuyển hoá của ion HOCH_2^+ .

Phản ứng cũng dùng các andehit khác và HBr hay HI . Hợp chất thơm có thể dùng là benzen và ankylbenzen, ankoxi và halogenbenzen, amin và phenol nhưng thường bị polyme hoá. Với hợp chất kém hoạt động thì dùng clometyl metyl ete $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$, $(\text{ClCH}_2)_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{COCl}$, 1-clo-4-(clometoxy)butan. Sản phẩm phụ quan trọng là Ar_2CH_2 .

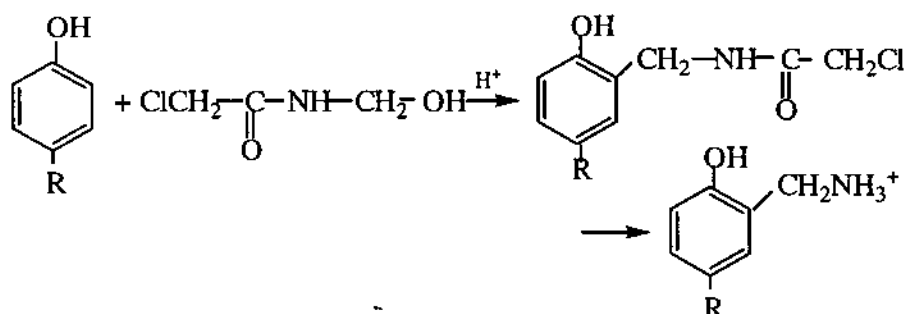
17- Phản ứng aminankyl hóa

Một số hợp chất thơm hoạt động như phenol, amin, pyrol, indol tác dụng với fomandehit và amin bậc hai cho hợp chất hydroxyankylamin:



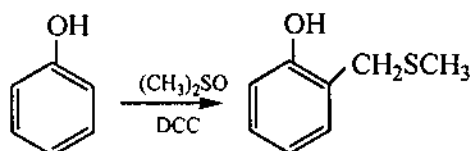
Cũng dùng một số andehit khác. Aminoankyl hoá là trường hợp đặc biệt của phản ứng Mannich khi phenol và amin tác dụng với N-hydroxymetylcloaxetamid, thu được amit metyl

hoá, gọi là phản ứng amitankyl hoá, nhưng thường không bền bị thuỷ phân cho sản phẩm aminankyl:



18- Phản ứng thioankyl hoá

Phenol tác dụng với dimetylsunfoxit và DCC (dixyclohexylcacbodiimit) cho sản phẩm thế nhóm methylthiometyl ở vị trí *ortho*:

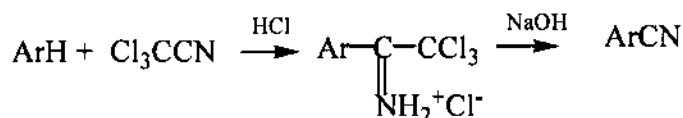


Có thể thay DCC bằng pyridin-SO₃.SOCl₂ và anhydrit axetic. Amin tác dụng với *tert*-C₄H₉OCl, (CH₃)₂S và NaOCH₃ trong CHCl₃ cho *o*-NH₂C₆H₄CH₂SCH₃.

Sản phẩm có thể chuyển nhóm CH₂SCH₃ thành CHO nên là phương pháp gián tiếp để tổng hợp các andehit thế *ortho*-amin và *ortho*-hydroxy. Các hydrocacbon thơm có thể thioankyl hoá bằng α-(clometylthio)axetat ClCH₂SCH₂COOC₂H₅ cho ArCH₂SCH₂COOC₂H₅, với metylsunfinylmetyl sunfua CH₃SCH₂SOCH₃ cho ArCH₂SCH₃ khi có axit Lewis.

19- Phản ứng xyan hoá

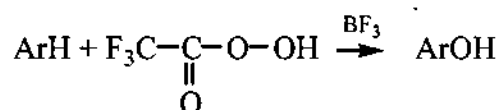
Hydrocacbon thơm, kể cả benzen, phenol, phenol ete có thể xyan hoá bằng tác dụng với tricloaxetonitrin, BrCN, hay fuminat thuỷ ngân Hg(ONC)₂:



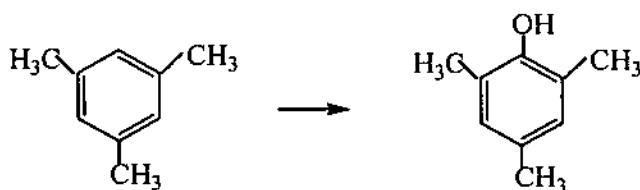
Phản ứng có sự tấn công của ion Cl₃C-C⁺=NH do proton kết hợp vào nitơ nhóm xyan tấn công vào nhân thơm theo S_E. Amin thơm bậc hai và phenol cũng xyan hoá bằng Cl₃CCN và BCl₃.

20- Phản ứng hydroxyl hoá

Phản ứng hydroxyl hoá trực tiếp bằng thể electrophin:



xảy ra cho hiệu suất thấp và thường khi có nhóm OH trong nhân lại có phản ứng chuyển hoá khác. Nhưng các ankyl benzen như mesitylen, đuren có hydroxyl hoá với hiệu suất tốt bằng trifloperaxetic axit và BF_3 :



Benzen và benzen thế như toluen, xylen, clobenzen, chuyển thành phenol với peborat natri- $\text{CF}_3\text{CSO}_3\text{H}$, có thể dùng H_2O_2 trong HF-BF_3 hay H_2O_2 với AlCl_3 , với hiệu suất 50% có 37% *ortho*, ngoài ra có quinon và catechol. Amin thơm, N-axyl amin và phenol hydroxyl hoá bằng H_2O_2 trong $\text{SbF}_3\text{-HF}$.

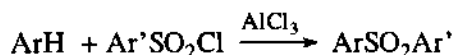
Phương pháp hydroxyl hoá khác là oxy hoá phenol bằng $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ trong kiềm (phản ứng Elbs).

Amin thơm bậc nhất, hai và ba hydroxyl hoá *ortho* gọi là phản ứng oxy hoá Boyland-Sims do ion $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ tấn công *ipso* rồi chuyển vị.

Ngoài ra còn có những phản ứng thế hydro của nhân thơm kèm theo chuyển vị được trình bày trong chương chuyển vị.

21- Phản ứng sunfonyl hoá

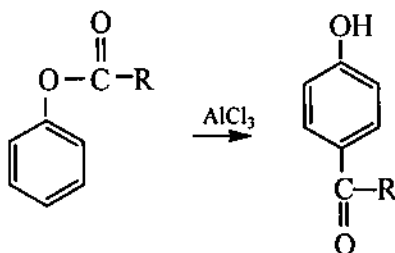
Diarylsunfon được tổng hợp bằng hợp chất thơm với arylsunfonyl và xúc tác Friedel Crafts:



Phản ứng tương tự phản ứng axyl hoá với halogenua axit cacboxylic. Phương pháp tốt hơn là dùng arylsunfonic axit và P_2O_5 trong axit polyphosphoric hoặc arylsunfonic triflo-metansunfonic anhydrit (*in situ* từ $\text{ArSO}_2\text{Br} + \text{CF}_3\text{SO}_2\text{Ag}$) với xúc tác.

22- Phản ứng chuyển vị Fries

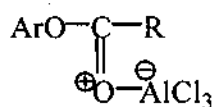
Este phenolic tác dụng khi đun nóng với xúc tác Friedel Crafts có phản ứng chuyển vị nhóm axyl vào nhân benzen, gọi là chuyển vị Fries:



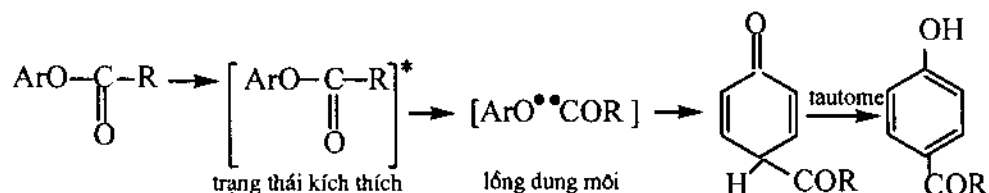
Sản phẩm thu được là *o*- hay *p*-axylphenol phụ thuộc vào nhiệt độ, dung môi, hàm

lượng xúc tác dùng, nhưng trong điều kiện chọn lọc có một sản phẩm ưu tiên. Thường ở nhiệt độ thấp, sản phẩm *para* ưu tiên, ở nhiệt độ cao là *ortho*. Trong chất ban đầu, R có thể ankyl hay aryl, nhóm thế định hướng *meta* ngăn cản phản ứng. Khi dùng arylbenzoat với F_3CSO_2OH , phản ứng chuyển vị là thuận nghịch và cân bằng.

Cơ chế chưa thấy hoàn toàn rõ, có thể hoàn toàn nội hay hoàn toàn ngoại phân tử hay một phần. Quá trình thường được nghiên cứu khi có thêm chất thơm khác, chẳng hạn như toluen, nếu toluen bị axyl hoá thì có một phần ngoại phân tử, nếu không bị axyl hoá thì là nội phân tử, nhưng cũng không thật chắc chắn vì toluen có bị tấn công hay vì kém hoạt động hơn chất khác. Đôi khi dùng phương pháp thực nghiệm chéo và cho rằng chất ban đầu và xúc tác tạo nên phức (8) với tỷ lệ xúc tác/ chất ban đầu là 1/1:



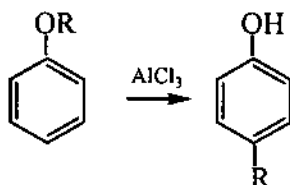
Phản ứng chuyển vị Fries cũng xảy ra khi có ánh sáng mà không có xúc tác, gọi là chuyển vị Fries quang hoá, ưu tiên là quá trình gốc tự do nội phân tử theo cơ chế sau:



Sản phẩm thu được là *ortho* và *para* nhưng cho hiệu suất thấp so với quá trình xúc tác Lewis, nhất là khi có nhóm định hướng *meta*. Phenol luôn là sản phẩm phụ do $\text{ArO}^\bullet$ tách ra khỏi lồng dung môi, nhận lấy hydro từ phân tử bên cạnh cho phenol. Nếu dùng phenylaxetat ở trạng thái khí không có dung môi để hình thành lồng dung môi nhưng có isobutan làm chất cho hydro thì phenol là sản phẩm chính và không cho sản phẩm *o*- hay *p*-hydroxy-axetophenol. Cơ chế này được xác định bằng CIDNP và phổ Raman.

23- Phản ứng chuyển vị ete phenolic

Ete phenolic đun nóng với xúc tác AlCl_3 cho ankylphenol:

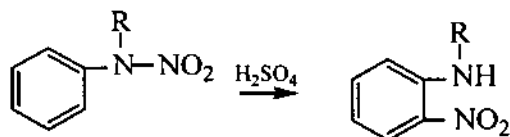


Phản ứng giống như cơ chế phản ứng ankyl hoá hay axyl hoá Friedel Crafts, nhưng thường cho hiệu suất thấp nên ít dùng trong tổng hợp. Trong phản ứng có tìm thấy sự đồng phân hóa gốc R và quá trình có thể nội hay ngoại phân tử. Thực tế đã tìm thấy diankylphenol

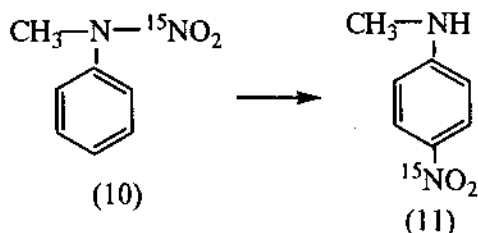
là quá trình ngoại phân tử, còn khi chuyển ete *p*-tolyl-*sec*-butyl quang hoạt thành 2-*sec*-butyl-4-metylphenol là quá trình nội phân tử và bảo toàn cấu hình.

24- Phản ứng chuyển vị nhóm nitro

Hợp chất N-nitroamin thơm tác dụng với axit cho sản phẩm *o*- và *p*-nitroamin với sản phẩm *ortho* ưu tiên:

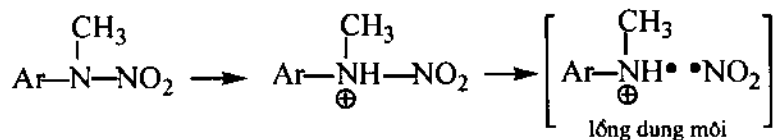


Quá trình là nội phân tử, không quan sát thấy đồng phân *meta* như khi nitro hoá trực tiếp amin thơm có một lượng nhỏ *meta*, nghĩa là không có sự phân tích ra ion NO_2^+ để tấn công vào vòng khác. Phản ứng cũng được chứng minh bằng phương pháp đánh dấu đồng vị, như khi tác dụng chất ban đầu với K^{15}NO_2 cho sản phẩm không chứa ^{15}N và phản ứng chuyển vị của hỗn hợp $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}^{15}\text{NO}_2$ và *p*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NHNO}_2$ cho 2-nitro-4-metylanilin không chứa ^{15}N . Mặt khác, sự chuyển vị của (10) khi có $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCH}_3\text{NO}_2$ không đánh dấu thu được sản phẩm đánh dấu (11):



Phản ứng có thể xảy ra theo hai cơ chế:

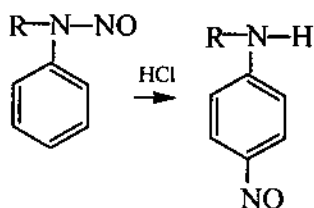
- 1- sự tấn công vòng của oxy nhóm nitro vào vị trí *ortho* trước khi phân cắt;
- 2- phân cắt thành gốc và ion gốc trong lồng dung môi:



Cơ chế sau chứng minh bằng hiệu ứng nhóm thế, hiệu ứng đồng vị ^{15}N và ^{14}C cho thấy không được đồng bộ và thực tế là cả N-metylanilin và axit nitơ sinh ra khá lớn, hàm lượng gần như bằng sản phẩm *o*- và *p*-N-metylanilin. Sản phẩm phụ hình thành khi gốc đi ra khỏi lồng dung môi.

25- Phản ứng chuyển vị Fischer - Hepp

Khi tác dụng N-nitrosoamin thơm với HCl sẽ thu được sản phẩm chuyển vị nhóm nitroso vào nhân:

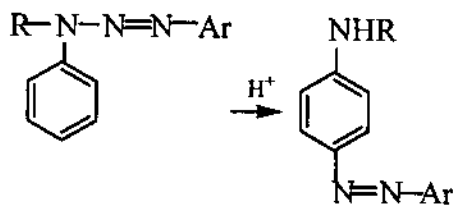


Phản ứng gọi là chuyển vị Fischer-Hepp dùng để điều chế hợp chất nitroso khi không thể dùng phản ứng C-nitroso hoá vào amin thơm bậc hai. Sản phẩm thu được ưu tiên là *p*-nitroso và dùng axit HCl, với axit khác cho hiệu suất thấp hay không cho kết quả.

Cơ chế chưa thật rõ nhưng có chứng minh rằng phản ứng là nội phân tử, vì khi thêm ure vào phản ứng nếu có tách ra ion tự do như NO^+ hay NOCl trong dung dịch thì ure sẽ kết hợp với các ion đó trước khi chuyển vị.

26- Phản ứng chuyển vị nhóm arylazo

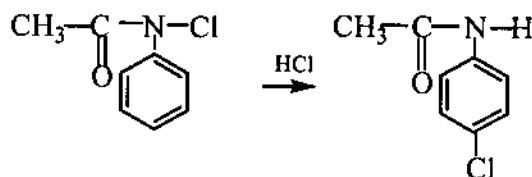
Các aryl triazen tác dụng với axit sẽ chuyển vị cho dẫn xuất azo:



Thường diazo hoá amin thơm bằng axit nitơ cho triazen rồi tác dụng với axit cho chuyển vị là sản phẩm diazo thế của amin thơm bậc nhất hay bậc hai. Phản ứng luôn cho đồng phân *para* trừ khi vị trí này đã bị chiếm.

27- Phản ứng chuyển vị halogen (chuyển vị Orton)

Khi tác dụng hợp chất có halogen đính với nitơ trong mạch nhánh với axit sẽ chuyển vị halogen vào nhân:

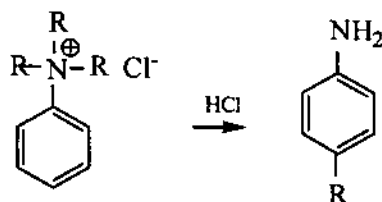


Phản ứng chuyển vị gọi là chuyển vị Orton. Sản phẩm chính là đồng phân *para* nhưng cũng hình thành sản phẩm *ortho*. Chất ban đầu là N-clo hay N-bromamin, ít dùng dẫn xuất N-iot. Phản ứng thường xảy ra trong nước hay axit axetic. Amin có thể bị axyl hoá, trừ $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCl}_2$ cho 2,4-đicloanilin. Phản ứng là chuyển vị ngoại phân tử chứng minh bằng halogen hoá chéo và đồng vị. Phản ứng đầu tiên là HCl tác dụng với chất ban đầu cho axyl amin ArNHCOCH_3 và tách ra Cl_2 , sau đó Cl_2 halogen hoá nhân thơm. Thực nghiệm đã chứng

minh bằng tách clo ra khỏi hỗn hợp. Phản ứng chuyển vị Orton cũng xảy ra bằng quang hoá hay đun nóng khi có peroxit benozyl và theo cơ chế gốc tự do.

28- Phản ứng chuyển vị gốc ankyl

Khi đun nóng muối arylankylamoni clorua ở nhiệt độ $200 \div 300^\circ\text{C}$ sẽ chuyển vị gốc ankyl vào nhân, gọi là chuyển vị Hofmann - Martius:



bằng phản ứng tổng hợp chéo, cho thấy phản ứng là ngoại phân tử. Chẳng hạn, metylanilin bromua không chỉ cho sản phẩm bình thường là *o*- và *p*-toluidin nhưng cũng có anilin, di- và tri-metylanilin, chứng tỏ quá trình là ngoại phân tử và có sự đồng phân hoá gốc R bậc nhất.

Khi R là bậc nhất, phản ứng đi qua ankyl halogenua ban đầu theo S_N2 :



Chứng minh cho quan niệm này là đã tách ra được ankyl halogenua và Br^- , Cl^- và I^- cho tỷ lệ sản phẩm *ortho*/*para* khác nhau, phản ứng tiếp theo là ankyl halogenua phản ứng vào nhân theo ankyl hoá Friedel Crafts cho sản phẩm chuyển vị. Khi R là bậc hai hay ba thì cacbocation trực tiếp hình thành không đi qua ankyl halogenua.

Phản ứng cũng xảy ra khi đun nóng amin (không phải muối) với muối như CoCl_2 , CdCl_2 , ZnCl_2 gọi là chuyển vị Reilly - Hickinbottom. Nhóm R bậc nhất lớn hơn gốc etyl thì cho cả hai sản phẩm chuyển vị và không chuyển vị. Nói chung, phản ứng ít dùng cho amin bậc hai và ba vì thường R bị phân cắt cho olefin trong điều kiện phản ứng.

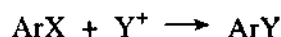
Các arylamin axetyl hoá cũng chuyển vị gốc axyl vào nhân khi quang hoá như quá trình chuyển vị Fries quang hoá ở trên.

8.7. PHẢN ỨNG S_E CỦA NHÓM ĐI RA KHÁC HYDRO

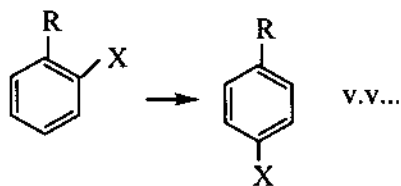
Nhóm thế trong S_E có thể không chỉ có hydro như trên. Phản ứng thế S_E xảy ra nếu tác nhân E^+ thay thế nhóm đi ra không phải hydro. Có thể là phản ứng của hydro thay thế một nhóm đi ra không phải hydro:



hay một E^+ khác hydro thay thế một nhóm đi ra khác:



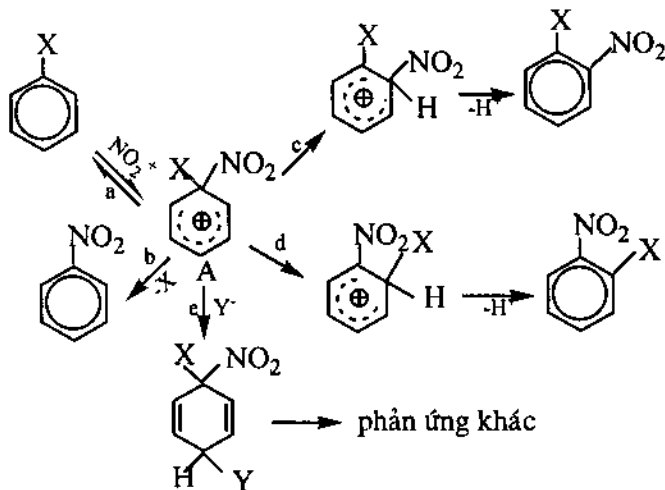
và phản ứng do sự dời chuyển nhóm thế khác hydro ở trong nhân, có thể nội hay ngoại phân tử:



8.7.1. Cơ chế thể ipso

Trong các phản ứng nói trên, tác nhân electrophin tấn công vào vị trí *ortho*-, *meta* hay *para* đối với nhóm thế đã có trong nhân, nhưng còn có khả năng khác cũng quan trọng là tác nhân electrophin tấn công vào ngay vị trí của nhóm thế, hay nhóm đi ra, gọi là tấn công *ipso*.

Trạng thái này được nghiên cứu nhiều ở phản ứng nitro hoá. Khi tác nhân electrophin NO_2^+ tấn công vào vị trí *ipso* của X để tạo ion areni có thể có năm khả năng có thể có như sơ đồ sau:



Cách a: Ion areni mất NO_2 để trở về chất ban đầu như là không có phản ứng;

Cách b: Ion areni mất X^+ cho sản phẩm như trường hợp thể đơn giản với nhóm đi ra khác H;

Cách c: Nhóm electrophin NO_2 chuyển vị 1,2 rồi tách proton cho sản phẩm thế *ortho*.

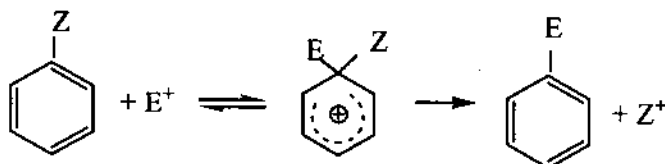
Sản phẩm tìm thấy giống sản phẩm thế trực tiếp vào vị trí *ortho* nhưng không dễ gì biết được có bao nhiêu sản phẩm *ortho* tạo ra theo cách này nhưng có nhiều chứng minh là có tỷ lệ đáng kể. Do khả năng này nên nhiều kết luận về hoạt tính ở vị trí *ortho*, *meta* và *para* còn nghi ngờ vì một số sản phẩm không phải tấn công trực tiếp vào vị trí *ortho* mà tấn công *ipso* rồi chuyển vị.

Cách d: Nhóm thế X chuyển vị 1,2 cũng có sản phẩm như thế *ortho*, nhưng cách này rất thấp, ít ra chỉ ở electrophin NO_2^+ .

Cách *e*: Tấn công của nucleophin vào ion areni cho sản phẩm thế xyclohexadien, trong một số trường hợp đã tách ra được, như là phản ứng cộng 1,4 vào nhân thơm.

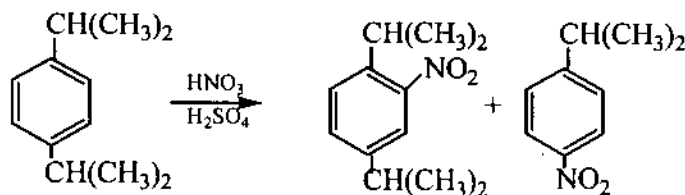
Thường các phản ứng này được phân loại theo nhóm đi ra. Khả năng phản ứng phụ thuộc vào khả năng đi ra của các nhóm thế, thường phụ thuộc vào khả năng nhận điện tích dương của nhóm đi ra.

Phản ứng thế ngay ở cacbon có nhóm đi ra gọi là phản ứng *ipso* cũng đi qua phức σ như S_E bình thường:



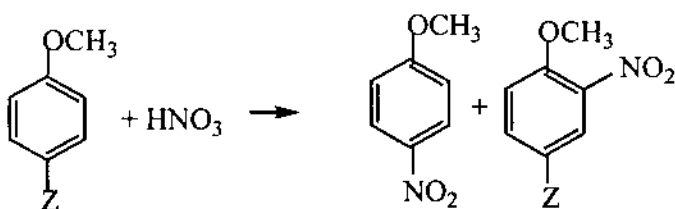
Nhân tố quyết định là nhóm nào tách ra từ phức σ .

Phản ứng phổ biến là phản ứng dealkyl hoá, nhất là những nhóm ankyt bậc ba:



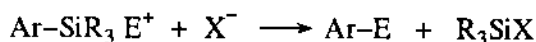
Một lượng lớn sản phẩm dealkyl hoá cũng xảy ra khi clo và brom hoá *tert*-butylbenzen, bằng cách tách nhóm *tert*-butyl từ phức σ cũng thu được 3,5-dibrom-*tert*-butyl khi brom hoá 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzen.

Khi nitro hoá dẫn xuất thế I và Br của anizol cũng thu được sản phẩm thế với nhóm đi ra là I hay Br cho 30 ÷ 40% sản phẩm *p*-nitroanizol:



Clo khó thế hơn nên sản phẩm declo hoá không xảy ra vì clo tách ra ở dạng Cl^+ kém thuận lợi hơn.

Nhóm thế *ipso* dễ nhất là nhóm silan trong arylsilan, nhóm silyl này tách ra dễ hơn là hydro:



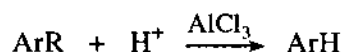
Nhóm silyl này định hướng cho tấn công *ipso* của electrophin, là nhóm định hướng *ipso* mạnh nhất. Phản ứng này được chứng minh bằng cơ chế giống với phản ứng S_E qua phức σ như trên:



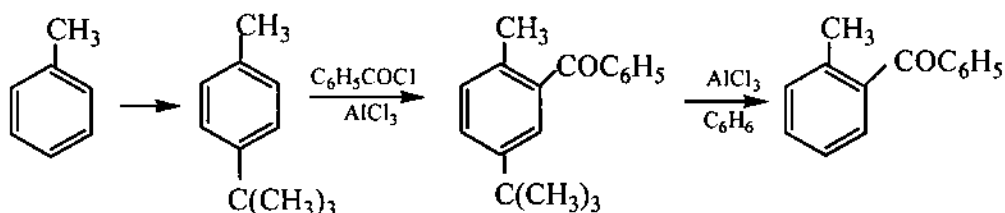
8.7.2. Các phản ứng S_E của nhóm đi ra khác hydro

1- Phản ứng dealkyl hoá

Phản ứng này ngược với phản ứng ankylation Friedel Crafts:



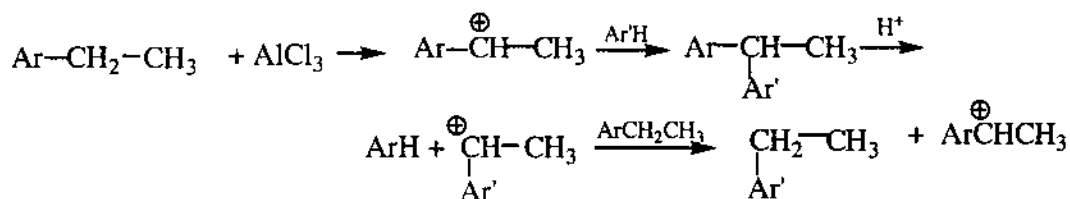
Nhóm ankylation bị phân cắt khỏi nhân thơm bằng proton hay axit Lewis. Nhóm ankylation bậc ba dễ đi ra hơn, chẳng hạn nhóm *tert*-butyl:



Nhóm ankylation bậc hai phân cắt khó hơn, còn bậc nhất hầu như không. Phản ứng này thường xảy ra trong phản ứng dùng xúc tác Friedel Crafts (Lewis hay proton với hợp chất thơm chứa gốc ankylation). Khi phân cắt, gốc R trở thành olefin ở nhiệt độ cao trên 400°C, ở nhiệt độ thường nhóm R tấn công vào nhân khác. Phản ứng có đồng phân hoá, chuyển từ vị trí này tới vị trí khác trong vòng này tới vòng khác quan trọng hơn là phân cắt. Trong phản ứng này, vị trí *meta* cho sản phẩm thích hợp hơn cho diankylationbenzen, triankylationbenzen thì sản phẩm là 1,3,5- vì đều là sản phẩm bền nhiệt động học cao nhất. Sự dời chuyển có thể là nội hay giữa phân tử phụ thuộc vào điều kiện và nhóm R. Chẳng hạn etylbenzen tác dụng với HF và BF₃ cho benzen và diethylbenzen là dời chuyển giữa các phân tử, propylbenzen đánh dấu ở vị trí β có benzen, propylbenzen, di- và tripropylbenzen nhưng propylbenzen thu lại được một phân đánh dấu ở vị trí α và vị trí γ (dời chuyển nội và ngoại phân tử), *o*-xylen tác dụng với HBr và AlBr₃ cho hỗn hợp *o*- và *m*- nhưng không có *p*-xylen, còn *p*-xylen cho *p*- và *m*-xylen không có *o*-xylen, và không thu được trimethylbenzen (chuyển vị nội phân tử đặc biệt). Nhóm methyl chỉ chuyển vị nội phân tử còn nhóm khác có con đường khác.

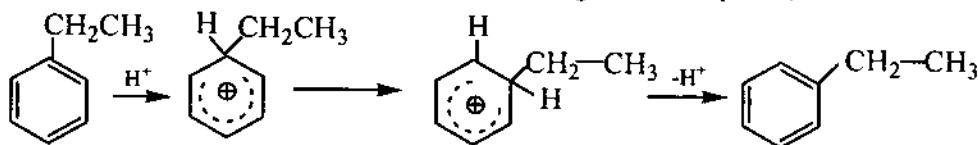
Cơ chế chuyển vị ngoại phân tử có thể tạo cation tự do nhưng cũng có khi không.

Cơ chế giữa các phân tử không tách ra cation đề nghị như sau:



Nếu từ chất quang hoạt $C_6H_5CHDCH_3$ đánh dấu trong vòng với ^{14}C và tác dụng với $GaBr_3$ trong benzen cho etylbenzen không chứa deuteri hay hai deuteri, nên tốc độ mất độ bức xạ xấp xỉ bằng tốc độ mất độ quang hoạt.

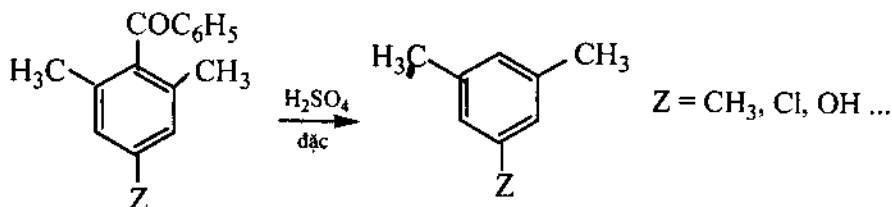
Cơ chế chuyển vị nội phân tử chưa thật rõ nhưng có thể ở vị trí 1,2:



Sự chứng minh từ ^{14}C đánh dấu tìm thấy vị trí 1,2 trong chuyển vị nội phân tử, không có chuyển vị 1,3 hay 1,4.

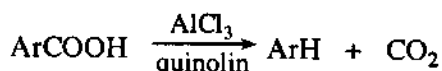
Nhóm phenyl cũng chuyển vị, *o*-terphenyl tác dụng với $AlCl_3-H_2O$ cho hỗn hợp chứa 7% *o*-, 70% *m*- và 25% *p*-terphenyl. Nhóm ankyl thay thế H mà còn có nhóm khác H như nitro...

Không giống ankyl, phản ứng axyl hoá Friedel Crafts nói chung không thuận nghịch nhưng có khi nhóm axyl là electrofuge dễ đi ra, đặc biệt khi có hai nhóm thế *ortho*:



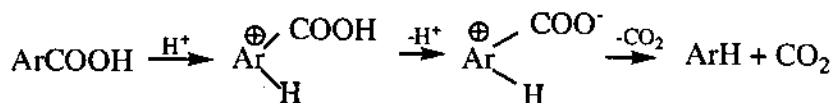
2- Phản ứng decarboxyl hoá

Các axit thơm khi đun nóng với đồng và quinolin sẽ decarboxyl hoá:

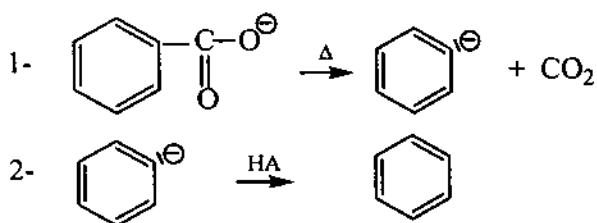


Phản ứng xảy ra khi đun nóng muối của axit hay đun nóng axit với axit mạnh, thường axit sunfuric. Phản ứng đi từ axit chịu ảnh hưởng của nhóm hút electron ở *ortho* và *para* và lập thể của nhóm thế ở *ortho* thường bị giới hạn bởi các nhóm chức có trong hệ benzen.

Phương pháp decarboxyl hoá axit, theo cơ chế ion areni với H^+ là electrophin và CO_2 là nhóm đi ra với thứ tự ái lực electrophin: $COO^- > H^+ > COOH$, nên nhóm $COOH$ tách H^+ ra trước khi phân cắt là cần thiết:



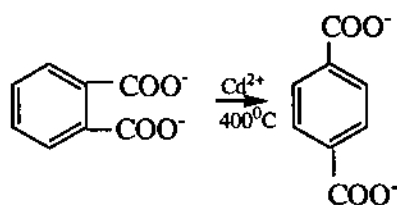
Khi decarboxyl hoá ion cacboxylat có thể có sự tấn công khác nhau theo S_E1 . Cơ chế này cho thấy phản ứng là bậc nhất và cần nhóm hút electron để ổn định cacbanion, kích thích phản ứng:



Cơ chế của phương pháp đồng - quinolin ít được nghiên cứu nhưng đã tìm thấy xúc tác thực là ion đồng. Thực tế phản ứng xảy ra nhanh khi đun nóng trong quinolin có oxit đồng thay cho đồng. Cơ chế cho thấy muối đồng của axit thực tế chịu decarboxyl hoá, đã tìm thấy muối đồng của axit thơm dễ decarboxyl hoá khi đun nóng trong quinolin và hợp chất aryl đồng là chất trung gian có thể tách ra được trong một số trường hợp. Bạc thay đồng cho hiệu suất cao.

Trong một số trường hợp nhóm cacboxyl có thể thay thế bằng nhóm khác hydro như NO, I, Br, Hg.

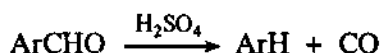
Trong phản ứng decarboxyl hoá cũng có chuyển vị, chẳng hạn khi đun nóng ion phthalat với một lượng nhỏ xúc tác cadimi, sinh ra ion terephthalat:



Khi đun nóng muối benzoat với muối cadimi sẽ chuyển không cân đối cho benzen và ion terephthalat gọi là phản ứng Henkel cũng là cơ chế S_EI .

3- Phản ứng decarbonyl hoá

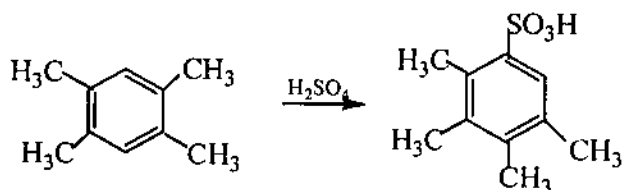
Andehit thơm với axit sunfuric sẽ decarbonyl hoá cho aren:



Phản ứng này ngược với phản ứng Gatterman Koch. Phản ứng theo cơ chế ion areni do tấn công của electrophin H^+ và nhóm đi ra là HCO^+ . Tiểu phân này hoặc mất hydro cho CO hoặc tương tác với hydro của nước cho axit fomic. Andehit thơm cũng decarboxyl hoá khi có bazơ xúc tác. Khi có xúc tác bazơ, cơ chế giống S_EI .

4- Phản ứng Jacobsen

Phản ứng xảy ra khi đun nóng các polyalkyl hay polyhalogenbenzen với axit sunfuric có phản ứng sunfo hoá và chuyển vị kèm theo. Phản ứng gọi là phản ứng Jacobsen:



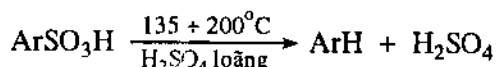
Phản ứng dùng cho benzen ít nhất bốn lần thế, tổ hợp cả ankyl và halogen, như ankyl là metyl hay etyl và halogen là iot, clo, brom. Nếu có nhóm isopropyl hay *tert*-butyl cho sản phẩm tách cho olefin.

Phản ứng Jacobsen dùng để nghiên cứu chuyển vị các polyankylbenzen. Sản phẩm phụ thường có là pentametylbenzen và 2,4,5-trimetylbenzenesulfonic axit chỉ rằng, phản ứng có quá trình chuyển vị ngoại phân tử.

Cơ chế phản ứng Jacobsen chưa được thiết lập nhưng có chứng minh rằng sự chuyển vị là ngoại phân tử, nhóm chuyển vị là metyl trong polymetylbenzen mà không phải nhóm sunfonic. Sự sunfo hoá cũng có sau khi chuyển vị. Dùng phương pháp đánh dấu cho thấy nhóm etyl chuyển vị không có chuyển vị ngoại phân tử.

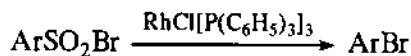
5- Phản ứng desunfo hoá

Phản ứng phân cắt nhóm sunfo từ hợp chất thơm là ngược với phản ứng sunfo hoá:



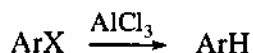
Thường dùng axit sunfuric loãng, tính thuận nghịch giảm khi tăng nồng độ của axit sunfuric. Phản ứng dùng để khoá vị trí thế *meta* và thường tách ra sau phản ứng. Nhóm sunfo có thể thay thế bằng nhóm nitro và halogen. Nhóm sunfo có thể tách ra khi có môi trường kiềm và niken Raney.

Các sunfonyl clorua hay bromua chuyển thành dẫn xuất clo hay brom khi đun nóng với clotris(triphenylphosphin) rodi (I). Cơ chế phản ứng tương tự như decacbonyl hoá:



5- Phản ứng dehalogen hoá

Aryl halogenua loại halogen khi có xúc tác Friedel Crafts:



Phản ứng declo hoá xảy ra hiếm còn deflo hoá không xảy ra. Phản ứng thường dùng tác nhân khử như Br^- hay I^- để tổ hợp với Br^+ hay I^+ . Trừ phản ứng deiot hoá còn nói chung các phản ứng khác ít dùng. Cũng tìm thấy sự chuyển vị halogen với cơ chế halogen hoá trên.

Sự chuyển vị của polyhalogen khi có xúc tác bazơ mạnh như 1,2,4-tribrombenzen chuyển thành 1,3,5-tribrombenzen khi tác dụng với $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHK}$. Phản ứng này đi qua chất

trung gian cacbanion theo S_EI gọi là sự “nhảy múa” halogen (halogen dance).

Các tác nhân khác hay dùng trong loại halogen là $(C_6H_5)_2SnH$, HI, Sn và HBr, Zn trong axit hay kiềm, xúc tác hydro phân, xúc tác chuyển pha... Zn-Ag, Na-Hg trong NH_3 lỏng.

Tác nhân niken Raney trong dung dịch kiềm hiệu dụng cho dẫn xuất flo cũng như các halogen khác. Các tác nhân này không phải dựa theo cơ chế thể electrophin mà có một số là nucleophin hay gốc tự do.

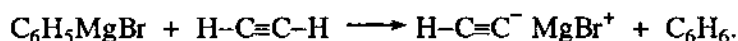
6- Phản ứng thủy phân hợp chất cơ kim

Các hợp chất cơ kim thủy phân trong môi trường axit:



Các kim loại hoạt động như Mg, Li... chỉ cần nước là đủ. Phản ứng quan trọng là thủy phân Grignard với M có thể là kim loại hay phi kim như SiR, HgR, B(OH)₂.

Các arylmagie hay aryl liti để điều chế, thường dùng điều chế các muối của axit yếu:



Khi liên kết giữa kim loại và vòng là cộng hoá trị thì phản ứng theo cơ chế ion - areni, còn liên kết thực tế là ion thì đó chỉ là phản ứng axit bazơ.

PHẢN ỨNG TÁCH E

Phản ứng tách E (elimination) là quá trình đi ra khỏi phân tử chất ban đầu đồng thời hai nguyên tử hay hai nhóm nguyên tử.

Dạng chung như sau: $A-(R)_n-B \longrightarrow (R)_n + AB$

Trong loại phản ứng này, thường chất ban đầu tách ra hai thành phần nhỏ hơn gọi là hai nhóm đi ra để tạo thành sản phẩm có chứa liên kết π hay σ .

Chất ban đầu $\rightarrow$ sản phẩm + thành phần 1 + thành phần 2.

Để phân loại phản ứng E, người ta dùng chữ Hy Lạp để chỉ nguyên tử hay nhóm nguyên tử trong bộ khung cacbon: nhóm đi ra ở C_1 hay C_α được ký hiệu là 1 hay α , nhóm cùng tách ra ở C_2 hay C_β bên cạnh được ký hiệu là β hay 2, γ hay 3, δ hay 4... cho nên phản ứng tách có thể xảy ra theo các loại được ký hiệu theo vị trí của hai nhóm tách ra như sau:

C_α và C_α gọi là phản ứng tách α hay (1,1). Phản ứng có hai nhóm đi ra ở cùng một nguyên tử cacbon, thường cho sản phẩm là cacben và nitren:



C_α và C_β gọi là phản ứng tách β hay (1,2). Một nhóm đi ra là α và nhóm kia là β , thường cho sản phẩm là anken hay ankyn:



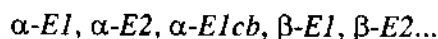
C_α và C_γ gọi là phản ứng tách γ hay (1,3) ... thường cho vòng ba cạnh:



C_α và C_δ , C_ω ... cho những vòng lớn hơn.

Ngoài ra, phản ứng tách ra những phân đoạn của phân tử gọi là phản ứng tách phân mảnh hay loại bỏ một thành phần phân tử gọi là tách đoạn mạch.

Về cơ chế có hai loại cơ chế chính là E1 và E1cb đơn phân tử và E2 lưỡng phân tử nên có các loại cơ chế:

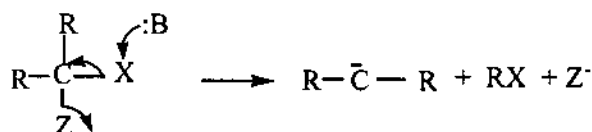


Trong hai nhóm đi ra, một là nhóm electrophin, thường là proton hay H, còn nhóm kia là nucleophin, thường là halogen. Phản ứng tách xảy ra trong dung dịch theo các cơ chế ở trên, còn phản ứng nhiệt phân trong pha khí có thể theo hai cơ chế là: phản ứng pericyclic nói ở chương 12 hay cơ chế gốc tự do nói ở chương 11.

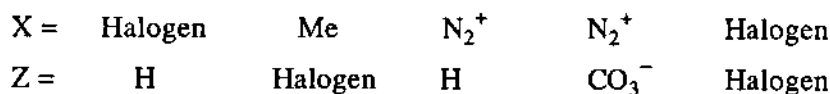
Ở đây chủ yếu trình bày về cơ chế trong dung dịch với sự hình thành sản phẩm là hợp chất không no, thường chứa nối đôi hay nối ba: C=C, C≡C. C=N, C≡N C=O, C=S, N=N... trong đó quan trọng nhất là phản ứng hình thành anken và ankyn.

9.1. PHẢN ỨNG TÁCH α HAY (1,1)

Phản ứng tách α hay (1, 1) xảy ra do hai nguyên tử ở trên cùng một cacbon đi ra khỏi phân tử chất ban đầu để tạo thành sản phẩm thiếu electron:

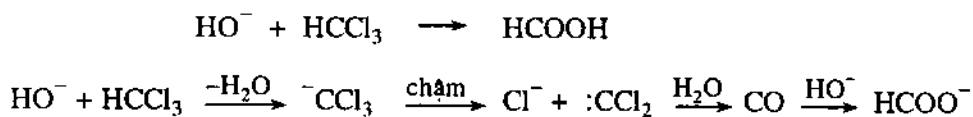


Phản ứng này gồm quá trình tách cationit và anionit:

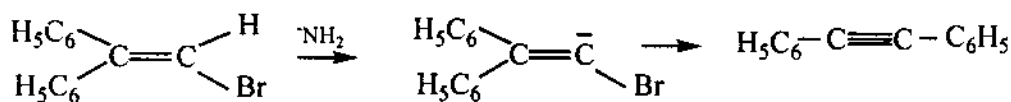


Phản ứng tách quan trọng hình thành sản phẩm rất hoạt động là các cacben (R-C:) và nitren (R-N:), như là tiểu phân trung gian trong nhiều phản ứng.

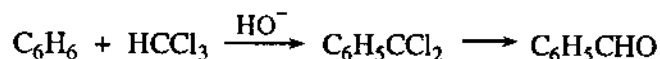
Thường gặp những phản ứng sau:



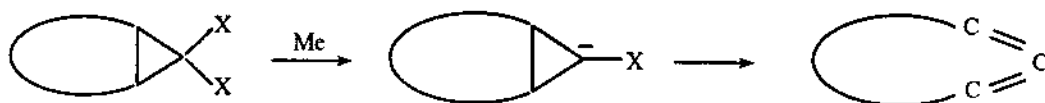
Quá trình chậm tạo ra diclocacben :CCl₂ cũng như khi tác dụng amidua kali với 2,2-diphenylvinyl bromua:



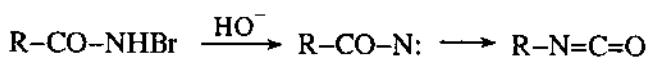
Tương tự như phản ứng Reimer Tiemann:



Phản ứng tạo thành allen từ dihalogenxycloankan:



Phản ứng thoái phân Hofmann khi tác dụng N-bromamit với bazơ mạnh để tạo thành nitren:

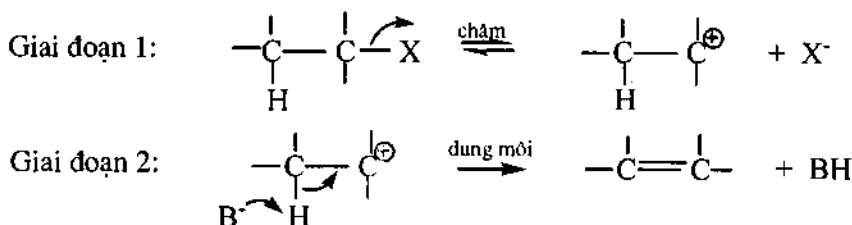


9.2. PHẢN ỨNG TÁCH β

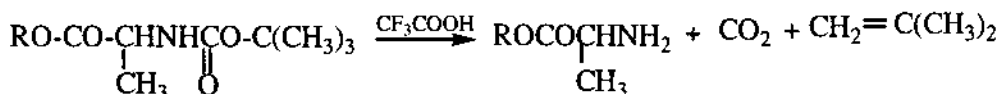
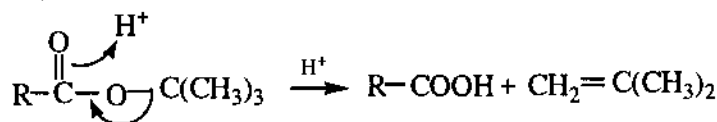
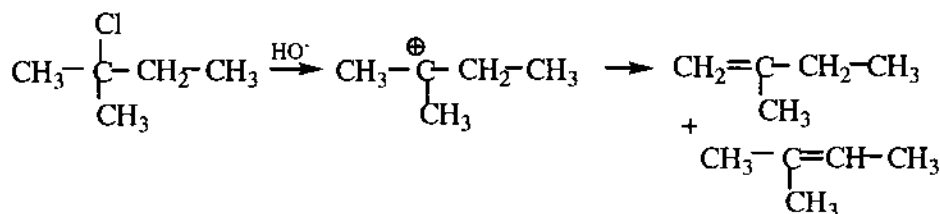
Phản ứng tách β hay (1,2) bao gồm hai loại tách: trong dung dịch và trong pha khí (tách nhiệt). Phản ứng trong dung dịch có một nhóm đi ra cùng với cặp electron, một nhóm để lại cặp electron, chẳng hạn hydro. Phản ứng tách nhiệt có hai cơ chế chính là pericyclic và gốc tự do: sản phẩm hình thành chứa nối đôi $C=C$ hay $C\equiv C$. Cơ chế trong dung dịch có thể xảy ra theo quá trình hai giai đoạn *E1* và *E1cb* hay đồng bộ *E2*.

9.2.1. Cơ chế *E1*

Cơ chế đặc trưng bằng giai đoạn quyết định tốc độ tạo thành cacbocation trung gian được ổn định bằng tách H^+ ở C_β để tạo thành liên kết π ở C_α và C_β .



Giai đoạn quyết định tốc độ là hình thành cacbocation nên $v = k[RZ]$ và phản ứng của dẫn xuất bậc ba xảy ra dễ dàng hơn do tạo thành cacbocation bậc ba:



Phản ứng tách thường dùng cho các hợp chất ancol trong môi trường axit mạnh để tổng hợp anken qua cacbocation hơn là các dẫn xuất halogenua hay sunfonat cho hỗn hợp sản phẩm phức tạp:

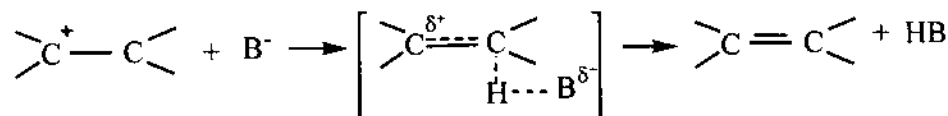
Phản ứng tách *E1* có những đặc tính sau:

- + Phản ứng thường có hằng số phản ứng ρ âm.
- + EI có hiệu ứng đồng vị động học bậc hai, tương tự S_N1 .
- + Phản ứng được xúc tiến khi chất ban đầu có nhóm thế $+I$, $+C$ để ổn định cacbocation.
- + Phản ứng cần có nhóm đi ra dễ tức là nhóm đi ra dễ ion hoá.
- + Dung môi cần có lực ion hoá cao.
- + Phản ứng thường ở nhiệt độ cao.
- + Phản ứng cần có kiềm mạnh.

Về mặt động học và lập thể, phản ứng EI có những đặc điểm sau:

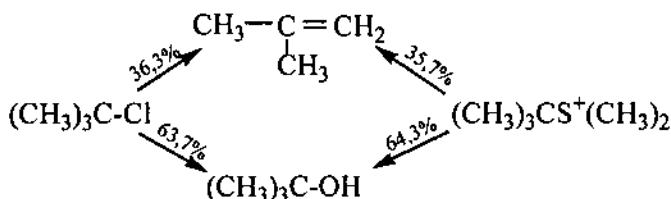
1- Phản ứng có tốc độ bậc nhất. Dung môi không xuất hiện trong phương trình tốc độ nhưng nếu có ở giai đoạn quyết định tốc độ thì cũng dễ kiểm soát bằng cách thêm một lượng nhỏ bazơ liên hợp của dung môi, sẽ thấy lượng chất thêm vào không làm tăng tốc độ của phản ứng.

Tất cả những nhân tố làm ổn định cacbocation đều tạo khả năng thiết lập trạng thái chuyển cacbocation để quyết định tốc độ phản ứng, còn ở giai đoạn sau, sự tấn công của bazơ cũng tạo nên trạng thái chuyển có sự phân cắt một phần liên kết $C-H$ và hình thành một phần liên kết đôi $C=C$:



nên những yếu tố làm ổn định anken cũng làm ổn định trạng thái chuyển có bản chất anken này.

2- Nhóm đi ra ở giai đoạn quyết định tốc độ nên hai phân tử có nhóm thế khác nhau sẽ có tốc độ khác nhau, nghĩa là các dẫn xuất chỉ khác nhau về nhóm đi ra, chẳng hạn RCl và $\text{RS}^+(\text{CH}_3)_2$ đều cho sản phẩm như nhau nhưng khác nhau về tốc độ phản ứng do khả năng ion hoá của phân tử khác nhau. Nhóm đi ra thực tế không ảnh hưởng đến giai đoạn sau nên với các dẫn xuất RZ khác nhau về Z đều tạo một lượng olefin giống nhau (chênh lệch nhau khoảng 1%). Khi cacbocation đã hình thành, nếu có cùng dung môi và nhiệt độ thì sản phẩm trong cả hai trường hợp là như nhau, do đó tỷ lệ tách và thế là giống nhau. Chẳng hạn khi thủy phân hai chất sau trong dung dịch ethanol 80% ở 65°C :



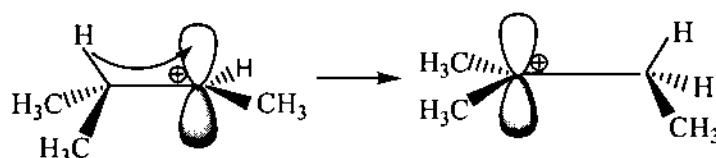
Hai chất cho cùng một tỷ lệ sản phẩm như nhau nhưng tốc độ khác nhau do khác nhau nhóm đi ra. Nếu phản ứng là bậc hai thì nucleophin không thể tách H_β cùng một tốc độ vì H_β do ảnh hưởng của Cl trung tính và $S^+(\text{CH}_3)_2$ mang điện tích dương là khác nhau.

3- Phản ứng tách thường ưu tiên tách hydro *trans* hơn *cis* nhưng trong *E1*, bản chất lập thể của hydro không lớn mà tính bền của olefin quyết định hơn, nghĩa là phản ứng tuân theo quy tắc Zaitsev.

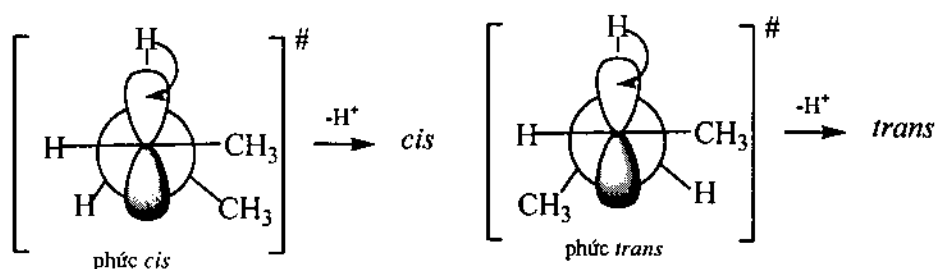
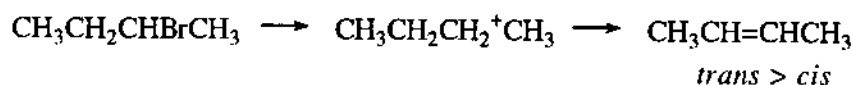
Bảng 9.1. Sự phụ thuộc hiệu suất olefin vào điều kiện phản ứng

R	Điều kiện	Hiệu suất %			
		Z = Cl	Br	I	$S^+(\text{CH}_3)_2$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)_2$	rượu 60%, 100°C	13	14	-	-
$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	rượu 80%, 25°C	17	13	14	-
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	rượu 80%, 50°C	40	-	-	40

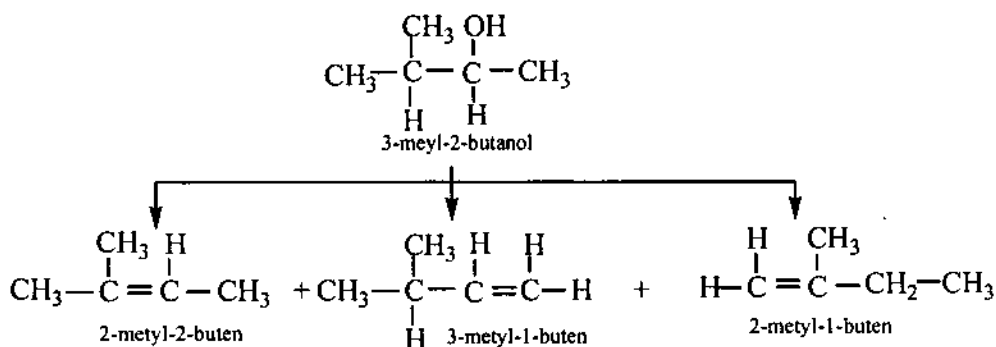
Trong phản ứng trên, proton không đơn giản tự tách ra mà là do tương tác với bazơ, thường với dung môi, đặc trưng cho sự tách proton là orbital tự do *p* chứa điện tích dương của cacbon và orbital của liên kết có nhóm đi ra bị phân cắt phải ở cùng một mặt phẳng, gọi là lập thể electron, ở vị trí đó có sự xen phủ cực đại giữa orbital trống và orbital của cặp electron liên kết C-H:



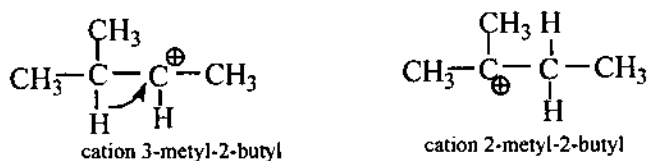
Thường phản ứng tạo thành *trans*-olefin dễ hơn *cis*, do phức *cis* hình thành có sức căng phụ trong phức hoạt hoá vì tương tác đẩy của các nhóm thế, nghĩa là năng lượng phức hoạt hoá của *cis* cao hơn *trans*:



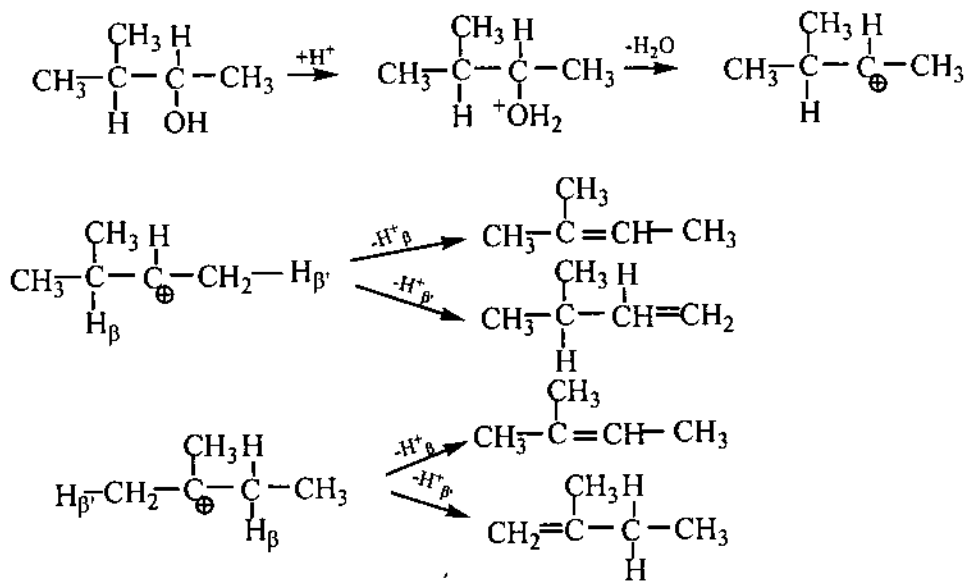
4- Cacbocation là chất trung gian nên có sự chuyển vị của cacbocation như ở S_N1 , biểu hiện trong những phản ứng xúc tác axit. Chẳng hạn, phản ứng tách của 3-metyl-2-butanol không phải cho 2 mà 3 sản phẩm:



bởi vì có quá trình chuyển vị hydrua từ cation bậc hai tới bậc ba:

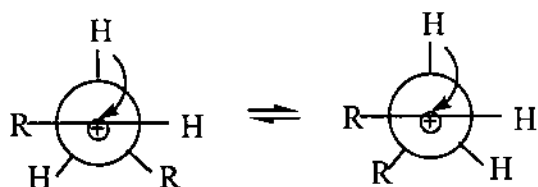


Theo cơ chế chung sau:



Cũng như ở $\text{S}_{\text{N}}1$, trong phản ứng E1 , giai đoạn chính là tách Z^- để tạo C^+ , sau đó tách H^+ bằng bazơ nên phản ứng thay đổi phụ thuộc vào sự tồn tại của cacbocation.

Nếu thời gian tồn tại của cacbocation rất nhỏ thì trước khi tách proton không thể xảy ra sự chuyển vị, vì thế obitan sp^3 của proton có thể chuyển sang obitan p của liên kết π bằng con đường gần nhất:

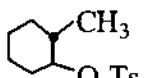
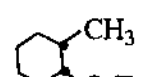
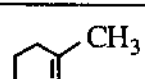
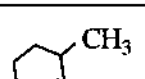
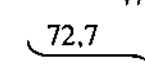
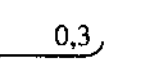
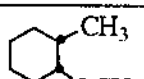
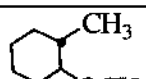
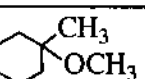
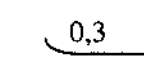
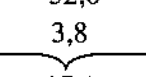
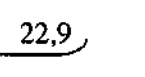


Hóa học lập thể trong trường hợp này tương ứng với *E2* là hợp chất ban đầu cần tuân theo quy tắc bốn trung tâm. Tỷ lệ *trans-cis* của olefin tạo thành phụ thuộc vào cấu dạng của chất ban đầu.

Nếu thời gian tồn tại của cacbocation lớn, cacbocation có thể chuyển thành cấu dạng bền hơn, thuận lợi về năng lượng hơn với các nhóm thế ở cách xa nhau hơn. Trong trường hợp này, sản phẩm chính ưu tiên là *trans* olefin.

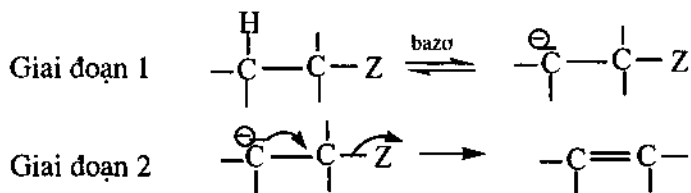
Thực ra tỷ lệ *cis-trans* olefin trong *E1* thay đổi trong giới hạn rộng, có khả năng cho sản phẩm trung gian bất kỳ giữa hai giới hạn trên.

Chẳng hạn, khi dung môi phân *cis* và *trans*-2-metylxyclohexyltoluensunfonat trong metanol, phản ứng trong hai trường hợp này đều cho hai sản phẩm tách đồng phân (1-metylxyclohexen và 3-metylxyclohexen) và 3 sản phẩm thế (*cis* và *trans*-metyl-xyclohexylmetyl ete do quá trình thế nucleophin và 1-metylxyclohexyl-1-metyl ete do chuyển vị).

Chất ban đầu	Olefin	Ete
 	 13,3  33,8 { 47,1 }  72,7  0,3 { 72 }	 45,5  4,2  3,2 { 52,0 }  0,3  3,8  22,9 { 27,0 }

9.2.2. Cơ chế *E1cb*

Phản ứng tách theo cơ chế *E1cb* cũng là phản ứng tách β , bao gồm hai giai đoạn, trong đó giai đoạn đầu là H tách ra trước bằng bazơ để tạo cacbanion trung gian và giai đoạn sau là ổn định cacbanion bằng tách X để tạo olefin.



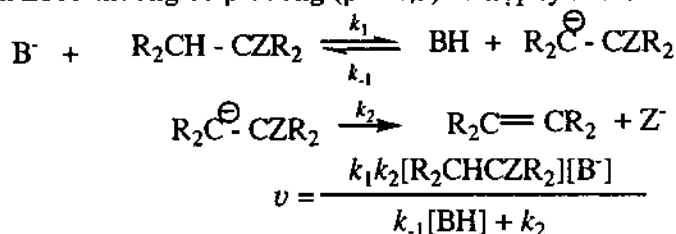
Tên *E1cb* đi từ sự kiện, đó là bazơ liên hợp của chất ban đầu tạo thành do một nhóm đi ra (tương tự *S_N1cb*).

Phản ứng đi qua chất trung gian cacbanion nên cũng gọi là cơ chế tách cacbanion và phản ứng phụ thuộc vào độ bền của cacbanion. Phản ứng đòi hỏi chất ban đầu phải có nhóm thế ổn định cacbanion bằng nhóm thế $-I$ và $-C$.

Đối với các ankyl halogenua, các sunfonat đơn giản, phản ứng không xảy ra theo *E1cb*. Phản ứng *E1cb* xảy ra khi ở C_β có những nhóm thế hút electron như nhóm cacbonyl,

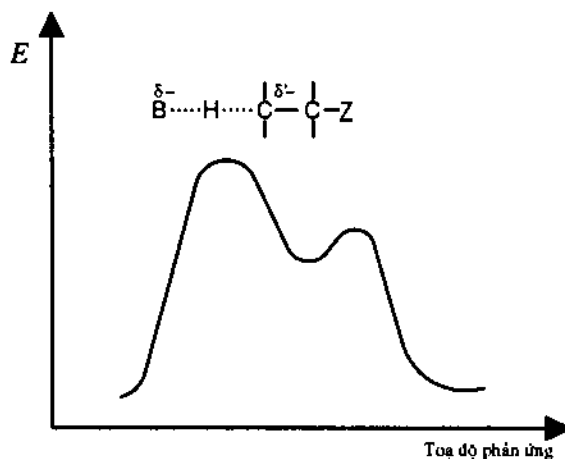
nitro, xyan, sunfonyl... có khả năng giải toả điện tích âm ở cacbon. Phản ứng cũng được xúc tiến khi có nhóm thế $-I$ và $-C$ ở C_α và cũng là phản ứng đơn phân tử và thường cạnh tranh với $E2$ nhưng vì cacbanion ít bền nên ít gặp hơn.

Phản ứng tách $Elcb$ thường có ρ dương ($\rho = 4,5$) và hợp lý hơn là dùng hằng số σ^- .



Có ba trường hợp sau:

1- Giai đoạn đầu là giai đoạn xác định tốc độ, tách proton là giai đoạn chậm thì $k_2 > k_{-1}[BH]$ và $v = k_1[R_2CHCZR_2][B^-]$ nên đường cong thế năng có dạng ở hình 9.1.



Hình 9.1. Giảm đồ năng lượng của $Elcb$

Trong phản ứng này, giai đoạn 1 thực tế là không cân bằng nên cơ chế này gọi là cơ chế $Elcb$ không cân bằng ($Elcb$)_{keb}, ($Elcb$)₁ hay ($Elcb$)_{irr}.

Phương trình động học phụ thuộc vào nồng độ bazơ, phản ứng là bậc hai tương tự $E2$ nên khó phân biệt được giữa $E2$ và $Elcb$.

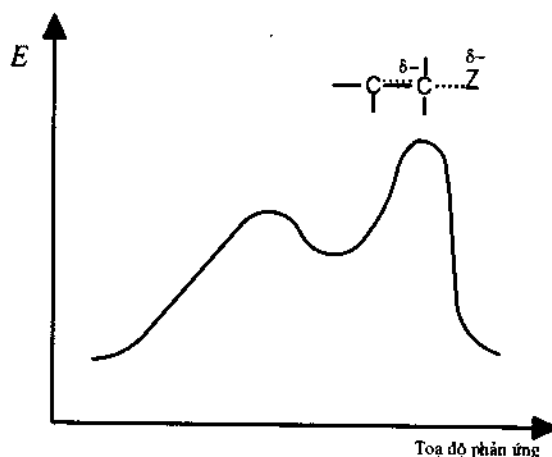
Trong trường hợp này, sự tách proton là giai đoạn xác định tốc độ và sự chuyển cacbanion thành sản phẩm xảy ra nhanh hơn sự cộng proton để hình thành chất ban đầu nên không có sự trao đổi đồng vị deuteri. Bản chất của nhóm đi ra ít nhạy với tốc độ phản ứng vì liên kết $C-Z$ trong trạng thái chuyển xác định tốc độ chưa bị mất đi, vai trò của nhóm đi ra làm ổn định cacbanion hình thành chỉ bằng hiệu ứng cảm ứng. Khác với $E2$, trạng thái chuyển của $Elcb$ không có phân cắt liên kết nhóm đi ra vẫn ở trong trạng thái trung gian

nên vẫn gây tác dụng electron cho trạng thái chuyển, chẳng hạn như Z là halogen thì có tác dụng của hiệu ứng $-I$ và do đó giảm từ F đến I.

2- Giai đoạn đầu nhanh cân bằng và giai đoạn hai chậm quyết định tốc độ phản ứng tức là $k_2 \ll k_{-1}[BH]$. Giai đoạn đầu nhanh nhưng cân bằng thường gọi là $(Elcb)_{cb}$ hay $(Elcb)_r$, nhưng nếu tiến hành trong dung dịch rượu hay nước, bazơ liên hợp của dung môi đóng vai trò của bazơ nên có thể coi $[BH] = \text{const}$ và phương trình có dạng giống trường hợp trên:

$$v = k' [R_2CHCR_2] [B^-]$$

Đường cong thế năng có dạng như ở hình 9.2.

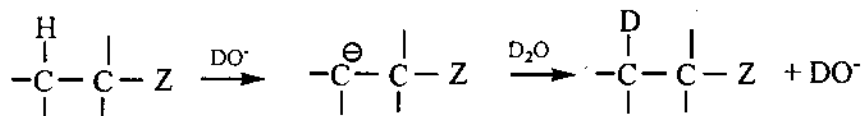


Hình 9.2. Giảm độ thế năng của $Elcb$ giai đoạn 1 cân bằng

So với $E2$ thì $E2$ tỷ lệ với $[B^-]$, còn $Elcb$ với giai đoạn hai quyết định tốc độ phụ thuộc vào $[B^-]/[BH]$.

Nếu tiến hành trong dung dịch đệm với pH bằng nhau, tốc độ $E2$ không thay đổi khi thay đổi tỷ lệ đó, còn $Elcb$ lại thay đổi. Trong dung dịch đệm, phản ứng $Elcb$ có sự thay đổi giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng, khác với $E2$ vì $E2$ chỉ có một giai đoạn.

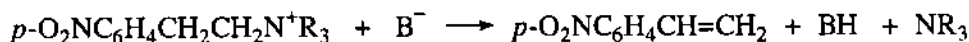
Trong cơ chế này có sự trao đổi deuteri trong chất ban đầu khi tiến hành phản ứng trong nước nặng hay rượu deuteri hoá. Sự trao đổi deuteri xảy ra vì có sự phân cắt proton ở vị trí β đối với nhóm đi ra, trong khi đó $E2$ không có tính chất này.



Trong trường hợp này có sự trao đổi proton giữa chất ban đầu và bazơ, nếu có deuteri trong bazơ thì chất ban đầu sẽ chứa deuteri. Điều này có thể tìm thấy khi tác dụng $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$ với NaOD cho $\text{ClC}=\text{CCl}$. Khi phản ứng dừng lại trước khi hoàn thành, deuteri có trong olefin.

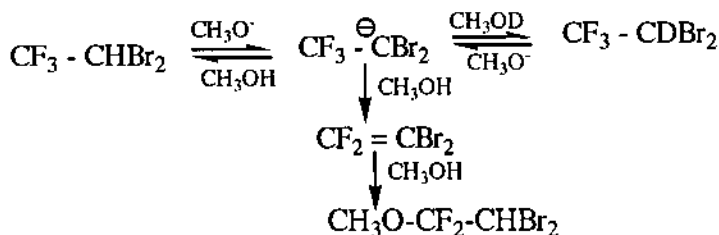
Kết quả cũng thu được với pentahaloetan. Các chất này tương đối axit. Cả hai trường hợp đều có nhóm hút electron của halogen làm tăng tính axit của hydro, nhưng trong trường hợp tricloetylen hydro tăng tính axit vì ở trên cacbon sp^2 hơn trên cacbon sp^3 . Do đó thường phản ứng *Elcb* thích hợp cho điều chế các hợp chất có nối ba hơn là nối đôi. Một số chất như $C_6H_5CH_2CH_2Br$ tạo cacbanion ổn định bằng cộng hưởng nhưng không có trao đổi deuteri do đó cơ chế này rất hiếm, ở mức độ nào đó dùng tách các nhóm đi ra như Br, Cl, OTs và tạo liên kết đôi $C=C$.

Chẳng hạn phản ứng:

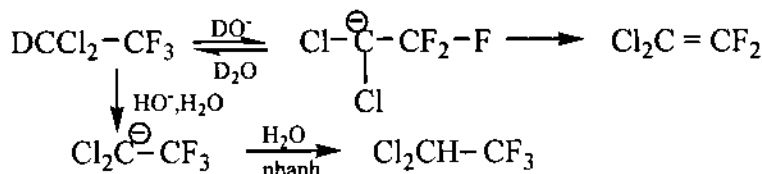


trong D_2O thay cho H_2O có hiệu ứng đồng vị 7,7, phản ứng trong D_2O xảy ra nhanh hơn trong H_2O , chứng tỏ cho cơ chế *Elcb* vì sự chuyển proton không ở giai đoạn quyết định tốc độ. Hiệu ứng đồng vị gây ra bởi chất trung gian cacbanion có điện tích phần và chất trung gian này có thể trở về chất ban đầu hay chuyển thành sản phẩm bằng cách lấy proton từ dung môi. Trong D_2O , quá trình này chậm hơn trong H_2O vì liên kết O-D trong D_2O khó phân cắt hơn O-H trong H_2O , làm giảm tốc độ nên chất trung gian dễ quay trở về chất ban đầu. Khi tốc độ chuyển trở lại chất ban đầu giảm thì tốc độ chuyển thành sản phẩm tăng.

Bằng tính chất trao đổi đồng vị, đã tìm thấy một số phản ứng có tạo thành cacbanion. Chẳng hạn, dùng chất ban đầu phản ứng trong nước nặng như phản ứng của Hinse:

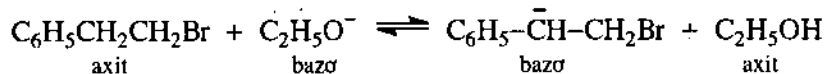


Sự trao đổi deuteri trong chất ban đầu chứng minh cho sự tồn tại của cacbanion. Cũng như so sánh phản ứng của 1,1-diclo-2,2-trifloetan:

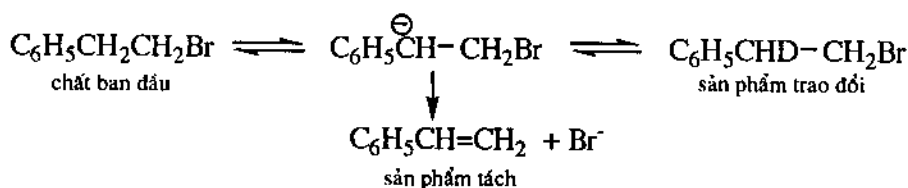


Chứng tỏ có sự hình thành cacbanion từ chất ban đầu đã deuteri hoá trong môi trường HO^- / H_2O mà không phải bằng DO^- / D_2O . Phản ứng là tách β và theo cơ chế *Elcb*.

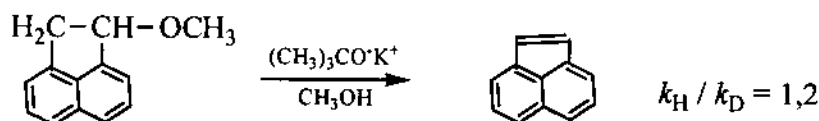
Phản ứng loại HBr của 2-phenyletylbromua trong kiềm rượu:



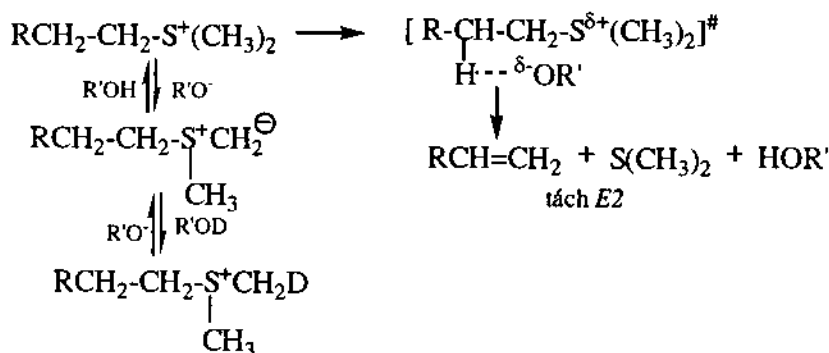
Song nếu tiến hành trong dung môi C_2H_5OD sẽ có sự trao đổi đồng vị:



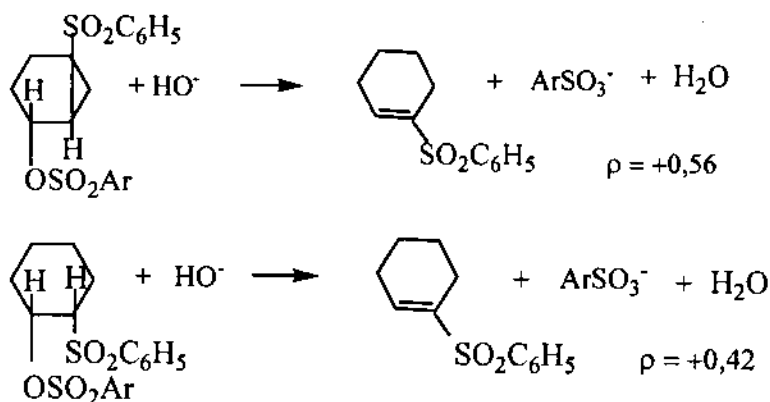
Nói chung, hiệu ứng đồng vị của phản ứng *E1cb* tương đối nhỏ, chẳng hạn phản ứng:



Trong quá trình dùng phản ứng trao đổi đồng vị để phân biệt *E2* và *E1cb*, cần chú ý tới hướng trao đổi đồng vị vì phản ứng trao đổi ở vị trí khác, chẳng hạn vị trí α không tham gia vào phản ứng tách như phản ứng sau tuy có trao đổi đồng vị nhưng tách theo *E2*:



Cũng như phản ứng *E1*, phản ứng tách *E1cb* có tính đặc thù lập thể rất nhỏ vì cacbanion tạo thành đều như nhau đối với các đồng phân lập thể. Thực tế, phản ứng tách *anti* và *syn* theo cơ chế *E1cb* đều có cùng một giá trị ρ :



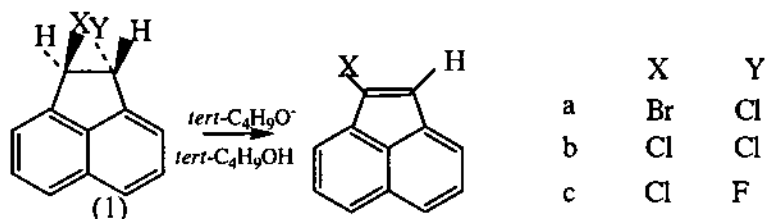
Như vậy, phản ứng có trạng thái chuyển cacbanion xảy ra khi cacbanion được ổn định, nguyên tử hydro ở β dễ bị cắt ra khi ở vị trí β có nhóm thế aryl (ổn định bằng liên hợp), ở vị trí α có nhóm thế $-I$, nhóm đi ra ở vị trí α khó đi ra và dùng kiềm mạnh hơn.

3- Phản ứng có giai đoạn đầu nhanh không cân bằng và giai đoạn chuyển cacbanion thành sản phẩm chậm. Phản ứng này chỉ tìm thấy khi cacbanion rất bền và thực tế ở đây giai đoạn 1 là không cân bằng. Cơ chế này thường gọi là cơ chế $(E1)_{\text{anion}}$ khác với hai cơ chế kia và cũng khác với $E2$ tốc độ phản ứng là bậc nhất.

Cơ chế $E1cb$ tìm thấy ở những chất ban đầu có hydro có tính axit và nhóm đi ra kém. Các hợp chất loại $ZCH_2CH_2OC_6H_5$ với Z là nhóm hút electron như NO_2 , $S^+(CH_3)_2$, CN , $ArSO_2$, $COOR$... thuộc loại $E1cb$ này vì C_6H_5O là nhóm đi ra kém. Phản ứng của $CH_3SOCD_2CH_2OC_6H_5$ và $(CH_3)_2S^+CD_2CH_2OC_6H_5$ với $NaOD$ trong D_2O có hiệu ứng đồng vị 0,7. Giá trị k_H/k_D nhỏ hơn 1 được gán cho dung môi và hiệu ứng đồng vị bậc hai.

Phản ứng $E1cb$ xảy ra khi proton được hoạt hoá bằng nhóm thế hút electron nhưng không phải tất cả vì với nhóm thế đi ra dễ khi có nhóm thế hút electron có thể theo $E2$.

Trong ba cơ chế, khó khăn nhất là phân biệt $E2$ với $(E1cb)_{\text{kcb}}$ hay $(E1cb)_I$. Thường dùng phương pháp nghiên cứu hiệu ứng của sự thay đổi nhóm đi ra của một chất phản ứng. Chẳng hạn trong ba axenaphtylen (1) tìm thấy:

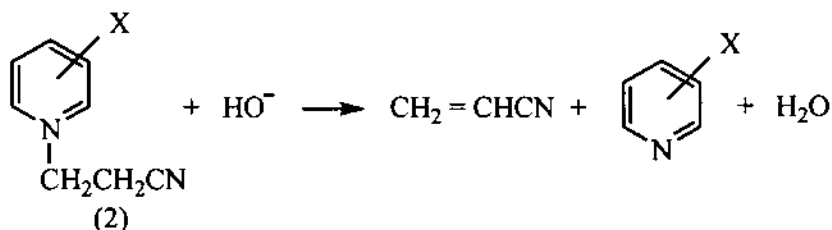


1- ba tốc độ tương tự nhau, nhóm lớn nhất chỉ gấp bốn lần nhóm nhỏ;

2- trong hợp chất c ($X = Cl$, $Y = F$) thu được sản phẩm chứa Cl không chứa F, nghĩa là nhóm kém nucleofuge đi ra còn Cl giữ lại.

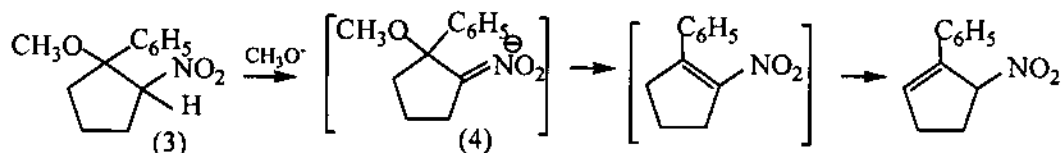
Kết quả 1 đi ra ngoài các cơ chế, trừ $(E1cb)_{\text{kcb}}$ vì các cơ chế khác đều có hiệu ứng đáng kể của nhóm đi ra. Cơ chế $E2$ cũng có ảnh hưởng lớn của nhóm đi ra nhưng trong $E2$ bản chất cacbanion không lớn nên $E2$ cũng không giải thích được kết quả 2, trong đó $\alpha\text{-Cl}$ làm ổn định cacbanion phẳng hơn $\alpha\text{-F}$ khi mất proton. Khi X^- đi ra ở giai đoạn hai (ở đây có phần giống phản ứng thế nucleophin thơm), sự đi ra này không xác định được khi có nucleofuge tốt mà hydro β tách ra.

Sự tồn tại của $(E1cb)_{\text{kcb}}$ được chứng minh bằng sự thay đổi giai đoạn xác định tốc độ trong phản ứng tách của ion N-(2-xianoetyl)pyridin (2) khi tác dụng với bazơ khi X thay đổi:



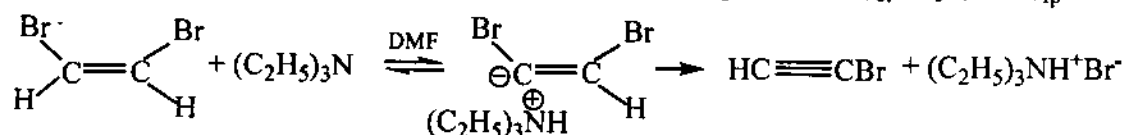
cho thấy cơ chế $E2$ một giai đoạn không thể xảy ra được.

Trong phản ứng $(E1)_{\text{anion}}$ có trường hợp tạo nên trạng thái không bền rồi chuyển vị, chẳng hạn khi tác dụng 2-metoxi-2-phenyl nitroxycyclopentan (3) với metoxit cho phản ứng tách sau:



Cơ chế trong trường hợp này dựa trên hiệu ứng đồng vị và động học, xác định phổ của chất trung gian (4).

Nhiều phản ứng tách từ liên kết dạng $C=O$ hay $C=N$ do giai đoạn đầu mất nhóm mang điện tích dương (thường proton) từ oxy hay nitơ cũng xem như quá trình $E1cb$, để phân biệt với các trường hợp khác người ta gọi là cơ chế cacbanion cặp ion $(E1cb)_{ci}$ hay $(E1cb)_{ip}$.



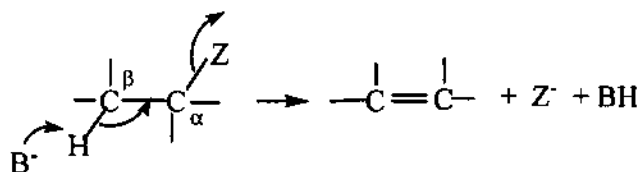
Bảng 9.3. Động học của phản ứng tách β bằng bazơ

$B^- + (D)H-\text{C}_\beta-\text{C}_\alpha-\text{Z} \rightarrow BH + \text{C}_\beta=\text{C}_\alpha + Z^-$							
Cơ chế	Bậc động học	Trao đổi H_β nhanh hơn tách	Xúc tác bazơ chung hay điển hình	k_H/k_D	Nhóm hút electron ở C_β	Nhóm cho electron ở C_α	Hiệu ứng đồng vị nhóm đi ra
$(E1)_{\text{anion}}$	1	đúng	chung	1,0	giảm tốc độ	tăng tốc độ	lớn
$(E1cb)_{cb}$	2	đúng	điển hình	1,0	tăng nhẹ tốc độ	tăng nhẹ tốc độ	lớn
$(E1cb)_{ci}$	2	không	chung	1,0 ÷ 1,2	tăng nhẹ tốc độ	tăng nhẹ tốc độ	lớn
$(E1cb)_{kcb}$	2	không	chung	2 ÷ 8	giảm tốc độ	hiệu ứng nhỏ	nhỏ bỏ qua
E2	2	không	chung	2 ÷ 8	tăng tốc độ	tăng nhẹ tốc độ	nhỏ

9.2.3. Cơ chế E2

9.2.3.1. Cơ chế

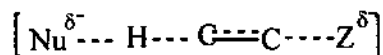
Phản ứng E2 là quá trình đồng bộ, tác nhân tấn công đồng thời với nhóm đi ra tạo nên trạng thái chuyển lưỡng phân tử:



Sản phẩm tạo thành chứa liên kết $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}=\text{Z}$, $\text{C}\equiv\text{Z}$.

Trong $E2$, B là bazơ, tấn công vào H_β , cặp electron liên kết $\text{C}-\text{H}$ dao động gần C_α , tấn công vào C_α làm cho C_α có 10 electron chất đẩy đám mây electron ngoài cùng nên Z bắt buộc phải đi ra cùng với cặp electron liên kết để trở thành Z^- .

Trạng thái chuyển là lưỡng phân tử:

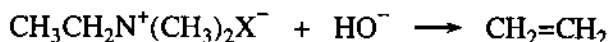


với phương trình tốc độ: $v = k [\text{B}^-][\text{RZ}]$

Trong phản ứng $E2$, chất cho cặp electron (bazơ) có thể là anion hay phân tử trung hoà và nhóm đi ra cũng có thể đi ra dưới dạng anion hay phân tử trung hoà.

Phản ứng tách $E2$ không có sự trao đổi deuteri khi tiến hành phản ứng trong dung môi deuteri hoá, có độ nhạy cao khi thay đổi nhóm thế, có hiệu ứng đồng vị động học.

Chẳng hạn phản ứng:

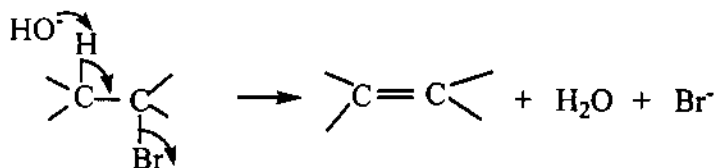


$$\text{có } k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3,9; \quad k_{\text{N}}^{14}/k_{\text{N}}^{15} = 1,0173$$

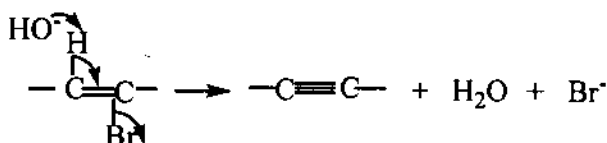
Các bazơ thường dùng là: HO^- , RO^- , R_3N , CH_3COO^- , H_2N^- , R_2N^- ...

Những bazơ có tính phân cực hoá cao không thích hợp cho phản ứng tách như RS^- .

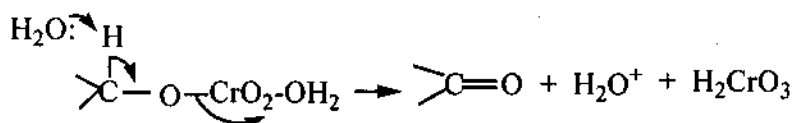
Phản ứng tạo thành anken:

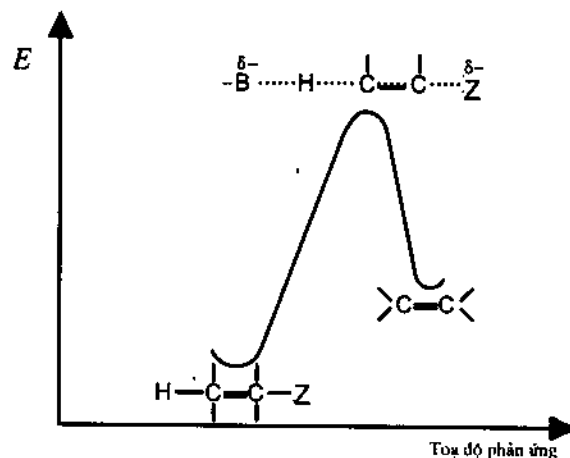


Ankyn:



Cacbonyl:

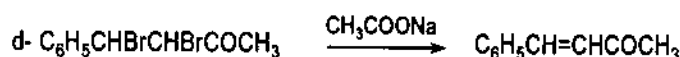
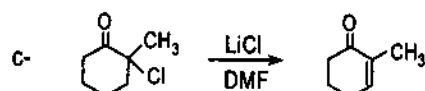
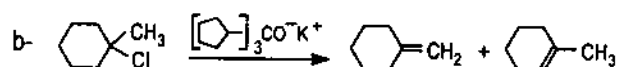
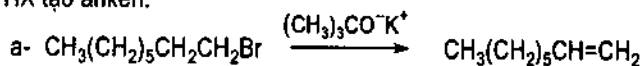




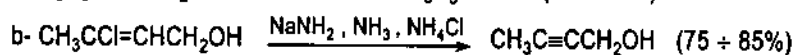
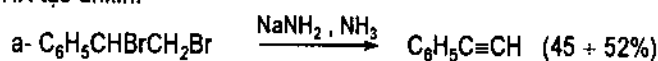
Hình 9.3. Giảm đồ năng lượng E2

Bảng 9.4. Một số phản ứng tách E2

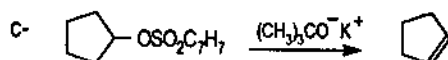
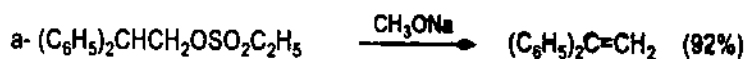
Loại HX tạo anken:



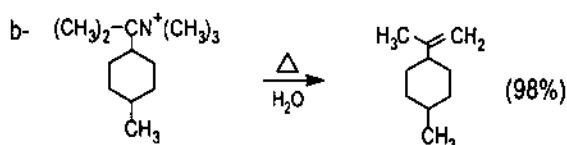
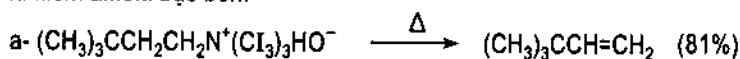
Loại HX tạo ankin:



Tách từ các sunfonat:



Tách từ kiềm amoni bậc bốn:



Như vậy, phản ứng *E2* có:

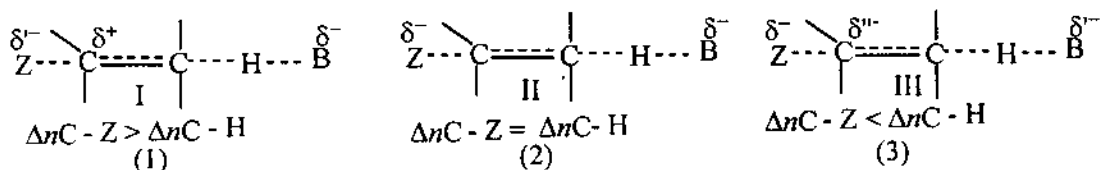
1- phản ứng là bậc hai;

2- phản ứng tách bậc hai có hiệu ứng đồng vị, thường từ 3 đến 8 phụ thuộc vào sự phân cắt liên kết trong giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng, nhưng chứng minh cho *E2* là nghiên cứu hoá học lập thể, thường cơ chế *E2* là đặc thù lập thể.

9.2.3.2. Những nhân tố ảnh hưởng

1- Ảnh hưởng của chất ban đầu

Phản ứng *E2* là đồng bộ, giai đoạn quyết định tốc độ xảy ra sự phân cắt liên kết C-H và C-Z đồng thời có thể có ba trạng thái phân cắt liên kết khác nhau: (1) phân cắt liên kết C-Z lớn hơn C-H, (2) hai phân cắt hoàn toàn như nhau và (3) phân cắt liên kết C-H lớn hơn C-Z:

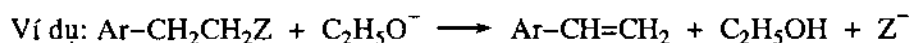


Trường hợp (1) có xu hướng giống *E1*, trường hợp (3) giống *E1cb* nên những cấu trúc có khả năng làm ổn định cacbocation tương tự *E1* thì đưa cấu trúc gần tới trạng thái chuyển (1), nếu cấu trúc làm ổn định cacbanion ở trường hợp (2) thì đưa trạng thái chuyển tới cấu trúc (3).

Phản ứng *E2* theo trạng thái chuyển (1) giống *E1* không thực hiện được, vì nếu điện tích dương trong (1) được ổn định bằng ảnh hưởng nhóm thế thì tốt hơn là xảy ra theo cơ chế *E1*. Cơ chế *E1* là đơn phân tử dễ được xúc tiến phản ứng bằng nhóm thế cho electron, entropi lại thuận lợi hơn *E2* đến 9,5 ÷ 14,3 kcal/mol, còn năng lượng hoạt hoá thuận lợi hơn đến 2,8 ÷ 5,0 kcal/mol.

Những nhân tố tạo khả năng cho sự hình thành anion đưa trạng thái chuyển tới trạng thái (3). Nếu nhóm khó đi ra hơn, cũng như tăng tính bazơ của B thì sẽ làm tăng tính cacbanion của trạng thái chuyển hơn.

Nhóm đi ra khó làm giảm tốc độ quá trình, làm tăng giá trị tuyệt đối của ρ liên quan tới sự tăng điện tích âm định chỗ trong trạng thái chuyển.



Z	k_{id}	ρ	$k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$
I	26600	2,07	-
Br	4100	2,14	7,1
OTs	392	2,27	4,7
Cl	58	2,61	-
$\text{S}^+(\text{CH}_3)_2$	7,8	2,75	5,3
F	1,0	3,12	-
$\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	$\ll 1,0$	3,77	3,0

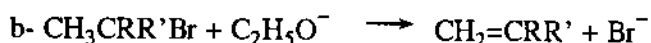
Quá trình phân cắt C-Z và C-H tương hỗ nhau. Nhóm đi ra khó, liên kết C-H càng phân cắt nhiều hơn trong trạng thái chuyển vì như vậy mới có khả năng phân cắt C-Z.

Sự ổn định điện tích âm của trạng thái chuyển cần có nhóm thế ở C_α cũng như ở C_β, nhưng điện tích âm định chỗ ở C_β nhiều hơn nên đưa nhóm thế vào C_β có ảnh hưởng mạnh hơn, nhất là những nhóm thế có khả năng vừa ổn định điện tích âm, vừa ổn định olefin tạo thành bằng hiệu ứng liên hợp sẽ tăng tốc độ phản ứng.

Trường hợp nhóm ankyl có hiệu ứng +I làm mất ổn định trạng thái chuyển nhưng làm ổn định trạng thái chuyển mang một phần liên kết đôi, cũng như làm ổn định olefin tạo thành. Do đó trạng thái chuyển là (2) thì nhóm ankyl xúc tiến phản ứng và làm ổn định olefin tạo thành. Còn trạng thái chuyển (3) thì hiệu ứng +I làm chậm phản ứng vì tính chất liên kết đôi của liên kết trong (3) nhỏ.

Trong phản ứng tách của các ankyl halogenua trạng thái chuyển có tính chất liên kết đôi lớn, tính cacbanion nhỏ, nên đưa thêm nhóm ankyl vào C_α hay C_β đều làm tăng tốc độ phản ứng.

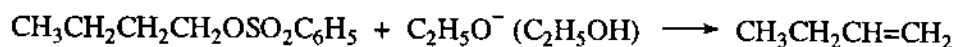
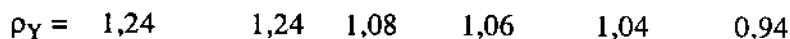
Ví dụ:



	R =	H	H	H	H	CH ₃
	R' =	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	CH ₃
a- k.10 ⁵ (1/mol.s) (E2)		1,2	5,2	4,3	3,5	8,6
b- k.10 ⁵ (1/mol.s) (E2)		0,025	0,118	0,065	0,080	1,0

Khả năng phản ứng của chất ban đầu cũng phụ thuộc vào bản chất nhóm đi ra. Nhóm đi ra ở dạng anion càng ổn định thì tốc độ E2 tăng, nghĩa là những nhóm thế hút electron trong nhóm đi ra sẽ làm tăng tốc độ phản ứng, đồng thời nhóm đi ra tốt làm giảm tính cacbanion của trạng thái chuyển. Sự giảm hiệu ứng đồng vị chứng minh sự phân cắt C-H tăng đưa tới tăng tính cacbanion của trạng thái chuyển.

Ví dụ:

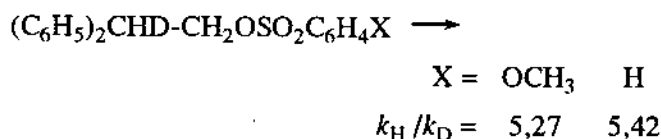


$$\rho = 1,35$$

Các phản ứng trên chứng tỏ, nhóm đi ra cần có nhóm thế hút electron để tăng tính ổn định của nhóm đi ra, tăng tốc độ phản ứng.

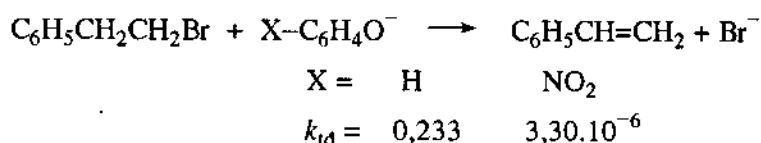
Tính cacbanion của trạng thái chuyển cũng thấy ở sự thay đổi hiệu ứng đồng vị. Sự giảm hiệu ứng đồng vị động học chứng minh cho sự tăng mức độ phân cắt liên kết.

C-H làm tăng trạng thái chuyển cacbanion.



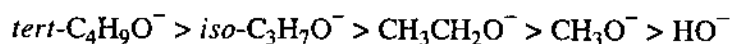
2- Ảnh hưởng của tác nhân nucleophin

Phản ứng E2 tỷ lệ với nồng độ của bazơ trong phương trình tốc độ, mặt khác E2 cũng rất nhạy với tính bazơ của Nu. Tính bazơ của Nu lớn, tốc độ phản ứng tăng.



Ở đây cũng cần nói rằng, trong chất ban đầu H-C-C-Z, liên kết C-Z là bazơ tương đối mềm, còn C-H là bazơ tương đối cứng. Nếu muốn có phản ứng tách thì bazơ cần phải phản ứng với C-H là tác nhân bazơ cứng thì bazơ cũng là bazơ cứng, còn nếu dùng bazơ mềm thì ưu tiên phản ứng với bazơ mềm C-Z đặc trưng cho phản ứng thế. Chẳng hạn, ankylhalogenua bậc nhất với metylat là bazơ cứng cho ete, với *tert*-butylat là bazơ cứng hơn ưu tiên cho phản ứng tách. Trong C-Z, nếu Z là OTs là cứng hơn trong bromua nhiều thì dùng metylat hay *tert*-butylat chủ yếu cho ete metyl và *tert*-butylankyl.

Đối với E2 cần bazơ cứng hơn là S_N2 như:

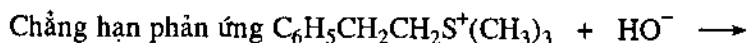


và nhóm C-Z cần mềm hơn (C-Br, C-I).

3- Ảnh hưởng của dung môi

Trạng thái chuyển E2 có sự giải toả điện tích lớn hơn so với các chất ban đầu nên sự tăng tính phân cực của dung môi thường làm giảm tốc độ phản ứng. Thường phản ứng tách xảy ra giữa phân tử trung hoà với anion hoặc giữa cation với tác nhân trung hoà, chất ban đầu có tính định chỗ điện tích cao hơn trạng thái chuyển, còn trường hợp cation với anion nucleophin thì trạng thái chuyển có tính giải toả lớn hơn.

Khi chuyển từ dung môi cho proton tới dung môi phân cực aprotôn làm tăng tính phân solvat của anion lớn nên tăng tính bazơ hơn.



có tốc độ gấp 1000 lần khi chuyển từ nước tới dung dịch dimetyl sunfoxit.

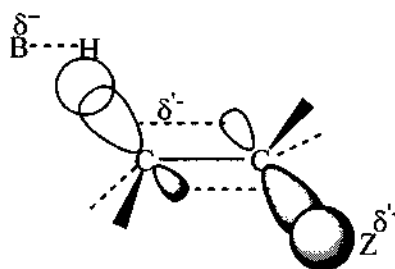
9.2.3.3. Hoá học lập thể của E2

Tốc độ phản ứng tách xảy ra theo cơ chế E2 rất nhạy với hiệu ứng nhóm thế. Trong

dại đa số trường hợp, tốc độ tăng mạnh khi có nhóm hút electron. Trong trạng thái chuyển thường sự phân cắt liên kết C-H lớn hơn phân cắt C-Z điều đó đưa tới sự định chỗ điện tích âm trên chất ban đầu trong trạng thái chuyển.

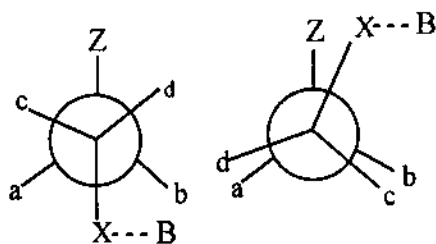
Khi phân cắt C-X ở C_α xuất hiện obitan *p* trống, còn khi phân cắt liên kết C-H ở C_β xuất hiện obitan *p* chất đầy, nghĩa là ở đây có sự chuyển C_{sp³} sang C_{sp²}. Sự xen phủ tạo nên liên kết π. Tính chất kép trong liên kết C-C trong trạng thái chuyển được xác định bằng mức độ phá huỷ liên kết kém phân cắt hơn, nghĩa là liên kết C-Z. Liên kết cacbon trong trạng thái chuyển có bản chất liên kết đôi đòi hỏi các obitan *p* phải song song với nhau, do đó liên kết C-Z, C-H và liên kết C=C phân bố trong một mặt phẳng hay nói cách khác năm nguyên tố B, Z, C, C, X phải nằm trong một mặt phẳng. Cấu dạng này gọi là cấu dạng *anti*- đồng phẳng.

Phá huỷ tính đồng phẳng này đưa tới sự xen phủ yếu của obitan *p* tạo thành và tăng năng lượng trạng thái chuyển.



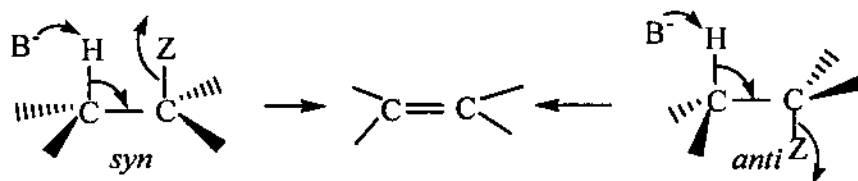
Tính đồng phẳng có thể đạt được bằng hai cách:

- Phản ứng tách theo cách *anti* từ cấu dạng kim hãm.
- Phản ứng thực hiện bằng cách tách *syn* từ cấu dạng che khuất.



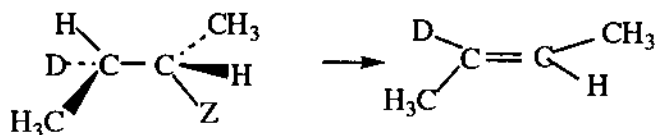
Tính chất này biểu hiện tính lập thể của phản ứng tách và cũng là sự thay đổi hướng hoá học lập thể của quá trình khi thay đổi các nhân tố cấu trúc.

Nếu trong trường hợp coi trạng thái chuyển gần với chất ban đầu, sự khác nhau cực tiểu về năng lượng giữa cấu dạng *anti* và *syn* là 2,3 kcal/mol thì tách *anti* cần phải nhanh hơn tách *syn* đến 100 ÷ 200 lần.



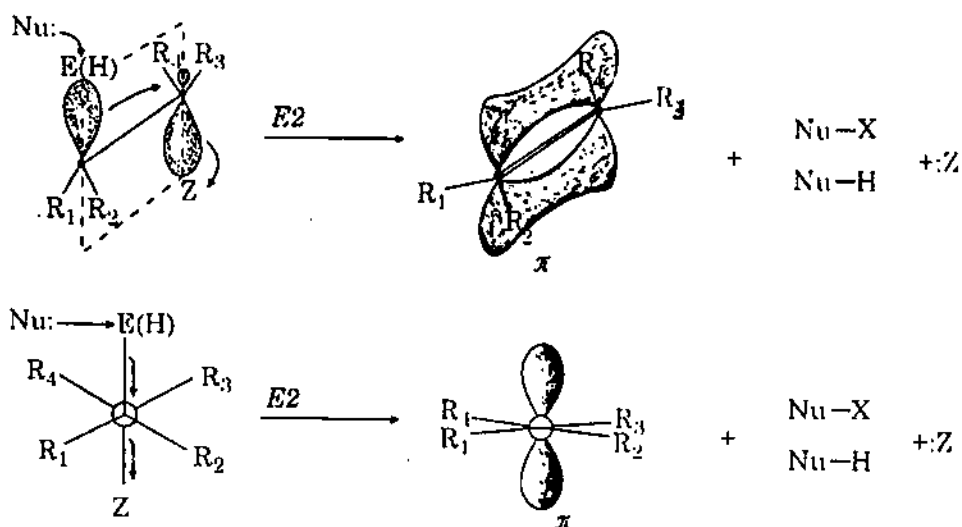
Trong tách *anti*, các liên kết trong phức chuyển tiếp ở vị trí *trans* với nhau vì tính hình học này cho phép cặp electron hình thành ở một nguyên tử cacbon C_β tấn công về phía sau của orbital phân tử của liên kết C-Z ở C_α . Điều kiện này gọi là lập thể electron.

Thực nghiệm xác định từ phản ứng của hợp chất thế đồng vị:

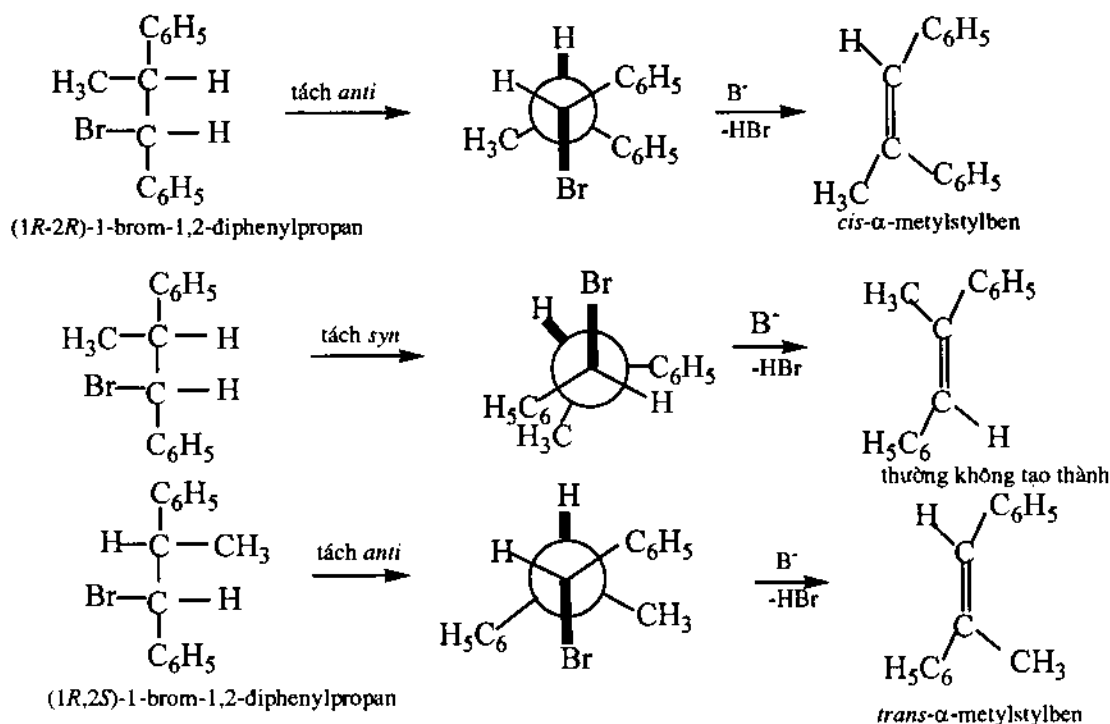


cho thấy phản ứng tách của các hợp chất no chủ yếu xảy ra theo phản ứng tách *trans* hay *anti*.

Quá trình tách *trans* hay *anti* có các nhóm thế ở dạng *trans* phải song song hay *trans* đồng phẳng như ở hình sau:



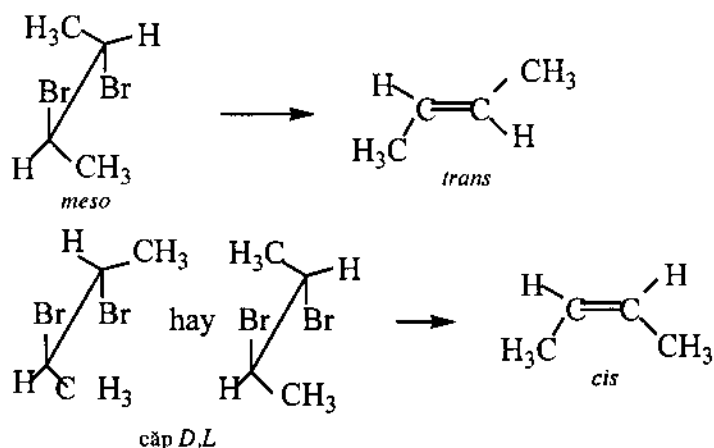
Quá trình này phụ thuộc vào sự định hướng của nhóm đi ra trong chất ban đầu, nghĩa là phụ thuộc vào cấu dạng chất ban đầu, không phải vào cấu dạng sản phẩm. Chẳng hạn, phản ứng loại HBr từ hai đồng phân *dia* của 1-brom-1,2-diphenylpropan:



chứng tỏ phản ứng tách xảy ra theo cơ chế tách *trans* hay *anti*.

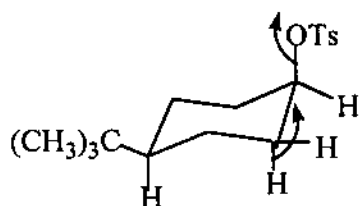
Nghiên cứu phản ứng tách HBr từ *meso*-đibrom-1,2-diphenyletan cho *cis*-2-brom-stylben còn từ đồng phân (+) và (–) cho *trans* olefin. Tính đặc thù lập thể này đã nghiên cứu từ 1904 cho thấy phản ứng tách là *anti*. Phản ứng tách *anti* cũng cho thấy cặp *erythro D, L* cho *cis* olefin và cặp *threo D, L* cho *trans* olefin.

Phản ứng tách *anti* cũng có trong trường hợp nhóm đi ra (electrofuge) không phải hydro. Chẳng hạn phản ứng tách 2,3-đibrombutan bằng I^- , hợp chất *meso* cho *trans* olefin, còn cặp *D, L* cho *cis*:

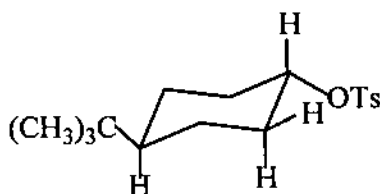


Hóa học lập thể được nghiên cứu trên cơ sở các hợp chất vòng.

Phản ứng của hai đồng phân *dia* 4-*tert*-butylcyclohexyl-*p*-toluensunfonat với nhóm đi ra toluensunfonat ở vị trí *a* và *e*:



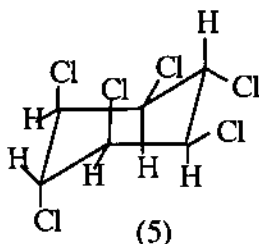
đồng phân cho phản ứng *E2* trong C_2H_5ONa 0,02M trong C_2H_5OH ở $75^{\circ}C$



đồng phân cho phản ứng *E1* hay thủy phân trong C_2H_5ONa 0,02M trong C_2H_5OH ở $75^{\circ}C$

Phản ứng chứng tỏ, phản ứng *E2* chỉ xảy ra khi nhóm đi ra và H_{β} có tính *trans* đồng phẳng để tách *anti*.

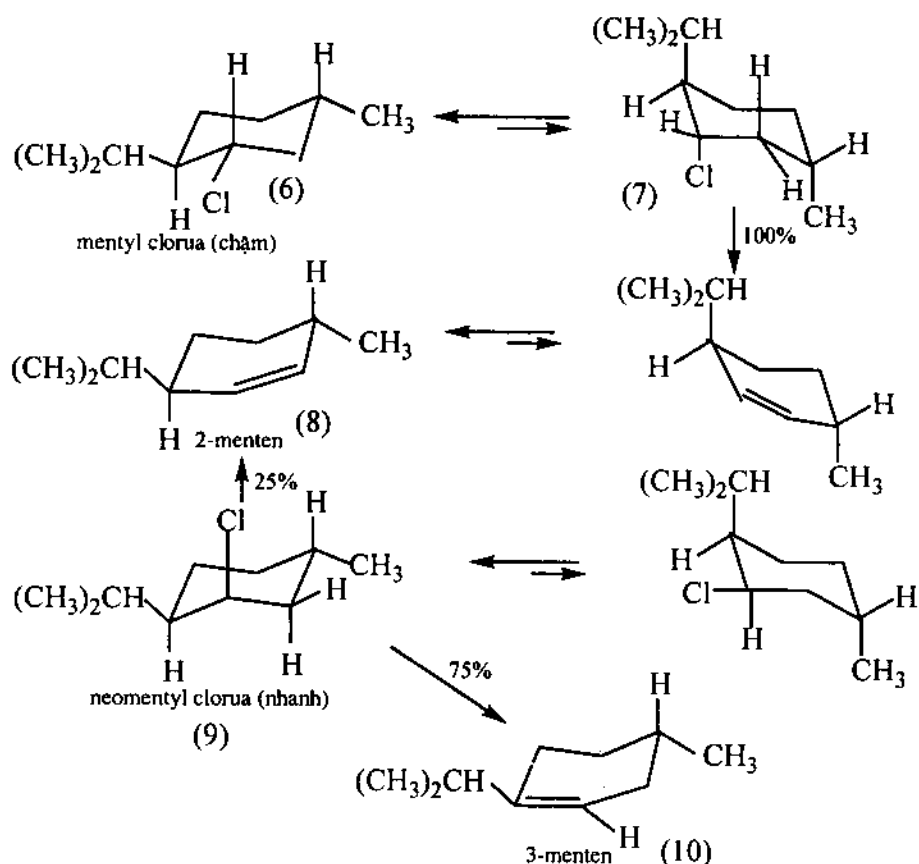
Như 1,2,3,4,5,6-hexaclorocyclohexan có 9 đồng phân lập thể; 7 dạng *meso* và cặp *D, L*, trong đó 4 hợp chất *meso* và cặp *D, L* có thể tách HCl, chỉ có một cấu dạng (5) không có Cl *trans* với H nên không cho phản ứng tách:



Đồng phân tách nhanh nhất gấp 3 lần đồng phân thấp nhất, còn hợp chất (5) thì 7000 lần chậm hơn đồng phân tách chậm nhất. Như vậy tách *anti* thích hợp hơn tách *syn*, tuy nhiên (5) cũng có thể tách nhưng rất chậm.

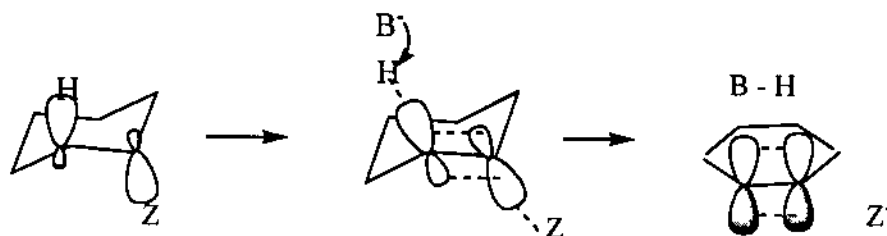
Trong hợp chất vòng, phản ứng tách HX tốt nhất khi ở vị trí *trans* với nhau. Hai nhóm *trans* cạnh nhau trong vòng sáu cạnh có thể là *diaxial* hay *diequatorial*. Phản ứng xảy ra khi hai nhóm ở vị trí *diaxial* tuy có cấu dạng năng lượng cao hơn nhưng để có tính *anti*-đồng phẳng của hai nhóm đi ra. Tuy nhiên, cấu dạng không thuận lợi có thể đồng phân hoá thành cấu dạng thuận lợi hơn.

Phản ứng tách *anti* được nghiên cứu rõ trên dẫn xuất mentyl và neomentyl, trong điều kiện etylat natri trong etanol: mentyl clorua chỉ cho một sản phẩm duy nhất là 2-menten, còn neomentyl clorua cho hai sản phẩm 2-menten và 3-menten.

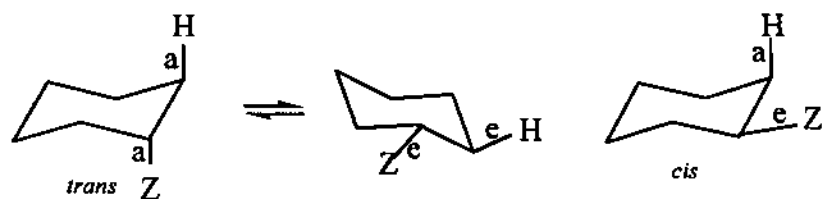


Cấu dạng mentylclorua (6), nhóm đi ra là *equatorial* bền hơn nên chuyển qua cấu dạng (7) để có nhóm đi ra là *axial* nên tách chậm hơn và cho sản phẩm (8) là *anti-Zaitsev*. Cấu dạng neomentyl clorua (9) có nhóm đi ra *di axial* nên tách cho 75% sản phẩm (10) và 25% sản phẩm (8) do có hai loại hydro *axial*.

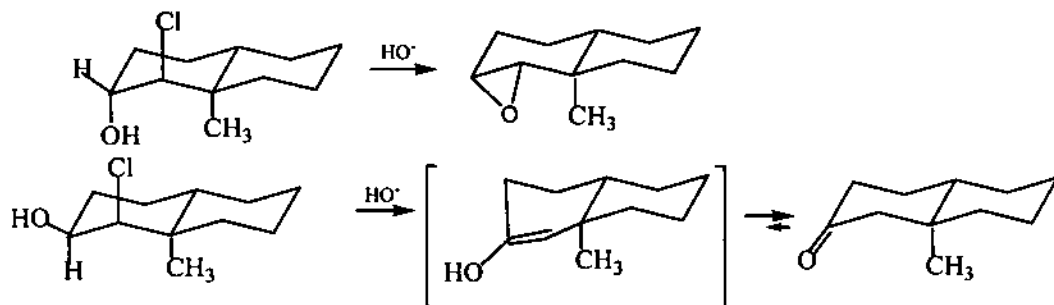
Phản ứng tách *anti* xảy ra trong các vòng xyclohexan chỉ khi hai nhóm đi ra ở vị trí *trans*, nghĩa là hai nhóm là *di axial*:



Hai nhóm đi ra đều là *e* không tách theo *E2*, một nhóm là *a* và nhóm kia là *e*, nghĩa là có hai cấu dạng *cis* thì không xảy hoặc xảy ra rất chậm. Chẳng hạn, phản ứng tách *anti* của 2-phenyl-xyclohexyltosylat nhanh hơn tách *syn* đến 10.000 lần. Song cần phải chú ý đến sự chuyển hoá của các cấu dạng thường xảy ra trong các phản ứng, như trường hợp mentylclorua ở trên để thực hiện phản ứng tách *anti*:

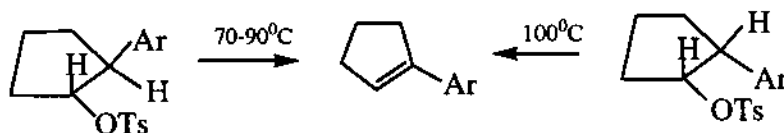


Đối với những cấu dạng cứng, không có khả năng quay liên kết C-Z và C-H thì phản ứng chỉ phụ thuộc vào cấu dạng ban đầu:

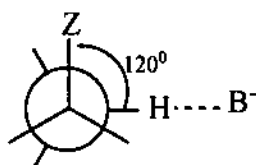


Epichlorhydrin ở trên có OH và Cl đều là *a* là có phản ứng *E2*, còn epichlorhydrin ở dưới có OH là *e* và Cl là *a* không chuyển chỗ cho nhau được nên không thực hiện được phản ứng *E* nhưng có phản ứng *S_N2* nội phân tử tạo vòng oxit.

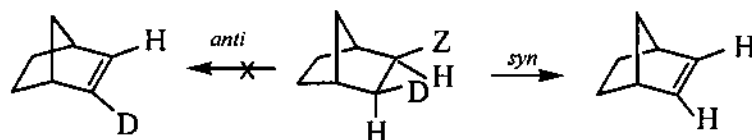
Những vòng không có thể có cấu dạng *anti* do không có khả năng quay tự do của liên kết C-H và C-Z thì ưu tiên tách *syn*. Chẳng hạn, dẫn xuất của xyclopentan tồn tại chủ yếu ở cấu dạng che khuất nên tách *syn* vì cấu dạng *anti* chỉ hình thành khi làm biến hình hệ vòng cứng này:



Nếu dẫn xuất này tồn tại ở dạng che khuất *anti* kể ở góc 120° thì cũng có thể tách *anti* nhưng sự xen phủ của obitan *p* tạo thành không hiệu dụng, làm giảm tính chất liên kết đôi trong trạng thái chuyển nên phản ứng đòi hỏi năng lượng hoạt hoá cao của trạng thái chuyển.

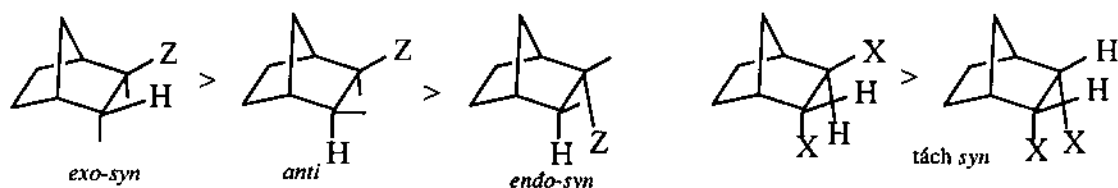


Các hợp chất vòng cứng ngăn cản sự tạo thành cấu dạng thuận lợi cho tách *anti* do hiệu ứng không gian lớn thì có thể tách *syn*, chẳng hạn phản ứng của vòng thế đồng vị mà tỷ lệ tách *syn-anti* được xác định bằng lượng đồng vị có trong sản phẩm:

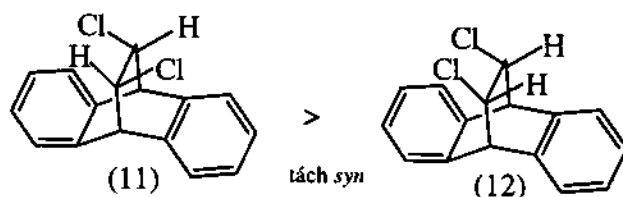


với norbornyl bromua deuteri hoá ($Z = \text{Br}$) cho 94% sản phẩm tách không chứa deuteri. Kết quả này cũng tìm thấy trong các nhóm đi ra khác và loại hợp chất bixyclo[2.2.2].

Trong trường hợp này nhóm X *exo* không có góc nhị diện 180° với β -*endo*-hydro vì cấu trúc cứng của phân tử. Góc nhị diện chỉ là 120° . Nhóm đi ra thích hợp cho tách *syn*. Hợp chất tách *endo-syn* không thuận lợi về không gian, còn tách *anti* đòi hỏi chi phí năng lượng để đưa nhóm thế Z và H vào trong mặt phẳng để có trạng thái chuyển tách *anti* nên các dẫn xuất bixyclo có cấu trúc như bixyclo[2.2.1]heptan có phản ứng tách *syn* lớn hơn tách *anti*:

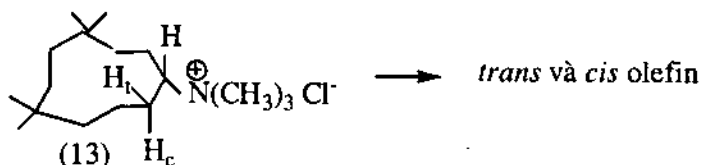


Các phân tử như (11) và (12) ở dưới thì ưu tiên tách *syn*:



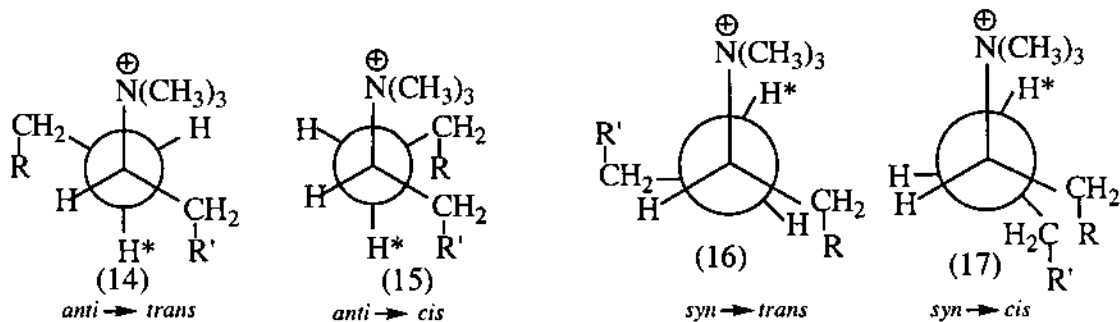
Ở đây đồng phân (12) là *cis*, mỗi Cl có hydro ở vị trí *trans* với nó nên có chỗ cho tách *anti* nhưng góc nhị diện ở đây chỉ có 120° nên chậm hơn hợp chất không có cấu trúc và phản ứng tách *syn* ở đây vẫn chậm hơn tách *anti*, còn đồng phân (11) là *trans* lại có khả năng tách *syn* và tách *syn* ở đây nhanh hơn đồng phân của nó đến tám lần.

Khi nghiên cứu phản ứng tách của vòng từ bốn đến mười ba cạnh, cho thấy tách *syn* không chỉ có trong vòng sáu cạnh, Cooke và Coke nghiên cứu phản ứng tách của xyclo-ankyltrimetylami của vòng bốn đến mười ba cạnh cho thấy phần trăm tách *syn* trong các vòng: vòng bốn cạnh 90%, năm cạnh 46%, sáu cạnh 4%, bảy cạnh $31 \div 37\%$ và tìm thấy nhóm N^+R_3 có khuynh hướng tách *syn* lớn hơn các nhóm như OTs , Cl , Br ... Với các vòng trung bình cũng tìm thấy tách *syn* và đều có thể cho olefin *cis* và *trans*, như từ 1,1,4,4-tetrametyl-7-xyclodexyltrimetylami clorua (13) tìm thấy sản phẩm chính là *trans* nhưng cũng có sản phẩm *cis*:



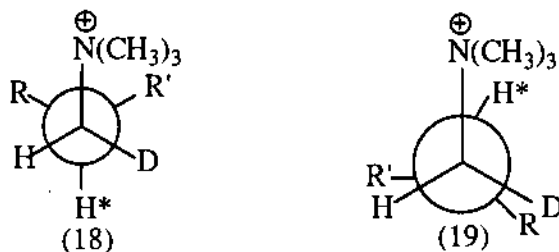
Nếu deutri hoá chất (13) và nghiên cứu hoá học lập thể, khi deutri hoá ở vị trí *trans* ($H_t = D$) thì có hiệu ứng đồng vị tạo thành cả *cis* và *trans* olefin, khi deutri hoá hydro *cis* ($H_c = D$) không có hiệu ứng đồng vị cho bất kỳ olefin nào. Như vậy phản ứng là *E2* chỉ H_t tách ra nhưng lại thu được cả *cis* và *trans*. Trong trường hợp này, để có thể tách *syn*, phân tử sẽ xoắn lại để liên kết $C-H_t$ $C-N^+(CH_3)_3$ có đồng phẳng *syn*. Kết quả này gọi là sự lưỡng phân *syn-anti* mà cũng được chứng minh trong nhiều loại khác. Hiện tượng lưỡng phân *syn-anti* cũng tìm thấy trong vòng 8 ÷ 12 cạnh, lớn nhất trong vòng 10 cạnh và với nhóm đi ra giảm: $N(CH_3)_3 > OTs > Br > Cl$, nghĩa là song song với tính lập thể. Phản ứng tách *syn* của nhóm đi ra không mang điện tích thích hợp trong bazơ mạnh và dung môi ion hoá yếu. Phản ứng tách *syn* và lưỡng phân *syn-anti* cũng có trong hệ mạch hở như chuyển hoá 3-hexyl-4-*d*-trimetylamoni thành 3-hexen bằng kali *sec*-butoxit thì thu được 67% phản ứng theo lưỡng phân *syn-anti*.

Nói chung tách *syn* phụ thuộc vào hiệu ứng lập thể. Như từ hai cấu dạng đồng phẳng *anti* và hai đồng phẳng *syn*:



Phản ứng là *E2*, bazơ tấn công vào hydro đánh dấu H^* cho thấy, ở (14), proton bị chặn bởi hai gốc R và R' , trong (15) chỉ có một, trong mỗi cấu dạng đều tách *anti* nhưng sản phẩm *cis* nhiều hơn *trans*. Khi con đường tách *anti* bị khó khăn không gian thì tách *syn* sẽ cạnh tranh, tách *anti* → *trans* giảm nhiều hơn tách *anti* → *cis*. Còn trong tách *syn*, cấu dạng (16) kém che khuất hơn (17) nên con đường tách *syn* thích hợp cho đồng phân *trans*. Do đó sự khác biệt của lưỡng phân *syn-anti* là đồng phân *trans* lớn hơn *cis*, đồng phân *trans* một phần hình thành bằng tách *syn*, nhưng đồng phân *cis* một phần hình thành bằng tách *anti*.

Phản ứng tách *syn* cũng ưu tiên trong hợp chất dạng $RR'CHCHDN^+(CH_3)_3$ với R, R' có thể tích lớn:



Cấu dạng (19) thích hợp cho tách *syn* ít căng hơn, cấu dạng (18) thích hợp cho tách *anti*.

Như vậy, trong phản ứng tách *E2* luôn có hai hướng tách *anti-syn*, có thể rút ra những trường hợp có thể tách *syn* và sự tương quan giữa tách *anti-syn*:

- Hợp chất có cấu dạng che khuất thuận lợi hơn, như trong các hợp chất vòng cứng bixyclo, dẫn xuất xyclopentan, ưu tiên tách *syn*. Các hợp chất mạch hở thường tách *anti* vì không có cấu dạng cứng.

- Cơ chế tách *syn* xảy ra dễ hơn nếu nhóm đi ra Z là nhóm khó đi ra, như trialkylamoni, dialkylsunfoni. Các halogenua, tosylat ưu tiên tách theo *anti*.

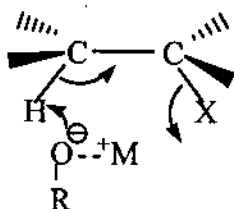
Phản ứng tách *syn* tăng khi tăng thể tích nhóm đi ra chỉ khi thể tích Z đưa tới cấu dạng che khuất của gốc và H β gây ra khó khăn không gian cho sự tấn công H β . Hiệu ứng này biểu hiện yếu trong nhóm thế halogen và tosylat, chẳng hạn, ngay Z là F có thể tích nhỏ cũng ưu tiên tách *syn*.

- Nhân tố ảnh hưởng tới tách *syn* là lực bazơ. Lực bazơ yếu thuận lợi cho tách *anti*, lực bazơ mạnh ưu tiên cho tách *syn*. Trong trường hợp chung, bazơ yếu ưu tiên tách *anti* đưa tới tính chọn lọc cao.

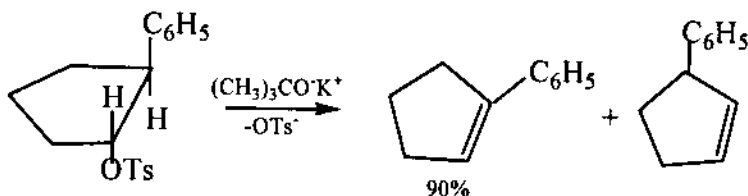
- Phản ứng tách *syn* thuận lợi trong dung môi không hay ít phân cực như benzen, ancol *tert*-butylic. Dung môi phân cực như metanol, DMSO thuận lợi cho tách *anti*.

Thực tế khi dùng nhóm đi ra khó hơn và bazơ mạnh có thể giảm xác suất tách *anti*, nhưng quan trọng là trạng thái tồn tại của Nu trong dung dịch: dạng ion tự do hay cặp ion.

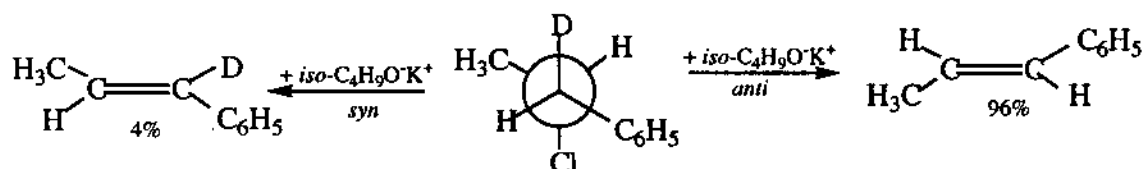
Khi Nu tồn tại ở dạng cặp ion thì ưu tiên tách *syn* của nhóm đi ra. Trong trường hợp này có tạo thành trạng thái chuyển vòng, chẳng hạn như khi có ancolat:



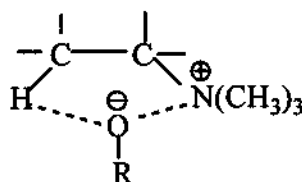
tert-Butylat⁺ kali trong ancol *tert*-butylic thực tế hoàn toàn tồn tại ở cặp ion, khi thêm tác nhân phức cho ion kim loại như ete crown phá huỷ cặp ion thì tăng lượng tách *anti*:



Cũng như trong phản ứng của hệ mạch hở, khi đưa ete crown vào không quan sát thấy sự tách *syn*:



Như phản ứng của 1,1,4,4-tetrametyl-7-xyclodexyl bromua với $tert\text{-C}_4\text{H}_9\text{O}^-\text{K}^+$ trong dung môi không phân cực thì tỷ lệ tách *syn* và *anti* là 55,0, nhưng trong ete crown như đixyclohexano-18-crown-6 sẽ tách lấy K^+ từ cặp ion RO^-K^+ để giải phóng ra ion RO^- tự do thì tỷ lệ tách *syn* và *anti* là 0,12. Sự giảm mạnh tỷ lệ *syn/anti* là do tạo cặp ion làm tăng hướng tách *anti*:



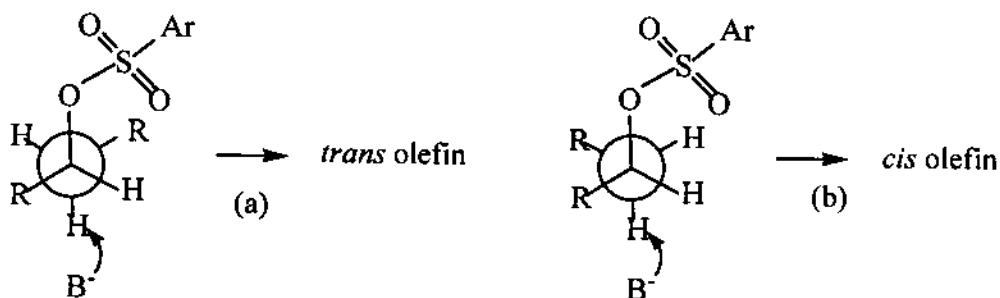
Bảng 9.5. Hoá học lập thể cho *E2*

Hợp chất	Bazơ - Dung môi	Hàm lượng tách	
		<i>anti</i>	<i>syn</i>
$\text{CH}_3\text{CHDCHBrCH}_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-\text{K}^+$, $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	100	0
$\text{CH}_3\text{CHDCH}(\text{CH}_3)\text{OSO}_2\text{C}_7\text{H}_7$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-\text{K}^+$, $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	98	2
$\text{CH}_3\text{CHDCH}(\text{CH}_3)\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-\text{K}^+$, DMSO	100	0
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHDCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-\text{K}^+$, $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	20	80
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHDCHFCH}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-\text{K}^+$, $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	32	68
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHDCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-\text{K}^+$, DMSO	26	74
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHDCHClCH}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-\text{K}^+$, $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	38	62
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHDCHFCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-\text{K}^+$, $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	20	80

Hầu như đại đa số phản ứng tách là *anti*. Sản phẩm tạo thành là *cis* hay *trans*. Tỷ lệ này phụ thuộc vào tỷ lệ tách *anti* hay *syn*, phụ thuộc cấu dạng chất ban đầu.

Tỷ lệ *cis/trans* phụ thuộc nhiều vào bản chất nhóm đi ra.

Dẫn xuất halogen thường cho *trans* olefin. Các nhóm thế tích lớn như arylsunfonat ưu tiên cho *cis*-olefin. Chẳng hạn, nhóm đi ra lớn có thể nhận cấu dạng thuận lợi hơn:

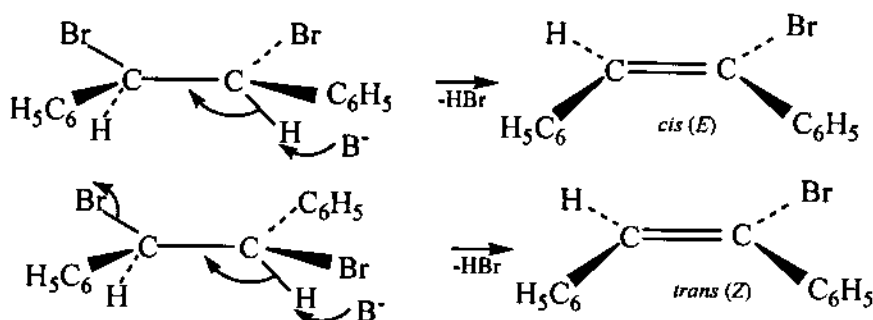


nhóm đi ra và bazơ thể tích lớn nhận cấu dạng (b) hơn, tách *anti* cho sản phẩm *cis* ưu tiên hơn *trans*.

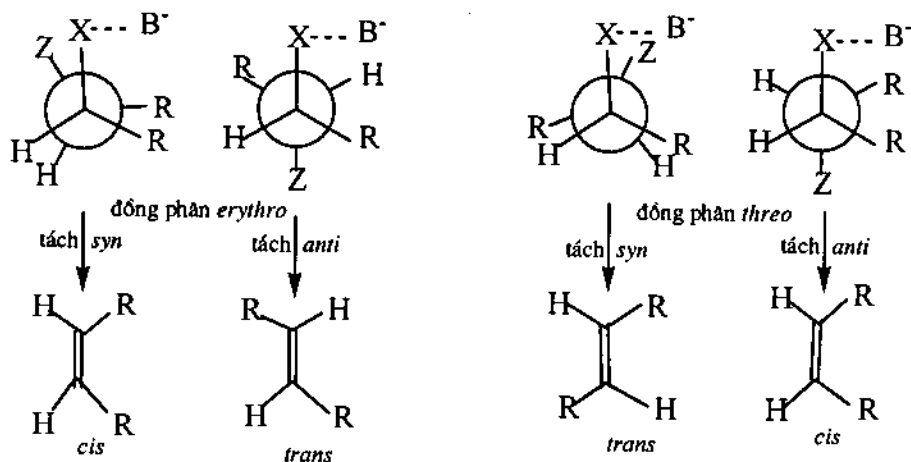
Chú ý là đồng phân *trans* bền hơn *cis*, nhân tố không gian không thuận lợi trong *cis* olefin cũng như trong trạng thái chuyển *E2* cho sự tạo thành *cis* olefin.

Đối với các đồng phân *erythro* và *threo* đều tách *anti* cũng cho sản phẩm *cis-trans* khác nhau phụ thuộc vào cấu dạng của *threo* và *erythro*.

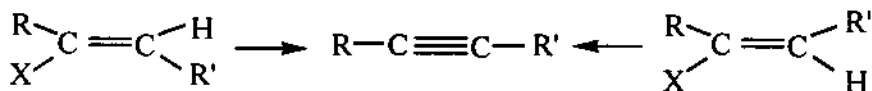
Chẳng hạn, dẫn xuất 1,2-dibrom-1,2-diphenyletan, cấu dạng *meso*-1,2-dibrom-1,2-diphenyletan chỉ cho α -brom-*cis*-stylen, còn *D,L*-1,2-dibrom-1,2-diphenyletan cho đồng phân *trans*:



Nói chung phản ứng tách *E* cho sản phẩm *cis-trans* phụ thuộc vào cấu dạng như sau:



anti và *syn*:



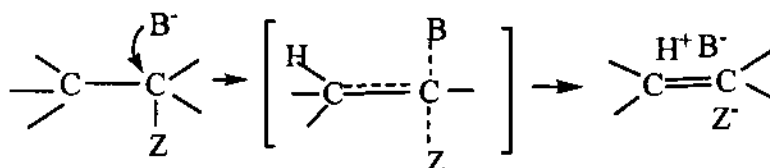
song đồng phân *trans* anken có khả năng phản ứng nhanh hơn đồng phân *cis*.

Bảng 9.6. Tốc độ tương đối của phản ứng tách *cis* và *trans*-cloolefin trong $\text{CH}_3\text{O}^-/\text{CH}_3\text{OH}$

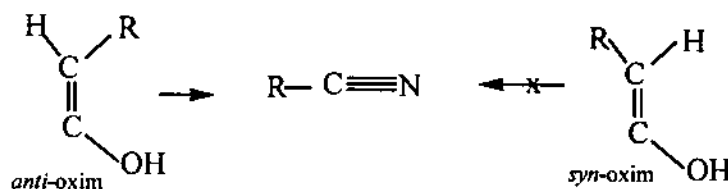
	Cloolefin	$k_{\text{trans}} / k_{\text{cis}}$
1	$\text{ClCH}=\text{CHCl}$	$10^3 \div 10^4$
2	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCl}$	10^3
3	$\text{CH}_3-\text{CCl}=\text{CHCl}$	10
4	$^-\text{OOCCH}=\text{CClCOO}^-$	10
5	$\text{CH}_3\text{CCl}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	2

Trong các phản ứng trên, phản ứng (3) và (5) dạng *cis* có phản ứng nhanh hơn các trường hợp (2) do H_β đã thế bởi nhóm thế khác tạo điều kiện cho sự ổn định cacbanion, phản ứng (4) có khó khăn tĩnh điện khi tấn công của bazơ vào dạng *trans* hơn. Trong hai trường hợp này, phản ứng có hiệu ứng *H/D* nhỏ và dễ trao đổi đồng vị nên có thể xảy ra theo cơ chế *E1cb*.

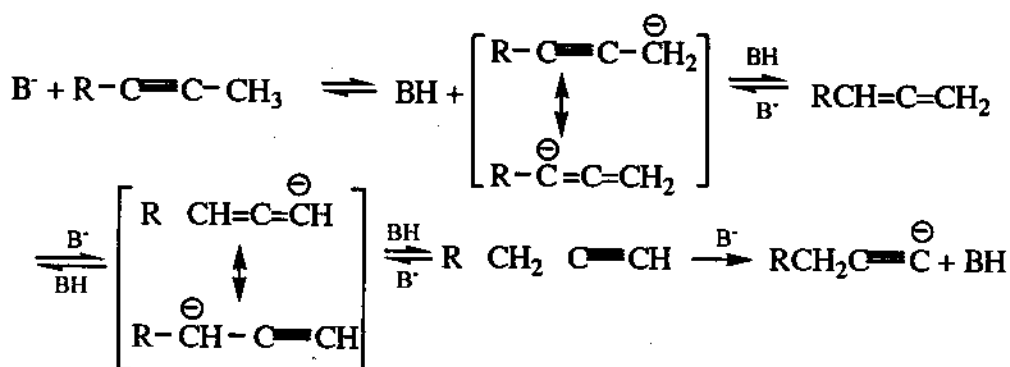
Nếu phản ứng có $H\beta$ dễ trao đổi và có thể thế bằng ion kim loại, như trường hợp của β -clostyrol, phản ứng có thể xảy ra theo cơ chế gọi là E2C chung như sau:



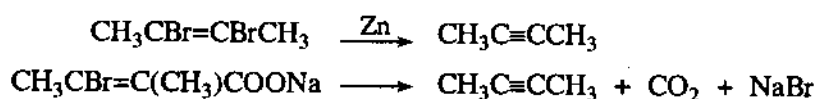
Đối với các oxim, đồng phân *trans* -(anti)-oxim mới có thể tách H₂O để tạo thành nitrin:



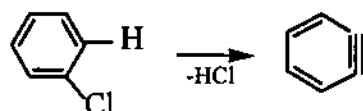
Phản ứng của vinylhalogenua hay *gem*-đihalogen với bazơ tạo thành ankyn có sự đồng phân hoá ankyn có nối ba trong mạch thành ankyn có nối ba đầu mạch qua hợp chất allen:



nên muốn điều chế ankyn có nối ba trong mạch, dùng dẫn xuất dihalogen với kim loại hoạt động hoặc axit không no thế:



Phản ứng tách *syn* điển hình là sự hình thành tiểu phân trung gian aryl trong các phản ứng thế S_N2 của dẫn xuất halogen thơm. Aryl là hợp chất không bền do sự biến dạng góc hoá trị (từ 180 đến 120°):

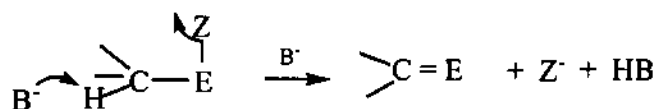


Phản ứng xảy ra với bazơ tách lấy proton sau đó tách lấy halogen để tạo thành nối ba nên về động học có phương trình:

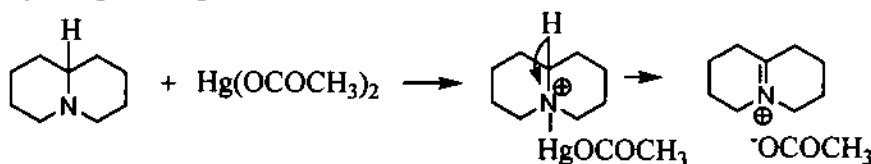
$$v = \frac{k_1 k_2 [RX][B^-]}{k_{-1}[BH] + k_2}$$

thường quá trình tách X rất nhỏ nên $k_{-1}[BH] \gg k_2$ nên $v = K_{cb} k_2 [RX][B^-] / [BH]$ chứng tỏ giai đoạn quyết định tốc độ là tách X và thuộc về cơ chế *E1cb*.

Các phản ứng tách ở trên cũng áp dụng để tổng hợp những hợp chất có liên kết C=E hay C≡E (với E = N, O, S). Phản ứng thường xảy ra khi nhóm đi ra có liên kết với dị tố, nghĩa là có liên kết giữa hai dị tố. Liên kết này tương đối không bền và dễ thực hiện được phản ứng tách:



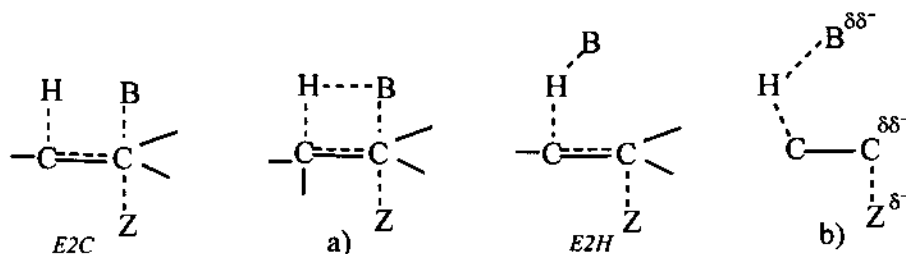
Chàng hạn phản ứng:



9.2.4. Cơ chế E2C

Một vài ankyl halogenua hay tosylat khi tác dụng với một số bazơ yếu như Cl^- hay $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$ trong dung môi phân cực xảy ra phản ứng theo cơ chế tách E2C mà trong khi đó phản ứng E2 thường xảy ra với các bazơ mạnh như RO^- trong ROH.

Để giải thích phản ứng này, Parker cho rằng, trong trạng thái chuyển E2 có trạng thái chuyển mà bazơ tấn công vào C_α tốt hơn là vào H_β . Parker đưa ra cơ chế sau gọi là cơ chế E2C:



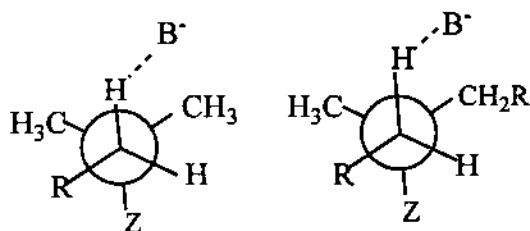
Cơ chế E2C đặc trưng bằng nucleophin mạnh hay là bazơ yếu và để phân biệt gọi phản ứng E2 bình thường là E2H đặc trưng bằng bazơ mạnh. Trạng thái chuyển của E2C như hình a). Cơ chế cũng đã có những chứng minh về hiệu ứng của chất ban đầu, hiệu ứng đồng vị và hiệu ứng dung môi đến tốc độ. Song cơ chế E2C đang còn nhiều tranh luận và cũng đã có kết quả thực nghiệm để giải thích cơ chế E2 thường. McLennan đã tìm được trạng thái chuyển của E2 thường như dạng b) ở trên, mặt khác cũng có đề nghị về cơ chế cặp ion cho những phản ứng này. Như vậy cơ chế thực còn đang tranh luận nhưng chắc chắn rằng có loại phản ứng tách mà đặc trưng bằng sự tấn công bậc hai của bazơ yếu. Tuy vậy, cơ chế E2C cũng rút ra được những đặc trưng sau:

- 1- Phản ứng thích hợp cho những hợp chất có nhóm đi ra tốt.
- 2- Phản ứng thích hợp trong dung môi aprotôn phân cực.
- 3- Thứ tự về hoạt tính cũng là bậc $3 > 2 > 1$, ngược với phản ứng tách E2 bình thường.
- 4- Phản ứng tách E2C luôn luôn là tách *anti* (không tìm thấy tách *syn*) nhưng trong hệ xyclohexyl, phản ứng tách *anti diequatorial* cũng thích hợp như là tách *anti diaxial*.
- 5- Phản ứng thích hợp theo quy tắc Zaitsev.

9.2.5. Hướng tách: Zaitsev - Hofmann

Trường hợp tách HBr từ $\text{CH}_3\text{CHBrCH}_3$ chỉ cho một sản phẩm, còn như trường hợp khác có nhiều loại H_β khác nhau, sự quay xung quanh liên kết C-C không giống nhau thì thường tạo nên hai olefin: olefin ankyl hoá nhiều nhất là theo quy tắc Zaitsev và olefin ít ankyl hoá hơn là theo quy tắc Hofmann.

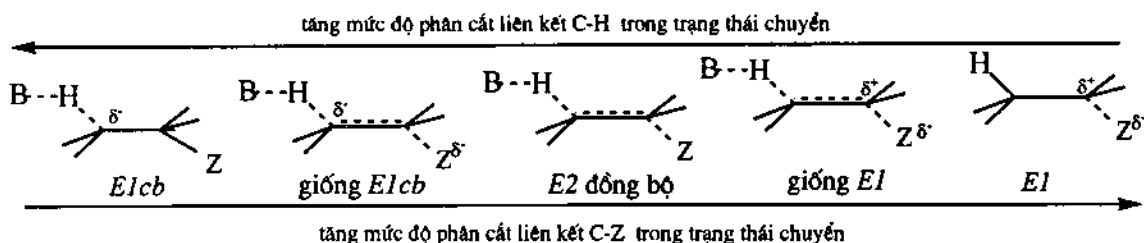
3- Hướng tách cũng phụ thuộc vào thể tích của bazơ, khi tăng thể tích của bazơ hàm lượng tách Hofmann cũng tăng tương tự như nhóm đi ra do có trạng thái chuyển theo Hofmann thuận lợi hơn:



Tính bazơ của tác nhân có tương quan với tỷ lệ sản phẩm vì lực bazơ có ảnh hưởng tới năng lượng hoạt hoá của trạng thái chuyển đưa tới sản phẩm.

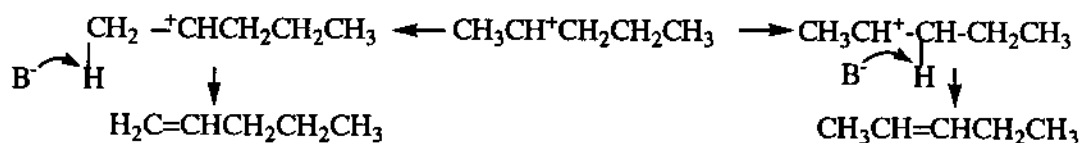
Theo Bunnet, lực bazơ tăng sẽ chuyển phổ cơ chế từ *E2* sang *Elcb* cuối phổ. Thực nghiệm tìm thấy có quan hệ tuyến tính về năng lượng tự do giữa tính bazơ và hàm lượng phần trăm sản phẩm tách Hofmann, tuy nhiên với bazơ lớn, như 2,6-*di-tert*-butylphenoxit thì không tuân theo quy luật này vì hiệu ứng lập thể trở nên quan trọng hơn.

Để giải thích sự thay đổi hướng tách *E2*, người ta dựa vào cấu trúc trạng thái chuyển tiếp trung gian và lý thuyết về “các trạng thái chuyển biến đổi”. Phản ứng tách *E2* nằm trong giới hạn của hai cơ chế giới hạn *E1* và *E2* với hai trạng thái chuyển đã nói trên, song còn có các trạng thái chuyển trung gian phụ thuộc vào độ phân cắt liên kết C-H và C-Z:



Các trạng thái chuyển của *E2* nằm trong giới hạn của *E1* và *Elcb*. Đối với *E2*, nếu *E2* xảy ra theo trạng thái chuyển gần giống *E1* thì theo quy tắc định hướng của *E1*, nếu giống *Elcb* thì theo quy tắc định hướng *Elcb*. Hướng tách ưu tiên của *E2* phụ thuộc vào bản chất của trạng thái chuyển tiếp. Trong trạng thái chuyển đồng bộ, trong đó có sự phân tích một phần liên kết C-H và C-Z, trạng thái chuyển có bản chất liên kết đôi của liên kết C=C cao hơn dẫn tới tách cho sản phẩm olefin thế nhiều hơn mà tính ổn định đã được xuất hiện trong trạng thái chuyển tiếp theo Zaitsev.

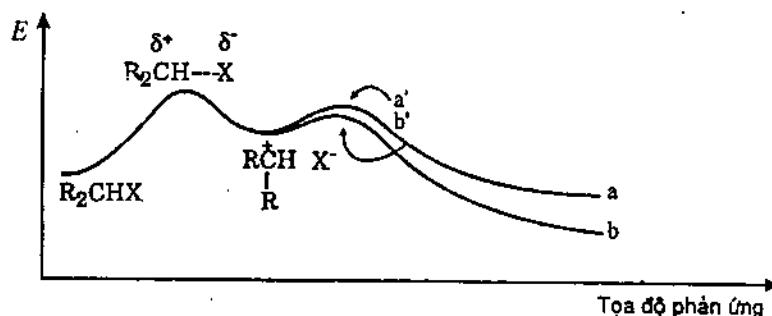
Trong phản ứng theo cơ chế *E1*, sự phân cắt liên kết C-H xảy ra sau khi liên kết C-Z đã phân cắt hoàn toàn, nên hướng tách sẽ phụ thuộc vào cấu trúc ion cacboni và bản chất bazơ tham gia phân cắt lấy proton. Sự phân cắt proton xảy ra dễ ngay với bazơ yếu và dung môi:



Các dữ liệu thực nghiệm cho thấy, hướng tách *E1* phụ thuộc chủ yếu vào độ bền tương đối của olefin. Hướng tách được xác định bằng năng lượng của trạng thái chuyển của *cis* và *trans*-olefin.

Năng lượng hoạt hoá tách hydro cũng tương ứng với độ bền của sản phẩm, trong đó năng lượng hoạt hoá tách proton thấp nên trạng thái chuyển gần với cacbocation và do đó, hai trạng thái này có năng lượng gần giống nhau hơn là năng lượng của sản phẩm.

Như vậy, phản ứng tách *E1* có tính chọn lọc thấp dẫn tới tạo thành một hỗn hợp tất cả các olefin có thể có, song chủ yếu là sản phẩm có độ bền nhiệt động học cao hơn, là olefin có nhóm thế nhiều hơn. Thành phần chính xác hơn phụ thuộc nhiều nhân tố, trong đó có nhóm đi ra và nhất là ion cacboni ở trạng thái tự do hay cặp ion khi tương tác với ion ngược dấu.



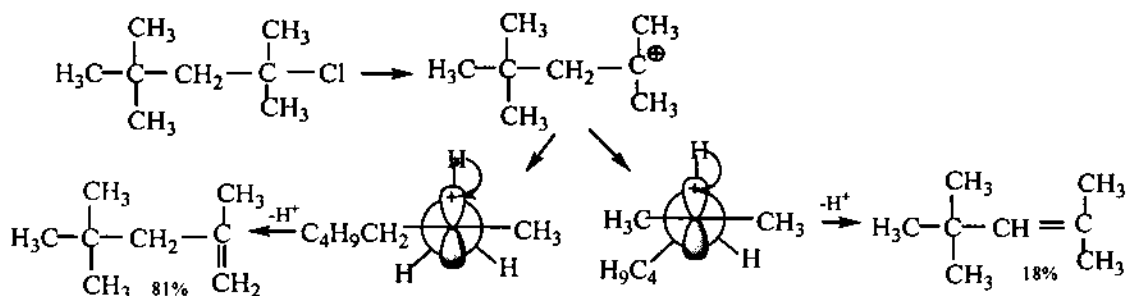
Hình 9.4. Giai đoạn xác định thành phần của *E1*

Hướng tách xác định năng lượng tương đối của trạng thái chuyển *a'* và *b'*, còn sản phẩm cho olefin *b* bền hơn *a*. Trạng thái chuyển *a'* và *b'* gần giống *a* và *b* vì có cùng độ bền tương đối. Vì năng lượng hoạt hoá của tách proton thấp, trạng thái chuyển gần giống với cacbocation trung gian, vì thế trạng thái chuyển *a'* và *b'* cần phải gần với *a* và *b* về năng lượng. Như vậy, phản ứng *E1* có tính chọn lọc thấp của các hỗn hợp đồng phân có thể có, song thành phần hỗn hợp biểu thị bằng độ bền nhiệt động học của olefin, olefin thế nhiều nhất có lượng lớn hơn, nghĩa là theo Zaitsev.

Thành phần chính xác phụ thuộc nhiều nhân tố. Trong một vài phản ứng, thành phần sản phẩm còn phụ thuộc vào nhóm đi ra, trong thời điểm tách proton ion cacboni không phải tự do tương tác với ion ngược dấu. Trong dung môi không phân cực, cặp ion là chất trung gian chính, còn ion ngược dấu có thể tham gia như là chất nhận proton.

Mặt khác, hướng phản ứng còn phụ thuộc vào hiệu ứng lập thể có thể xảy ra theo hướng Hofmann. Chẳng hạn trong trường hợp 2-clo-2,4,4-trimetylpentan tạo thành một lượng lớn

olefin kém thế hơn, nghĩa là theo hướng Hofmann do phức hoạt hoá theo Hofmann ổn định hơn phức theo Zaitsev:



Ở phản ứng tách *E1cb*, hướng tách phụ thuộc vào tính axit động học của proton, được xác định bằng hiệu ứng cảm ứng và cộng hưởng của nhóm thế bên cạnh cũng như ảnh hưởng lập thể của bazơ khi tiếp cận tới proton. Chẳng hạn, nhóm ankyl làm chậm sự phân cắt proton do ảnh hưởng electron và lập thể. Sự phân cắt proton ưu tiên vào vị trí ít khó khăn nhất đưa tới sự tạo thành olefin ít nhóm thế hơn (Hofmann).

Phản ứng tách *E2* đồng bộ do sự phân cắt một phần các liên kết C-H và C-Z, nên trong trạng thái chuyển đã có bản chất của liên kết đôi và đã phản ánh độ bền của sản phẩm nên phản ứng tách *E2* xảy ra ưu tiên theo trạng thái chuyển có bản chất liên kết đôi cao nên sản phẩm là olefin có nhóm thế nhiều hydro nhất (theo Zaitsev).

Trạng thái chuyển đi gần tới giới hạn *E1*, liên kết nhóm đi ra C-Z phân tích lớn hơn, liên kết C-H nhỏ nên sản phẩm theo Zaitsev.

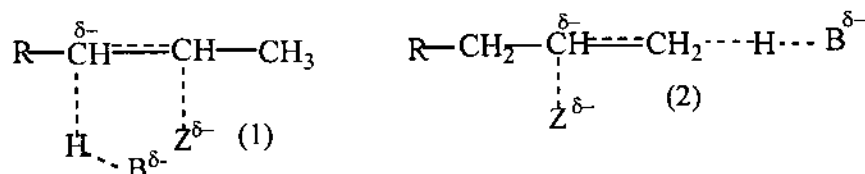
Trạng thái chuyển gần tới giới hạn *E1cb*, hướng tách được xác định bằng sự dễ dàng tách proton vì thế sản phẩm ưu tiên là olefin ít nhóm thế nhất (theo Hofmann).

Bảng 9.7. Tỷ lệ sản phẩm trong phản ứng tách *E1*

Chất ban đầu $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHXCH}_3$	Kiềm, dung môi	Hàm lượng trong hỗn hợp		
		1-hexen	<i>trans</i> -2-hexen	<i>cis</i> -2-hexen
X = I	CH_3O^- , CH_3OH	19	63	28
Cl		33	50	17
F		59	21	
$\text{OSO}_2\text{C}_3\text{H}_7$		33	44	23
I	$(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$, $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$	78	18	7
Cl		91	5	4
F		97	1	1
$\text{OSO}_2\text{C}_3\text{H}_7$		83	4	14

Phản ứng tách theo *E1* cũng như *E2* theo hướng Zaitsev xảy ra khi có nhóm đi ra như các halogenua, sunfonat và các nhóm dễ đi ra khác, đối với những phản ứng *E2*, có nhóm đi ra khó như các muối amoni bậc bốn tạo thành theo hướng tách Hofmann. Trong các phản ứng này, liên kết đôi trong trạng thái chuyển phát triển yếu, nghĩa là trạng thái chuyển gần giống trạng thái chuyển của cơ chế *E1cb*, nghĩa là các nhóm đi ra khó đã chuyển trạng thái chuyển sang hướng *E1cb*. Điện tích âm ở C_β cần phải lớn để phân cắt nhóm đi ra.

- Nếu từ trạng thái chuyển của hai hướng Zaitsev và Hofmann:

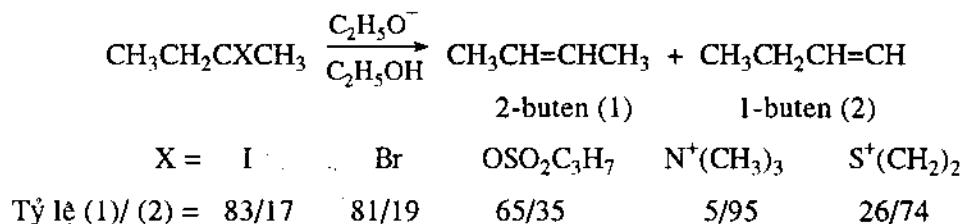


cho thấy nhóm ankyl, một mặt làm ổn định trạng thái chuyển do tính chất của liên kết đôi, trạng thái (1) thuận lợi hơn, phản ứng tương ứng với Zaitsev, mặt khác, nhóm ankyl có hiệu ứng +I làm khó khăn cho trạng thái chuyển đã có một phần điện tích âm thì hiệu ứng electron làm thuận lợi cho trạng thái (2) hơn. Như vậy, nhân tố quan trọng hơn là sự phụ thuộc vào cấu trúc của trạng thái chuyển. Trạng thái có tính chất liên kết đôi cao và tính cacbanion tương đối nhỏ thì quan trọng là tính ổn định của olefin tạo thành, phản ứng ưu tiên Zaitsev.

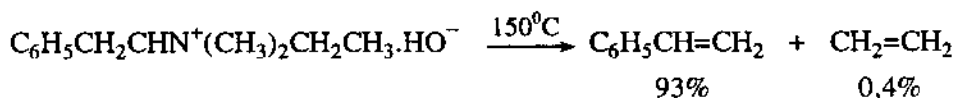
Thế tích nhóm đi ra cũng như thế tích B^- lớn đều làm tăng phản ứng Hofmann do khó khăn lập thể.

Nhóm đi ra dễ thuận lợi cho Zaitsev. Nhóm đi ra khó cũng như tăng tính bazơ của B trong đa số trường hợp làm tăng tính cacbanion, giảm tính liên kết đôi của trạng thái chuyển, sẽ giảm hướng tách Zaitsev.

Nói chung, tỷ lệ tách theo Zaitsev và Hofmann phụ thuộc vào độ cacbanion và độ liên kết đôi trong trạng thái chuyển. Các nhân tố này phải coi là đồng thời. Cần chú ý là độ cacbanion phụ thuộc vào sự khác nhau của sự phân cắt C-Z và C-H, còn độ liên kết đôi phụ thuộc vào mức độ phân cắt của C-Z cho nên thường độ liên kết đôi tăng, độ cacbanion tăng, tuy với mức độ lớn hơn thì lượng Hofmann cũng cần phải tăng. Hướng tách Hofmann và Zaitsev thấy rõ trong hai loại phản ứng tách của dẫn xuất halogen và muối hydroxit tetraankyl amoni:

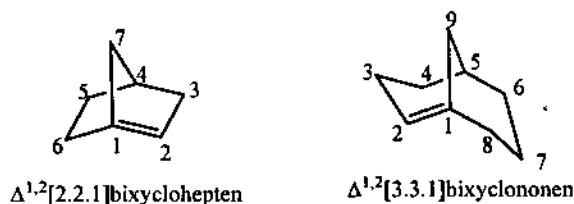


Song tính ổn định cộng hưởng trong trạng thái chuyển có tính chất liên kết đôi quyết định sản phẩm hơn, như phản ứng sau:

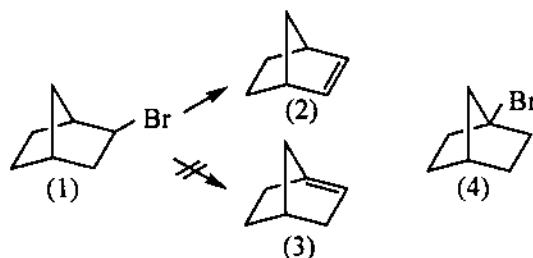


Nói chung, dù theo cơ chế nào, nếu chất ban đầu có liên kết đôi (C=C, C=O) hay vòng thơm ở trong phân tử mà có thể liên hợp với nối đôi mới hình thành thì sản phẩm liên hợp luôn là ưu tiên, trừ khi hiệu ứng lập thể không cho phép.

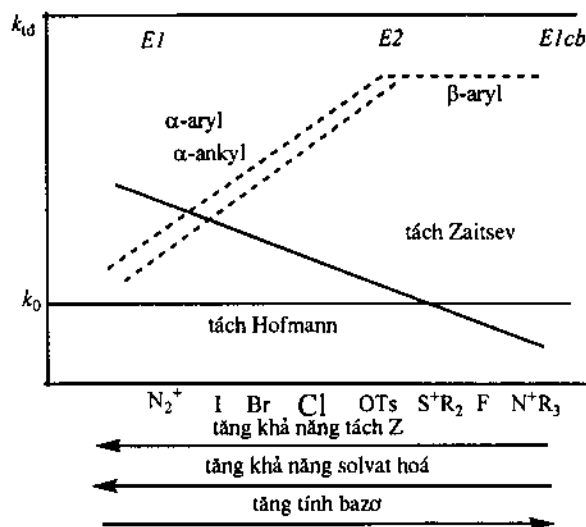
Phản ứng tạo thành liên kết đôi trong những hợp chất vòng cầu tuân theo quy tắc Bredt đã nói trước đây, nghĩa là những sản phẩm sau không hình thành hay không bền:



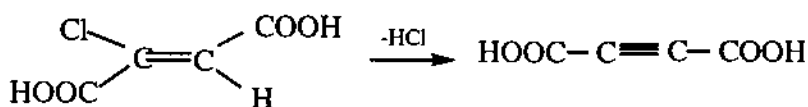
Bất kỳ theo cơ chế nào, liên kết đôi không thể hình thành ở cacbon đầu cầu, trừ các vòng lớn (quy tắc Bredt). Chẳng hạn, chất ban đầu (1) chỉ cho (2) mà không cho (3), còn chất ban đầu (4) không cho phản ứng tách:



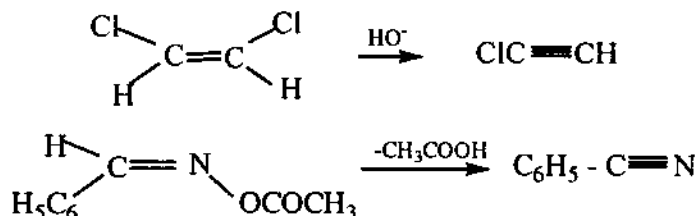
Sự thay đổi có thể hình dung trên giản đồ sau:



Trong trường hợp tạo thành liên kết ba thì phản ứng nhanh khi chất đầu có cấu hình *trans* như trường hợp:

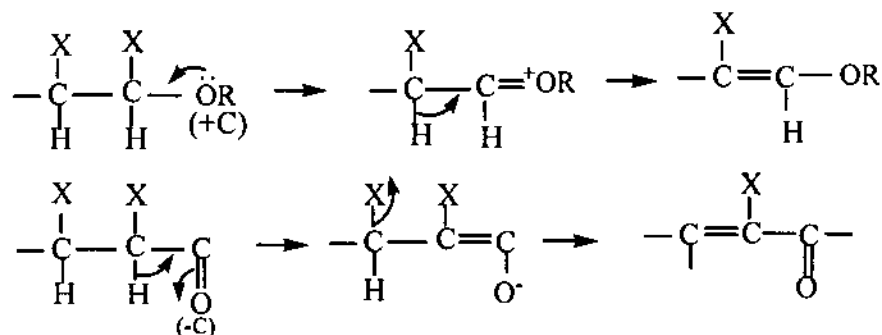


trans nhanh hơn *cis* đến 50 lần, nhưng *cis*-1,2-dicloetylen tách nhanh hơn *trans* đến 20 lần:



Các phản ứng trên đảm bảo cho sự tách *anti*.

Trường hợp đối với dẫn xuất α,β -dihalogen, phụ thuộc vào bản chất nhóm thế mà có hướng tách, chẳng hạn:



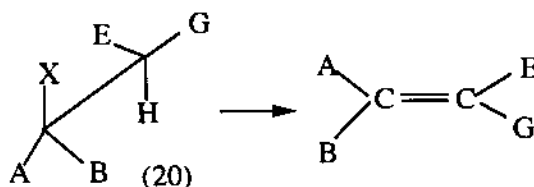
Trong phản ứng tách *syn*, cũng có một số chứng minh về sự định hướng, trong đó tìm thấy sự định hướng Hofmann thích hợp hơn Zaitsev.

Phản ứng *E2C* tìm thấy ưu tiên sự định hướng Zaitsev. Chẳng hạn hợp chất $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHOTsCH}(\text{CH}_3)_2$ ở điều kiện của *E2*, $\text{tert-C}_4\text{H}_9\text{O}^-\text{K}^+$ trong $\text{tert-C}_4\text{H}_9\text{OH}$ cho 98% $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$, do liên kết đôi hướng vào phía có nhiều hydro hơn để cho sản phẩm có liên kết đôi liên hợp được với nhân benzen nhưng với bazơ yếu $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{Br}^-$ trong axeton cho sản phẩm Zaitsev $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ chỉ 90%.

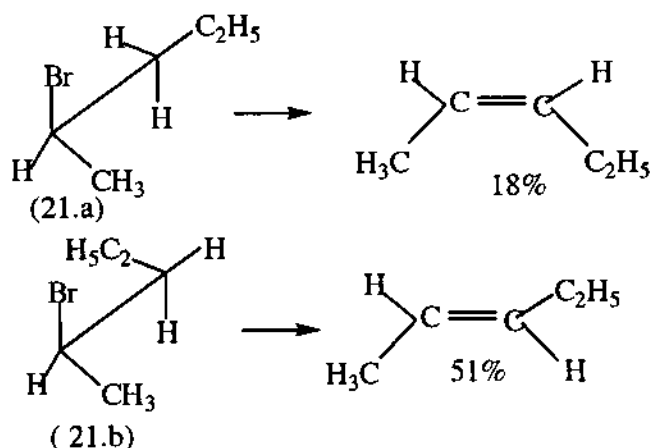
9.2.6. Định hướng lập thể của nối đôi

Phản ứng tách của các hợp chất dạng CH_3-CABX hay $\text{CHAB}-\text{CGGX}$ thì olefin tạo thành không có đồng phân *cis-trans*, nhưng các hợp chất dạng $\text{CHEG}-\text{CABX}$ (E và G khác H) (20) và $\text{CH}_2\text{E}-\text{CABX}$ (21) sẽ tạo thành đồng phân *cis-trans*, trong đó có một đồng phân ưu tiên hơn.

Hợp chất dạng (20) tách theo *E2* cho đồng phân do định hướng *trans* của H và X, nếu hợp chất là *erythro* cho *cis*-olefin và hợp chất *threo* cho *trans*-olefin:



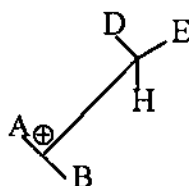
Hợp chất (21) có hai cấu dạng có thể cho hai trạng thái chuyển nên cho hai đồng phân mà thường tìm thấy cả hai:



Trong cấu dạng (21.a), nhóm etyl ở giữa Br và CH₃ còn (21.b) giữa Br và H. Do đó, cấu dạng (21.b) bền hơn và phản ứng tách ưu tiên từ cấu dạng này với 51% so với 18%, sự tách khác nhau càng lớn nếu kích thước A, B và E càng lớn.

Hiệu ứng che khuất không phải chỉ là nhân tố cho hiệu ứng *cis-trans* mà còn chịu ảnh hưởng của nhóm đi ra, bazơ, dung môi và chất ban đầu.

Phản ứng tách *E1*, nếu là cacbocation tự do có sự quay tự do và không quan hệ với tính hình học của chất ban đầu, trạng thái bền nhất khi mà cặp nhóm D-E lớn hơn đối diện với cặp nhóm thế A-B nhỏ hơn và olefin thu được tương ứng với dạng này.



Nếu cacbocation không hoàn toàn tự do, sản phẩm loại tách *E2* sẽ hình thành, tương tự như *Elcb*.

9.2.7. Quan hệ giữa *E1-E2-E1cb*

Phản ứng thay đổi phụ thuộc chung vào những ảnh hưởng của chất ban đầu, nhóm đi ra, bazơ và dung môi trong các cơ chế *E1*, *E2*, *E1cb*.

1- Chất ban đầu

Phản ứng tách xảy ra do nhóm đi ra ở C_α và tách proton ở C_β nên các nhóm thế đính ở C_α và C_β gây ra những ảnh hưởng sau:

a- Làm hoạt hoá hay bị động hoá liên kết đôi mới hình thành trong trạng thái chuyển giữa C_α và C_β (cả hai nhóm α và β).

b- Làm ổn định hay mất ổn định điện tích âm mới hình thành có ảnh hưởng đến tính axit của proton (chỉ nhóm β).

c- Làm ổn định hay mất ổn định điện tích dương mới hình thành (chỉ ở nhóm α),

d- Có ảnh hưởng lập thể (cả hai nhóm β và α).

Trong bốn ảnh hưởng đó, ảnh hưởng a và d ở cả ba cơ chế, trong đó hiệu ứng d ảnh hưởng lớn nhất đối với *E2*, ảnh hưởng b không ảnh hưởng tới cơ chế *E1*, ảnh hưởng c không ảnh hưởng tới *E1cb*, các nhóm như aryl, vinyl đều làm tăng tốc độ ở bất kỳ cơ chế nào, các nhóm hút electron làm tăng tính axit ở C_β ảnh hưởng nhỏ đến vị trí α trừ khi có liên hợp với liên kết đó. Các nhóm Br, Cl, CN, Ts, NO_2 , CN và SR ở vị trí β làm tăng tốc độ cho *E2*.

Nhóm α ankyl và α aryl làm ổn định tính chất cacbocation của trạng thái chuyển, chuyển phổ cơ chế tới cuối *E1*, nhóm thế ankyl β cũng chuyển cơ chế sang *E1* vì làm giảm tính axit của hydro. Các nhóm aryl β lại chuyển cơ chế tới *E1cb* bởi làm ổn định cacbanion. Tất cả các nhóm thế hút electron ở β chuyển cơ chế sang *E1cb*. Nhóm ankyl α cũng làm tăng khả năng tách với bazơ yếu (phản ứng *E2C*).

2- Ảnh hưởng của bazơ tấn công

Trong cơ chế *E1*, bazơ thêm vào không ảnh hưởng đến phản ứng. Nếu dung môi là bazơ thì bazơ thêm vào chuyển sang cơ chế *E2*. Bazơ mạnh và nồng độ cao chuyển mạnh về cuối phổ cơ chế *E1-E2-E1cb*. Bazơ yếu cũng có hiệu dụng trong một số phản ứng (*E2C*). Phản ứng *E2* bình thường được thực hiện với các bazơ sau: H_2O , NR_3 , HO^- , CH_3COO^- , ArO^- , NH_2^- , CO_3^{2-} , $LiAlH_4$, I^- , CN^- , và bazơ hữu cơ. Các bazơ yếu tham gia phản ứng *E2C* là: Cl^- , Br^- , F^- , CH_3COO^- , RS^- . Các bazơ này thường dùng dưới dạng muối R_3N^+ .

3- Ảnh hưởng của nhóm đi ra

Các nhóm đi ra trong phản ứng tách cũng tương tự như phản ứng thế nucleophin. Phản ứng tách *E2* thường từ các nhóm: NR_3^+ , PR_3^+ , SR_2^+ , OHR^+ , SO_2R , OSO_2R , $OCOR$, OOH , OOR , NO_2 , F, Cl, Br, I và CN. Phản ứng *E1* thường có: NR_3^+ , SR_2^+ , OH_2^+ , OHR^+ , $OCOR$, Cl, Br, I và N_2^+ . Nhưng các nhóm đi ra thường dùng trong tổng hợp hữu cơ là: OH_2^+ , (thường cho *E1*), và Cl, Br, I và NR_3^+ (cho *E2*).

Các nhóm đi ra dễ nhất thường chuyển cơ chế về cuối *E1* vì chúng dễ ion hoá mà đã được nghiên cứu bằng giá trị ρ . Các nhóm đi ra khó và mang điện tích dương chuyển cơ chế về phía *E1cb* vì hiệu ứng cảm ứng hút electron làm tăng tính axit của hydro β . Cơ chế *E2C* thích hợp với nhóm đi ra khó.

4- Ảnh hưởng của dung môi

Với bất kỳ phản ứng nào, môi trường phân cực hơn làm tăng tốc độ cho cơ chế có tính chất trung gian là ion. Với các nhóm đi ra trung tính, cơ chế *E1* và *E1cb* tăng khi có dung môi phân cực cao hơn và lực ion cao hơn. Với một số chất ban đầu, dung môi phân cực aprotôn kích thích phản ứng tương tác với bazơ yếu (phản ứng *E2C*).

5- Ảnh hưởng nhiệt độ

Phản ứng tách thích hợp khi tăng nhiệt độ nhất là với cơ chế bậc 1 và hai do năng lượng hoạt hoá của phản ứng tách cao hơn do thay đổi lớn liên kết.

Nói chung, ba cơ chế này giống nhau nhiều hơn là khác nhau. Trong mỗi cơ chế, nhóm đi ra cùng với cặp electron, còn nhóm khác để lại cặp electron mà chỉ khác nhau về thứ tự các giai đoạn. Nếu nhóm đi ra trước proton là thuần túy *E1*, hydro đi ra trước rồi nhóm đi ra sau là *E1cb*, còn hai nhóm đi ra đồng thời là *E2* là cơ chế trung gian giữa *E1* và *E1cb*, nhưng nhiều cơ chế *E2* không nằm đúng trung gian mà lệch về một phía nào đó như nucleofuge đi ra trước một ít thì cơ chế vẫn là *E2* nhưng có một phần nhỏ bản chất *E1* nên vấn đề là trong trạng thái chuyển liên kết nào C-H và C-X phân cắt hơn.

Để nghiên cứu vấn đề này, người ta nghiên cứu hiệu ứng đồng vị. Chẳng hạn, hiệu ứng đồng vị của N ($k^{14}\text{N}/k^{15}\text{N}$) là 1,017 của $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, còn trong $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ là 1,009, chứng tỏ nhóm phenyl đưa phản ứng về phía *E1cb* và liên kết C-N không phân cắt lớn trong trạng thái chuyển. Hiệu ứng đồng vị cho thấy, khối lượng nitơ trong hợp chất phenyl ít có tác dụng đến tốc độ phản ứng. Kết quả này cũng tìm thấy ở nhóm S^+R_2 khi dùng đồng vị $^{32}\text{S}/^{34}\text{S}$, Cl với $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$. Ngoài ra cũng dùng đồng vị ở β -hydro, hiệu ứng đánh dấu ở C_α và C_β .

Phương pháp khác là dùng hợp chất thế aryl β . Giá trị ρ Hammett dương trong phản ứng chứng tỏ trạng thái chuyển mang điện tích âm, giá trị ρ của hợp chất thế aryl β tăng, phản ứng chuyển từ phía giống *E1* tới phía giống *E1cb* trong dãy phổ, như giá trị ρ trong $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{X}$ tăng khi khả năng nhóm đi ra X giảm, như đã tìm thấy giá trị ρ của X khi X = I là 2,07; Br là 2,14; Cl là 2,61; $\text{S}^+(\text{CH}_3)_2$ là 2,75; F là 3,12. Khả năng của nhóm đi ra giảm tương quan với bản chất *E1cb* giảm.

Ngoài ra cũng dùng phương pháp đo thể tích hoạt hoá, thường phản ứng *E2* có giá trị âm, *E1cb* là dương.

9.2.8. Quan hệ S_N và E

Phản ứng E và S_N thường phản ứng song song với nhau, trong đó *E1* và $\text{S}_\text{N}1$ tạo thành

sản phẩm từ cùng một cacbocation mà cạnh tranh nhau ở giai đoạn sau nên có liên quan chặt chẽ với nhau, còn phản ứng $E2$ và S_N2 có hướng tấn công khác nhau, thường không thuận nghịch và đều là hai phản ứng không chế động học, không quan sát thấy ảnh hưởng của không chế nhiệt động học đến tỷ lệ sản phẩm thế và tách.

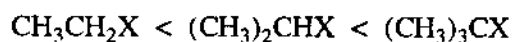
Từ những phản ứng chung nhất là từ dẫn xuất halogen, người ta có thể tương đối rút ra những nhân tố ảnh hưởng sau:

1- Chất ban đầu

- Khi gốc hydrocarbon phân nhánh lớn, nói chung tỷ lệ $S_N1/E1$ giảm:

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CCl}(\text{CH}_3)_2$ cho 30% anken, còn $(\text{CH}_3)_2\text{CCl}(\text{CH}_3)_2$ cho 62% anken.

- Khi tăng bậc gốc hydrocarbon, tỷ lệ $S_N2/E2$ giảm:



	$k_{\text{pr}}, 10^5$	$k, 10^5 (S_N2)$	$k, 10^5 (E2)$	% olefin
$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	174	172	1,6	0,9
$\text{C}_3\text{H}_7\text{Br}$	60	54,7	5,3	8,9
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Br}$	14,3	5,8	8,5	59, 8
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	593	32	561	94,6

- Sự thế ở C_α thuận lợi cho $E2$ nhiều hơn S_N2 và dễ dàng cho $E1$, còn $E1$ tương tự như S_N1 . Nói chung, với điều kiện của phản ứng bậc 2, mạch nhánh α tăng phản ứng tách do một mặt về thống kê, mạch nhánh α tăng thì tăng số hydro cho bazơ tấn công, mặt khác, do khó khăn lập thể làm cho tấn công vào cacbon giảm. Với phản ứng bậc nhất, mạch nhánh α tăng cũng tăng phản ứng tách nhưng không nhiều.

- Sự thế β cũng tăng phản ứng tách với cơ chế bậc hai, $E2$ tăng so với S_N2 không phải vì phản ứng tách nhanh hơn mà vì cơ chế S_N2 quá chậm. Cơ chế bậc nhất, mạch nhánh β thích hợp cho phản ứng tách hơn thế do lý do lập thể. Một số phản ứng tách $E2$ chứa nhóm đi ra mang điện tích chậm hơn do mạch nhánh β . Các nhóm thế hút electron ở vị trí β không chỉ làm tăng tốc độ tách $E2$ mà chuyển cơ chế về phía $E1cb$ nhưng cũng tăng phản ứng tách hơn thế.

2- Nhóm đi ra

Hoạt tính nhóm đi ra thực tế không khác nhau ở S_N và E . Các nhóm đi ra mang điện tích dương H_2O^+ , N_2^+ là nhóm đi ra tốt nhất cho tỷ lệ $S_N2/E2$ giảm. Các nhóm đi ra mang điện tích âm như RSO_3^- xảy ra theo $E1$ cũng như $E2$ nhưng dễ dàng cho phản ứng S_N hơn E . F là nhóm đi ra đặc biệt tốt cho $E1cb$ (loại HF bằng CH_3O^-) theo Hofmann. Đối với phản ứng bậc nhất, nhóm đi ra không có cạnh tranh gì giữa thế và tách, nhưng nếu là ở dạng cặp ion thì bản chất của nhóm đi ra có ảnh hưởng đến sản phẩm. Đối với phản ứng bậc 2, tỷ lệ

E/S_N phụ thuộc không lớn vào nhóm đi ra là halogen, có tăng nhẹ theo thứ tự $I > Br > Cl > F$. Nhóm đi ra là OTs cho phản ứng thế hơn. Chẳng hạn, $n-C_{18}H_{37}Br$ tác dụng với *tert*-butoxit cho 85% tách, với $n-C_{18}H_{37}OTs$ dưới cùng điều kiện cho 99% thế. Các nhóm mang điện tích dương tăng phản ứng tách.

Chất ban đầu có nhóm đi ra khó, phản ứng $E2$ xảy ra qua trạng thái chuyển có bản chất cacbanion lớn và mức độ phân cắt $C-Z$ nhỏ. Vì thế, tỷ lệ sản phẩm tách cao hơn khi có nhóm thế đi ra khó. Chẳng hạn, CH_3CH_2Br với $C_2H_5O^-$ cho 15% etylen, với $CH_3CH_2S^+(CH_3)_2$ cho 100% etylen. Do đó, độ tách tăng khi chuyển từ bromua tới clorua và florua.

Từ trên cho thấy phản ứng S_N2 rất nhạy với hiệu ứng lập thể hơn $E2$. Sự tăng số nhóm ankyl ở C_α hay C_β trong chất ban đầu luôn luôn làm chậm phản ứng S_N2 do tăng khó khăn lập thể. Trong khi đó, các nhóm thế này trong đa số trường hợp làm ổn định trạng thái chuyển cho phản ứng tách vì ổn định liên kết đôi hình thành. Ngay trong trường hợp trạng thái chuyển anion mạnh của $E2$ đưa nhóm ankyl vào có thể làm mất ổn định trạng thái chuyển, làm chậm phản ứng, song điều này kém quan trọng hơn ở phản ứng thế.

Nếu xét về thuận tuý lập thể thì có thể kết luận rằng, tăng số nhóm thế và thể tích nhóm thế làm tăng phản ứng E vì khó khăn lập thể giảm từ chất ban đầu tới phức hoạt hoá của $E2$. Do đó, tăng số nhóm thế làm tăng phản ứng E , đặc biệt là đưa nhóm aryl vào C_β có khả năng ổn định liên kết đôi tạo thành mà còn giải toả điện tích âm trong trạng thái chuyển của phản ứng E .

Về hiệu ứng electron, phản ứng $E2$ có độ nhạy cao với hiệu ứng electron của nhóm thế vì trạng thái chuyển có điện tích âm lớn. Trong khi đó ảnh hưởng của nhóm thế trong S_N nhỏ hơn. Khi đưa nhóm thế hút electron làm tăng phản ứng E .

3- Bản chất nucleophin hay bazơ

- Khi tăng tính bazơ của nucleophin, khả năng tách tăng nhiều hơn là phản ứng thế, trong đó ưu tiên $E2$ hơn $E1$,

- Khi tăng thể tích nucleophin, làm ảnh hưởng tới S_N2 hơn $E2$ vì tách proton trong $E2$ ở ngoại vi phân tử, ít ảnh hưởng lập thể hơn khi tương tác với cacbon trong phản ứng thế.

Trong cơ chế lưỡng phân tử, phản ứng tách $E2$ phụ thuộc vào tính bazơ của bazơ hay nucleophin, còn phản ứng S_N2 phụ thuộc vào tính nucleophin của nucleophin hay bazơ. Phản ứng $E2$ nhạy với tính bazơ hơn S_N2 , để giải thích sự phụ thuộc này, có thể đưa ra quan niệm về axit - bazơ cứng và mềm. Chẳng hạn như trong phân tử $H-CR_2-CR_2X$ thì liên kết $C_\beta-H$ là cứng, $C-X$ là mềm nên kiểm cứng ưu tiên phản ứng với axit cứng $C-H$ cho sản phẩm tách, kiểm mềm phản ứng ưu tiên với $C-X$ mềm cho sản phẩm thế. Do đó, nếu từ ankyl-bromua bậc nhất tác dụng với metylat kali là kiểm ít cứng hơn thì cho sản phẩm thế, với

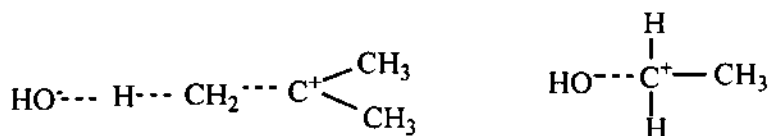
tert-butylat kali là kiềm cứng hơn cho sản phẩm tách, nếu từ ankyltosylat bậc nhất là nhóm cứng hơn bromua thì phản ứng với metylat hay *tert*-butylat đều cho sản phẩm thế.

Muốn ưu tiên cho *E2*, cần kiềm cứng hơn, đủ mạnh: $\text{HO}^- < \text{CH}_3\text{O}^- < \text{C}_2\text{H}_5\text{O}^- < (\text{CH}_3)_2\text{CHO}^- < (\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$. Với phản ứng $\text{S}_{\text{N}}2$, nhóm C-Br hay C-I là mềm thì dùng kiềm cứng là không thuận lợi.

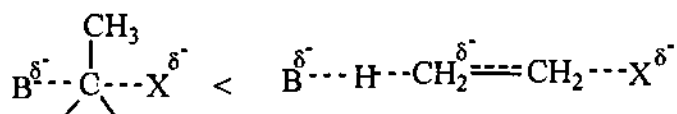
Bazơ mạnh không thích hợp cho *E2*, ngược với *E1*, nhưng cũng thích hợp cho tách ngược với thế. Với nồng độ cao của bazơ mạnh trong dung môi không ion, cơ chế lưỡng phân tử thích hợp, *E2* ưu tiên hơn $\text{S}_{\text{N}}2$, ở nồng độ bazơ thấp hay khi không có bazơ, trong dung môi ion, cơ chế đơn phân tử là thích hợp và $\text{S}_{\text{N}}1$ ưu tiên hơn *E1*.

4- Ảnh hưởng của dung môi

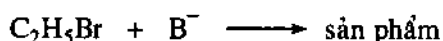
Dung môi có ảnh hưởng tới phản ứng S_{N} và *E*. Khi tăng tính phân cực của dung môi, làm dễ dàng cho *E2* và *E1cb*, hiệu suất tách *E1* kém hơn $\text{S}_{\text{N}}1$ vì tỷ lệ $\text{S}_{\text{N}}1/\text{E1}$ có ảnh hưởng ở giai đoạn hai. Nói chung, dung môi phân cực solvat hoá trạng thái chuyển của *E1* nhỏ hơn ion cacboni ban đầu vì điện tích giải toả lớn hơn:



Khi tăng tính phân cực của dung môi làm khó khăn cho *E2* và $\text{S}_{\text{N}}2$ vì khả năng solvat hoá trạng thái chuyển kém hơn chất ban đầu, nhưng ảnh hưởng ở *E2* nhiều hơn $\text{S}_{\text{N}}2$ vì sự giải toả điện tích ở trạng thái chuyển *E2* lớn hơn:



do đó thường tiến hành phản ứng tách trong dung môi ít phân cực và bazơ mạnh để tỷ lệ phản ứng tách tăng. Chẳng hạn:



Dung môi: $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 60% $\text{E2}/\text{S}_{\text{N}}2 =$ 1,17

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 80% $\text{E2}/\text{S}_{\text{N}}2$ 1,44

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 100% $\text{E2}/\text{S}_{\text{N}}2$ 2,45

5- Nhiệt độ

Nói chung nhiệt độ tăng làm tăng phản ứng tách. Phản ứng *E1* tăng hơn $\text{S}_{\text{N}}1$ vì ở giai đoạn phân cắt proton đòi hỏi năng lượng hoạt hoá từ 2 đến 4 kcal/mol, nhưng sự khác nhau không lớn nên sự tạo thành olefin không phải đặc biệt ưu tiên. Phản ứng *E2* cũng tăng khi tăng nhiệt độ hơn là $\text{S}_{\text{N}}2$ vì *E2* đòi hỏi năng lượng hoạt hoá lớn hơn $\text{S}_{\text{N}}2$, tuy entropi hoạt hoá

của $E2$ dương hơn S_N2 nhưng không bù được entanpi hoạt hoá. Năng lượng hoạt hoá lớn, tức là phản ứng chậm, tăng nhiệt độ thì tốc độ phản ứng có năng lượng hoạt hoá lớn hơn sẽ tăng nhanh hơn vì $k = B \cdot Ze^{-E/RT}$.

Để điều chế anken, thường dùng phản ứng $E2$ vì $E1$ thường cho sản phẩm đồng phân hoá.

Bảng 9.8. So sánh điều kiện cho E và S_N

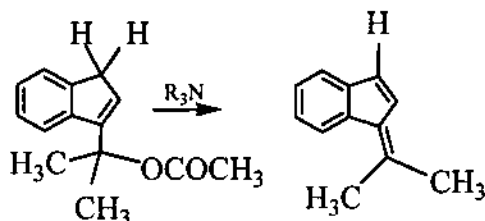
Chất ban đầu	Nhóm đi ra	Nu hay B	Phản ứng chính
RCH_2Z	X^-, RSO_3^-	HO^-, RO^-, CN^-, NH_3	S_N2
$R = \text{ankyl}$	X^-, RSO_3^-	HOH, ROH	phản ứng quá chậm
	H_2O^+	X^-	S_N2
	NH_3^+	HO^-, RO^-, CN^-, NH_3	$E2$
R_2CHZ	X^-, RSO_3^-	HO^-, RO^-, CN^-, NH_3	$S_N2 + E2$
	X^-, RSO_3^-	HOH, ROH	S_N1, S_N2
	H_2O^+	X^-	S_N1, S_N2
R_3CZ	X^-, RSO_3^-	HO^-, RO^-, CN^-, NH_3	$E2$
	X^-, RSO_3^-	HOH, ROH	S_N1
	H_2O^+	X^-	S_N1
	NH_3^+	HO^-, RO^-, CN^-, NH_3	$E2$

9.2.9. Phản ứng tách liên hợp 1,4

Các hợp chất thuộc loại sau sẽ tách 1,4:



Tuy hiếm hơn là phản ứng cộng liên hợp nhưng cũng đã có một số công bố, chẳng hạn như phản ứng sau là tách 1,4:



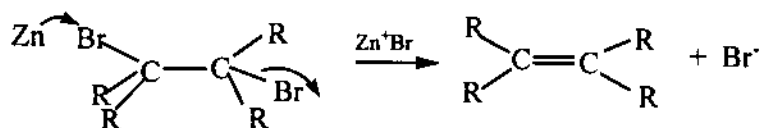
9.2.10. Phản ứng tách các nhóm khác hydro

Những phản ứng trên là phản ứng tách mà một trong hai nhóm đi ra là H, tuy là quan trọng và hay gặp nhất song còn có những phản ứng mà cả hai nhóm đi ra không phải là hydro.

Những nhóm loại này phải là những nhóm đi ra dễ với bazơ Lewis hay liên kết với cacbon bằng liên kết σ phân cực có khả năng làm giàu electron cho cacbon. Các phản ứng này thường có đặc thù lập thể.

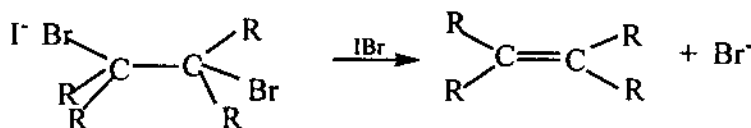
Phản ứng debrom hoá của 1,2-dibrom cũng là phản ứng tách khi có tác dụng của tác nhân khử như Zn hay I^- .

Phản ứng của 1,2-dibrom với kim loại như Zn, Mg xảy ra trong các dung môi như axit axetic với chức năng là tách muối ra khỏi bề mặt kim loại:

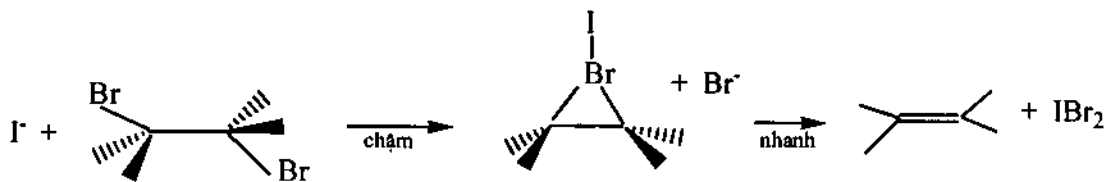


Song thực tế phản ứng xảy ra qua hai giai đoạn tạo thành cacbanion trung gian do phân cắt brom từ phân tử ban đầu bằng Zn.

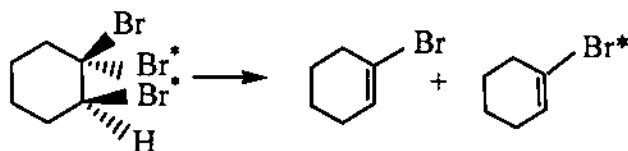
Phản ứng cũng xảy ra tương tự với I^- với dung dịch KI trong axeton:



Sự tấn công ban đầu bằng I^- quyết định tốc độ và tạo 1,2-iodbromua trung gian rồi chịu tấn công tiếp vào brom để thành anken nên $v = k[I^-][1,2\text{-dibrom}]$. Phản ứng có thể đi qua chất trung gian cấu bazơ hay chất trung gian cơ kim với liên kết Zn-C:

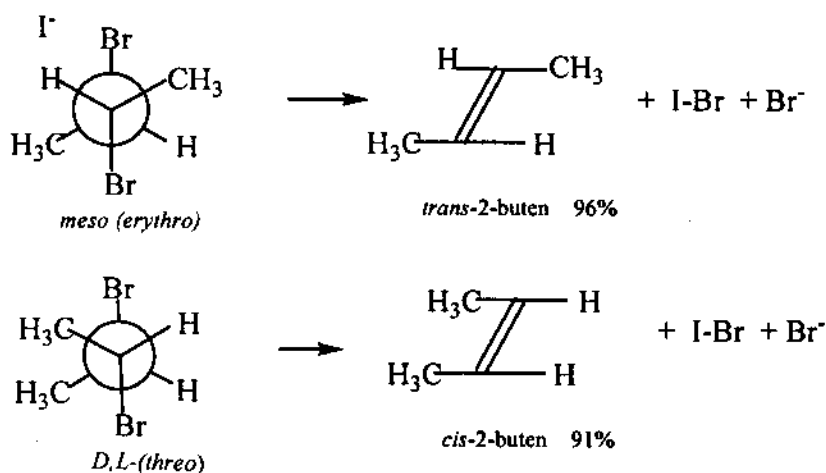


Hai phản ứng trên đều là tách *anti*, được chứng minh bằng phản ứng tách từ sản phẩm cộng ^{82}Br vào bromxyclohexan. Sản phẩm chính thu được là tách *trans* còn sản phẩm phụ là tách *syn* có chứa ^{82}Br :

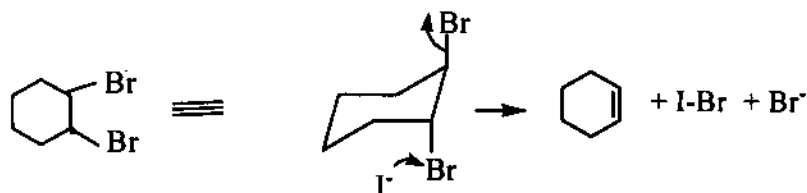


Nếu phản ứng dùng Zn/ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ cho 89% *anti* và 11% *syn*, NaI/ CH_3OH cho 100% *anti* không có sản phẩm *syn*.

Tính hoá học lập thể cũng thể hiện ở cấu dạng của chất ban đầu *meso* hay *erythro* hoặc *D, L* hay *threo*:



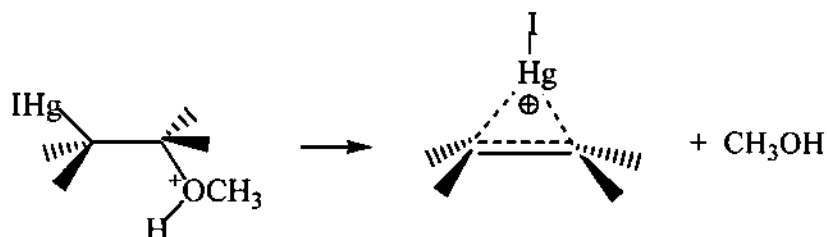
nếu đi từ dẫn xuất dibromxyclohexan, nếu là đồng phân *trans* cho tách *anti*, còn đồng phân *cis* thì không có phản ứng.:



Phản ứng cũng xảy ra với hệ M-C-C-Z với M là nguyên tố hay nhóm mang điện tích dương hơn. Z là nhóm âm điện hơn, đều tách *anti* cho olefin.

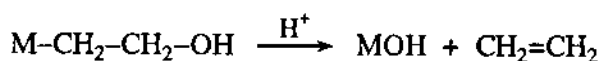
Phản ứng được nghiên cứu nhiều là phản ứng loại hydroxyl thủy ngân (dehydroxyl mercure) xúc tác axit.

Phản ứng tách của $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_2\text{HgI}$ nhanh hơn của $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$ đến 10^{11} lần. Chẳng hạn, *trans*-2-metoxihexyl thủy ngân cũng tách *anti* với trạng thái chuyển vòng có năng lượng thấp hơn đồng phân *cis* là 8 kcal/mol.



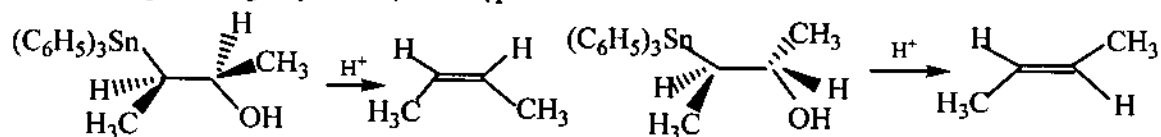
Ion vòng cấu trúc gian chịu sự tấn công của tiểu phân nucleophin cho olefin.

Các hợp chất cơ Sn, cơ Si đều cho phản ứng tương tự:

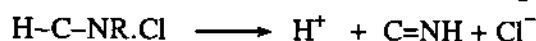
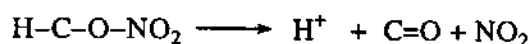
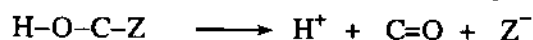


M =	HgI	(C ₆ H ₅) ₃ Pb	(C ₆ H ₅) ₃ Sn	(C ₆ H ₅) ₃ Sn H	
k_{td} =	5	3	1	10 ⁻⁶	10 ⁻²
E liên kết:	27,	31	64	60	96 kcal/mol

Các phản ứng này đều đặc thù lập thể:



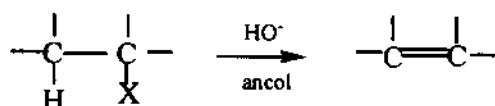
Song chưa thiết lập được là phản ứng có đi qua ion cầu như hợp chất cơ thủy ngân hay là sự tấn công của dung môi vào thiếc hay silic đồng thời với nhóm đi ra. Trong phân tử tách β cũng có thể tạo thành liên kết C=O, C=N như các trường hợp sau:



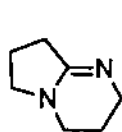
9.2.11. Các phản ứng tách β

1- Phản ứng dehydrohalogen hoá

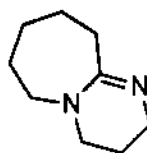
Phản ứng tách hydrohalogenua là phản ứng tách chung nhất trong phản ứng tách:



Phản ứng tách HX từ ankyhalogenua với X = Cl, Br, I và F với bazơ như KOH trong rượu hay bazơ mạnh như RO⁻, NH₂⁻ và bazơ yếu như amin. Tác nhân tốt nhất cho phản ứng tách HX là bixyclo amidin 1,5-diazobixyclo[3.4.0]nonen-5 (DBN) và 1,8-diazobixyclo[5.4.0]undecen (DBU):



DBN



DBU

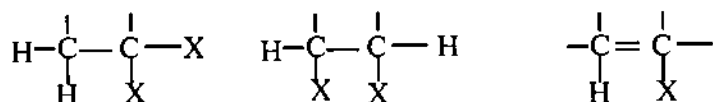
còn với bazơ không ion như [(CH₃)₂N]₃P=N-P[N(CH₃)₂]₃=NCH₃ cho phản ứng nhanh. Trong một số trường hợp dùng xúc tác chuyển pha với HO⁻ là bazơ. Phản ứng tách có thể đun nóng ankyhalogenua trong HMPA không cần tác nhân nào khác. Một số bazơ yếu trong dung môi aprotôn phân cực cũng là tác nhân hiệu dụng, cũng dùng phương pháp tổng hợp với LiCl hay LiBr-LiCO₃ trong DMF.

Cũng như phản ứng thế nucleophin, khả năng phản ứng dẫn xuất I > Br > Cl > F.

Các halogenua bậc ba phản ứng dễ nhất. Các clorua, bromua và iodua tách theo quy tắc Zaitsev trừ vài trường hợp có khó khăn lập thể. Các florua tách theo Hofmann.

Phản ứng dehydrohalogenua hoá xảy ra trong dung dịch thường theo *E2* và một số trường hợp *E1*. Một số phản ứng tách bằng nhiệt phân theo cơ chế *Ei* và một số theo cơ chế gốc tự do. Phản ứng nhiệt phân không dùng xúc tác thì ở 400°C, nhưng ít dùng trong tổng hợp vì là phản ứng thuận nghịch, còn nếu dùng xúc tác thì cơ chế giống *E1* và *E2*.

Phản ứng tách HX cũng dùng để tổng hợp các ankyn từ các loại hợp chất:



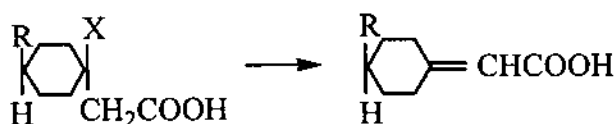
với bazơ mạnh hơn như NaNH₂ thu được chủ yếu 1-ankyn do tạo được muối của ankyn loại bỏ cân bằng giữa 1-ankyn và 2-ankyn, còn nếu dùng RO⁻ hay HO⁻ thì chủ yếu thu được 2-ankyn bền nhiệt động học hơn, nếu từ loại -CRH-CX₂-CH₂- thì ưu tiên ankyn bền hơn.

Có thể dùng cả phản ứng tách và thế khi tác dụng RCH=CFCl với muối YM với M = kim loại, Y = ankyl, aryl, N₂, RO:



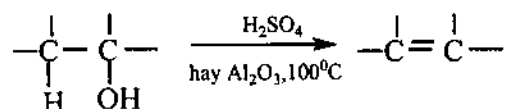
Các ankyn, enamin, ete axetylenic thường điều chế bằng phương pháp này.

Một phản ứng đặc biệt là tách HX từ một axit *prochiral* với amit liti quang hoạt thu được một sản phẩm quang hoạt dư một đối quang đến 82%:

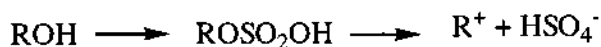


2- Phản ứng dehydrat hoá ancol

Phản ứng dehydrat hoá ancol khi có axit H₂SO₄ hay H₃PO₄ là phương pháp phổ biến để tổng hợp anken:



Phản ứng cần phải có xúc tác axit tuân theo cơ chế *E1*. Quá trình chính là chuyển ROH thành RO⁺H₂ để phân cắt thành R⁺ và H₂O. Đối với một vài axit, đi qua quá trình tạo ete vô cơ rồi phân tích cho R⁺:



Quá trình dehydrat hoá ancol là quá trình ngược với quá trình hydrat hoá olefin, phù hợp với quy tắc cân bằng vi mô. Phản ứng này có sản phẩm phụ chuyển vị và hình thành ete.

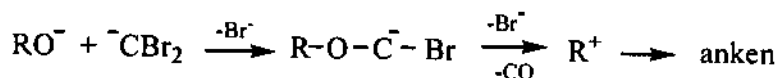
Khi dùng anhydrit P_2O_5 , anhydrit phtalic, HMPA có hình thành este và nhóm đi ra là bazơ liên hợp của axit tương ứng thì có thể theo cơ chế *E1* hay *E2*

Phương pháp dùng ancol ở pha hơi trên Al_2O_3 là phương pháp tốt tránh được sản phẩm phụ và có thể dùng đến 1-dodecanol. Có thể dùng các muối khác, sunfua, zeolit.

Khi tăng độ nhánh α của ancol, tốc độ dehydrat hoá nhanh nên ancol bậc ba dễ loại nước nhất, chỉ cần vết axit. Ancol bậc ba và hai dehydrat hoá không có chuyển vị khi đun hồi lưu ancol trong HMPA.

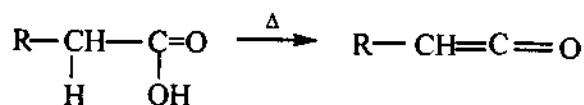
Hầu như với tất cả các tác nhân, phản ứng dehydrat hoá xảy ra theo quy tắc Zaitsev, trừ khi cho hơi ancol đi qua oxit thori ở $350 + 450^\circ C$ theo quy tắc Hofmann.

Khi tác dụng ankoxit RO^- của ancol với bromofom trong kiềm cũng dehydrat hoá cho anken gọi là phản ứng deoxy hoá. Phản ứng đi qua dibromcacben và phân tích cho cacbocation rồi thành anken:



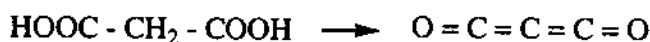
Các ankoxit kim loại magie ($ROH + R_2Mg \rightarrow ROMgCH_3$) dehydrat hoá khi đun nóng ở $195 + 340^\circ C$ cho anken, CH_4 và MgO . Phản ứng theo cơ chế tách *syn* và *Ei*.

Axit cacboxylic cũng dehydrat hoá bằng nhiệt phân cho xeten:

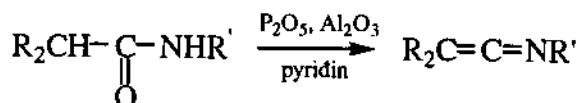


hay dùng tác nhân khác như $TsCl_5$, đixyclohexylcacbodiimit, 1-metyl-2-clo-pyridin clorua (tác nhân Mukaiyama).

Tương tự tác dụng điaxit như axit malonic với P_2O_5 cho cacbon suboxit:



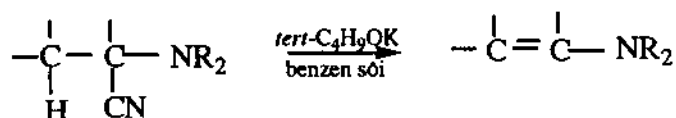
Các amit dehydrat hoá bằng P_2O_5 , pyridin, Al_2O_3 cho xetimin:



3- Phản ứng dehydroxyana hoá

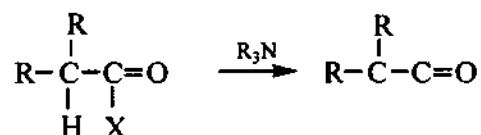


Các enamin điều chế bằng phương pháp này từ α -xan amin bậc ba tác dụng với KOH hay *tert*- C_4H_9OK trong benzen hay toluen sôi hoặc ete *tert*-butyl metyl ở nhiệt độ phòng:



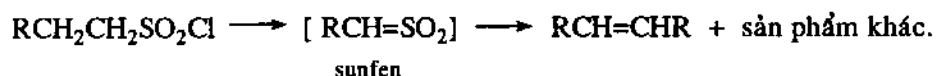
4- Phản ứng dehydrohalogenua của axyl halogenua và sunfonyl halogenua

Khi tác dụng axyl halogenua với amin bậc ba thu được xeten:



Phản ứng có ứng dụng rộng vì các axyl halogenua có H_α đều cho phản ứng này nhưng nếu thay một R bằng H thì không thu được xeten mà đime xeten.

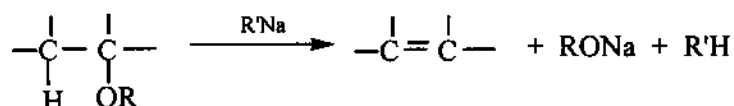
Các sunfonyl halogenua có H_α cũng phản ứng với amin bậc ba qua chất trung gian là sunfen có hoạt tính cao:



Sunfen rất hoạt động cho sản phẩm đime của RCH nên có thể áp dụng sunfen bằng phương pháp tổng hợp *in situ*.

5- Phản ứng phân cắt ete cho olefin

Các ete chuyển thành olefin khi tác dụng với bazơ rất mạnh như ankyl natri, ankyl liti hay amidua natri:

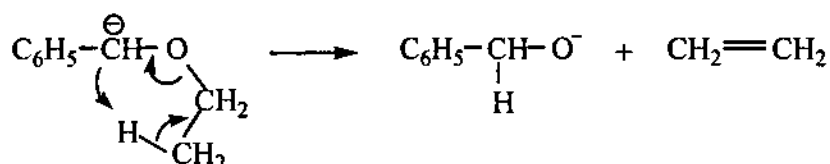


Phản ứng tách tăng khi có nhóm thế hút electron ở vị trí β như:

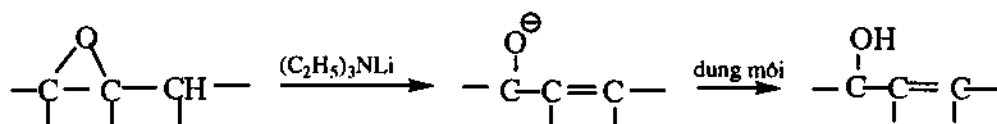


phản ứng với bất kỳ bazơ nào hay chỉ cần đun nóng cho CH₂=C(COOC₂H₅)₂. Ete *tert*-butyl phân cắt dễ hơn các ete khác.

Cơ chế phản ứng cũng là cơ chế chung E1 hay E2, nhưng trong nhiều trường hợp tìm thấy cơ chế phản ứng là E1cb hay ở về phía E1cb hơn vì có kiềm mạnh, nhưng cũng còn tìm thấy cơ chế E_i qua chất trung gian vòng 5 cạnh như khi dùng C₆H₅CH₂OC₂H₅:



Các epoxit chuyển thành ancol allylic khi tác dụng với tác nhân chung ở trên, thường dùng liti dietylamit, *tert*-butyletylsilyl ioda:

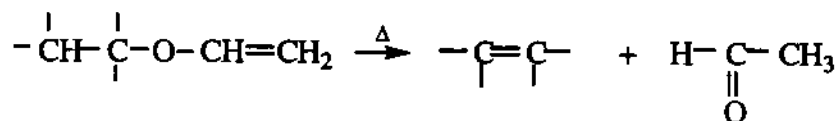


Khi dùng tác nhân hoạt động quang học, có thể thu được ancol allylic quang hoạt từ epoxit không quang hoạt.

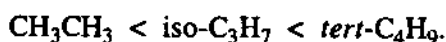
Các axetan cũng cho phản ứng loại ancol cho ete không no (ancol enol) bằng P_2O_5 như trên, còn khi dùng trimetyl triflat và amin bậc ba hay $(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$ khi có hexametyl-disilazan thì phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phòng:



Khi nhiệt phân enol ete cho olefin và andehit:

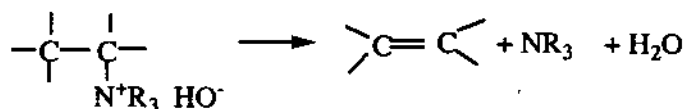


Tốc độ phản ứng của R-O-CH=CH_2 tăng theo thứ tự:

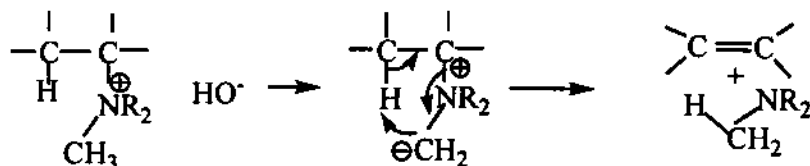


6- Phản ứng phân tích hydroxit tetraankylamoni

Các hydroxit tetraankyl amoni bị phân tích nhiệt cho olefin:



Cơ chế nói chung là $E2$ và tuân theo quy tắc Hofmann đối với các chất mạch hở (acyclic) và theo Zaitsev đối với các chất xyclohexyl. Nếu trong phân tử có khó khăn không gian lớn, nhóm OH^- không tiếp cận được với hydro β mà tiếp cận vào hydro nhóm methyl thì theo cơ chế vòng 5 cạnh Ei :

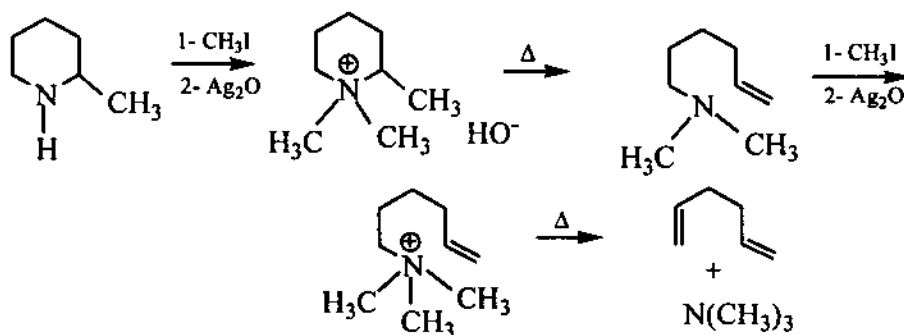


Để phân biệt giữa cơ chế $E2$ thường với cơ chế vòng 5 cạnh trên, người ta dùng phương pháp đánh dấu. Chẳng hạn nếu dùng muối amoni có deuteri ở vị trí β $\text{R}_2\text{CDCH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \text{HO}^-$, nếu là cơ chế $E2$ thu được trimetylamin không chứa deuteri, còn theo Ei thì amin chứa deuteri. Nếu muối có khó khăn lập thể cao, như $[(\text{CH}_3)_3\text{C}]_2\text{CDCH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \text{HO}^-$ deuteri xuất hiện trong amin chứng minh cho cơ chế Ei . Với các hợp chất đơn giản, cơ chế tách là $E2$.

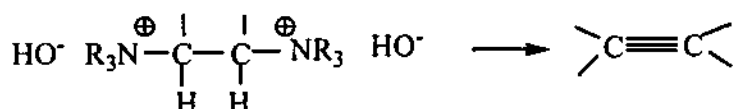
Khi nitor có nhiều hydro β thì theo quy tắc Hofmann, nhóm ankyl hoá ít nhất bị phân cắt, chẳng hạn nhóm etyl có 3 hydro β phân cắt nhanh hơn ankyl dài hơn có hai hydro β . Quy tắc Hofmann thay đổi khi có sự liên hợp, chẳng hạn từ $C_6H_5CH_2CH_2N^+(CH_3)_2CH_2CH_3$ chủ yếu cho styren thay cho etylen.

Phản ứng thường đun nóng ở $100 \div 200^\circ C$, trong dung dịch rất đậm đặc, ở áp suất thấp có thể giảm nhiệt độ.

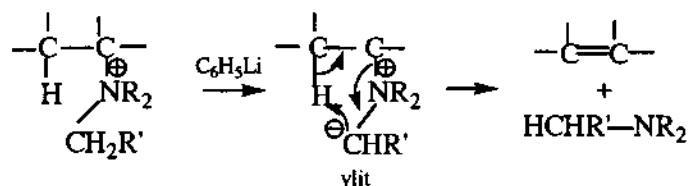
Phản ứng có ý nghĩa lớn để xác định cấu trúc của các amin, đặc biệt là các ancaloit:



Các ankyn cũng có thể tổng hợp theo phương pháp này từ muối kép 1, 2:



Trường hợp tác dụng của muối như clorua hay bromua tetraankyl amoni, không phải chuyển thành hydroxit mà tác dụng ngay với một bazơ mạnh, như với C_6H_5Li , KNH_2 trong NH_3 lỏng, phản ứng cũng cho sản phẩm tương tự trên nhưng không theo cơ chế của hydroxit tetraankyl amoni mà theo cơ chế *Ei*:

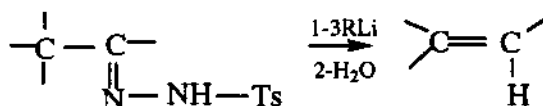


Trong cơ chế trên, một hydro α' tách ra tạo thành ylit, nên gọi là cơ chế α' , β và hydro β tách ra bởi cacbon α' . Cơ chế này đã được xác nhận bằng phương pháp đánh dấu đồng vị và tách ra được chất trung gian ylit. Cơ chế này khác với cơ chế tách trên, ở đây là tách *syn* (cơ chế trên là *anti*) nên sản phẩm có cấu hình ngược lại khi olefin tạo thành là đồng phân *cis-trans*. Có thể dùng bazơ rất mạnh là KOH trong ete monometyl của polyetylen glycol.

Để phân biệt cơ chế *E2* và *Ei*, dùng phương pháp đồng vị $R_2CDCH_2N(CH_3)_3^+HO^-$, nếu theo cơ chế *E2* thì sản phẩm trimetylamin không chứa deuteri, còn theo *Ei* thì amin chứa deuteri, trừ khi hợp chất có khó khăn lập thể như $[CH_3]_3C]_2CDCH_2N(CH_3)_3^+HO^-$ thì amin có deuteri là theo *Ei*.

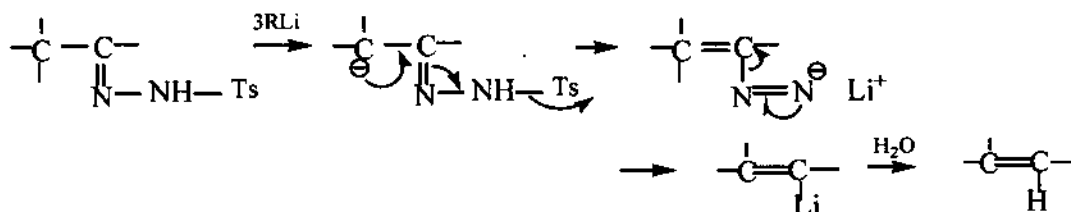
7- Phản ứng tách toluen-*p*-sunfonylhydrazon

Các tosylhydrazon của andehit hay xeton tác dụng với bazơ mạnh hình thành olefin:



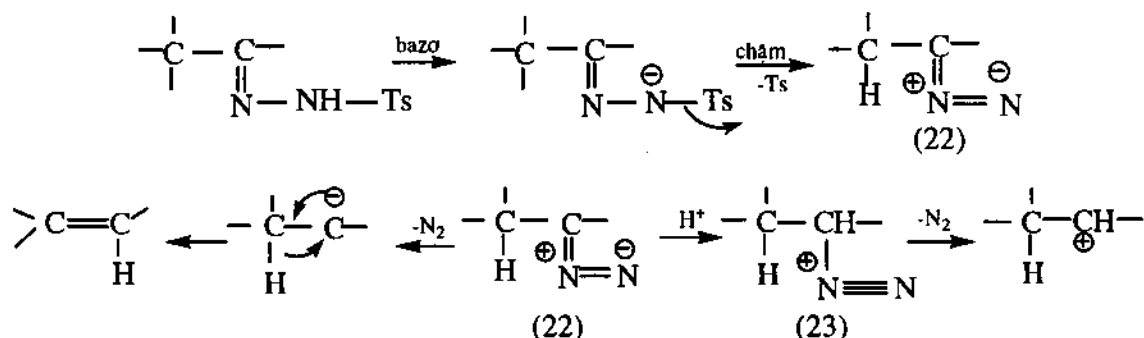
Phản ứng dùng gần 2 mol hợp chất cơ lithi (thường CH_3Li) trong ete, hexan, tetrametylendiamin, gọi là phản ứng Shapiro cho anken với hiệu suất tốt, thường ưu tiên cho anken thế ít hơn, các tosylhydrazon của andehit không no cho dien liên hợp.

Cơ chế:



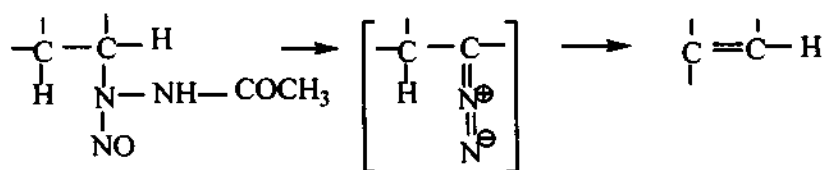
Phản ứng cần gần hai mol RLi , hydro trong olefin lấy từ nước không phải H của cacbon bên cạnh mà được chứng minh bằng đồng vị deuteri. Phản ứng dùng các bazơ khác như LiAlH_4 trong glycol, NaH , NaNH_2 , nhưng định hướng nối đôi theo hướng khác cho olefin thế cao hơn, gọi là phản ứng Bamford-Stevens.

Phản ứng trên theo hai cơ chế, do sự hình thành cacben và cacbocation từ hợp chất diazoni. Nói chung, cơ chế cacbocation gặp trong dung môi proton, còn cơ chế cacbenoit trong dung môi aprotan, do quá trình chuyển hoá của cation diazoni:



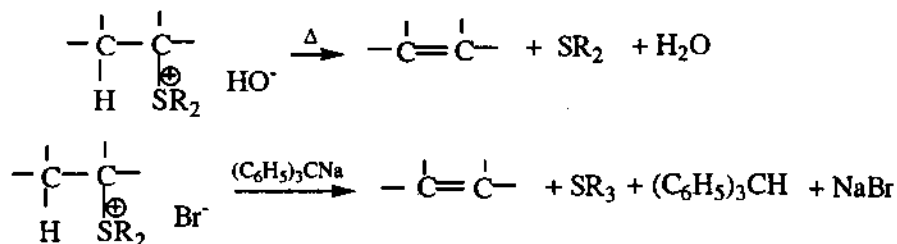
Thực tế, khi không có dung môi proton, hợp chất diazo (22) tách N_2 và chuyển H cho olefin. Sự dời chuyển này có thể sau hay đồng thời với tách N_2 . Trong dung môi proton, (22) bị proton hoá cho ion diazoni (23) tách N_2 cho cacbocation rồi tách cho olefin hoặc cho phản ứng khác của cacbocation.

Hợp chất diazo là chất trung gian trong sự hình thành olefin khi tác dụng N-nitrosoamit với rodi (II):

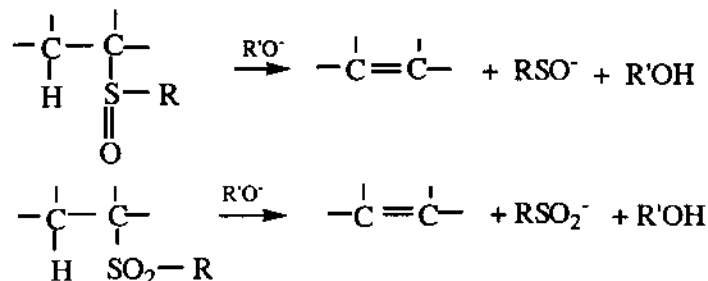


8- Phản ứng tách hợp chất sunfoni, sunfoxit

Các hợp chất sunfoni cũng tách khi có nhiệt tương tự như muối amoni:

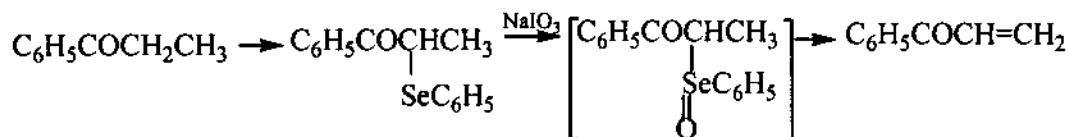


Các sunfon và sunfoxit có H β tách khi có ankoxit:

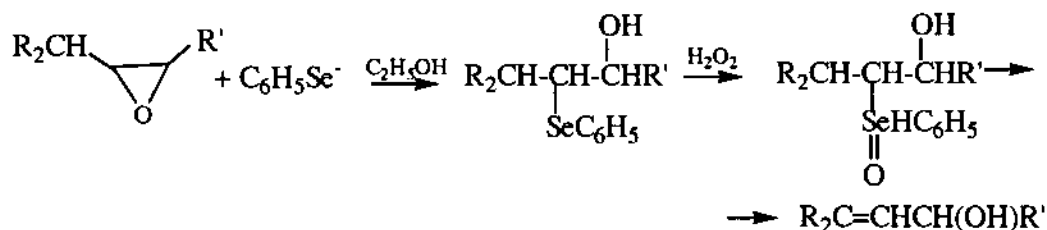


Phản ứng theo cơ chế *E1*, *E2* hay *E1cb*. Các nhóm đi ra không mang điện tích định hướng theo Hofmann mà không theo Zaitsev.

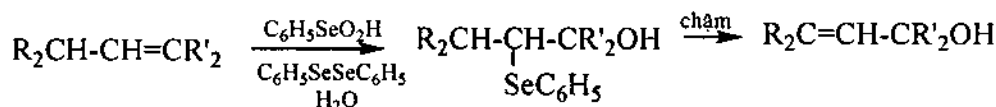
Các sunfoxit cũng tách khi nhiệt phân ở 80°C tương tự như amin oxit theo cơ chế *Ei*. Các selenoxit và sunfinat este cũng tách theo *Ei*, trong đó selenoxit tách ở nhiệt độ phòng. Các selenoxit thường được dùng như là chất trung gian để chuyển hoá andehit hay xeton thành dẫn xuất α , β - không no:



Phản ứng selenoxit thường dùng để chuyển hoá epoxit thành ancol allylic:

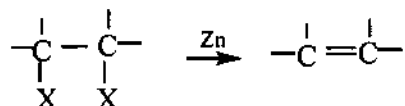


và để chuyển hoá olefin thành ancol allylic chuyển vị:



9- Phản ứng dehalogen hoá của 1,2-dihalogen

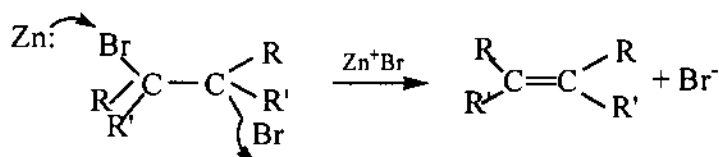
Dehalogen hoá là phản ứng tách hai halogen cho olefin:



Phản ứng xảy ra với nhiều tác nhân nhưng thường dùng kẽm, magie và ion iodua, cũng dùng tác nhân khác như phenylliti, phenylhydrazin, $CrCl_3$, NH_2NH_2 , $LiAlH_4$. Phương pháp cho hiệu suất tốt nhưng ít dùng vì chính các vic-dihalogen cũng tổng hợp từ olefin. Nên thường dùng để tổng hợp các loại allen từ hợp chất loại:

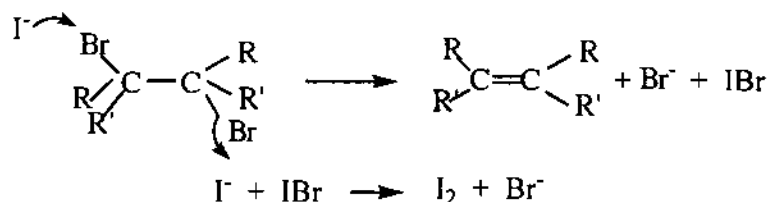


Phản ứng thường gặp nhất là phản ứng của dẫn xuất 1,2-dibrom với kẽm trong các dung môi như axit axetic với chức năng tách muối halogenua ra khỏi bề mặt phản ứng:



Song cũng có chứng minh rằng, phản ứng không xảy ra theo E2 mà đi qua chất trung gian cacbanion do cắt brom bằng kẽm.

Tính lập thể của phản ứng này được quan sát ở phản ứng của 1,2-dibromua với ion iod của KI trong axeton với $\nu = [I^-]$ [1,2-dibromua] và cơ chế phản ứng tương tự như phản ứng với kẽm ở trên:



Hợp chất nối ba cũng tổng hợp từ $X-C \equiv C-X$ hay X_2C-CX_2 nhưng cần cân nhắc khi dùng mà thường dùng như phương pháp hỗ trợ.

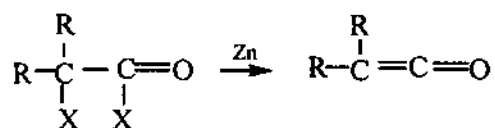
Từ $\text{Br}-C \equiv C-\text{Br}$ tách 1,4:



Phản ứng cũng dùng cho dẫn xuất clo, brom hay iot, không dùng cho flo. Cơ chế có thể là cơ chế cacbanion, cacbocation, gốc hay đồng bộ phụ thuộc vào tác nhân và điều kiện

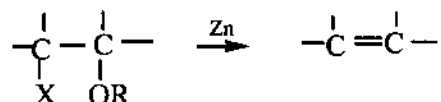
phản ứng. Khi dùng kẽm thì phản ứng tách là *anti* đặc thù lập thể.

Đối với clorua axit thế α halogen cũng tách cho xeten khi có kẽm hay triphenylphosphin:



Phản ứng cho hiệu suất tốt khi có gốc ankyt hay aryl nhưng không phải hydro.

Phản ứng tách của ete thế halogen, gọi là phản ứng Boord khi có kẽm, magie, natri hay tác nhân khác:

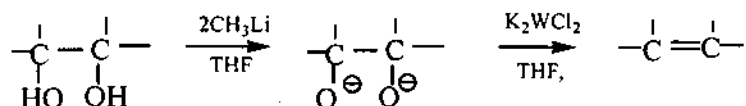


Các halogen axetan tách cho ete vinylic: $\text{X}-\text{C}-\text{C}(\text{OR})_2 \rightarrow -\text{C}=\text{C}-\text{OR}$.

Từ đó có thể thấy các hợp chất loại $\text{X}-\text{C}-\text{C}-\text{Z}$ tách được khi Z là OCOR, OTs, NR₂, SR hay có cả OH nhưng X chỉ giới hạn ở Br và I.

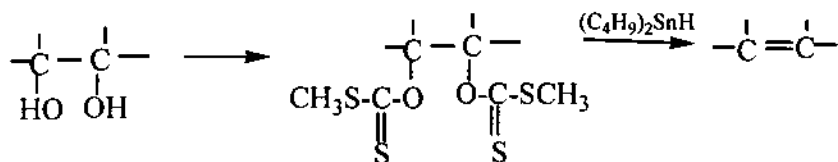
10- Phản ứng deoxy hoá diol

Các *vic*-diol tác dụng với diliti diankoxit với tungsten halogenua K₂WCl₆ khi đun hồi lưu trong THF sẽ tách oxy cho anken:

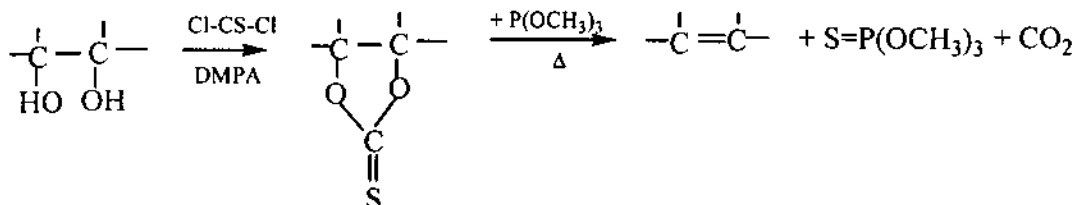


Phản ứng tách nhanh nhất là diol ba lần thế, nhưng phản ứng không hoàn toàn *syn*;

Các *vic*-diol có thể chuyển hoá thành olefin qua dẫn xuất este sunfonat như *vic*-dimesylat hay *vic*-ditosylat khi có naphthalen-natri hay NaI trong dimetylfomamit, cũng có thể chuyển thành bis-dithiocacbonat (*bis*-xangtat) thường theo cơ chế gốc tự do:



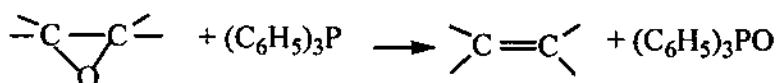
Các thiocacbonat vòng do tác dụng *vic*-diol với thiophotgen và 4-dimetylaminopyridin (DMAP), cũng tách cho anken, gọi là phản ứng Corey-Winter, khi tác dụng với trimethylphosphin hay hợp chất photpho ba hoá trị khác:



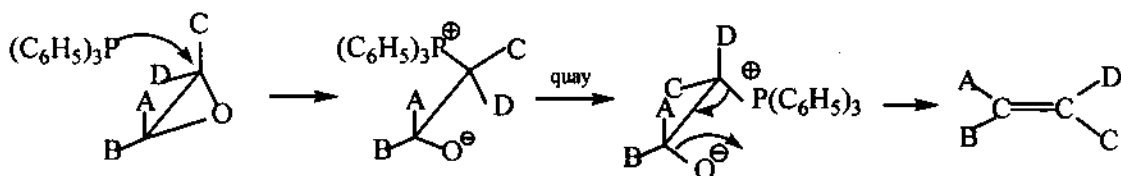
Phản ứng là tách *syn* và sản phẩm được khống chế lập thể. Các dẫn xuất vòng 5 cạnh của diol cũng cho phản ứng tách tương tự.

11- Phản ứng chuyển hoá epoxit và episunfua thành olefin

Các hợp chất epoxy chuyển thành olefin khi tác dụng với triphenylphosphin hay triethylphosphit:



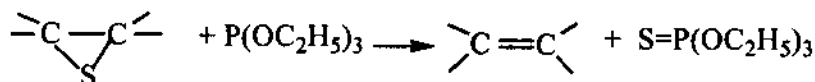
Giai đoạn đầu của phản ứng là thế nucleophin và tiếp theo là phản ứng tách bốn trung tâm. Phản ứng tách là *anti* nếu trong chất đầu có A và C ở vị trí *cis* trong epoxy và olefin là *trans*:



Trong cơ chế trên, giai đoạn tách là *cis* để tạo thành $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}$ nên sản phẩm cộng nucleophin cần phải quay xung quanh liên kết C-C để có cấu hình *cis*.

Phản ứng cũng dùng diphenylphosphit $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PLi}$, Li trong THF, TsOH và NaI, trimethylsilyl iodua, dimetyl diazomalonat, PI_3 .

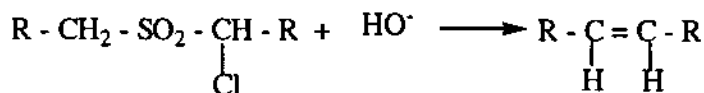
Các episunfua cũng chuyển thành olefin tương tự như epoxit, nhưng phản ứng ở đây là tách *syn* và phosphin tấn công không vào C mà vào S:



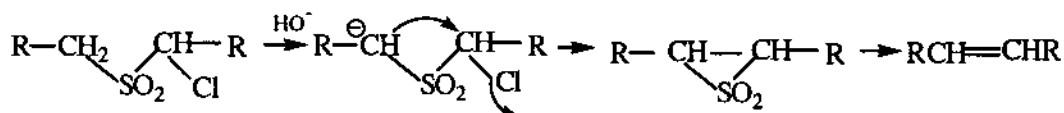
Phản ứng cũng dùng tác nhân $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}$, LiAlH_4 , metyl iodua.

12- Phản ứng Ramberg-Backlund

Phản ứng của α -halogen sunfon với bazơ thu được anken, gọi là phản ứng Ramberg - Backlund:



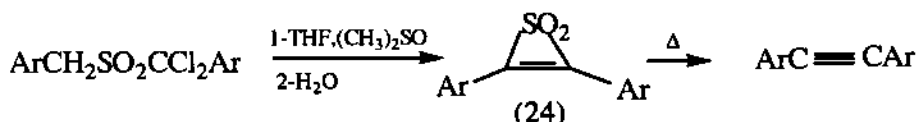
Phản ứng đầu là tấn công $\text{S}_{\text{N}}2$ tạo chất vòng trung gian rồi tách SO_2 . Khả năng phản ứng của $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$, sản phẩm thu được là một hỗn hợp *cis* và *trans* nhưng thường đồng phân *cis* ưu tiên hơn. Phản ứng hình thành episunfon và tách:



Nếu tiến hành từ brom sunfon không no $RCH_2CH=CHSO_2CH_2Br$ tác dụng với $(C_2H_5)_3N$ thu được dien $RCH=CHCH=CH_2$.

Quá trình tách SO_2 của episunfon không phải là quá trình đồng bộ mà theo con đường không đồng bộ.

α, α' -Điclobenzyl sunfon phản ứng với trietylendiamin dư trong dimetyl sunfoxit cho 2,3-diarylthiiren-1,1-dioxit (24) mà dễ phân tích nhiệt cho ankyn.



Các 2,5-dihydrothiophen-1,1-dioxit (25) và 2,7-dihydrothiepin-1,1-dioxit tách nhiệt cho phản ứng tách 1,4 và 1,6-:

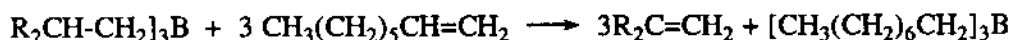


Phản ứng thuộc loại phản ứng đồng bộ theo quy tắc đối xứng obitan theo quá trình *supra* (25) và *antara* (26).

Phản ứng Ramderg-Backlund cũng thuộc loại phản ứng tách đoạn mạch (extrusion).

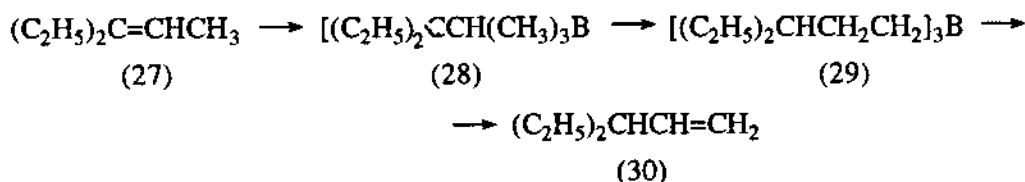
13- Phản ứng tách của boran

Triankylboran hình thành từ olefin với BH_3 tác dụng với olefin khác bằng phản ứng trao đổi:

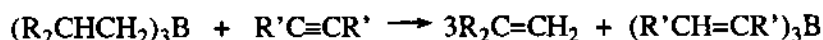


Quá trình này là thuận nghịch nên cần dùng dư olefin, dùng olefin hoạt động hơn và có điểm sôi cao hơn để olefin tách ra đi ra bằng chưng cất.

Phản ứng thường dùng để tổng hợp olefin có hướng ngược với phương pháp đồng phân hoá bình thường. Chẳng hạn từ olefin (27) tạo triankylboran (28), nếu tác dụng (28) theo hướng tạo olefin bên khác thì có phản ứng tách theo quy tắc Zaitsev cho olefin nối đôi trong mạch, không cho (30). Muốn chuyển (27) thành (30) thì phải đồng phân hoá (28) thành (29) bằng phản ứng chuyển vị (chương Chuyển vị) rồi từ (29) bằng phản ứng trao đổi với olefin có điểm sôi cao hơn, như 1-octan hay 1-đodexen sẽ tách ra (30):

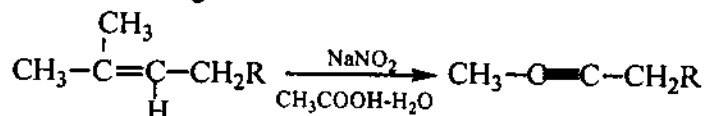


Phản ứng cũng dùng với ankyn nhưng phản ứng không thuận nghịch:



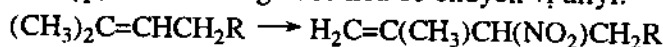
14- Phản ứng chuyển hoá anken thành ankyn

Các anken có nhóm CH_3 ở nối đôi tác dụng với NaNO_2 trong axit axetic và nước tạo thành ankyn với hiệu suất từ trung bình đến cao:



R có thể là nhóm chức khác như OH, OR, OCOR, C=O... nhưng thành phần $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2-$ là cần cho phản ứng.

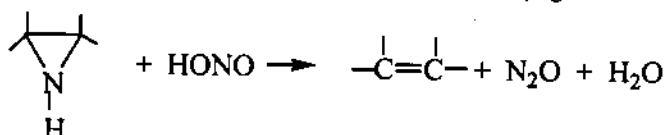
Cơ chế có phần phức tạp, bắt đầu bằng nitro hoá có chuyển vị allyl:



và CH_3 đi ra từ chất ban đầu ở dạng khí CO_2 mà đã xác định được khí này.

15- Phản ứng chuyển hoá aziridin thành olefin

Aziridin không thể ở nitơ chuyển thành olefin khi tác dụng với axit nitơ:

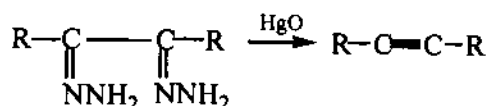


Sản phẩm trung gian là hợp chất nitroso. Phản ứng là đặc thù lập thể: *cis*-aziridin cho *cis*-olefin và *trans*-aziridin cho *trans*-olefin.

Aziridin N- thể cũng chuyển hoá thành olefin khi tác dụng với iotua sắt hay *m*-cloperbenzoic axit nhưng đi qua chất trung gian là N-oxit.

16- Phản ứng chuyển hoá dihydrazon thành olefin

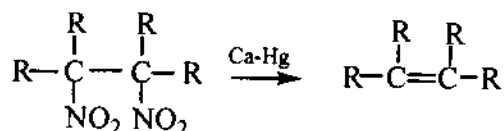
1,2-Dihydrazon tác dụng với HgO , AgO , $\text{CuCl}_2\text{-O}_2$ -pyridin và vài tác nhân khác sẽ mất đi hai mol nitơ cho ankyn:



R và R' chỉ là ankyl hay aryl. Phản ứng cũng dùng để tổng hợp các xycloankyn bảy hay tám cạnh, tốt nhất là xycloankyn vòng lớn.

17- Phản ứng chuyển hoá 1,2-dinitro thành olefin

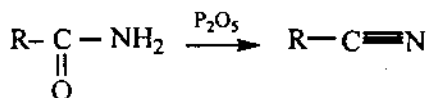
Các hợp chất 1,2-dinitro thể chuyển thành olefin khi tác dụng với hỗn hống canxi:



Các nhóm chức khác như CN, COOR không cho phản ứng này. Có thể dùng tác nhân sunfua natri trong DMF, niken borua hay siêu âm, SnCl_2 và $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}$. Phản ứng theo cơ chế ion-gốc.

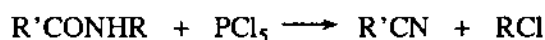
18- Phản ứng dehydrat hoá amit và amit thế

Amit không thể có thể dehydrat hoá khi có P_2O_5 hay các tác nhân khác như $POCl_3$, PCl_3 , PCl_5 , $CCl_4-P(C_6H_5)_3$, HMPA, $CH_3OOCN^+SO_2N^+(C_2H_5)_3$ (tác nhân Burgess), $SOCl_2$...:

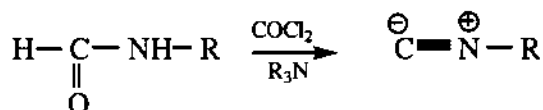


Phản ứng giống như tách β từ dạng enol của amit ($RC(OH)=NH$), chẳng hạn với $SOCl_2$ thì cơ chế giống enol, với tác nhân khác tạo este của nhóm OH với tác nhân dehydrat hoá như tạo $RC(OSOCl)=NH$ thì tách theo *E1* hay *E2*.

Các N-ankyl amit chuyển thành nitrin khi có PCl_5 , gọi là phản ứng von Braun:

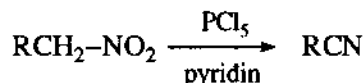


Các N-ankylformamit tác dụng với photgen và amin bậc ba cho isoxyanua:

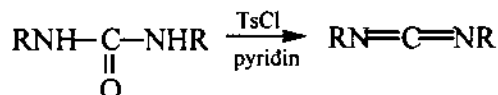


có thể dùng các tác nhân khác như $TsCl$ trong quinolin, $POCl_3$ và amin bậc ba, di-2-pyridin-sunfit, $(C_6H_5)_3P$...

Nitrin cũng tìm thấy khi tác dụng hợp chất nitro với PCl_5 và pyridin:



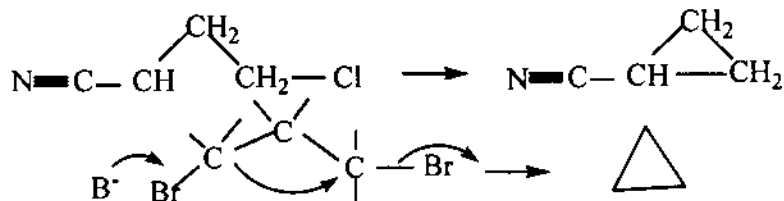
Các ure và thioure N, N-hai lần thế loại nước cho cacbodiimit bằng tác nhân loại nước như $TsCl$ trong pyridin, $POCl_3$, PCl_5 , P_2O_5 - pyridin:



Các phản ứng trên có khi cho vào phản ứng tách phân mảnh.

9.3. PHẢN ỨNG TÁCH γ (1,3)

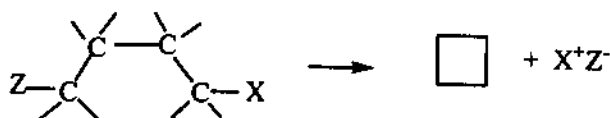
Loại phản ứng này thường là phản ứng vòng hoá tạo thành vòng nhỏ như sản phẩm thế nội phân tử:



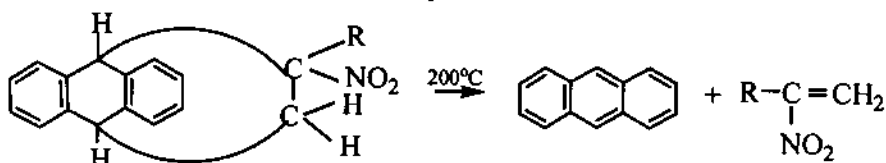
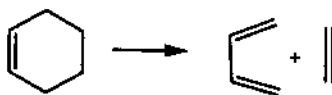
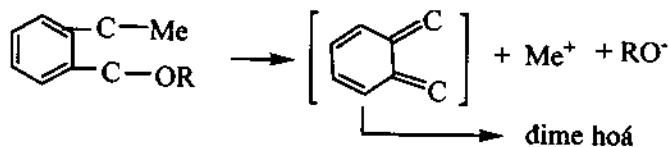
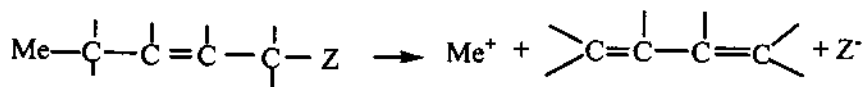
Quá trình cũng tạo thành cacbanion trung gian rồi vòng hoá theo *E1cb*.

9.4. PHẢN ỨNG TÁCH δ (1,4)

Phản ứng tương tự như tách 1,3 tạo thành vòng 4 cạnh:

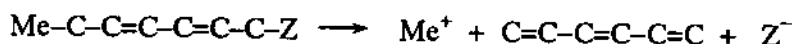


Thông thường chất ban đầu có chứa nối đôi giữa hai nhóm đi ra:



9.5. PHẢN ỨNG TÁCH ω (1,6)

Phản ứng thường có trong trường hợp có hai liên kết đôi:

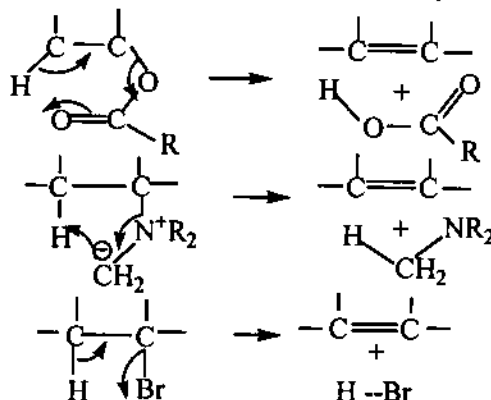


9.6. PHẢN ỨNG TÁCH NHIỆT

9.6.1. Cơ chế

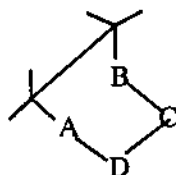
Một số chất hữu cơ thực hiện phản ứng tách chỉ bằng đun nóng mà không cần tác nhân khác, thường thực hiện trong pha khí gọi là phản ứng tách nhiệt. Cơ chế của phản ứng khác với các cơ chế đã nói trước là không có bazơ hay dung môi trong phản ứng tách nhiệt phân. Có thể có hai cơ chế:

1. Cơ chế E_i: Có trạng thái chuyển vòng bốn, năm hay sáu cạnh. Chẳng hạn:



Trong cơ chế này, hai nhóm đi ra ở cùng một thời gian mà theo Ingold là cơ chế *Ei*.

Phản ứng có thể là tách *syn* đối với trạng thái chuyển vòng bốn và năm cạnh thì nguyên tử thứ tư và năm có thể đồng phẳng. Tính đồng phẳng này không có trong trạng thái chuyển vòng sáu cạnh:



Cũng như trong cơ chế *E2* không nhất thiết là liên kết C-H và C-X phân cắt bằng nhau trong trạng thái chuyển mà thực tế cũng cho một dãy phổ về cơ chế phụ thuộc vào khả năng phân cắt nhiều hay ít, trước hay sau của liên kết C-X và C-H.

Cơ chế *Ei* này có những đặc tính sau:

1- Động học phản ứng là bậc nhất, chỉ một phân tử chất ban đầu tham gia vào phản ứng (nếu có phân tử khác tấn công thì là bậc hai).

2- Chất kích thích tự do không làm chậm phản ứng, nên không có cơ chế gốc tự do tham gia.

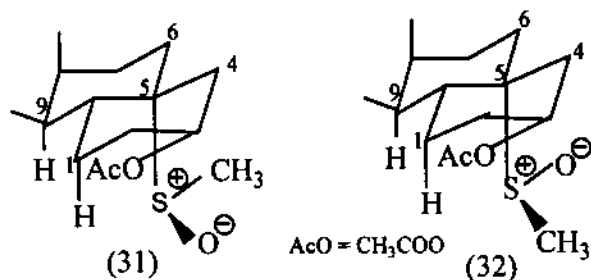
3- Cơ chế ưu tiên tách *syn*, ngược với cơ chế *anti E2*, do có những sự kiện:

a- đồng phân *erythro* cho *trans* olefin, đồng phân *threo* cho đồng phân *cis*.

b- phản ứng chỉ thực hiện được khi H_β ở vị trí *cis*.

c- nếu là hợp chất vòng thì *cis* hydro chỉ ở cùng phía và phản ứng tách chỉ xảy ra ở phía đó. Đặc tính này được nghiên cứu kỹ trên cặp phân tử steroid trong phân tử.

3 β -axetoxo-(*R*)-5 α -metylsunfinylcholestan (31) và chất 3 β -axetoxo-(*S*)-metylsunfinylcholestan (32) mà chỉ khác nhau là cấu hình của oxy và metyl đối với sunfua. Khi nhiệt phân (31) chỉ tách ở vị trí 4 (80% 4-en) còn (32) chỉ tách ở vị trí 6 (65% 5-en và 20% 4-en). Trên mô hình thấy hydro 1 và 9 ở cùng phía với sunfua thì phải dễ hơn hydro khác, nhưng nguyên tử lưu huỳnh là *chiral*, ở (31) thì O ở gần hydro 4, ở (32) thì gần hydro 6. Phản ứng đặc thù tách *syn*:



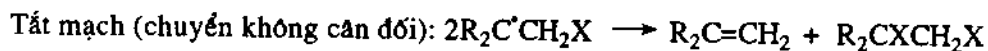
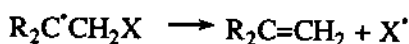
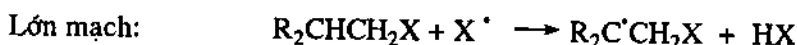
4- Hiệu ứng đồng vị ^{14}C trong phản ứng Cope cho thấy cả hai liên kết C-H và C-N có sự phân cắt mạnh trong trạng thái chuyển.

5- Một số phản ứng cho thấy entropi hoạt hoá âm chứng tỏ phân tử có tính hình học hạn chế trong trạng thái chuyển hơn là trong chất ban đầu.

Phản ứng tách nhiệt liên quan tới cơ chế là cơ chế phụ thuộc vào nhóm đi ra, như các halogen thì trạng thái chuyển có liên kết C-X phân cắt lớn hơn liên kết C-H nên có bản chất cacbocation trong trạng thái chuyển. Điều đó cũng phù hợp với quan niệm rằng trạng thái chuyển vòng 4 cạnh hoàn toàn không phân cực là vi phạm quy tắc Woodward Hofmann. Tính chất trạng thái chuyển giống cacbocation đối với các halogen là nhóm đi ra cho tốc độ tương đối theo thứ tự $I > Br > Cl$ và hiệu ứng nhóm thế cũng phù hợp với trạng thái chuyển. Chẳng hạn, tỷ lệ nhiệt phân của một vài ankyl bromua ở 320° với etyl bromua là 1, *iso*-propyl bromua 280, *tert*-butyl bromua 78.000, còn α -phenyletyl bromua cũng giống *tert*-butyl bromua và β -phenyletyl bromua chỉ nhanh hơn etyl bromua một ít. Sự kiện đó chứng tỏ liên kết C-Br phân cắt lớn hơn C-H trong trạng thái chuyển nên điện tích dương phần được ổn định bằng gốc α -etyl và α -phenyl, còn cacbanion phần được ổn định bằng β -phenyl. Hiệu ứng các nhóm thế này rất giống như hiệu ứng trong phản ứng S_N1 và rất phù hợp với tính chất giống cacbocation của trạng thái chuyển.

Đối với este cacboxylic thì tỷ lệ tốc độ rất nhỏ, thường cùng một bậc nên có thể cho là cơ chế *Ei* thuần túy, ở trạng thái chuyển chỉ có một ít đặc tính cacbocation. Sự kiện khác là sự phân cắt liên kết C-O trong este như trong dãy 1-aryletyl axetat dùng σ^+ thích hợp hơn σ và tìm thấy đặc tính cacbocation ở vị trí 1. Bản chất *E1* tăng trong dãy loại este: axetat, phenylaxetat < benzoat < cacbammat < cacbonat. Sự phân cực của các nhóm khác như xangtat, sunfoxit, phản ứng Cope cũng nghiêng về cơ chế *Ei*.

2- Cơ chế gốc tự do



Cơ chế gốc tự do tìm thấy khi nhiệt phân các polyhalogenua và monohalogenua bậc nhất cũng như một số este. Cơ chế này hiếm hơn và không có trong dung dịch.

9.6.2. Sự định hướng của phản ứng nhiệt phân

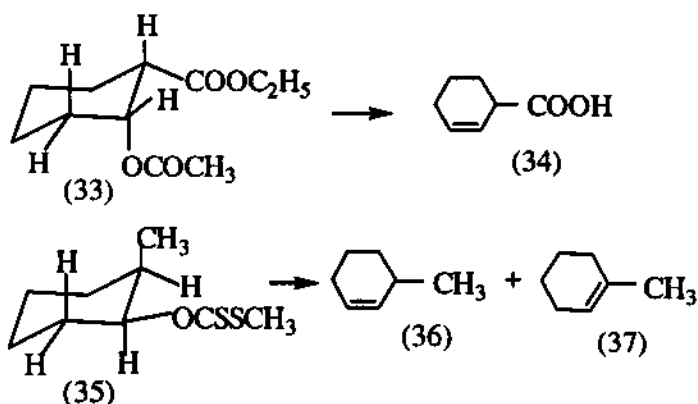
Cũng tương tự như *E1-E2-E1cb*, phản ứng hạn chế bởi quy tắc Bredt, liên kết đôi ưu tiên khi có hệ liên hợp nếu lập thể cho phép, ngoài ra cơ chế *Ei* cũng có một số tính chất sau:

1- Nếu bỏ qua các điều nói trên, sự định hướng trong phản ứng có tính chất thống kê. phụ thuộc vào số hydro β (theo quy tắc Hofmann). Chẳng hạn, *iso*-butyl axetat cho 55% 1-buten và 38 ÷ 45% 2-buten với sự phân bố 3/2 bởi số hydro β .

2- Nguyên tử hydro là *cis*. Trong hệ vòng, nếu hydro là ở phía nào đó thì liên kết đôi hình thành theo hướng đó. Đối với trạng thái chuyển vòng 6 cạnh không cần thiết là nhóm đi

ra ở vị trí *cis* đối với nhóm khác, nguyên tử hydro có thể là *equatorial* khi mà trạng thái chuyển không thể thực hiện được bằng hai nhóm là *axial*. Nhưng nếu nhóm đi ra là *equatorial* thì có thể hình thành trạng thái chuyển với hydro β *axial* (ở đây là *cis*) hay *equatorial* (*trans*).

Từ (33) có nhóm đi ra là *axial*, không thể hình thành liên kết đôi về phía nhóm cacbetoxy vì không có hydro *equatorial* ở phía đó nên cho 100% (34). Từ (35), nhóm đi ra là *equatorial* cho 50% mỗi olefin (36) và (37) mặc dù để tạo thành 1-en, nhóm đi ra có thể đi ra với hydro *trans*:



3- Trong một số trường hợp đặc biệt là hợp chất vòng olefin bền hình thành theo Zaitsev, chẳng hạn mentyl axetat cho 35% Hofmann và 65% Zaitsev mặc dù có *cis* hydro ở cả hai phía và có sự phân bố thống kê ở đây. Kết quả tương tự khi nhiệt phân mentyl clorua.

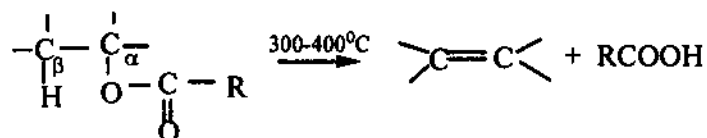
4- Phản ứng cũng chịu ảnh hưởng của hiệu ứng lập thể. Trong một số trường hợp hướng tách xác định bằng tương tác giảm hiệu ứng lập thể trong trạng thái chuyển hay làm giảm thiểu hiệu ứng lập thể của chất ban đầu.

9.6.3. Các phản ứng nhiệt phân

Phản ứng tách nhiệt theo cơ chế nội phân tử, có sự chuyển proton qua trạng thái chuyển 5 hay 6 trung tâm. Phản ứng là tách *cis*.

1- Phản ứng nhiệt phân este

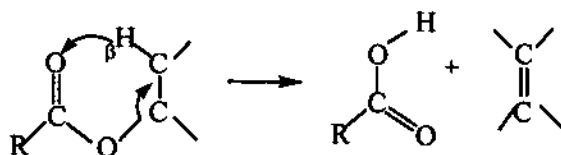
Phản ứng xảy ra giữa hai nhóm đi ra là nhóm este và H_β khi đun nóng không có dung môi để tạo olefin:



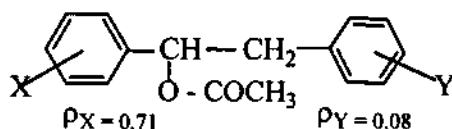
Định luật động học của phản ứng là $v = k[\text{este}]$.

Phản ứng xảy ra qua trạng thái chuyển tiếp vòng nên còn gọi là cơ chế *Ei*. Phản ứng nhiệt phân este có năng lượng hoạt hoá khoảng 35 + 50 kcal/mol không đủ để phân cắt ion

vì cần đến 85 kcal/mol, và nếu dùng este deuteri hoá H_β thì có hiệu ứng đồng vị $k_H/k_D = 2 \div 3$ và phản ứng là tách *cis* nên phản ứng xảy ra qua trạng thái chuyển vòng:

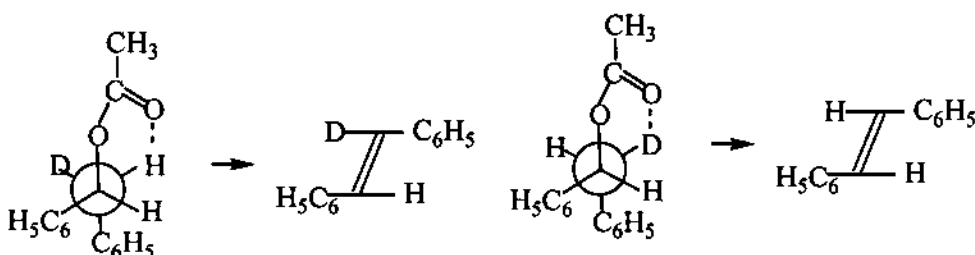


Trạng thái chuyển vòng có sự chuyển electron đồng bộ bởi vì các nhóm thế trong phần rượu của este ít ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng, chẳng hạn như 1-phenyletylaxetat phản ứng hơn 2-phenyletylaxetat chỉ có 7 lần (trái với cơ chế ion), song tính đồng bộ không hoàn toàn mà sự phân tích liên kết C–O trong trạng thái chuyển lớn hơn là phân tích liên kết C–H như khi thay đổi nhóm thế trong hợp chất sau:



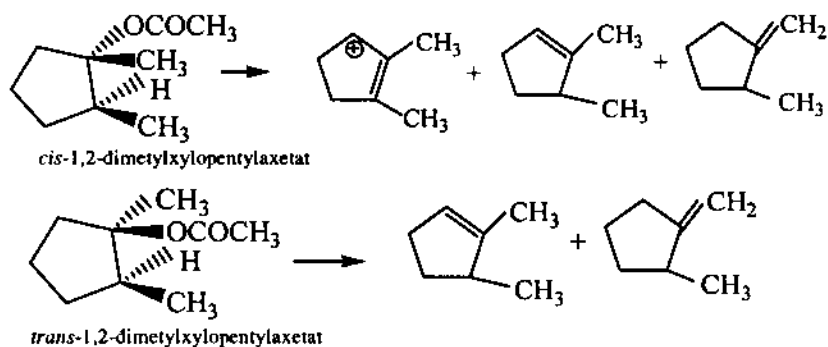
Tốc độ nhiệt phân tăng một ít khi tăng tính axit của H_β tách ra, chẳng hạn *tert*-butyldicloaxetat ở 250°C tách nhanh hơn *tert*-butylaxetat đến 19 lần, song hướng tách không ảnh hưởng đến tỷ lệ đồng phân, nhất là khi có nhóm C=O ở bên cạnh H_β thì tính axit này có tính quyết định, tốc độ nhiệt phân các este này tăng gấp hàng trăm lần.

Phản ứng nhiệt phân este là phản ứng tách *syn*, chẳng hạn axetat *erythro*-2-deutri-1,2-diphenyletanol cho *trans*-styloben với deuteri hoàn toàn bảo toàn cấu hình, còn đồng phân *threo* cũng cho *trans*-olefin nhưng mất deuteri.



Sự định hướng của nhóm cacbonyl este vào hydro hay deuteri thuận lợi hơn là nhóm phenyl thế tích lớn ở cách xa nhau.

Sự nhiệt phân đòi hỏi sự che khuất của nhóm C–O và C–H vì từ 1-metylcyclohexyl axetat cho 75% *endo*-olefin (1-metylcyclohexen) và chỉ 25% *exo*-olefin (metylen-cyclohexen). Về sản phẩm, phản ứng thường cho olefin ít thế hơn, song tính chọn lọc với các H_β thường mang tính ngẫu nhiên.

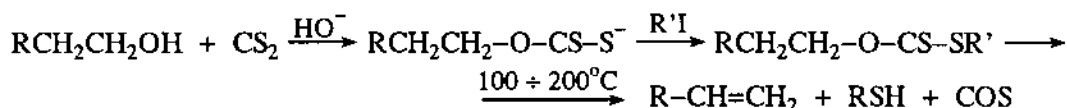


Các lacton cũng nhiệt phân cho axit không no qua trạng thái chuyển vòng 6 cạnh theo *Ei* thích hợp với vòng 5, 6 cạnh, nhưng cũng cho vòng lớn hơn. Amit cũng cho phản ứng tương tự nhưng ở nhiệt độ cao hơn. Allyl axetat cho điện khi đun nóng có mặt hợp chất paladi hay molipden.

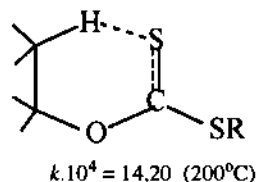
Các este vô cơ cũng bị phân cắt thành olefin khi tác dụng với bazơ. Các este của axit sunfuric, sunfuro và axit khác chịu tách trong dung dịch theo *E1* và *E2* cũng như tosylat và este của axit sunfonic. Este của 2-pyridinsunfonic axit và 8-quinolinsunfonic axit tách cho olefin với hiệu suất cao khi đun nóng không cần dung môi. Este của $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{OH}$ và TsOH phân cắt tương tự trong dung môi phân cực như $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ hay HMPA.

2- Phản ứng nhiệt phân thioeste (phản ứng Chugaev)

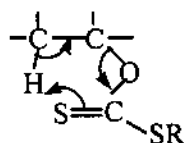
Metyl xangtat điều chế bằng tác dụng ancol với NaOH và CS_2 cho RO-CS-SNa rồi xử lý tiếp với metyl iodua. Nhiệt phân xangtat cho olefin, COS và thiol, gọi là phản ứng Chugaev.



Phản ứng cũng xảy ra qua trạng thái chuyển vòng:

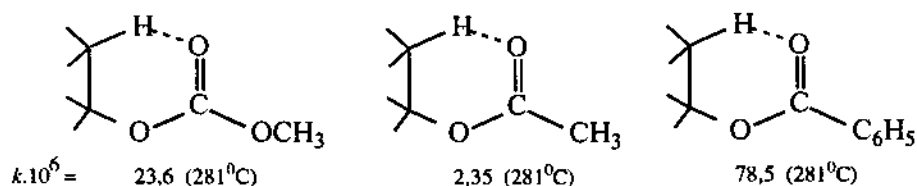


Phản ứng theo cơ chế *Ei*, trước kia cho rằng nguyên tử sunfua đóng vòng nhưng hiện nay có nhiều chứng minh nghiên cứu hiệu ứng đồng vị ^{13}C và ^{34}S cho thấy là liên kết $\text{C}=\text{S}$:

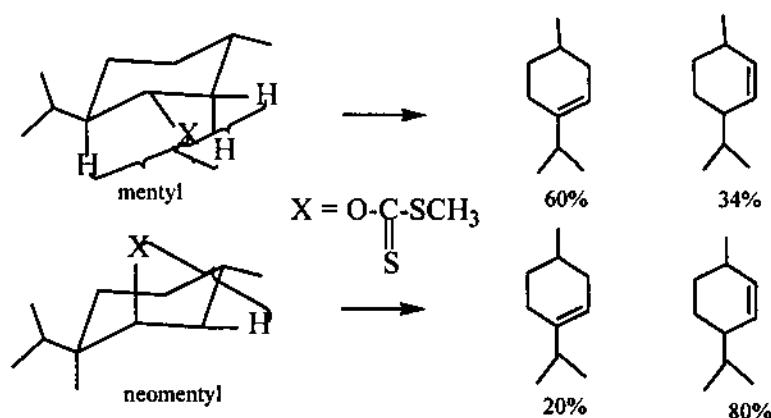


Phản ứng tương tự như nhiệt phân este, nhưng phản ứng xảy ra nhanh hơn do có phát

nhiệt hơn khi chuyển nhóm O-C=S thành O=C-S khoảng 20 kcal/mol nên năng lượng hoạt hoá nhỏ hơn:



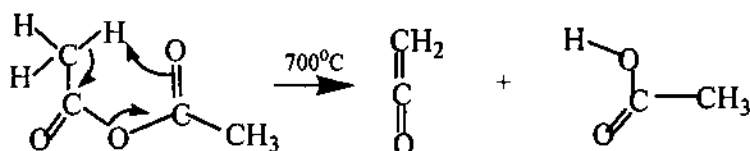
Phản ứng cũng là tách *cis*, như khi nhiệt phân neomentylxantogenat và mentylxantogenat:



do mentyl có H ở C₂ và C₄ ở vị trí *cis* cho khả năng tách, còn neomentyl không cho 3-menten do không có H *cis* ở C₄.

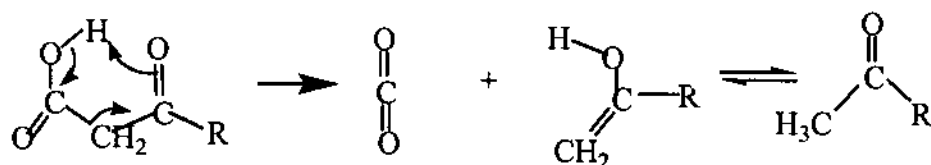
3- Phản ứng nhiệt phân anhydrit

Nhiệt phân anhydrit tạo thành xeten cũng theo cơ chế tách *cis* và qua trạng thái chuyển tiếp vòng:

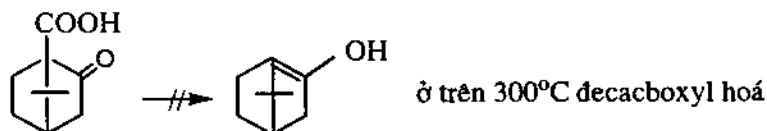


4- Phản ứng decarboxyl hoá β-xetoaxit và axit β-dicacboxylic

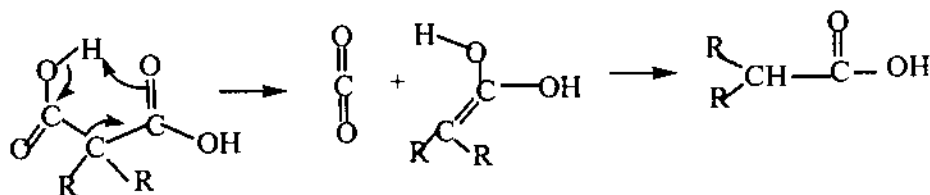
Phản ứng xảy ra bằng sự tách proton từ axit đã có liên kết đôi C=O để chuyển thành CO₂ tương tự như hình thành liên kết đôi C=C. Phản ứng đi qua trạng thái chuyển vòng:



Song phản ứng xảy ra ở nhiệt độ thấp hơn 100°C vì nhóm cacbonyl rất có ái lực với proton và phản ứng bắt buộc phải đi qua dạng enol của xeton, nếu không đi qua được dạng enol thì phản ứng không xảy ra, chẳng hạn như axit camphocacboxylic bền ở nhiệt độ trên 300°C:

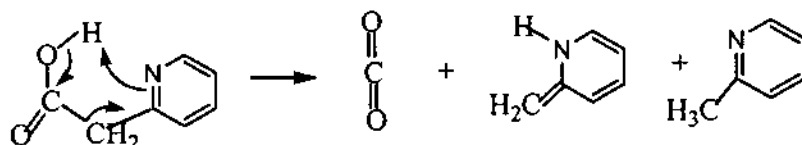


Các axit dicarboxylic như axit malonic cũng như các β -xetoaxit cũng bị phân tích nhiệt tương tự nhưng ở nhiệt độ cao hơn (140°C), bởi vì nhóm cacbonyl của axit kém hoạt động hơn nhóm cacboxyl của nhóm xetoaxit:



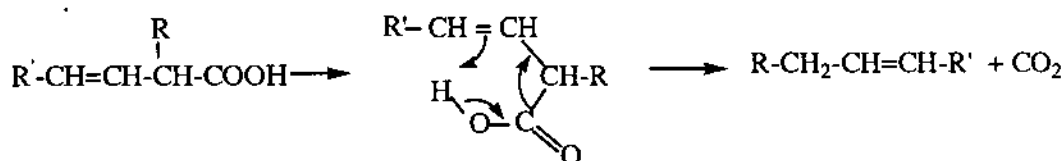
5- Phản ứng decarboxyl hoá β -iminoaxit

Phản ứng nhiệt phân của axit 2-pyridinaxetic với chất nhận proton là N:



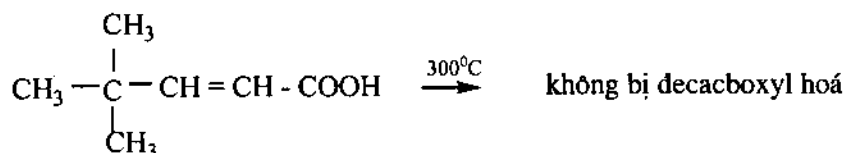
6- Phản ứng decarboxyl hoá axit β , γ và α , β không no

Các axit β , γ -không no có khả năng decarboxyl hoá ở 200°C do có liên kết đôi có khả năng nhận proton khi tạo thành trạng thái chuyển vòng:



Và phản ứng cũng cho *cis*-olefin nếu trong hợp chất trên $R' = H$ sẽ cho olefin có nối đôi cuối mạch, còn nếu $R = ankyl$ thì từ trạng thái chuyển vòng sẽ cho *trans*-olefin.

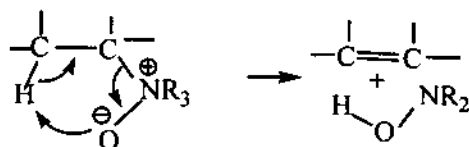
Các axit α , β -không no bền với nhiệt hơn, chẳng hạn:



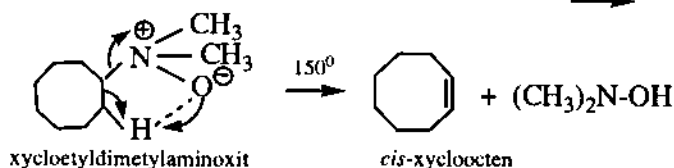
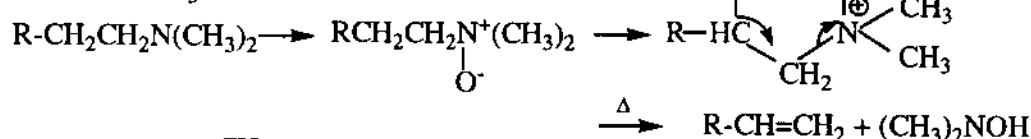
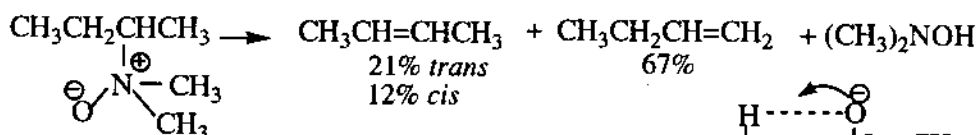
nên các axit này chỉ bị nhiệt phân khi có sự đồng phân hoá axit α , β thành axit β , γ -không no.

7- Phản ứng nhiệt phân oxit amin (phản ứng Cope)

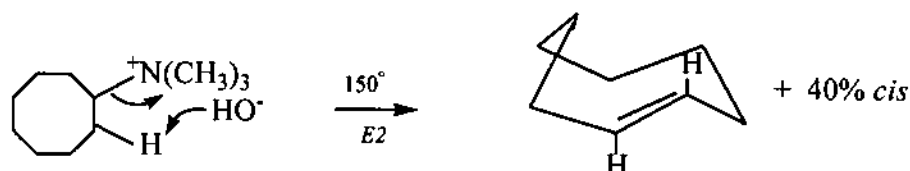
Phản ứng tách các oxit amin được tác dụng của nhiệt cũng xảy ra qua trạng thái chuyển tiếp vòng 5 trung tâm và theo cơ chế *Ei-cis*:



Phản ứng ưu tiên là sản phẩm olefin ankyli hoá ít nhất. Trạng thái chuyển có thể phẳng, không tìm thấy sự sai lệch ra khỏi mặt phẳng và vì thế nên vòng 6 cạnh chứa nitơ không phản ứng:

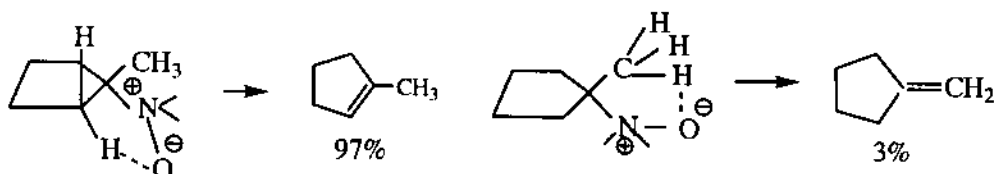


Nếu so sánh với xycloetyltrimethylamoni hydroxit thì phản ứng này chủ yếu cho *trans*-olefin:



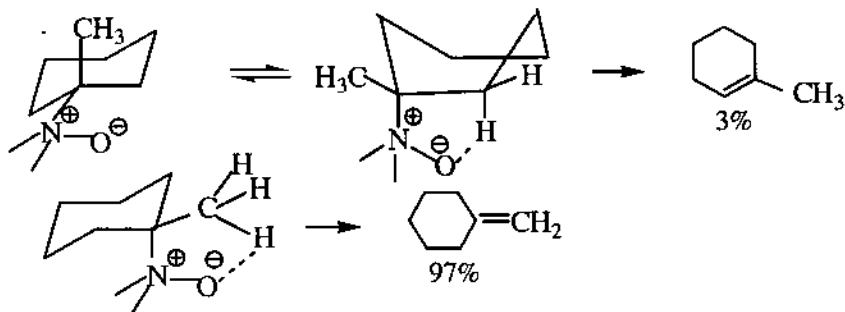
Phản ứng hoàn toàn đặc thù lập thể xảy ra theo cơ chế *syn* và động học bậc nhất.

Trạng thái chuyển có vòng 5 cạnh, H_β và N cần phải có cấu dạng *cis* nghiêm ngặt hơn là tách Hofmann và phản ứng có thể xảy ra ở dạng che khuất như phản ứng sau:



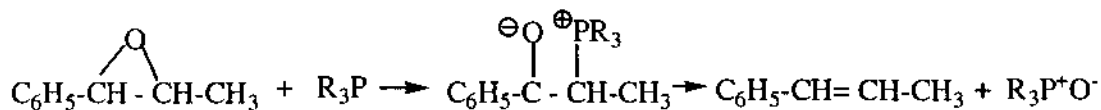
trong đó 1-dimethylamino-1-metylcyclopentan oxit có một hydro che khuất với nhóm amino

cho 97% 1-metylxyclopenten và chỉ 3% metylenxyclopentan. Dẫn xuất xyclohexan phản ứng khó hơn xyclopentan và ưu tiên cho 97% sản phẩm của nhóm amin với nhóm CH_3 , còn nếu cần có H trong vòng ở vị trí che khuất thì vòng phải ở cấu dạng thuyền không thuận lợi về năng lượng:



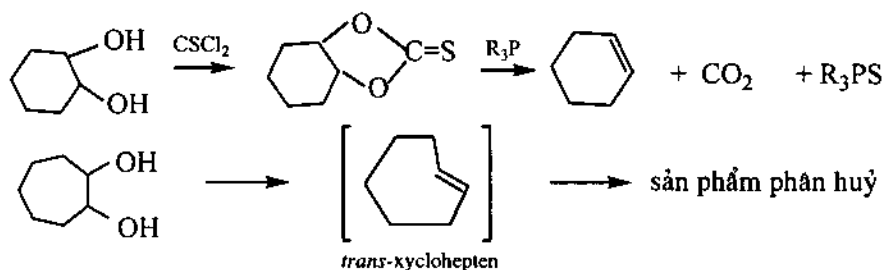
Phản ứng có ứng dụng nhiều trong tổng hợp các olefin nhưng có giới hạn là không có mở vòng 6 cạnh chứa dị tố nitơ mà chỉ mở vòng 5 và 7 cạnh đến 10 cạnh. Tốc độ phản ứng tăng khi tăng thể tích nhóm thế α và β . Phản ứng có thể thực hiện ở nhiệt độ phòng trong $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ hay THF.

Phản ứng loại này cũng thể hiện trong phản ứng tách oxy trong hợp chất peoxit hay 1,2-diol qua hợp chất trung gian khi tác dụng với photphin R_3P hay photphit $(\text{RO})_3\text{P}$:

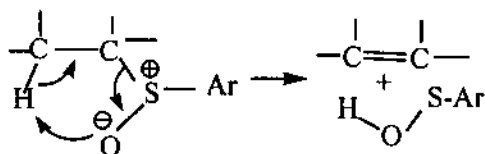


Song chú ý rằng giai đoạn tấn công R_3P là cộng nucleophin và để tách được cần phải quay xung quanh liên kết C-C để có cấu hình *cis*.

Quá trình tách 1,2-diol thành anken xảy ra qua trạng thái chuyển vòng thiocacbonat tác dụng với photphin:



Phản ứng cũng xảy ra ở hợp chất oxit của lưu huỳnh:



Nếu hợp chất không có hydro ở vị trí *cis* thì phản ứng không xảy ra hoặc có chuyển vị Somle.

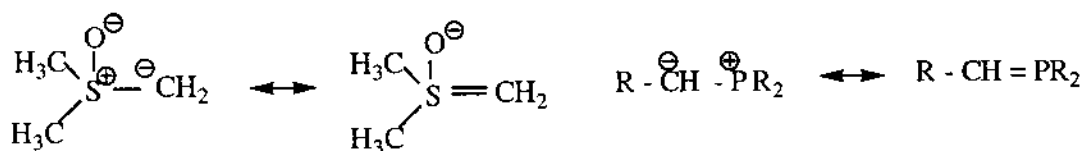
Phản ứng Wittig không xảy ra trong điều kiện của phản ứng Hofmann, nghĩa là chỉ xảy ra trong dung môi aproton và kiềm mạnh ankyl liti. Khác với phản ứng phân tích Hofmann trong điều kiện thường là hydro phải ở vị trí *trans*, nên nếu phản ứng Hofmann trong điều kiện thường không thực hiện được vì khó khăn không gian thì cơ chế ylit có thể thực hiện được trong điều kiện đó, chẳng hạn như trimetyl-(2-*tert*-butyl-3,3-dimetylbutyl) amoni hydroxit.

Phản ứng tách ylit có ưu điểm hơn Hofmann là thực hiện trong điều kiện nhẹ nhàng hơn.

Bảng 9.9. Phản ứng tách của Hofmann và Wittig

Chất ban đầu	Tác nhân	Nhiệt độ, °C	Thời gian, h	% olefin chung	% <i>trans</i>	% <i>cis</i>
Xyclooctyl-	C ₆ H ₅ Li, ete	30	24	64	19	81
N ⁺ (CH ₃) ₃	Amit kali trong amoniac	-30	24	68	85	25
Xyclooctyl-	CH ₃ Li, ete	120	24	89	60	40
N ⁺ (CH ₃) ₂ CH ₂ Br		20	24	74	10	80

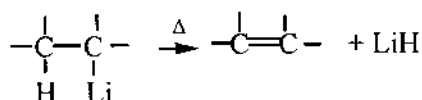
Các ylit của S và P cũng có phản ứng tương tự, chẳng hạn như dimetylsunfonylit và photphoryl (photphorylen):



Tính bền của ylit của S và P bền hơn N vì có thể mở rộng vòng bát tử.

9- Phản ứng nhiệt phân hợp chất cơ kim

Hợp chất ankyl liti chứa hydro β sẽ tạo thành hydrua liti rắn và olefin khi có nhiệt:



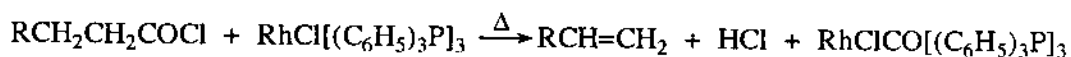
Phản ứng cũng áp dụng cho ankyl natri và ankyl kali. Tác nhân Grignard chịu phân tích nhiệt trong dung môi không solvat, chẳng hạn như cumen. Olefin cũng tìm thấy từ RLi và RMgX do tác dụng etylen với NiCl₂ hay tác nhân khác.

Cơ chế của phản ứng cũng là bốn trung tâm E_i.

10- Phản ứng decacboxyl hoá axyl halogenua

Axyl clorua có hydro α chuyển thành olefin bằng cách tách HCl và CO khi đun nóng

với clotris(triphenylphosphin) rodi hay với platin hay vài xúc tác khác:

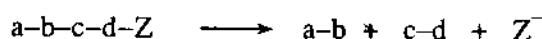


Cơ chế chung là chuyển RCH_2CH_2COCl thành $RCH_2CH_2-RhCO[(C_6H_5)_3P]_3Cl_2$ rồi tách syn của H và Rh.

9.7. PHẢN ỨNG TÁCH PHÂN MẢNH

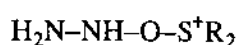
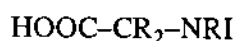
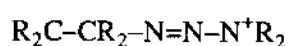
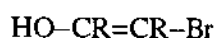
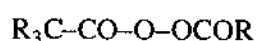
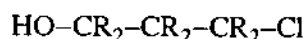
9.7.1. Cơ chế

Phản ứng tách phân mảnh (fragmentation) cũng là phản ứng ion, tương tự như phản ứng tách 1,2, nhưng ở đây một nhóm đi ra thành dạng anion còn nhóm kia ở vị trí β không phải là proton hay nguyên tử đơn giản mà là một nhóm phức tạp:



Nhóm đi ra Z mang điện tích âm, là nucleofuge bình thường như Cl , OH_2^+ , OTs , NR_3^+ , nhóm a-b đi ra mang điện tích dương hơn chất ban đầu, thường là $HO-C$ hay R_2N , bởi vì điện tích dương được ổn định bằng oxy hay nitơ:

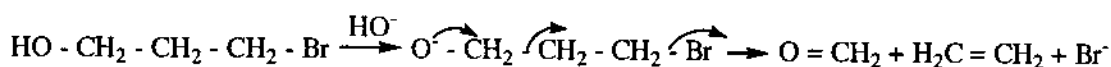
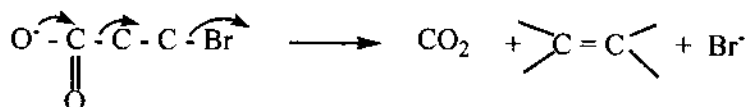
Chẳng hạn như các hợp chất:



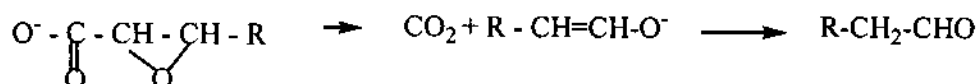
Cơ chế của phản ứng có thể tương tự như tách 1,2, có thể tạo cacbocation, cacbanion trung gian hay đồng bộ đi ra của hai nhóm tách, nghĩa là có thể $E1$ hay $E2$.

Nhóm đi ra X là nhóm đi ra với cặp electron (nucleofuge) tương tự như $E1$ và S_N1 , còn nhóm đi ra để lại cặp electron (electrofuge) là những nhóm được ổn định bằng hiệu ứng I hay C.

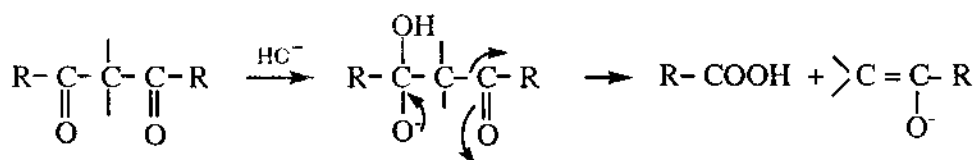
Nhóm c-d chuyển thành hợp chất, thường không no như loại olefin, axetylen, azometin, nitrin, cacbonyl, CO_2 , CO và N_2 . Chẳng hạn phản ứng phân tích β -halogen-cacboxylic và γ -halogenanol:



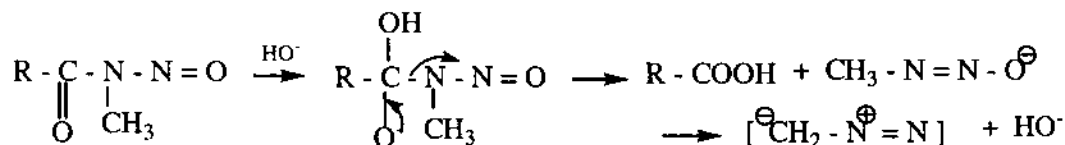
Phản ứng phân tích anion của axit glycolic:



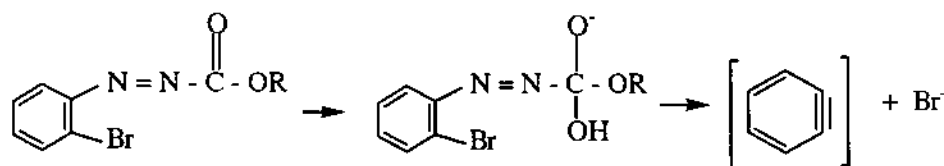
Phản ứng phân tích hợp chất β -dicarbonyl:



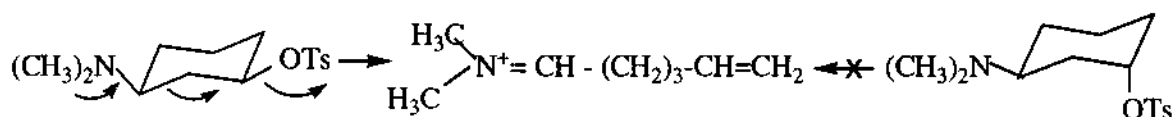
Phản ứng phân tích N-nitrozometylamin:



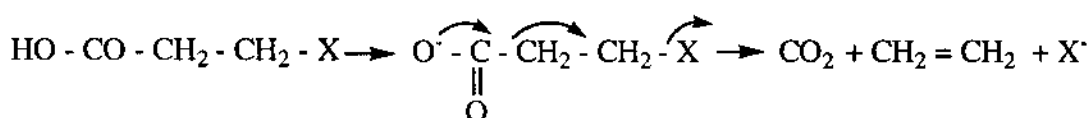
Phản ứng phân tích hợp chất cacbonylazo:



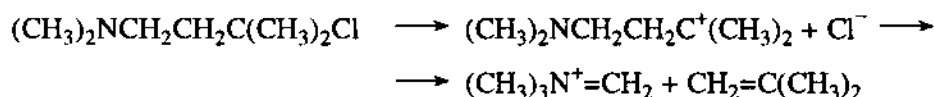
Hóa học lập thể của các phản ứng phân mảnh đồng bộ cũng tuân theo những định luật của *E2* tức là bốn trung tâm phải có tính đồng phẳng, các liên kết hay obitan phải ở vị trí *trans*. Chẳng hạn, hợp chất *cis*-3-dimethylaminoxyclohexyltosylat mới cho phản ứng tách phân mảnh đồng bộ, còn đồng phân *trans* không xảy ra:



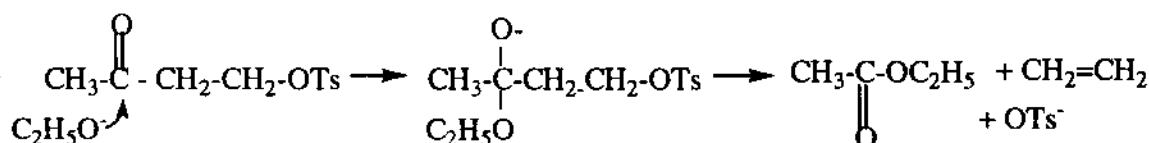
Phản ứng cũng có thể xảy ra phân cắt cationit trước như:



hay phân cắt anionit trước:



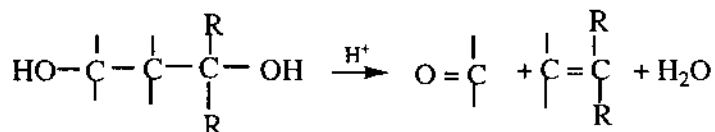
Phản ứng xảy ra khi N song song với C-Cl. Cũng có trường hợp tấn công nucleophin tương tự *E2*:



9.7.2. Các phản ứng tách phân mảnh

1- Phản ứng tách của 1,3-diol

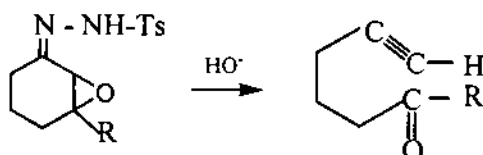
Các 1,3-diol có nhóm OH ở cacbon bậc ba hay ở trên cacbon có nhóm thế aryl bị phân tách bởi axit:



Phản ứng này dùng để tổng hợp khi có ít nhất một nhóm OH trên vòng.

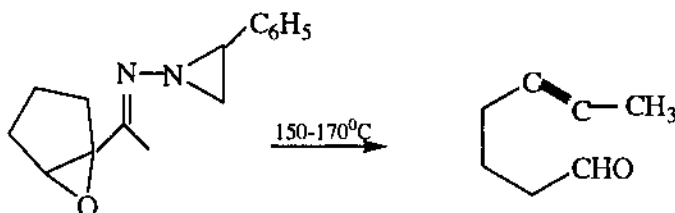
2- Phản ứng tách α , β -epoxy hydrazon

Các xeton vòng α , β - không no bị phân cắt nhóm epoxy của dẫn xuất tosylhydrazon bởi bazơ cho xeton axetylenic:

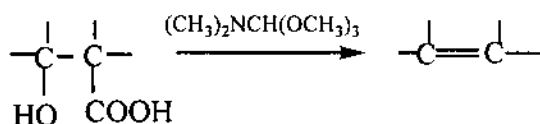


Phản ứng có thể áp dụng cho tổng hợp các andehit axetylenic ($\text{R} = \text{H}$) khi dùng dẫn xuất của 2,4-dinitrotosylhydrazon.

Các hydrazon được tổng hợp từ epoxy xeton và các vòng thế N-aminaziridin chịu phân mảnh khi đun nóng:

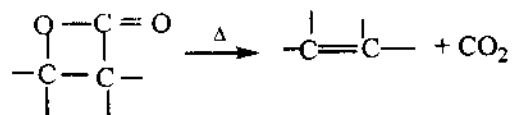


3- Phản ứng decarboxyl hoá axit β -hydroxy cacboxylic và β -lacton



Nhóm OH và COOH có thể bị tách ra khỏi β -hydroxy cacboxylic axit khi đun nóng hồi lưu có dư dimethylformamit dimetyl axetan. Bằng phương pháp này có thể tổng hợp olefin có mono-, di-, tri và tetra- lần thế với hiệu suất tốt. Có nhiều cơ chế cho thấy phản ứng tách là E1 hay E2 với chất trung gian là $^-\text{O}_2\text{C}-\text{C}(\text{R})_2-\text{OOC}_2\text{H}_5$. Phản ứng có thể thực hiện ở điều kiện êm dịu hơn khi có $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ và dietyl azodicacboxylat $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{N}=\text{COOC}_2\text{H}_5$ (chỉ vài giây ở 0°C).

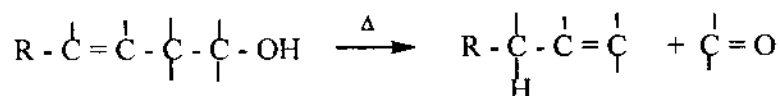
Các β -lacton cũng bị decarboxyl hóa bằng nhiệt cho olefin với hiệu suất cao:



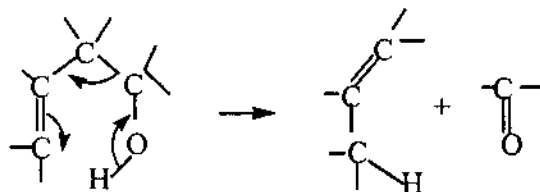
Phản ứng này có tính chọn lọc lập thể tách syn.

4- Phản ứng nhiệt phân β -hydroxy olefin

Nhiệt phân β -hydroxy olefin cho olefin và andehit hay xeton:



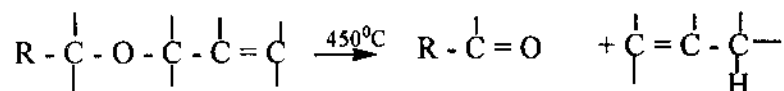
Olefin tạo thành tinh khiết vì không có sản phẩm phụ. Phản ứng theo cơ chế pericyclic đã quan sát thấy phản ứng là bậc nhất và nếu có deutri thì deutri có ở vị trí allyl của olefin mới:



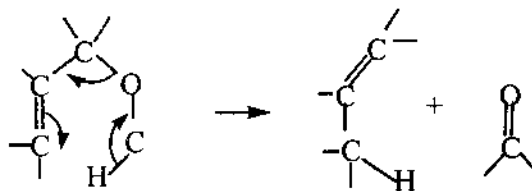
Các hydroxyaxetylen cũng có phản ứng tương tự cho allen và hợp chất cacbonyl và theo cơ chế tương tự nhưng có tính hình học tuyến tính của liên kết ba.

5- Phản ứng nhiệt phân ete allyl

Ete allyl có ít nhất một H_α nhiệt phân cho olefin và andehit hay xeton:

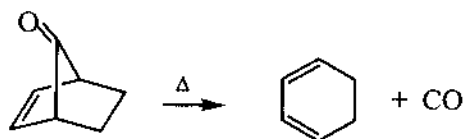


Phản ứng theo cơ chế vòng tương tự như hydroxyolefin trên và cũng là phản ứng pericyclic:

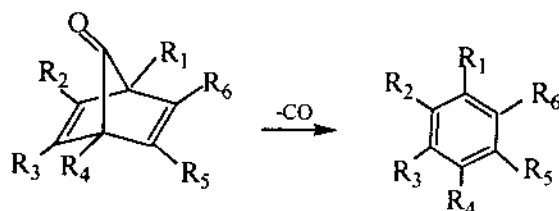


6- Phản ứng tách CO và CO_2 ở hợp chất cầu

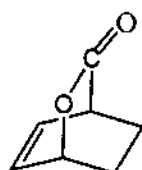
Hợp chất bixyclo có nhóm CO ở đầu cầu khi đun nóng sẽ tách CO cho xyclohexadien:



Phản ứng ngược với phản ứng Diels Alder, được dùng để chế những vòng benzen thể đặc biệt và xyclohexadien. Hợp chất bixyclo[2.2.1]heptadienon dễ nhiệt phân tách CO hơn do tạo benzen thơm bền:

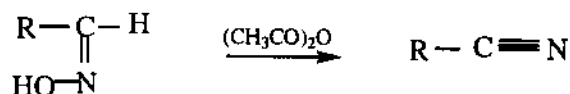


Các bixyclo[2.2.1]heptadienon cũng có phản ứng loại CO₂ tương tự:



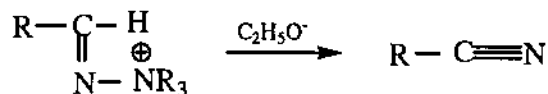
7- Phản ứng dehydrat hoá andoxim thành nitrin

Andoxim bị loại nước cho nitrin bởi những tác nhân hút nước như anhydrit axetic:



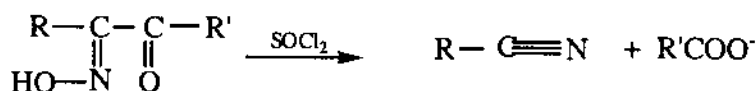
hay etyl orthoformat và H⁺, (C₆H₅)₃P-CCl₃, trichlometyl cloformat ClCOOCCl₃, metyl hay etyl xyanformat ROCOCN, SeO₂... Phản ứng xảy ra khi H và OH ở vị trí *anti*. Các dẫn xuất ankyl hay aryl của andoxim cũng cho nitrin khi tác dụng với bazơ, N,N-điclo của amin bậc nhất cho nitrin bằng nhiệt phân.

Muối hydrazoni bậc bốn tác dụng với C₂H₅O⁻ cho nitrin:

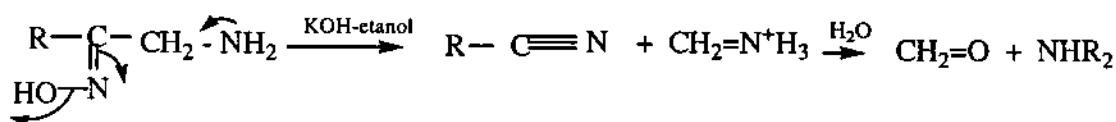


8- Phản ứng chuyển hoá xetoxim thành nitrin

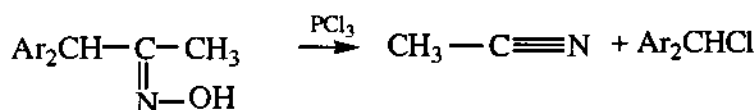
Các xetoxim cũng chuyển thành nitrin khi có axit Lewis:



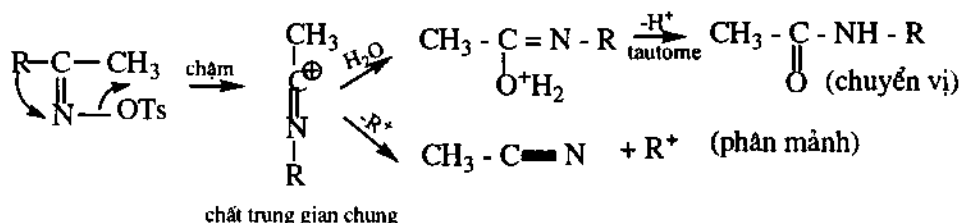
như các oxim của α-dixeton, α-xetoxit, α-diankylamin xeton, α-hydroxy xeton, β-xeto ete. Chẳng hạn:



Các xetoxim khi tác dụng với axit Lewis hay axit proton là phản ứng chuyển vị Beckmann mà sản phẩm nitrin là phản ứng phụ. Song nếu chất ban đầu có cặp electron không liên kết tham gia vào sự đi ra của nhóm đi ra từ cacbon đó có thể phân cắt tạo thành cacbocation bền thì phản ứng trở thành chính:

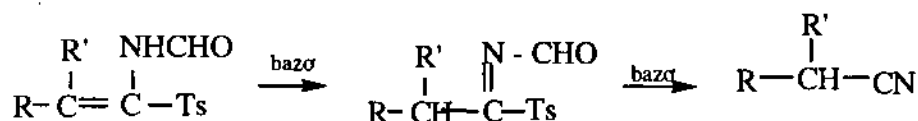


Cơ chế của phản mảnh và chuyển vị được nghiên cứu từ dãy oxim tosylat cho thấy, tốc độ phụ thuộc chủ yếu vào độ bền của R^+ , hai phản ứng có chung một chất trung gian, phản ứng phân mảnh không ở giai đoạn đầu mà sản phẩm được xác định ở giai đoạn sau:



Các trường hợp khác, cơ chế phản ứng là *E1* hay *E2*.

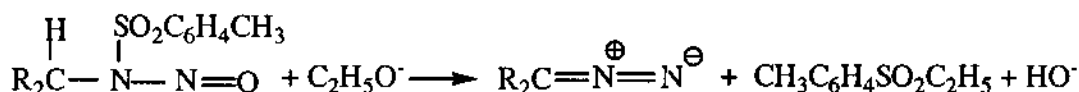
Phản ứng phân mảnh của N-(1-tosyl-1-ankenyl)fomamit với CH_3ONa đun hồi lưu trong CH_3OH là giai đoạn chuyển hoá của xeton thành nitrin:



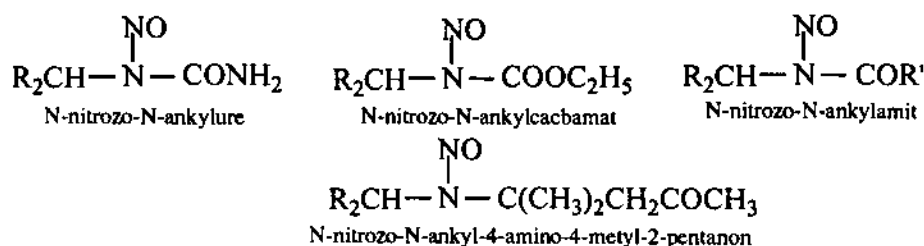
Đây là phương pháp chung để chuyển hoá xeton thành nitrin bằng cách cho xeton tác dụng với TsCH_2NC thành N-1-tosyl-1-ankenyl)fomamit rồi phân mảnh.

9 - Phản ứng tách nitrozo thành diazoankan

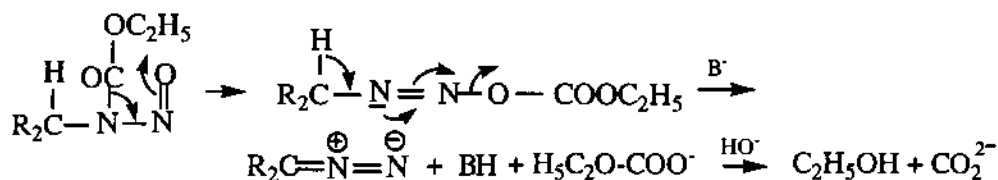
Các hợp chất N-nitrozo-N-ankyl tác dụng với kiềm cho diazoankan, thường dùng N-nitrozo-N-metyl-p-toluensunfonamit với etylat để điều chế diazoankan:



cũng dùng một số tác nhân khác, trong đó N-nitrozo-N-metylcacbammat và N-nitrozo-N-metylure cho hiệu suất tốt.

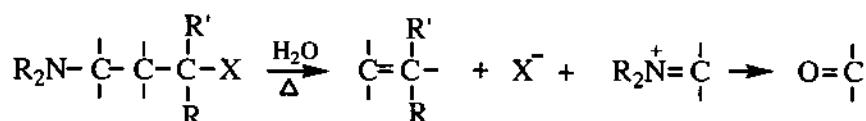


Phản ứng có thể bắt đầu bằng chuyển vị 1,3-nitơ tới oxy và tiếp theo là phản ứng tách:

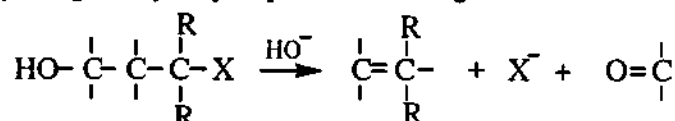


10- Phản ứng tách phân mảnh γ -hydroxyhalogenua

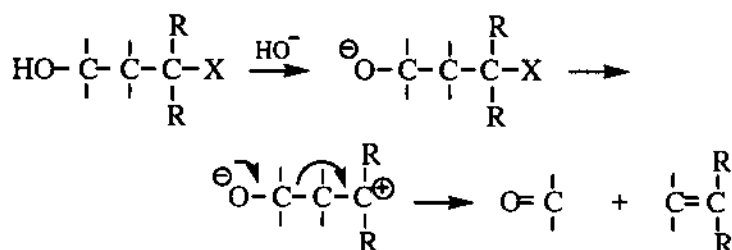
Các γ -điankylamin halogenua khi đun nóng có H_2O bị tách phân mảnh thành olefin và muối iminium rồi thủy phân cho andehit hay xeton:



Các γ -hydroxyhalogen hay tosylat phân mảnh bằng bazơ:



Vai trò của HO^- chỉ là tách lấy proton của HO để thành nhóm có tác dụng thúc đẩy nhóm đi ra dễ hơn:



Phản ứng thường là *E1*, cũng có một vài trường hợp là *E2*. Các đồng phân lập thể của γ -aminohalogen vòng và tosylat với hai nhóm đi ra có cấu dạng đồng phẳng *anti* đều theo cơ chế *E2*, còn nếu không đảm bảo được tính lập thể đó thì tách theo *E1* hay không bị tách phân mảnh.

γ -Điankylamino ancol không bị phân mảnh vì cần ion hoá HO thành H_2O^+ hay NR_2 thành N^+HR_2 nên không còn cặp electron cặp đôi cần thiết cho sự hình thành liên kết đôi với carbon.

9.8. PHẢN ỨNG TÁCH ĐOẠN MẠCH

9.8.1. Phản ứng và cơ chế

Phản ứng tách đoạn mạch (extrusion) là phản ứng trong đó nguyên tử hay nhóm nguyên tử Y nối với hai nguyên tử khác X và Z, Y đi ra khỏi phân tử để tạo thành sản phẩm do X liên kết trực tiếp với Z:

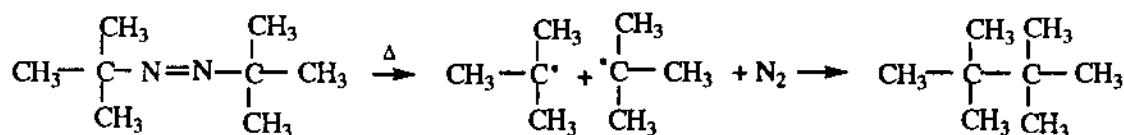


Các phản ứng này thường gặp $Y = -N=N- > -COO- > -SO_2- > -CO-$

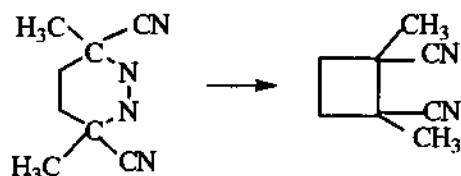
Các nhóm này thường là dị tố hay nhóm dị tố đi ra khỏi phân tử như là N, O, S.

Phản ứng xảy ra theo các cơ chế khác nhau và hiện nay chưa giải thích được hoàn toàn.

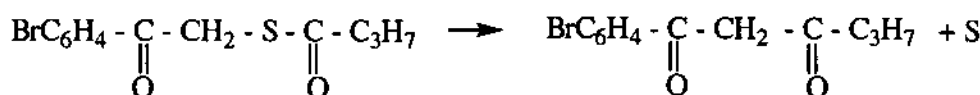
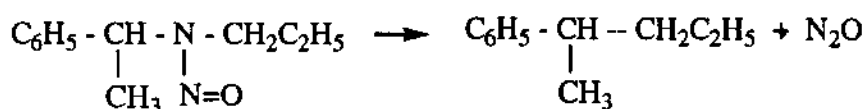
1- Phản ứng tách tạo thành liên kết σ , thường phân tích nhiệt dẫn xuất azo theo cơ chế gốc. Chẳng hạn nhiệt phân hợp chất azo tách N_2 theo cơ chế gốc:



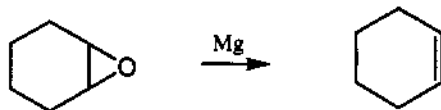
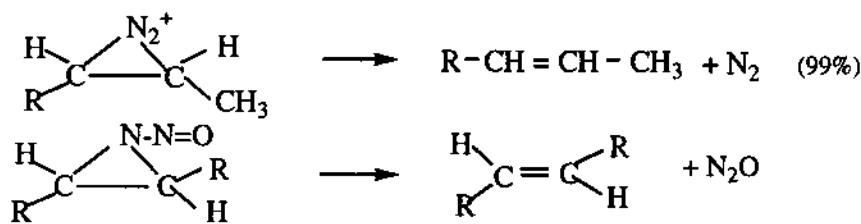
với các hợp chất vòng cho gốc kép rồi vòng hoá:



Khi nhiệt phân hợp chất nitroso hay S theo cơ chế ion và phản ứng đều được bảo toàn cấu hình:



2- Phản ứng tạo thành liên kết π thường đi từ các hợp chất vòng:

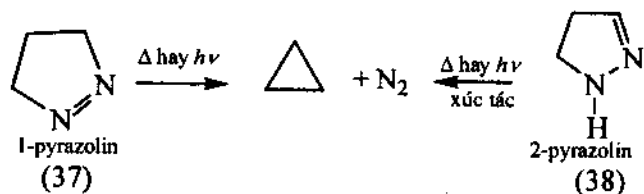


9.8.2. Các phản ứng tách đoạn mạch

1- Phản ứng tách đoạn mạch của N_2

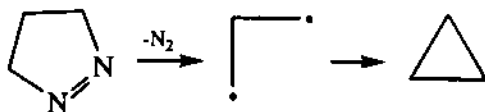
Các hợp chất vòng chứa nhóm azo dễ bị nhiệt phân hay quang phân tách ra N_2 .

Chẳng hạn 1-pyrazolin (37) chuyển thành xyclopropan và N_2 khi quang phân hay nhiệt phân:

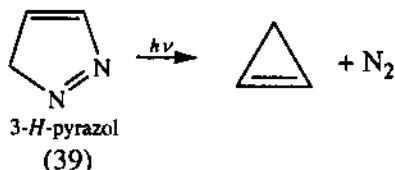


Đồng phân của nó là 2-pyrazolin (38) bền hơn, cần có thêm xúc tác axit hay bazơ với chức năng chuyển hoá 2-pyrazolin thành 1-pyrazolin, nếu không có xúc tác thì (38) không phản ứng.

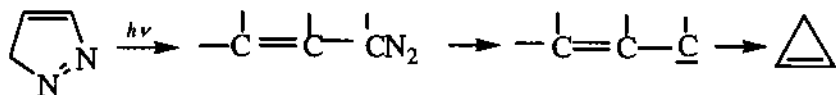
Cơ chế của phản ứng này là cơ chế gốc kép rồi vòng hoá. Sự tạo thành gốc kép phụ thuộc vào chất ban đầu và điều kiện phản ứng (ở trạng thái singlet hay triplet):



3-H-Pyrazol (39) bền với nhiệt hơn nên chuyển hoá bằng quang hoá:

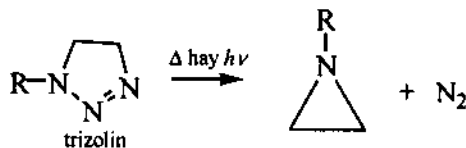


Cơ chế trong trường hợp này có thể đi qua hợp chất diazo rồi mất N_2 cho vinyl cacben:



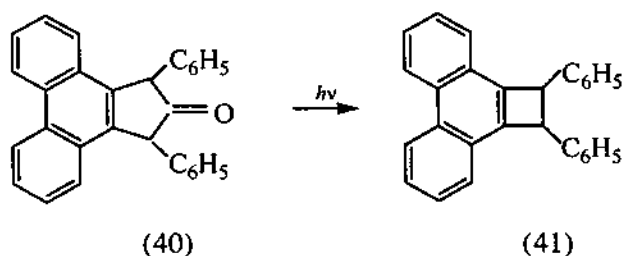
Nói chung, phản ứng quang hoá cho hiệu suất tốt hơn và ít sản phẩm phụ hơn.

Các triazol như triazolin cũng chuyển hoá thành aziridin bằng nhiệt hay quang hoá:

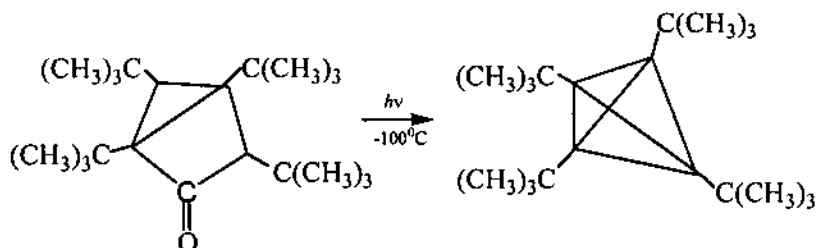


2- Phản ứng tách đoạn mạch của CO và CO_2

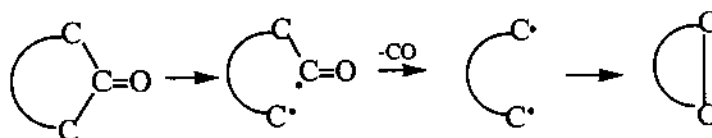
Một vài xeton vòng có thể quang hoá tạo thành sản phẩm rút vòng. Chẳng hạn xeton tetraxyclic (40) quang hoá cho sản phẩm (41):



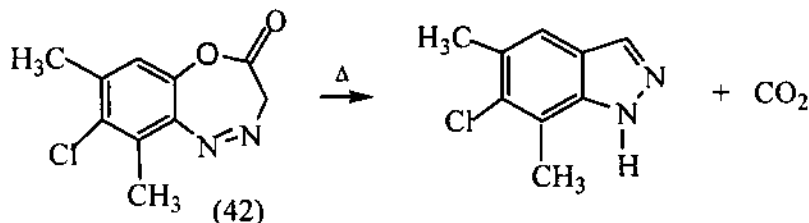
Phương pháp này thường dùng để tổng hợp *tetra-tert-butyltetrahedran*:



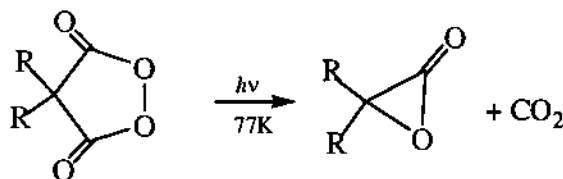
Cơ chế của phản ứng đã được Norrish đưa ra do phân cắt liên kết C-CO tạo gốc tự do rồi mất CO cho gốc kép rồi vòng hoá:



Một vài lacton cũng tách CO₂ khi đun nóng hay chiếu sáng, chẳng hạn nhiệt phân hợp chất (42) sau:



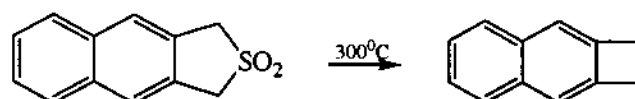
hay quang phân 1,2-dioxolan-3,5-dion sau cho α-lacton:



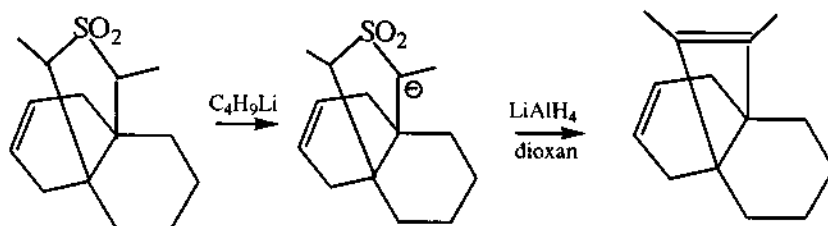
Các diaxyl peroxit RCO-OO-COR cũng dễ loại CO₂ khi quang phân ở trạng thái rắn cho RR, cũng dùng phương pháp điện ly nhưng hiệu suất thấp hơn (xem phản ứng Kolbe).

3- Phản ứng tách SO₂

Khi quang phân hay nhiệt phân một số sunfon vòng cho sản phẩm rút vòng:



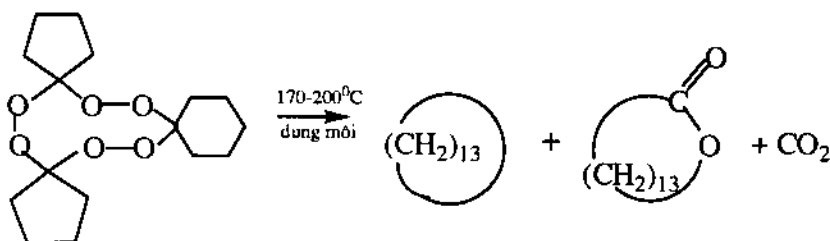
Các vòng 5 cạnh thường rút thành vòng 4 cạnh khi tác dụng với butyl liti rồi phản ứng tiếp với LiAlH_4 :



Phản ứng này nhạy khi cả hai vị trí α và α' của nhóm sunfon dính với gốc ankyl.

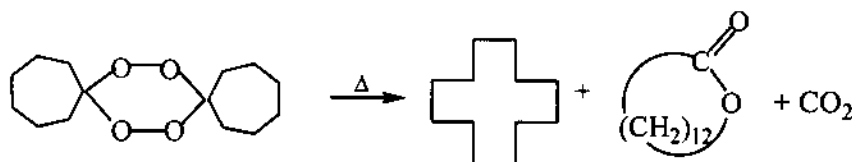
4- Phản ứng tổng hợp Story

Khi đun nóng các xycloankyliden peroxit trong dung môi trơ như dekan sẽ tách CO_2 cho xycloankan và lacton:



Sản phẩm xycloankan kém 3 cacbon so với chất ban đầu và lacton kém hai cacbon. Hai sản phẩm cho hiệu suất bằng nhau thường khoảng 15 đến 25%. Phản ứng tuy có hiệu suất thấp nhưng thường dùng để tổng hợp các chất vòng lớn mà không có cách nào khác hơn, thường tổng hợp vòng từ 8 đến 33 cạnh.

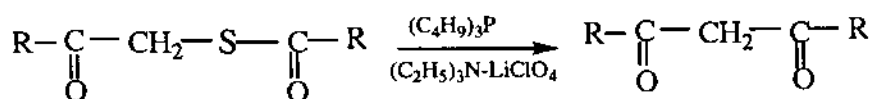
Phương pháp cũng áp dụng để tổng hợp các xycloankan và lacton bằng dime hoá các xycloankyliden peroxit:



Cả hai dime và trime xycloankyliden peroxit được tổng hợp từ xycloketon tương ứng với H_2O_2 trong dung dịch axit. Thường trime peroxit sinh ra đầu tiên và chuyển thành hợp chất dime.

5- Phản ứng tách S

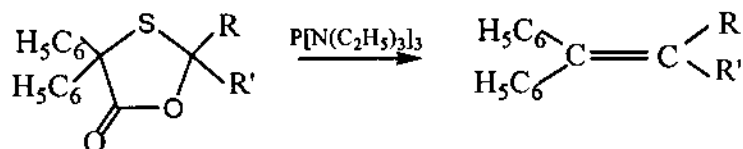
Các thioeste mà phần gốc hydrocacbon có chứa nhóm carbonyl ở vị trí β khi có photphin bậc ba trong môi trường bazơ sẽ chuyển thành β -dixeton:



Các thioeste tổng hợp từ thiol axit và α -halogen xeton.

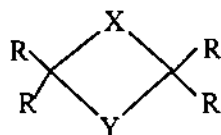
6- Phản ứng tách đoạn mạch Twofold

4,4-Điphenyloxathiolan-5-on chuyển thành olefin khi có *tris*(diethylamino)photphin:



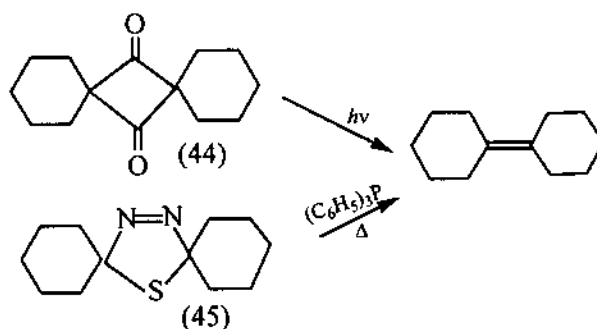
4,4-Điphenyloxathiolan-5-on được tổng hợp bằng ngưng tụ axit thiobenzyllic $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}(\text{SH})\text{COOH}$ với andehit hay xeton.

Phản ứng nằm trong mô hình chung của phản ứng tách đoạn mạch Twofold loại hợp chất (43) với nhóm đi ra là S, N=N (X và Y ở dưới) khi quang phân hay nhiệt phân:



(43)

Chẳng hạn khi quang phân 1,4-dion (44) và nhiệt phân hợp chất azo sunfua (45) với $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$:



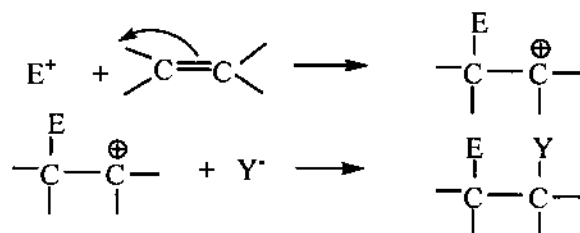
PHẢN ỨNG CỘNG ELECTROPHIN A_E

Liên kết đôi hay ba có khả năng thực hiện phản ứng cộng bằng bốn cách khác nhau, trong đó một cách là cộng đồng bộ còn ba cách là quá trình hai giai đoạn với giai đoạn đầu là cộng electrophin, nucleophin hay gốc và giai đoạn thứ hai là kết hợp giữa các ion ngược dấu. Trong chương này đề cập đến khả năng cộng của tác nhân electrophin vào hợp chất có liên kết bội gọi là phản ứng cộng electrophin, ký hiệu A_E .

10.1. CƠ CHẾ CHUNG CỘNG A_E

Phản ứng cộng electrophin A_E xảy ra ở những hợp chất không no chứa liên kết bội với các tác nhân electrophin là phản ứng phân cực, ngược với phản ứng tách E ở trên.

Sơ đồ chung của phản ứng là:



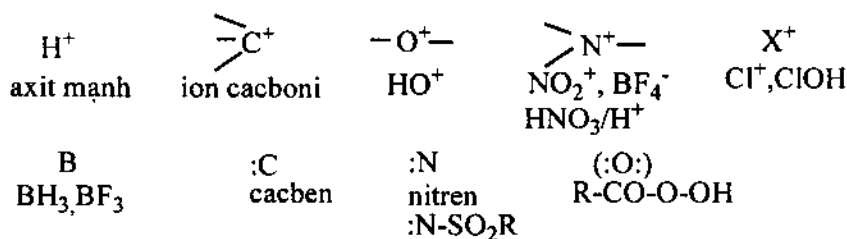
Quá trình phản ứng gồm hai giai đoạn, trong đó giai đoạn quyết định tốc độ là sự hình thành cacbocation.

Hợp chất ban đầu là những hợp chất chứa liên kết bội, nghĩa là có mật độ electron lớn như các loại sau:

- cacbon - cacbon: $C=C$, $C\equiv C$ của hợp chất mạch hở hay vòng;
 $C-C$ của hợp chất vòng nhỏ.
- cacbon - dị tố: $C=N$, $C=O$, $C\equiv N$.
- dị tố - dị tố: $N=N$, $N=O$.

Tác nhân không nhất thiết là ion dương mà có thể là đầu dương của một lưỡng cực mà phần điện tích âm sẽ tách ra sau giai đoạn đầu. Không phải tất cả các phản ứng cộng A_E đều tuân theo quy tắc đơn giản chung đó mà có thể có nhiều cơ chế khác nhau.

Tác nhân electrophin là những tiểu phân có obitan trống ở dạng cation hay phân tử trung hoà hay đầu dương của một liên kết phân cực của tác nhân:



Tác nhân E^+ tấn công vào C lai hoá sp^2 , sp hay sp^3 (của hợp chất vòng nhỏ) có mật độ electron lớn nhất. Hướng tấn công vào obitan π bị chiếm của liên kết bội nằm thẳng góc với mặt phẳng của liên kết bội hay vòng. Liên kết hình thành là do tương tác của obitan trống của cation hay obitan trống tự do của nguyên tử trong tác nhân trung hoà với obitan π , để hình thành liên kết C-E và giải phóng obitan p của cacbon thứ hai hình thành cacbocation trung tâm. Phản ứng có thể do tấn công đầu dương của một phân tử phân cực vào liên kết π :

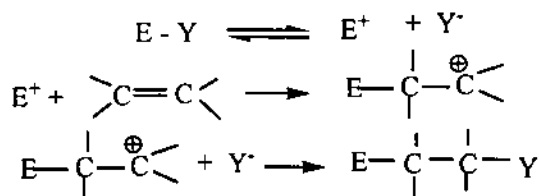


Phản ứng thường chịu ảnh hưởng của nhóm cho electron nên phản ứng có giá trị ρ âm.

Phản ứng cũng được quan niệm như là phản ứng axit-bazơ hay cho - nhận với electrophin là axit hay chất nhận, còn hợp chất không no là bazơ hay chất cho.

Phản ứng cộng electrophin này có thể xảy ra các loại phản ứng sau phụ thuộc vào từng loại phản ứng:

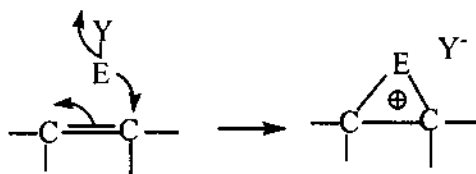
1-



Cơ chế này có sự phân ly trước tác nhân electrophin thành cation tấn công vào liên kết đôi để hình thành cacbocation ở giai đoạn quyết định tốc độ của phản ứng nên là $\text{A}_{\text{E}2}$:

$$v = k[\text{EY}][\text{C}=\text{C}]$$

Trong cơ chế này, giai đoạn đầu giống $\text{S}_{\text{N}}1$, cation hình thành có thể tồn tại ở dạng cation vòng onii do tương tác của obitan trống của cation với obitan n của electrophin:



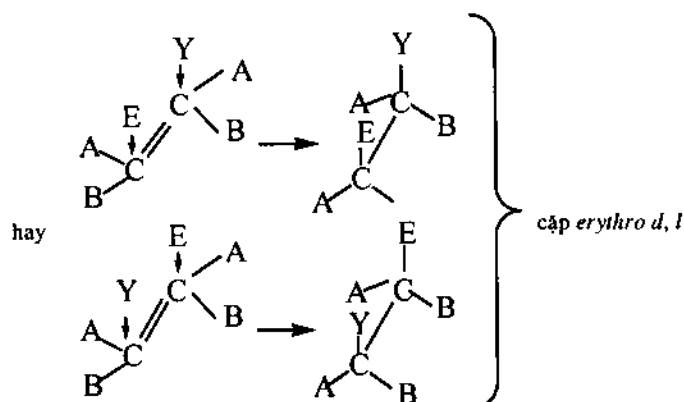
Chất trung gian này hình thành như là cơ chế nhóm kể trong phản ứng thế nucleophin và sự tấn công của nucleophin ở giai đoạn 2 cũng giống như S_N2 là tấn công sau.

Nghiên cứu về cấu trúc obitan cho thấy, ion cấu bền hơn ion dạng hở và sự hình thành ion cấu là cân bằng.

Như vậy có cơ chế cacbocation tự do và cacbocation cấu nhưng đều là cơ chế A_E2 .

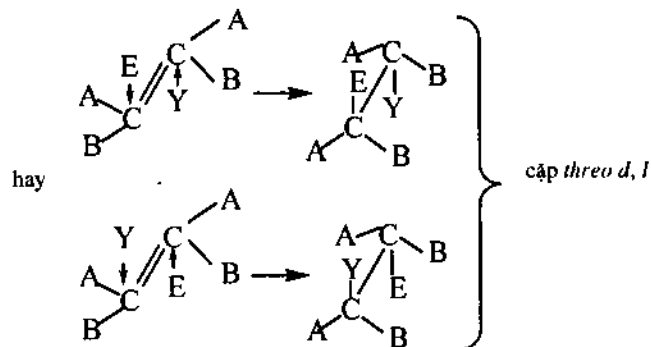
Để phân biệt hai cơ chế này, người ta dùng phương pháp lập thể. Tính lập thể của phản ứng là hai cacbon của liên kết đôi và bốn nguyên tử liên kết trong chất trung gian là phải ở trên một mặt phẳng nên có ba khả năng: E và Y đi vào cùng một phía liên kết đôi, gọi là đồng phẳng *syn* hay cộng đặc thù lập thể *syn (cis)*, đi vào từ hai phía đối ngược nhau gọi là đồng phẳng *anti* hay cộng đặc thù lập thể *anti (trans)* và không đặc thù lập thể. Chẳng hạn khi cộng electrophin vào *cis*-olefin theo cơ chế cộng *syn* cho sản phẩm cặp *erythro*:

Cộng *syn*:



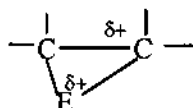
và cộng *anti* cho cặp *threo*:

Cộng *anti*:

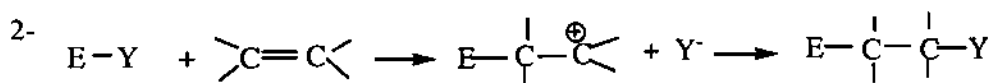


Nghiên cứu cho thấy, ion cấu bền hơn ion dạng hở và sự hình thành ion cấu là cân bằng.

Trong trường hợp ion cấu không đối xứng như dạng:



thì sự tấn công sau của nucleophin phụ thuộc vào điều kiện nhưng thường ưu tiên cộng *anti* hơn và có sự chọn lọc vị trí.

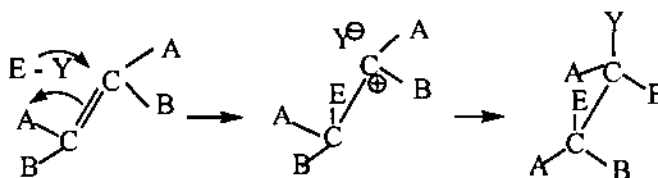


Cơ chế này cũng hình thành cacbocation quyết định tốc độ phản ứng nhưng tồn tại ở dạng cặp ion, phụ thuộc vào khả năng phản ứng của hai ion có thể hay không thể trở thành ion tự do trước khi kết hợp để hình thành sản phẩm.

Cơ chế này cũng là lưỡng phân tử A_E2 .

$$v = k[EY][C=C]$$

Phản ứng ở dạng cacbocation tự do không đặc thù lập thể vì có sự quay tự do của ion, song còn phụ thuộc vào thời gian tồn tại của cation, tính bền của cation và tồn tại ở dạng cặp ion. Nếu tồn tại ở dạng cặp ion thì có cộng hợp *syn*:

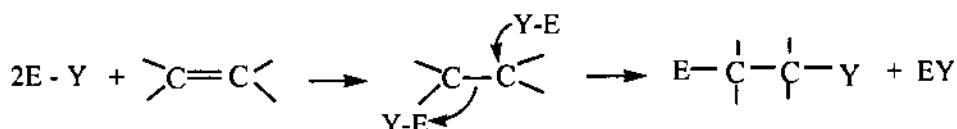


3- Phản ứng cộng có thể xảy ra bằng sự tấn công ban đầu không vào một cacbon mà đồng thời vào cả hai cacbon:



Phản ứng thường đi qua trạng thái chuyển bốn trung tâm và thường là cộng *syn*. Cũng có những trường hợp khác tạo trạng thái chuyển vòng năm hay sáu cạnh. Cơ chế này cũng gọi là cộng vòng, đặc trưng là loại phản ứng Diels Alder.

4-

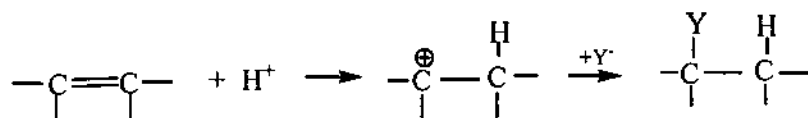


Cơ chế cộng hợp vừa electrophin, vừa nucleophin của hai phân tử từ tác nhân vào chất ban đầu. Phản ứng là bậc ba A_E3 có trong một số phản ứng cụ thể:

$$v = k[C=C][EY]^2$$

Phản ứng có thể là tấn công đồng thời của E và Y nhưng ở hai phía ngược nhau cũng là A_E3 là cộng ba phân tử (termolecular addition) đi vào trạng thái chuyển, ngược với $E2$, cũng cần có tính hình học.

Trong trường hợp electrophin là proton, sự hình thành ion cầu là không thể và cơ chế là cộng A_E đơn giản:



Phản ứng vẫn là A_E2 và có đặc tính sau:

1- Phản ứng có xúc tác axit chung, không phải là điển hình đưa đến sự chuyển proton từ axit tới liên kết đôi là quyết định tốc độ.

2- Khi cộng proton tạo cation mạch hở, các gốc ankyt sẽ làm ổn định điện tích dương không có hiệu ứng kích thích lớn như trường hợp tạo cation cầu. Sự thế hai hydro ở trên một cacbon gây ra sự tăng lớn tốc độ phản ứng (bậc 1 $\rightarrow$ bậc hai $\rightarrow$ bậc ba), nhưng cộng vào cacbon khác thì hiệu ứng rất nhỏ hay không xúc tiến,

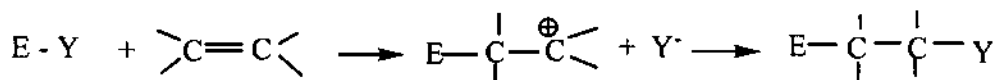
3- Carbocation mạch hở có chuyển vị, tương tự như ở S_N1 .

Nói chung, cơ chế có sự hình thành chất trung gian carbocation hở, ion cầu đối xứng hay ion cầu lệch, trừ cơ chế A_E3 , là giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng và sự tấn công của nucleophin ở giai đoạn hai là nhanh, tuy nhiên cũng có trường hợp phản ứng xảy ra với giai đoạn thứ hai là chậm quyết định tốc độ phản ứng.

10.2. PHẢN ỨNG CỘNG A_E CỦA ANKEN

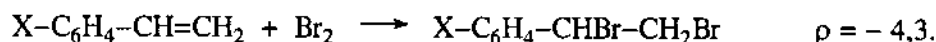
10.2.1. Cơ chế

Phản ứng A_E vào anken cũng xảy ra theo cơ chế chung ở trên qua hai giai đoạn, với giai đoạn hình thành carbocation quyết định tốc độ phản ứng:



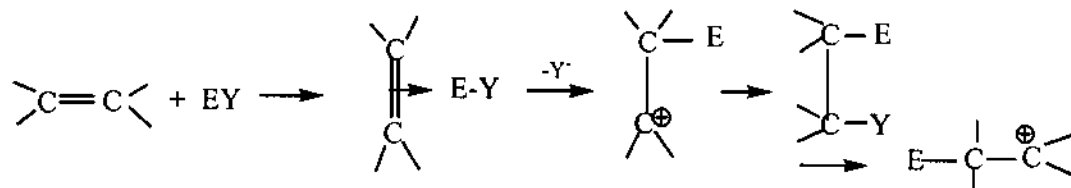
với EY = halogen (Cl_2 , Br_2 , I_2); H-halogen (HCl , HBr , HI), H_2O , HO-halogen (HOCl , HOBr).

Phản ứng được xúc tiến khi có nhóm thế cho electron nên ρ âm.

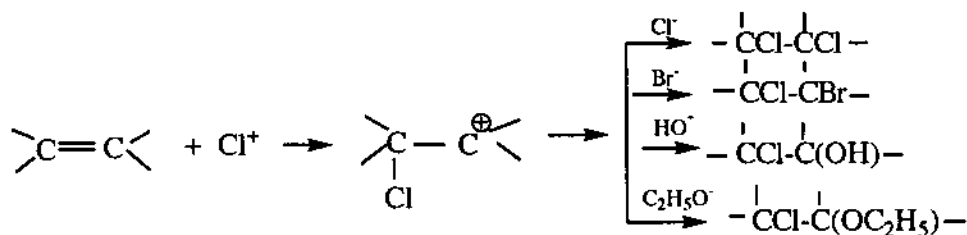


Ảnh hưởng của nhóm thế chứng tỏ phản ứng xảy ra do tương tác của orbital π có năng lượng tương đối cao (bazơ Lewis) với orbital tự do của electrophin (axit Lewis).

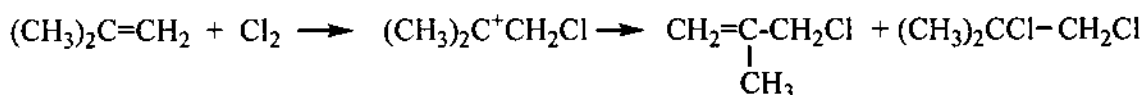
Phản ứng có độ nhạy cao với các nhóm thế cho electron (với ρ âm và σ^+) cho phép đề nghị rằng phản ứng được thực hiện qua trạng thái chuyển phân cực cao, có cấu trúc gần với cấu trúc carbocation. Thực tế, phản ứng xảy ra qua phức π của tác nhân với chất ban đầu:



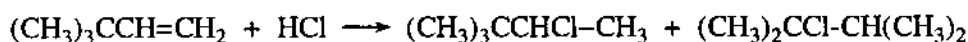
Carbocation hình thành có thể tương tác với các nucleophin có trong hỗn hợp sản phẩm. Chẳng hạn, phản ứng clo hoá anken trong dung dịch rượu nước có mặt KBr :



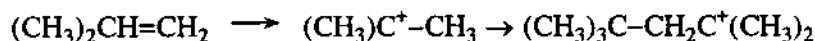
Cacboction có thể ổn định bằng cách tách H theo cơ chế E để tạo olefin. Chẳng hạn, clo hoá isobutylen:



Cacboction có thể chuyển vị, chẳng hạn:



Cacboction có thể kết hợp với anken để tạo thành polyme theo cơ chế trùng hợp ion nhất là khi có xúc tác thích hợp cho sự trùng hợp, chẳng hạn:



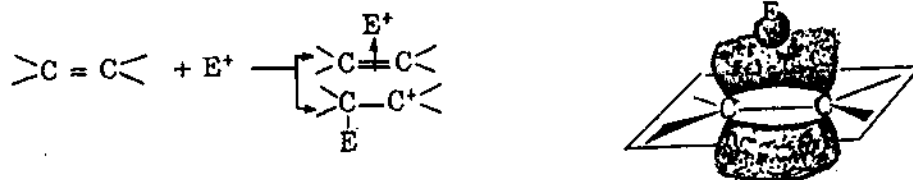
Các telome này cũng có phản ứng tách cho các sản phẩm khác nhau.

Phản ứng có sự cạnh tranh theo nhiều hướng phụ thuộc vào điều kiện phản ứng khác nhau.

Cơ chế A_E vào anken cũng như trường hợp chung của cộng A_E ở trên, đều là bậc hai có thể đi qua cacboction tự do hay ion cầu và có tính lập thể cộng *syn* hay *anti*.

10.2.2. Phức π và σ

Sự kết hợp E^+ vào nối đôi anken có thể xảy ra tạo thành cacboction hay phức π chuyển tới cacboction:



Hình 10.1. Sự hình thành phức π

Phức π tạo thành từ olefin với tính chất của chất cho với orbital s hay p của axit là chất nhận, nên có thể coi như là phức cho - nhận hay phức chuyển dịch điện tích. Sự hình thành phức π do có sự chuyển dịch điện tích nên có mômen lưỡng cực, electron π được dao động trong khoảng không gian lớn hơn nên hình thành *pic* hấp thụ mới ở sóng dài hơn trong UV, tuy yếu, năng lượng tạo phức chỉ vài kcal/mol. Khoảng cách giữa các nguyên tử lớn hơn liên

kết σ nhưng nhỏ hơn tổng bán kính van der Waals. Nếu axit còn có obitan d thì các obitan này có chất đẩy electron do có chuyển dịch điện tích nên có thể chuyển tiếp sang obitan π^* như phức của kim loại chuyển tiếp.

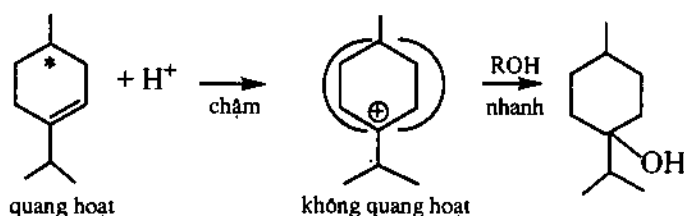
Khi tạo thành phức π , phân tử chất nhận trở thành phân cực hay có thể ion hoá do tính bazơ của olefin hay khả năng solvat hoá của môi trường làm thuận lợi cho sự ion hoá này.

Phức π tạo thành do sự xen phủ của obitan trống tự do AO- p của E^+ với obitan π liên kết của olefin, còn cacbocation tạo thành do sự giải phóng obitan AO- p liên kết của cacbon khi E^+ đã liên kết với cacbon kia (xen phủ của obitan LUAO của E^+ với HOMO của cacbon).

Liên kết cho nhận trong phức π là liên kết cộng hoá trị bình thường không có sự phân chia điện tích, tương tự như liên kết C-N trong $N^+(CH_3)_3$. Điện tích trong phức π phân bố giữa E^+ và hai cacbon của olefin, trong đó E và một cacbon dương hơn, còn trong cacbocation có một cacbon dương hơn các nguyên tử khác. Do đó, đưa nhóm thế $+I$ làm ổn định cacbocation.

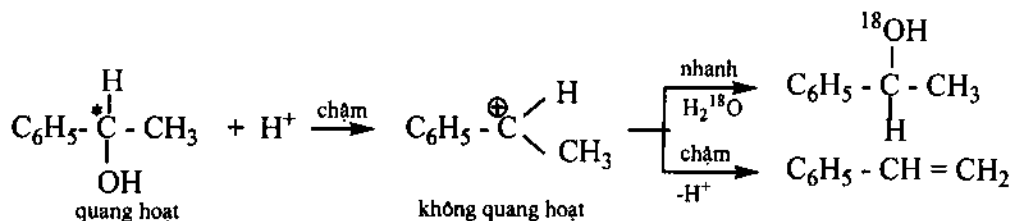
Cacbocation tạo thành như là sản phẩm trung gian cho phản ứng, có khả năng tác dụng với anion của nucleophin hay với phân tử nucleophin khác, chẳng hạn, dung môi, tác dụng với olefin cho phản ứng trùng hợp, có thể tách proton để tạo thành olefin và có thể chuyển vị thành cation bền hơn.

Quá trình hình thành cacbocation trung gian đã được xác nhận bằng hiệu ứng đồng vị, bằng tính quang hoạt của sản phẩm. Chẳng hạn, phản ứng sau:



Chất ban đầu hoạt động quang học, sau khi kết hợp proton tạo cation không quang hoạt vì ion có cấu trúc đối xứng, sản phẩm thu được là sản phẩm racemic hoá.

Cũng như dùng phản ứng từ chất đầu hoạt động quang học chuyển thành cacbocation đối xứng không quang hoạt, tuy trung tâm bất đối không mất đi, tốc độ tạo cacbocation tương ứng với sự thay đổi tính quang hoạt:



Giai đoạn cộng hợp nucleophin là giai đoạn nhanh, song có tính chọn lọc của cacbocation với nucleophin.

Khi tạo thành phức π , năng lượng E_π bằng năng lượng cộng hoá trị của olefin với E^+ , còn năng lượng tạo thành cacbocation bằng:

$$E_{C-E} + E_{C-C} - E_{C=C}$$

với E_{C-E} là năng lượng tạo thành liên kết C-E, E_{C-C} : năng lượng tạo thành liên kết C-C, còn $E_{C=C}$: năng lượng liên kết ban đầu.

Sự khác nhau về năng lượng giữa phức π và cacbocation là:

$$E_{C-E} - E_\pi - E_{C-C} - E_{C=C}$$

Liên kết C-E và liên kết π trong phức đều là liên kết giữa E và C, song liên kết C-E bền hơn liên kết π , do đó, sự thay đổi liên kết C-E làm thuận lợi cho sự tạo thành cacbocation hơn. Thực tế, liên kết C-Cl bền hơn liên kết C-Br, nên khi kết hợp với anken, clo phản ứng đi qua cacbocation nhiều hơn, còn brom đi qua phức π nhiều hơn.

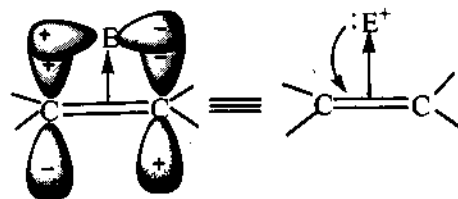
Phản ứng này dễ phân biệt khi xét về hoá học lập thể.

Khi chuyển từ cacbocation sang phức π đòi hỏi phải chuyển một phần electron δq nào đó từ E tới cacbon, tăng tính âm điện của E làm khó khăn cho sự chuyển này nên tăng tính âm điện của E làm dễ dàng cho sự tạo thành cacbocation:

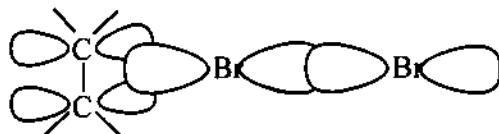


Sự thay đổi năng lượng này bằng $(\alpha_C - \alpha_E)\delta q$ với α_C , α_E là tích phân Coulomb của C và E. Do sự chuyển electron này, đồng thời với sự tăng độ bền của C-E, clo thường cộng qua dạng cacbocation hơn là brom.

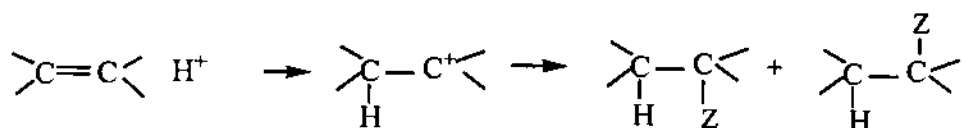
Khi tác nhân E có cặp electron không liên kết làm dễ dàng cho sự hình thành phức π vì có sự tham gia của cặp electron này với liên kết π , thường gọi là sự phối trí ngược:



Đối với những tác nhân là phân tử, chẳng hạn như brom, sự tạo thành phức π do cặp electron d của tác nhân với orbital của anken. Thường các phức này có tính đối xứng hơn:

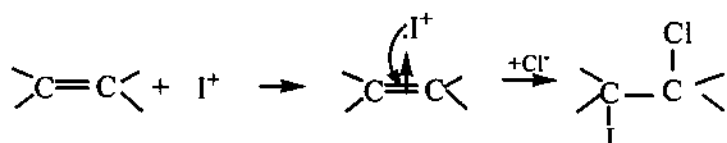


Như vậy, phản ứng cộng A_E vào anken có thể xảy ra theo cơ chế qua phức π hay cacbocation, còn gọi là phức σ , phụ thuộc vào bản chất của tác nhân. Khi cộng hợp với proton, phản ứng luôn theo cơ chế cacbocation:



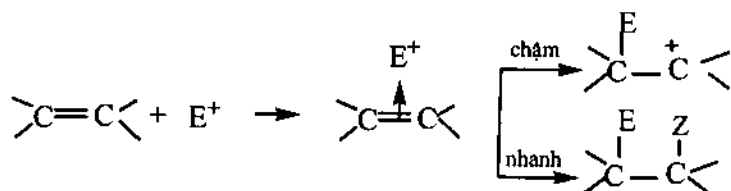
vì H^+ không có orbital p , độ âm điện của C và H rất gần nhau và liên kết C-H rất bền.

Khi cộng hợp với I^+ (của ICl) phản ứng xảy ra qua phức π :



Vì độ bền của liên kết C-I thấp, độ âm điện của I không cao và I^+ có cặp electron n có khả năng phối trí ngược làm thuận lợi cho phức π .

Cũng có tài liệu cho rằng, sự kết hợp của E vào anken trước hết xảy ra sự tạo thành phức π , sau đó, hoặc phức π kết hợp với tác nhân Nu với tốc độ nhanh hoặc chậm hay chuyển thuận nghịch thành cacbocation. Tác nhân E tất nhiên kết hợp vào cacbon có mật độ electron lớn nhất:



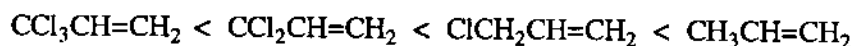
Từ phức π sự phân tích thành cacbocation đi qua trạng thái chuyển xác định tốc độ có dạng:



Cơ chế của phản ứng trên cũng phụ thuộc vào cấu trúc chất ban đầu, dung môi và xúc tác. Chẳng hạn, tốc độ brom hoá tương đối của 1-penten trong $CFCl_2-CFCl_2$ là 1 thì trong metanol là 10^6 , trong nước là 10^{11} .

10.2.3. Hoạt tính

Cũng tương tự như phản ứng thế electrophin vào nhân thơm, phản ứng cộng electrophin tăng khi tăng hoạt tính ở liên kết đôi, nghĩa là tăng mật độ electron ở nối đôi, do đó, các nhóm thế hút electron làm giảm tốc độ phản ứng, các nhóm thế cho electron làm tăng tốc độ phản ứng, chẳng hạn, phản ứng A_E tăng theo dãy sau:



Các phản ứng thế electrophin càng giảm khi càng tăng số nhóm thế hút electron, chẳng hạn như $CF_2=CF_2$ không thể cộng electrophin mà chuyển sang cộng nucleophin.

Bảng 10.1. Hoạt tính tương đối của anken với brom trong axit axetic ở 24°C

Olefin	Tốc độ tương đối
$C_6H_5-CH=CH_2$	rất nhanh
$C_6H_5-CH=CH-C_6H_5$	18
$CH_2=CHCH_2Cl$	1,6
$CH_2=CHCH_2Br$	1,0
$C_6H_5-CH=CHBr$	0,11
$CH_2=CHBr$	0,0011

Bảng 10.2. Hoạt tính tương đối của anken với brom trong metanol

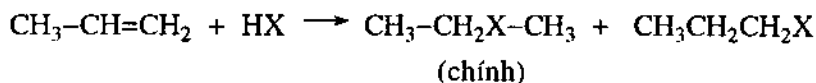
Olefin	Tốc độ tương đối
$CH_2=CH_2$	$3,0 \cdot 10^1$
$CH_3CH_2CH=CH_2$	$2,9 \cdot 10^3$
<i>cis</i> - $CH_3-CH=CH-CH_3$	$1,3 \cdot 10^5$
$(CH_3)_2C=C(CH_3)_2$	$2,8 \cdot 10^7$

Nói chung, các nhóm ankyl làm tăng tốc độ của phản ứng cộng electrophin và có sự khác nhau phụ thuộc vào chất trung gian hình thành là ion cầu hay ion mạch hở.

Chẳng hạn, khi brom hoá hay một số tác nhân electrophin khác có giai đoạn đầu là giai đoạn quyết định tốc độ thì tốc độ tăng tương quan với thế ion hoá của anken và khi đó yếu tố lập thể không quan trọng. Khi oxy thủy ngân hoá hay hydrobo hoá các anken, giai đoạn sau quyết định tốc độ và hiệu ứng lập thể ở đây rất quan trọng.

10.2.4. Hướng cộng – Quy tắc Markovnikov - Zaitsev - Wagner

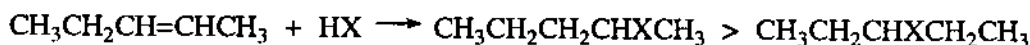
Khi tiến hành phản ứng như halogen hoá, thường gọi là tác nhân đối xứng, vào một anken đối xứng không cần xét đến hướng tấn công ở giai đoạn quyết định tốc độ của phản ứng vì đều hình thành một sản phẩm, song đối với những tác nhân như HX, gọi là tác nhân bất đối xứng vào anken cũng bất đối xứng thì cần phải xét đến hướng tấn công ở giai đoạn quyết định tốc độ của phản ứng do hình thành hai sản phẩm khác nhau:



Phản ứng xảy ra ưu tiên theo quy tắc gọi là quy tắc Markovnikov: Khi cộng một tác nhân bất đối xứng vào một olefin bất đối xứng, hydro hay phần điện tích dương của tác nhân cộng hợp vào cacbon chứa nối đôi có nhiều hydro hơn (hay vào cacbon ít ankyl hoá nhất), phần anion kết hợp vào cacbon kia.

Quy tắc này hình thành đã hơn 100 năm và chỉ áp dụng khi cacbon nối đôi có số hydro khác nhau.

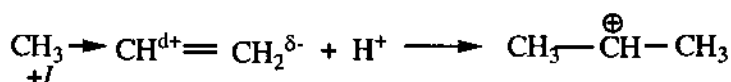
Khi nghiên cứu những anken có số hydro như nhau, như loại metylankyletylen:



Zaitsev - Wagner đề ra quy tắc: Hydro (phần điện tích dương) kết hợp vào cacbon nối đôi dính với nhóm ankyl lớn hơn, phần anion kết hợp vào cacbon dính với nhóm metyl.

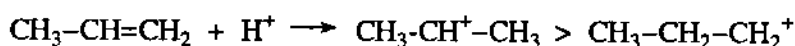
Thực tế, hàm lượng của hai phần này chỉ chênh lệch nhau khoảng 5 ÷ 10%.

Có thể dùng hiệu ứng electron để giải thích hai quy tắc trên:



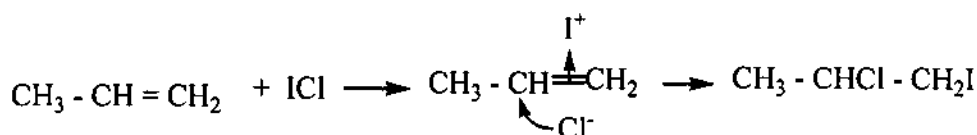
do đó, quy tắc Markovnikov có thể giải thích bằng hiệu ứng electron nên có thể phát biểu như sau: Hydro (phần điện tích dương) cộng hợp vào cacbon nối đôi có mật độ electron lớn nhất. Hiệu ứng electron không giải thích được quy tắc Zaitsev-Wagner.

Phản ứng cộng được quyết định bằng sự hình thành cacbocation và trạng thái chuyển gần về phía cacbocation nên phản ứng phải ưu tiên tạo thành cation bền, do đó có thể phát biểu tổng quát hướng cộng vào nối đôi như sau: Phản ứng cộng electrophin xảy ra theo hướng tạo thành cacbocation bền hơn. Quy tắc này có tính tổng quát hơn và giải thích được cả quy tắc Zaitsev - Wagner:



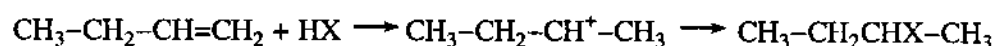
nghĩa là cation bền hơn cho phản ứng nhanh hơn do có năng lượng hoạt hoá thấp hơn. Nếu năng lượng các cacbocation khác nhau càng lớn thì tỷ lệ sản phẩm khác nhau về hướng càng lớn, nếu ít khác nhau thì tỷ lệ ít khác nhau.

Nếu trường hợp phản ứng tạo phức π , sự tấn công của nucleophin luôn hướng vào cacbon ankyl hoá nhiều hơn, chẳng hạn phản ứng:

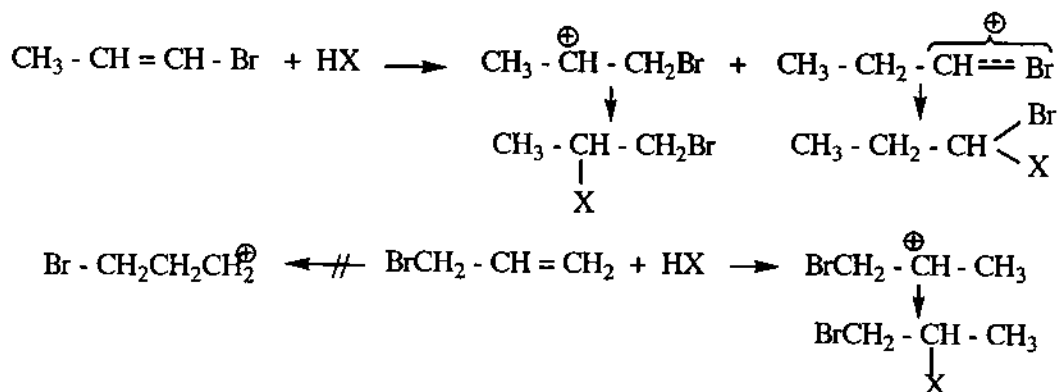


Tính bền của cacbocation phụ thuộc vào nhóm thế.

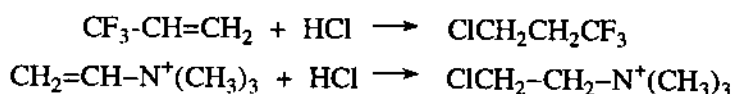
Nếu nhóm thế có hiệu ứng +I và +C, làm tăng mật độ electron của liên kết đôi, làm tăng khả năng cộng của anken đồng thời tuân theo quy tắc Markovnikov:



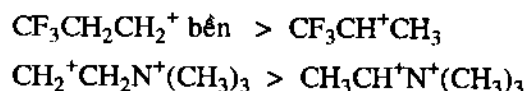
Còn trong hợp chất sau, sản phẩm cũng phụ thuộc vào hiệu ứng +C:



Nếu nhóm thế ở nối đôi có hiệu ứng hút electron như CN, COOH, CF₃ làm chậm phản ứng và hướng phản ứng cộng trái quy tắc Markovnikov:



Phản ứng xảy ra theo hướng tạo cacbocation bền vì:



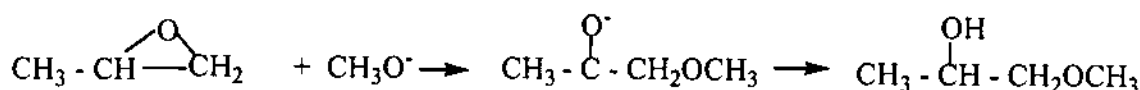
song chú ý rằng trái quy tắc Markovnikov nhưng phù hợp với quy tắc tạo thành cacbocation bền tổng quát ở trên.

Bảng 10.3. Hàm lượng % sản phẩm theo quy tắc Markovnikov

Anken	H – Halogen	Cl–OH	Br–OH	Br–Cl
CH ₃ –CH=CH ₂	100	91	79	54
HOCH ₂ –CH=CH ₂	100	73	66	36
ClCH ₂ –CH=CH ₂	100	30	27	23
BrCH ₂ –CH=CH ₂	100	32	20	22
CH ₃ –CH=CHBr	67			
CH ₃ –CH=CHCl	90			

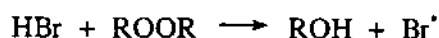
Trong khuôn khổ của quan niệm về cacbocation bền, có thể thấy những trường hợp cộng bất thường.

Trong phản ứng cộng vào hợp chất vòng dị tố như etylen oxit, phản ứng cộng trái quy tắc Markovnikov:



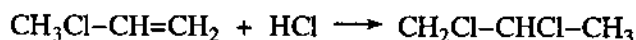
phản ứng chủ yếu phụ thuộc vào hiệu ứng không gian nên có tính bất thường.

Cũng như trường hợp cộng HBr vào anken có peroxit, phản ứng cho sản phẩm trái Markovnikov nhưng không phải là cơ chế ion mà là cơ chế gốc:



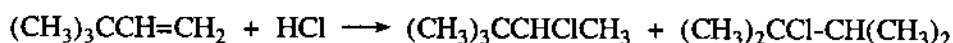
Quá trình ở đây là tao thành gốc bền.

Phản ứng của 3-clo- và 3-brom-1-propen:

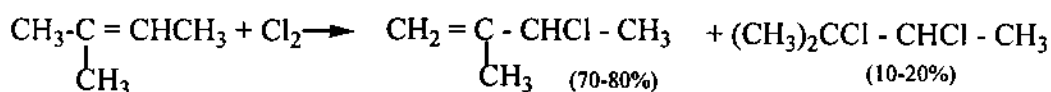


Phản ứng trên tuy có hiệu ứng $-I$ của CH_2Cl nhưng chưa đủ mạnh để ảnh hưởng tới cacbocation mà còn hiệu ứng siêu liên hợp của liên kết $\text{C}-\text{H}$ với cacbocation, ngay 3,3-điclo-1-propen cũng còn ưu tiên hơn theo Markovnikov, chỉ có 3,3,3-triclo-1-propen là cho sản phẩm trái Markovnikov.

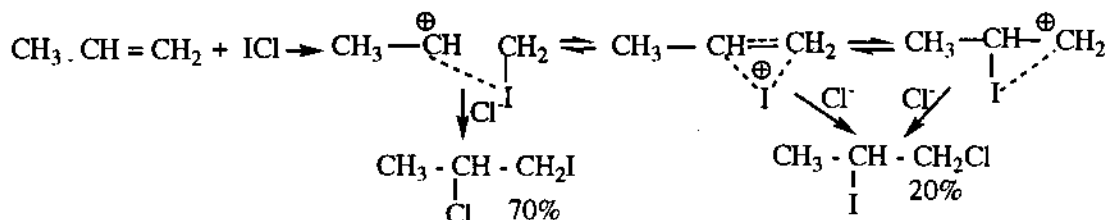
Cũng từ tính chất của cacbocation, phản ứng cũng cho sản phẩm chuyển vị:



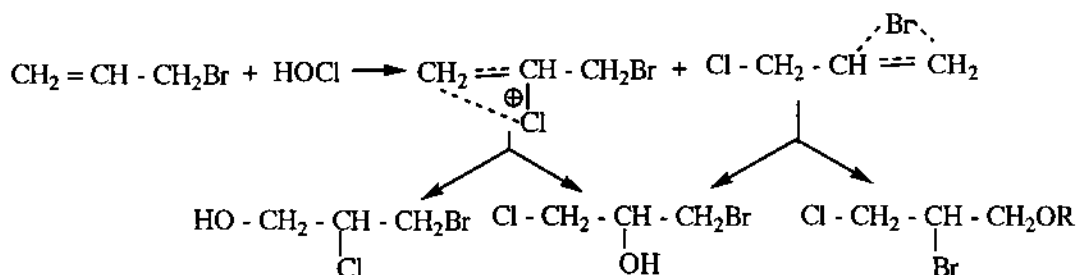
và có thể có sản phẩm của phản ứng tách của carbocation:



Ngoài ra sản phẩm còn phụ thuộc vào hiện tượng đồng phân hoá khi tạo những cacbocation trung gian khác nhau do hiệu ứng của nhóm bên cạnh (nhóm kề), chẳng hạn khi cộng ICl vào propen:



Cũng như phản ứng cộng HOCl vào bromua allyl:



- | | | | |
|----------------------------------|-----|-----|-----|
| • trong H ₂ O, 20°C = | 40% | 32% | 28% |
| • trong dioxan, 70°C = | 50% | 44% | 11% |

Hiệu ứng này tăng khi chuyển từ dẫn xuất clo tới iot.

Phản ứng cộng electrophin xảy ra với năng lượng hoạt hoá thấp do trạng thái chuyển năng lượng thấp theo tiên đề Hammond. Quy tắc Markovnikov cũng áp dụng cho hệ dien liên hợp, ankyn và hệ allen.

10.2.5. Hoá học lập thể

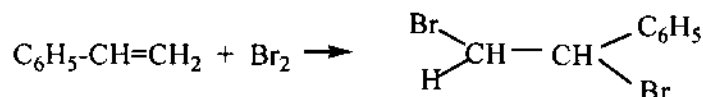
Phản ứng cộng electrophin xảy ra ra theo hai hướng lập thể: *anti* và *syn* đồng thời cũng phụ thuộc vào cấu trúc chất ban đầu cũng như trạng thái chuyển:

Bảng 10.4. Khả năng phản ứng của anken

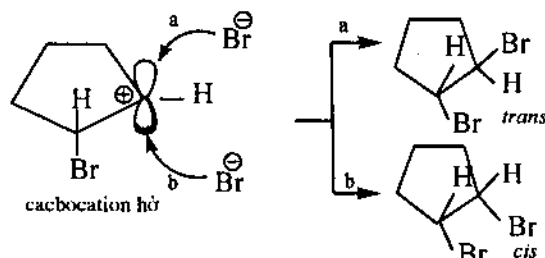
Anken	k_{tgg} - clo hoá	k_{tgd} - brom hoá
Etylen	-	0,01
1-Buten	100	100
<i>cis</i> -2-Buten	63	27
<i>trans</i> -2-Buten	20	17,5
1-Metylpropen	58	57
2-Metyl-2-buten	11000	13700
3,3-Dimetyl-1-buten	1,15	0,32
2,3-Dimetyl-2-buten	430000	150000

Phản ứng xảy ra qua phức σ và cacbocation khác nhau về mặt lập thể.

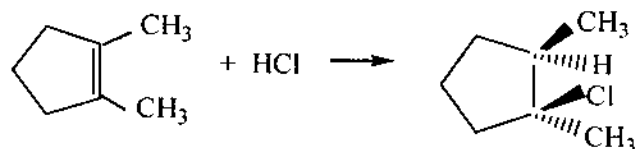
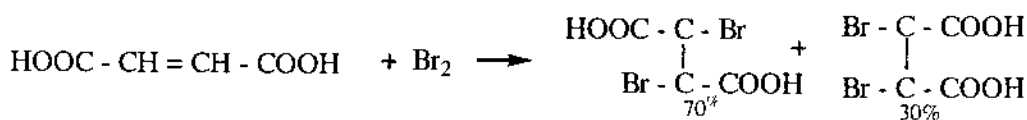
Nếu phản ứng xảy ra qua phức π thì phản ứng là đặc thù lập thể vì phức π mất khả năng quay xung quanh liên kết đôi. Chẳng hạn, khi brom hoá styren, phản ứng qua phức π chỉ cho sản phẩm cộng *trans*:



Nếu phản ứng xảy ra qua cacbocation vì cacbocation có khả năng quay xung quanh liên kết σ nên có thể cho sản phẩm *anti* và *syn*, nghĩa là không có đặc thù lập thể. Chẳng hạn từ cation dạng hở hay còn gọi là cổ điển với nucleophin cho cả sản phẩm *cis* và *trans*:

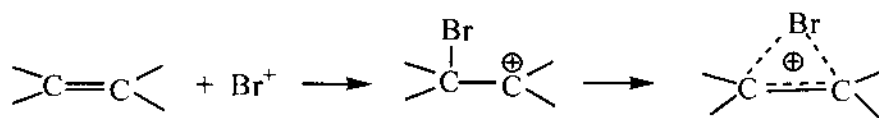


Song trong thực tế, đại đa số phản ứng cộng là có tính chọn lọc lập thể. Chẳng hạn phản ứng:

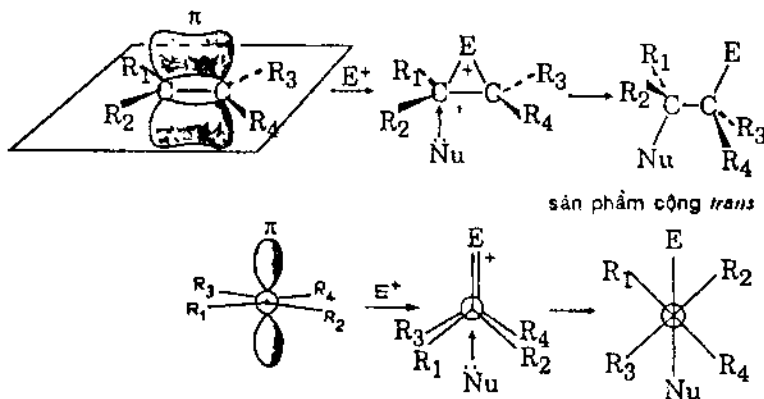


Các phản ứng trên là cộng *trans*, có tính chọn lọc lập thể và sản phẩm là không chế động học. Tính chọn lọc lập thể này không thể giải thích bằng sự tạo thành cacbocation phẳng.

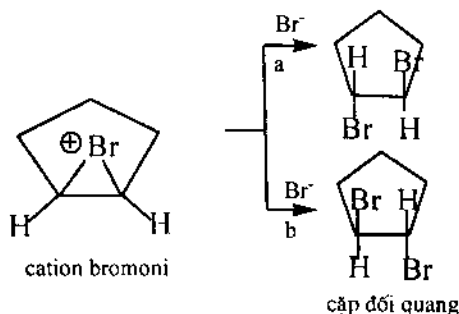
Để giải thích hiện tượng trên, Robertcon và Kimball đưa ra cấu trúc ion cầu, nghĩa là cacbocation tạo thành ở giai đoạn đầu có cấu trúc ion cầu giống như ion oxoni:



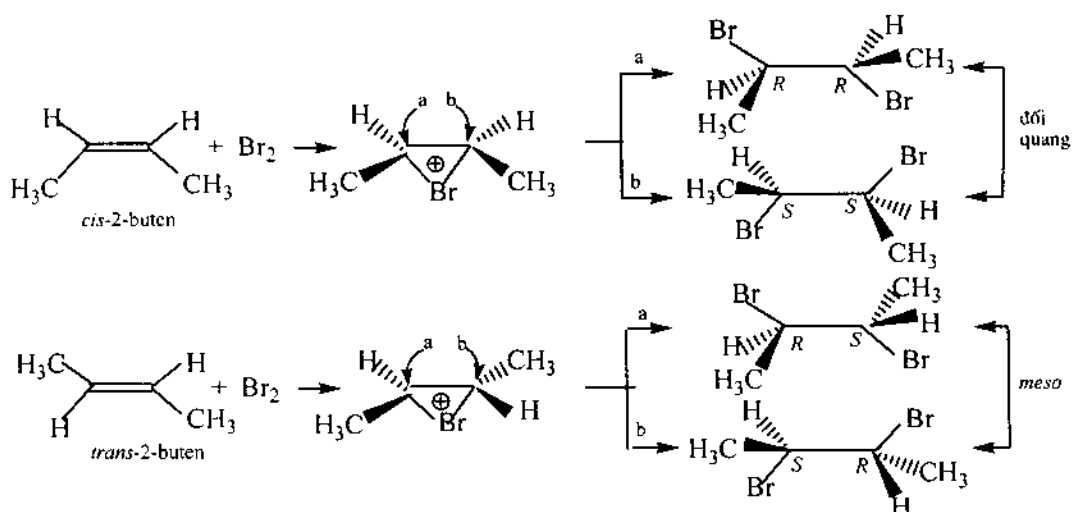
đối với brom gọi là cation bromoni, còn sự tấn công của nucleophin tiếp theo bắt buộc phải tấn công vào phía sau do hiệu ứng không gian của cầu nên phải là cộng *anti*:



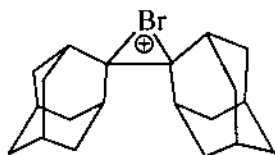
Kết quả phản ứng cho hỗn hợp của hai đối quang (*enantiome*):



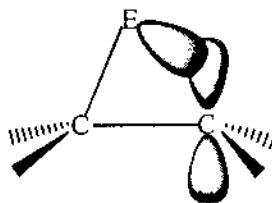
Phản ứng cộng *anti* thể hiện ở phản ứng brom hoá đồng phân *cis*- và *trans*-2-buten, sản phẩm phụ thuộc vào cấu hình chất ban đầu, *trans*-2-buten cho *meso*-2,3-dibrombutan, còn *cis*-2-buten cho sản phẩm raxemic hoá của cặp đối quang.



Cấu trúc cation cầu (cation halogenoni) này được xác định bằng NMR của ion bromoni, trong đó proton của nhóm metylen không tương đương nhau, cũng như bằng thực nghiệm của phản ứng adamantylidenadamantan với brom chỉ cho tạo phức ion cầu bromoni bền mà không thể thực hiện phản ứng nucleophin ở giai đoạn sau vì khó khăn không gian, phản ứng dừng lại ở giai đoạn đầu tạo thành cation bromoni:

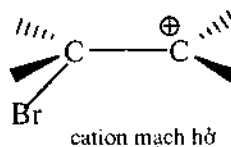
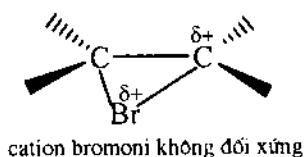
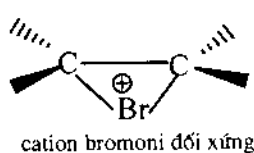


Cation oni tạo thành do tương tác của orbital trống của cacbocation với tác nhân electrophin có cặp electron n . Khả năng hình thành cation cầu phụ thuộc vào tương tác này, nghĩa là phụ thuộc vào tiểu phân electrophin cộng vào anken để hình thành cacbocation:

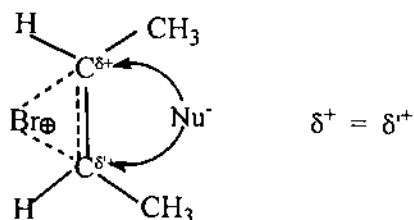


Cấu trúc của cation cầu có thể đối xứng hay không đối xứng phụ thuộc vào nhóm thế, do đó điện tích dương ở hai cacbon nối đôi khác nhau.

Điện tích dương tập trung ở cacbon có nhóm thế có khả năng giải tỏa điện tích dương hơn:

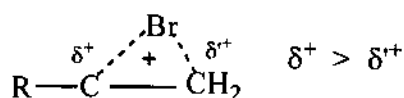


Nếu anken ban đầu đối xứng thì ion cầu cũng đối xứng, trong trường hợp này nucleophin tấn công vào hai cacbon đều như nhau và cho hai sản phẩm bằng nhau với xác suất 50% ở mỗi cacbon:



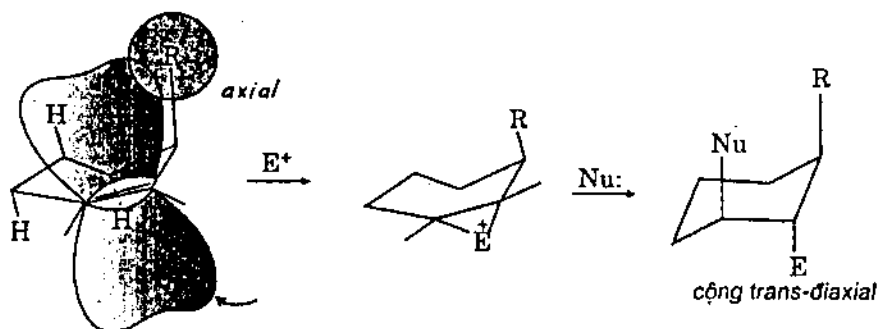
Phản ứng không có tính chọn lọc ở giai đoạn hai.

Nếu anken không đối xứng, nghĩa là anken có nhóm thế ở C_α và C_β gây ra sự giải tỏa điện tích dương khác nhau thì cation cầu có cấu trúc không đối xứng và điện tích dương tập trung ở cacbon có khả năng giải tỏa nhiều hơn và bậc liên kết ở hai cacbon khác nhau:



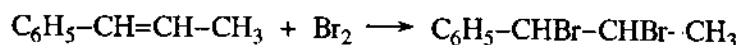
và ở ion cầu không đối xứng thì sự tấn công của nucleophin cũng là tấn công *trans*, vì nếu tấn công *cis* thì sản phẩm thu được ở cấu dạng che khuất.

Ngay khi tấn công vào liên kết đôi, cation E^+ cũng phải chọn vị trí tấn công ít khó khăn không gian hơn, cũng như nucleophin tấn công vào ion cầu cũng phải *anti* để ít khó khăn không gian. Có thể thấy rõ trên phản ứng cộng vào hợp chất vòng:



Nói chung, phản ứng cộng vào xyclohexen, phản ứng không chỉ cộng *anti* mà sản phẩm thu được có đặc thù lập thể *diaxial*.

Nếu các nhóm thế ở hai cacbon khác nhau nhiều về khả năng cho electron thì khả năng tạo ion cacbocation dạng hở sẽ thuận lợi hơn là ion cầu, do đó trong trường hợp này phản ứng không có chọn lọc lập thể. Chẳng hạn:



cis cho tỷ lệ *erythro* / *threo* = 17 / 83

trans cho tỷ lệ *threo* / *erythro* = 88 / 12.

Nếu từ $p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-CH=CH}_2$ cho hỗn hợp đồng phân bằng nhau vì nhóm CH_3O có +C mạnh hơn làm thuận lợi cho cation dạng hở.

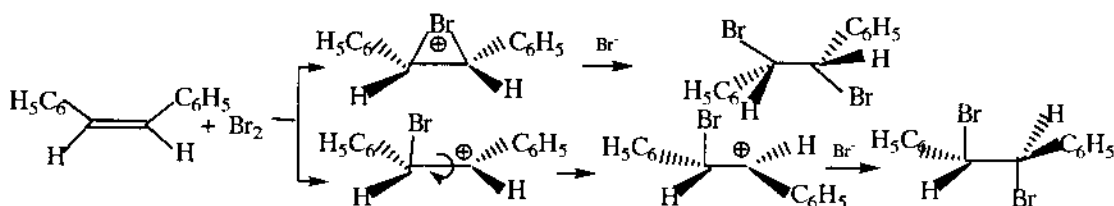
Như vậy, tính đối xứng của ion cầu phụ thuộc vào bản chất nhóm thế ở nối đôi. Phản ứng A_E xảy ra qua ion cổ điển hay ion cầu phụ thuộc vào cấu trúc của hydrocarbon và tính đối xứng của ion cầu phụ thuộc vào nhóm thế ở nối đôi. Liên kết $\text{C}\cdots\text{E}$ trong ion cầu tạo thành ở nguyên tử cacbon với nguyên tử đó nên phản ứng tuân theo quy tắc Markovnikov.

Bảng 10.5. Hoá học lập thể của phản ứng halogen hoá

	Anken	Dung môi	Tỷ lệ <i>anti</i> / <i>syn</i>
Brom hoá	<i>cis</i> -2-Buten	CH_3COOH	> 100 / 1
	<i>trans</i> -2-Buten	CH_3COOH	> 100 / 1
	Xyclohexen	CCl_4	rất lớn
	(<i>Z</i>)-1-Phenylpropen	CCl_4	83 / 17
	(<i>E</i>)-1-Phenylpropen	CCl_4	88 / 12
	<i>cis</i> -Stylben	CCl_4	> 107 / 1
Clo hoá	<i>cis</i> -2-Buten	không dung môi	> 100 / 1
		CH_3COOH	> 100 / 1
	<i>trans</i> - 2-Buten	không dung môi	> 100 / 1
		CH_3COOH	> 100 / 1
	Xyclohexen	không dung môi	> 100 / 1
	(<i>E</i>)-1-Phenylpropen	CCl_4	45 / 59
		CH_3COOH	41 / 59
	(<i>Z</i>)-1-Phenylpropen	CCl_4	32 / 68
		CH_3COOH	22 / 78
	<i>cis</i> -Stylben	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	92 / 8
	<i>trans</i> -Stylben	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	65 / 35

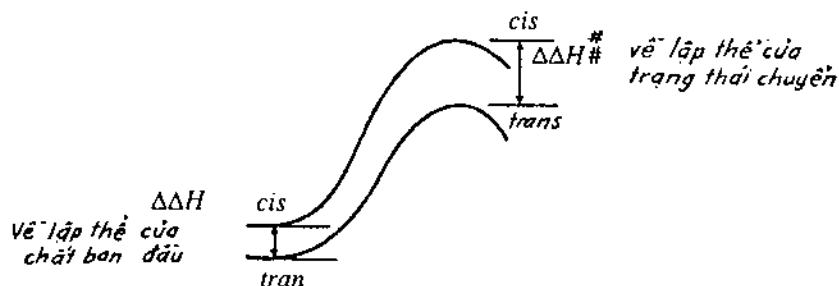
Cấu trúc ion cổ điển và ion cầu thay đổi phụ thuộc vào dung môi. Vì ion cổ điển có điện tích dương định chỗ hơn ion cầu, khi tăng tính phân cực của dung môi làm ổn định ion cổ điển hơn ion cầu và tính đối xứng của ion sẽ thay đổi dẫn tới làm mất tính đặc thù lập thể của phản ứng cộng.

Chẳng hạn, khi cộng brom vào *cis*-stylben trong dung môi kém phân cực tạo thành *D,L*-đibrom, phản ứng có tính đặc thù lập thể *trans* trong dung môi phân cực sẽ tạo thành *meso*-đibrom:



Chú ý rằng nếu trong trường hợp cacbocation dạng hở, đồng phân *cis* có lực đẩy của nhóm thế ở olefin ban đầu lớn hơn trong ion C^+ . Nhóm thế làm mất ổn định *cis*-olefin ban đầu lớn hơn ở ion, năng lượng *cis* cao hơn *trans*, do đó, *cis*-olefin phản ứng nhanh hơn *trans*.

Trong trường hợp ion cầu, sự khác nhau về năng lượng giữa trạng thái chuyển *cis-trans* lớn hơn là sự khác nhau về năng lượng giữa *cis-trans* olefin ban đầu, do đó trong trường hợp này, *trans* có năng lượng trạng thái chuyển nhỏ hơn do tương tác đẩy nhỏ hơn, nên *trans* phản ứng nhanh hơn *cis*:



Sự khác nhau này được xác định khi nghiên cứu sự khác nhau về entanpi tạo thành (ΔH^0) và entanpi hoạt hoá ($\Delta H^\#$) của các olefin lập thể, cho thấy, trong tất cả các trường hợp, entanpi của đồng phân *trans* nhỏ hơn chứng tỏ trạng thái chuyển là ion cầu.

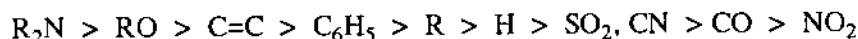
Chẳng hạn, những phản ứng sau có entanpi hoạt hoá của *trans* nhỏ hơn, chứng tỏ phản ứng tạo thành qua ion cầu:

	$\Delta\Delta H^0$ $\Delta H^0_{cis} - \Delta H^0_{trans}$	$\Delta\Delta H^\#$ $\Delta H^\#_{cis} - \Delta H^\#_{trans}$
$(CH_3)_2CHCH=CH(CH_3)_2$	8,2	4,0
$(CH_3)_3C-CH=CH-C_2H_5$	21,4	1,2
$(CH_3)_3C-CH=CH-C(CH_3)_3$	43,9	9,9
$C_6H_5-CH=CH-C(CH_3)_3$	32,6	12,3
$C_6H_5-CH=CH-C_6H_5$	43,0	1,2

Ở đây có mâu thuẫn là hai olefin sau xảy ra phản ứng không đặc thù lập thể, chứng tỏ tạo ion dạng hở do động học quá trình xác định bằng cấu trúc hoạt hoá, còn hoá học lập thể bằng cấu trúc hợp chất trung gian. Ion cầu có thể chuyển thành cation dạng hở sẽ mất tính chất đặc thù lập thể của quá trình.

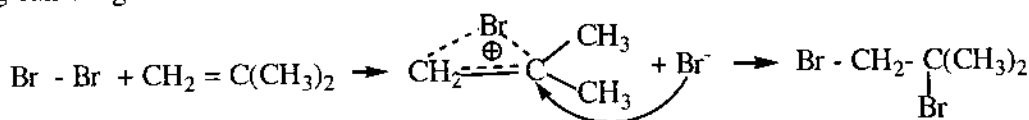
Phản ứng cộng *trans* chỉ có trong phản ứng qua trạng thái cầu oni khi phức π hình

thành chuyển hoá nhanh sang cation vòng oni không qua cation cổ điển tự do, hoặc khi tốc độ chuyển hoá của cation cổ điển sang cation vòng oni lớn hơn tốc độ quay của cation tự do quanh liên kết σ C-C. Phản ứng có tốc độ phụ thuộc vào nhóm thế cho electron làm tăng tốc độ, còn nhóm thế hút electron làm giảm tốc độ phản ứng. Chẳng hạn, tốc độ giảm theo thứ tự sau:

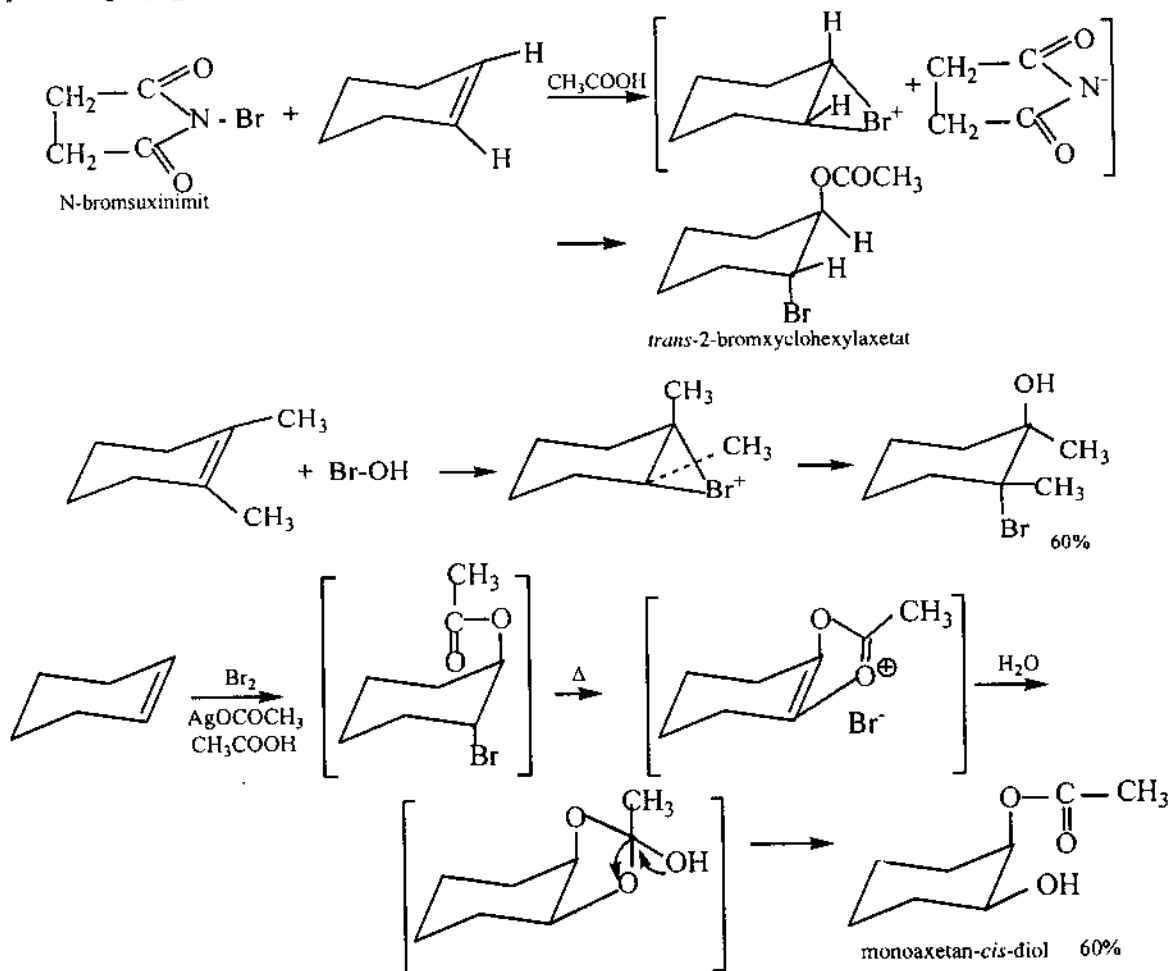


Giai đoạn thứ hai thực tế là phản ứng S_N2 vào vòng oni nên có sản phẩm thế *trans*.

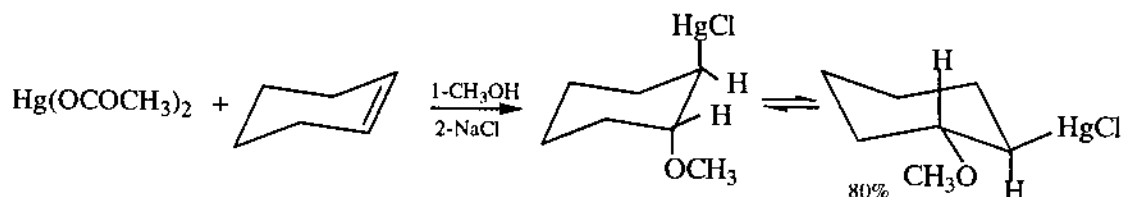
Các halogen, đặc biệt là brom và clo cho phản ứng cộng dễ dàng, còn iot không cộng vì I^- là nucleophin yếu và sản phẩm tạo thành diiot có khó khăn lập thể nên không thuận lợi trong cân bằng:



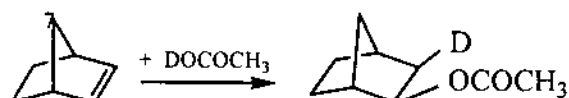
Phản ứng thường dùng để tổng hợp các hợp chất tạp chức có đặc thù lập thể, nhất là phản ứng cộng *anti* trong các hợp chất vòng cyclohexen đều cho sản phẩm cộng *diaxial*:



Phản ứng cộng xyclohexen với hợp chất cơ kim cũng cho hợp chất cộng *di axial*:

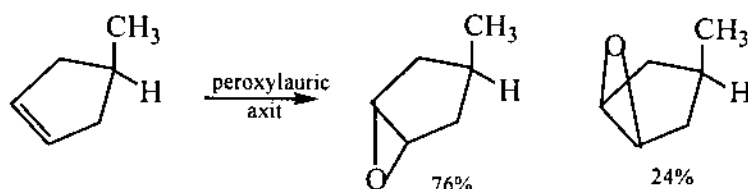


Đối với các hợp chất vòng, phản ứng cộng electrophin thường là cộng *anti*, electrophin tấn công từ phía ít khó khăn lập thể hơn, nhưng cộng vào norbornen và các vòng có sức căng lớn thường là cộng *syn* và như trong phản ứng cộng vào norbornen sau, electrophin luôn tấn công từ phía ít khó khăn không gian hơn nên từ phía *exo*:

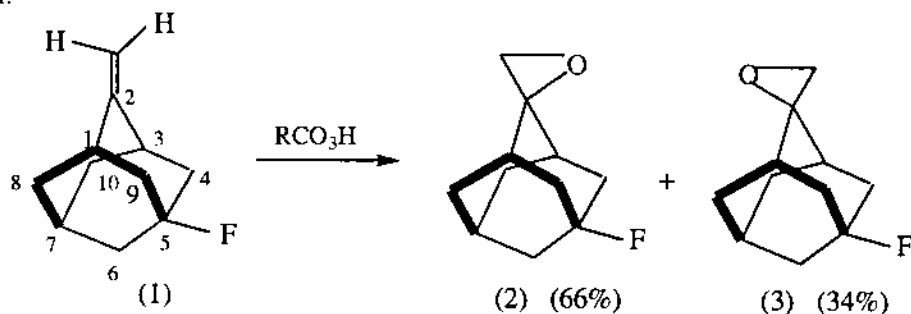


Khi phía *exo* bị án ngữ bởi các nhóm thế ở vị trí 7 thì tấn công ưu tiên về phía *endo* như trong 7,7-dimethylnorbornen thì tấn công *endo*.

Cũng như phản ứng epoxy hoá 4-methylcyclopenten cho 74% cộng từ phía ít khó khăn lập thể cộng 24% từ phía có khó khăn lập thể hơn:

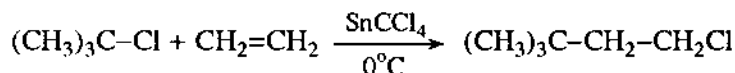
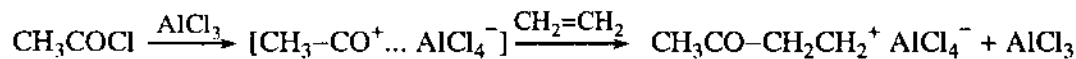


Hiệu ứng electron cũng một phần có vai trò định hướng cộng như khi epoxy hoá hay hydroxyl hoá dẫn xuất adamantan (1) có nhóm thế hút electron là F thu được 66% sản phẩm (2) do tấn công *syn* đối với F và 34% sản phẩm (3) do tấn công *anti* đối với F cho cả hai tấn công electrophin và nucleophin. Nếu khi có nhóm thế cho electron, sản phẩm thu được ngược lại:

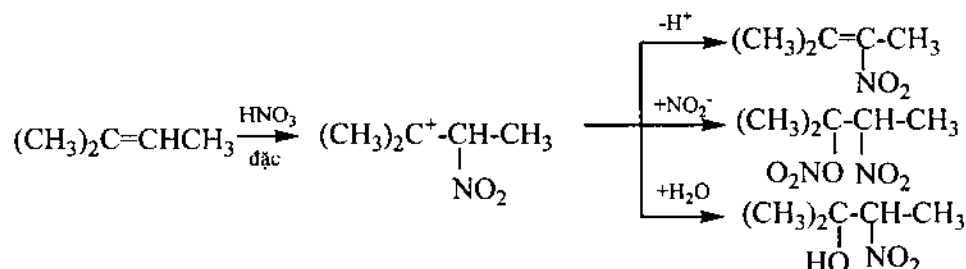


Sản phẩm (2) thu được gần gấp đôi sản phẩm (3). Do có F hút electron, liên kết C_1-C_8 và C_3-C_{10} giàu electron hơn liên kết C_3-C_4 và C_1-C_9 nên tác nhân tấn công về phía *syn* của F để có tương tác của obitan σ^* của liên kết mới hình thành với obitan C_1-C_8 và C_3-C_{10} giàu electron hơn.

Phản ứng ankyt hoá và axyl hoá khi có axit Lewis cũng cho sản phẩm cộng *anti*:



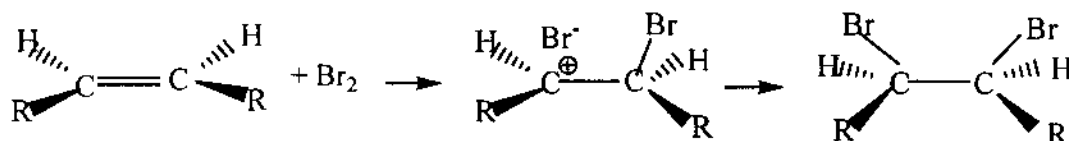
Cũng như phản ứng của anken với axit nitric cho hỗn hợp sản phẩm:



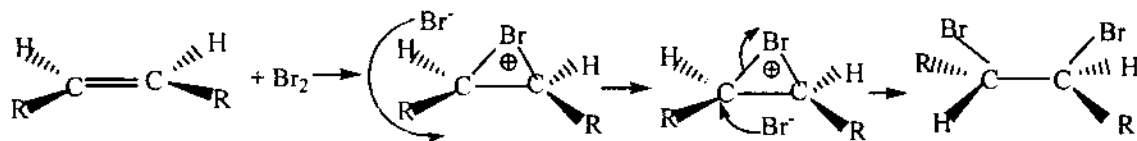
Ngoài những phản ứng cộng *anti* phổ biến trong các hợp chất anken, điển hình là phản ứng với halogen hay HX, cũng cần xét đến những khả năng xảy ra theo cơ chế cộng *syn* là chính.

Khi hình thành ion cổ điển hay ion cầu, các ion này có thể ở trạng thái tự do chỉ có những dung môi có khả năng phân ly lớn, còn trong những trường hợp ngược lại chỉ tạo cặp ion. Sự tăng tính bazơ của cặp ion ngược dấu làm dễ dàng cho khả năng đó. Nếu phản ứng của ion ngược dấu thực hiện ở giai đoạn cặp ion, hoá học lập thể sẽ thay đổi.

Nếu cặp ion có cấu trúc ion hở, sự cộng anion xảy ra cùng phía với electrophin, nghĩa là phản ứng cộng *cis*:



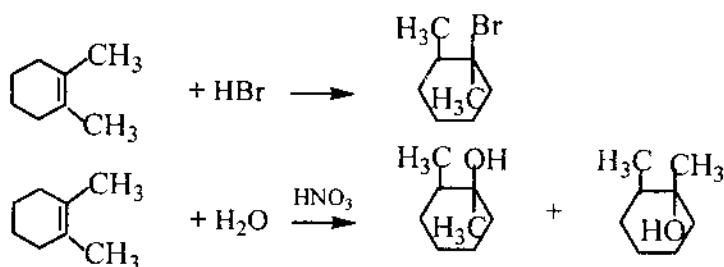
Nếu cặp ion là ion cầu thì bắt buộc anion phải tấn công đối diện với electrophin, nghĩa là cộng *anti* như trên:



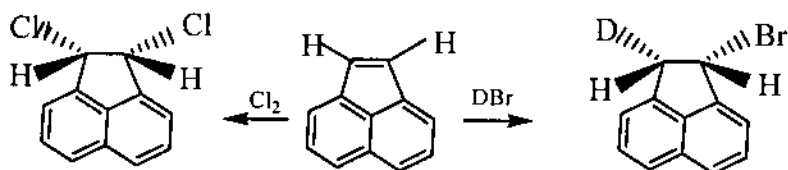
Như vậy, tăng khả năng tạo ion cầu, tăng khả năng cộng *anti*, cộng *syn* chỉ khi ion có cấu trúc ion cổ điển.

Khi so sánh phản ứng clo hoá và brom hoá, phản ứng clo hoá có xác suất qua cặp ion hơn vì có clo có hiệu ứng $-I$ nên mức độ tạo ion cầu giảm. Ion ngược dấu có tính bazơ càng lớn thì tăng khả năng tạo cặp ion.

Phản ứng của HX như 1,2-đimetylcyclohexen cho sản phẩm ưu tiên là *trans*, trong khi đó với nước cho hỗn hợp *anti* và *syn*:



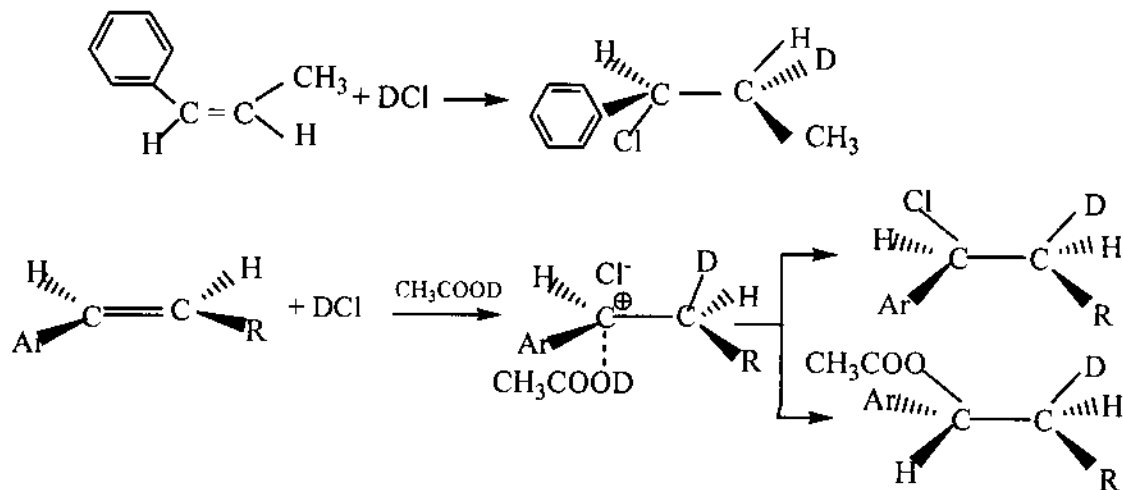
Phản ứng cộng *syn* thường ưu tiên khi trong chất ban đầu không có nhóm thế làm ổn định ion, tức tăng xác suất cặp ion, như những hợp chất sau có 80% *syn*:



Xác suất tạo thành ion và cặp ion phụ thuộc vào bản chất nhóm thế trong chất ban đầu, thường nhóm thế ảnh hưởng kém đến tính ổn định của cation, khó tạo ion tự do thì tăng cộng *syn*.

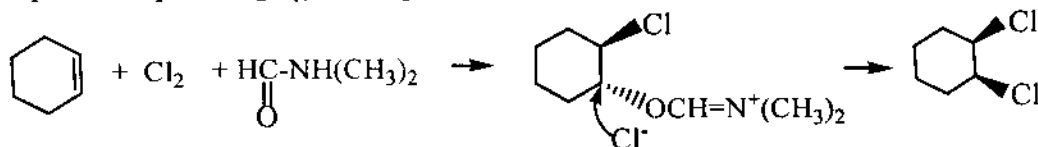
Trong phản ứng $X-C_6H_4-CH=CH-CH_3 + DCl (CH_3COOD)$:

- Nếu $X = OCH_3$, phản ứng không đặc thù lập thể, nghĩa là tạo ion tự do.
- Nếu $X = CH_3, H, Cl$, phản ứng xảy ra cộng *syn*:



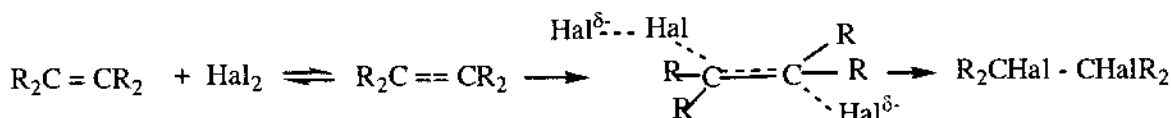
Phản ứng xảy ra qua phức π rồi chuyển vị thành cation và chịu sự solvat yếu của dung môi nên tạo được cặp ion ngược dấu chỉ cộng cùng phía với nhóm cộng hợp vào và phản ứng là cộng *syn*. Phản ứng vẫn là bậc hai và không thay đổi khi tăng nồng độ ion ngược dấu: $v = k[C=C][DCl]$.

Khả năng cộng *syn* cũng phụ thuộc vào dung môi, chẳng hạn khi halogen hoá trong dung môi bazơ, phản ứng tạo thành sản phẩm cộng trung gian solvat rồi tác dụng với nucleophin theo phản ứng S_N2 , chẳng hạn:



Trong cặp ion ít chịu ảnh hưởng vào nồng độ anion và động học là bậc hai.

Về phản ứng A_E3 , tác nhân tạo phức π với anken, phức này tương tác với phân tử tác nhân thứ hai. Chẳng hạn, phản ứng halogen hoá, khi nồng độ halogen được tăng lớn và khi độ bền của cation tạo thành hay cặp ion giảm, ngăn cản cơ chế lưỡng phân tử:



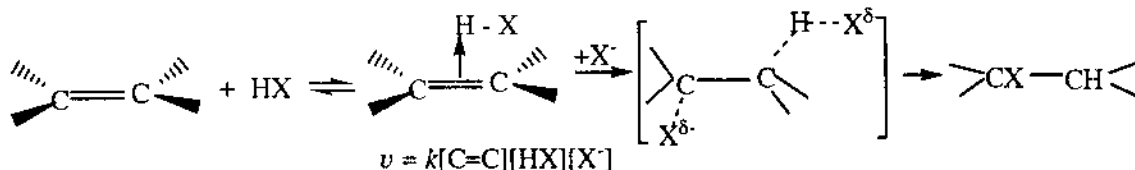
Cũng như khi sự tạo thành ion khó khăn, sự phân cắt liên kết $C=C$ để tạo thành liên kết C -halogen chỉ có thể xảy ra khi có tương tác đồng thời với nucleophin, như là cơ chế *push-pull*, với phân tử halogen hay ion halogen thứ hai. Tốc độ phản ứng là bậc ba:

$$v = k[C=C][Hal]^2 \text{ hay } v = k[C=C][Hal][Hal^-]$$

Như vậy, tốc độ phản ứng tăng khi tăng nồng độ ion Hal^- và phản ứng khó tạo ion khi chất ban đầu có nhóm thế hút electron, hay nói cách khác khi chất ban đầu có nhóm thế hút electron thì cơ chế bậc ba ưu thế hơn.

Chẳng hạn, những hợp chất $CHCl=CH-CH_2Cl$, $CH_2=CHCH_2N^+(CH_3)_3 ClO_4^-$ dễ xảy ra theo cơ chế bậc ba và phản ứng vẫn là cộng *anti*.

Cơ chế A_E3 cũng có vai trò quan trọng trong khi cộng halogenua hydro với chất ban đầu không có khả năng ổn định cặp ion đều có sự cạnh tranh của cơ chế bậc ba. Ở đây giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng là giai đoạn tấn công của anion vào phức π tạo thành:

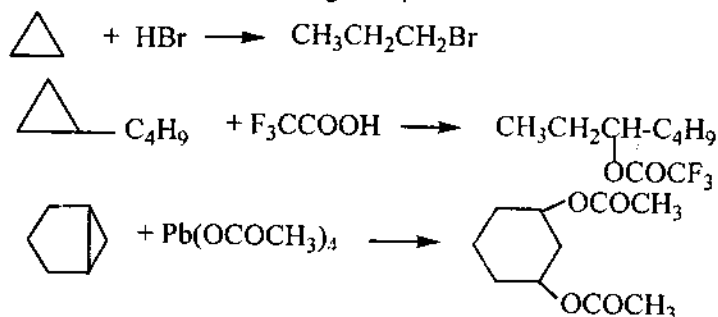


Trạng thái chuyển ở đây giống trạng thái chuyển $E2$, trong đó tách *anti* có năng lượng nhỏ hơn tách *syn*, nên ở đây cộng *anti* cũng ưu tiên hơn. Cơ chế cộng *syn* của halogenua hydro xảy ra với những hợp chất vòng không có sự quay xung quanh liên kết đơn, chẳng hạn với norbornen.

Tốc độ phản ứng bậc ba phụ thuộc nhiều vào trạng thái của halogenua trong dung dịch, chẳng hạn HBr trong axit axetic phân ly nhiều hơn thì tốc độ cộng lớn hơn và phản ứng dễ cho A_E3 hơn, còn HCl ở dạng cặp ion.

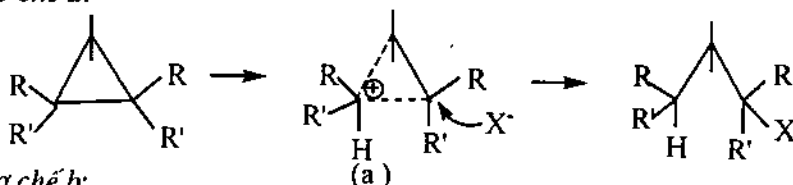
10.3. PHẢN ỨNG CỘNG A_E CỦA XYCLOPROPAN

Ở chương 2 đã biết, xyclopropan có bản chất của liên kết đôi nên tất nhiên xyclopropan cũng chịu phản ứng cộng A_E tương tự như nối đôi của anken. Phản ứng chịu sự tấn công của electrophin như của anken và có sự mở vòng ba cạnh:

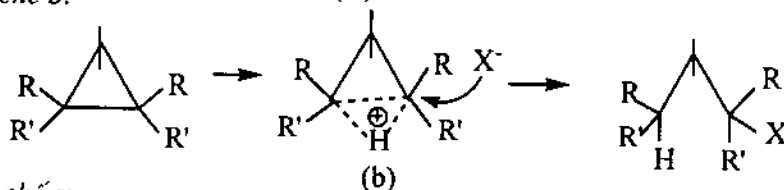


Cơ chế của phản ứng trên cũng là A_E bắt đầu bằng tấn công của electrophin, tương tự như các phản ứng electrophin khác. Thường có ba cơ chế sau, chẳng hạn với HX :

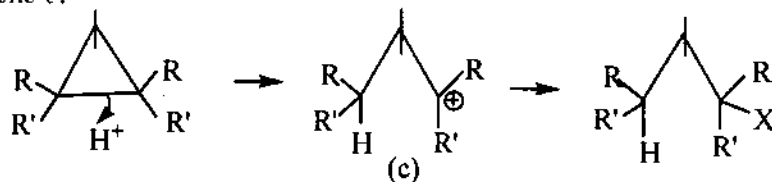
Cơ chế a:



Cơ chế b:



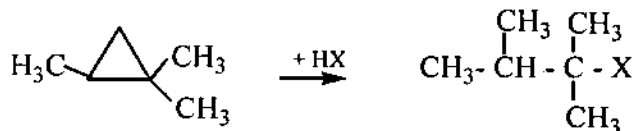
Cơ chế c:



Cơ chế a là quá trình proton hoá vào góc của xyclopropan đã thấy trong một số phản ứng như cation 2-norbornyl, 7-norbornenyl ở trên. Cơ chế b là sự proton hoá vào cạnh xyclopropan và cơ chế c như là loại phản ứng S_E2 một giai đoạn do H^+ tấn công tạo cation cổ điển để rồi phản ứng với nucleophin. Đáng tiếc là những chứng minh cho các cơ chế này để chọn lựa không nhiều, tuy nhiên mỗi cơ chế đều có liên quan tới tác nhân electrophin. Nhiều bằng chứng cho cơ chế b là cộng hợp tác nhân Br^+ và Cl^+ và cơ chế a với tác nhân D^+ và Hg^{2+} . Một số nghiên cứu cho thấy, tiểu phân trung gian (a) xyclopropan proton hoá góc bền hơn tiểu phân trung gian (b) xyclopropan proton hoá cạnh khoảng 1,4 kcal/mol (6 kJ/mol).

Đối với xyclopropan thế, phản ứng cũng tuân theo quy tắc Markovnikov (trừ vài ngoại lệ) và tính chọn lọc vị trí thấp.

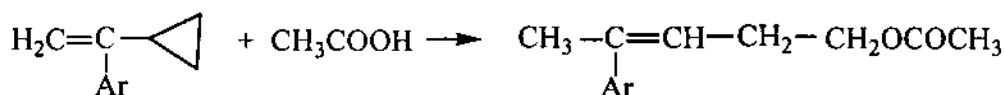
Chẳng hạn, phản ứng:



Trong phản ứng trên, electrophin H^+ cộng hợp vào cacbon có nhiều hydro hơn, còn nucleophin cộng hợp vào cacbon sẽ mang điện tích dương ổn định nhất (bậc ba hơn bậc hai) nên tuân theo quy tắc Markovnikov.

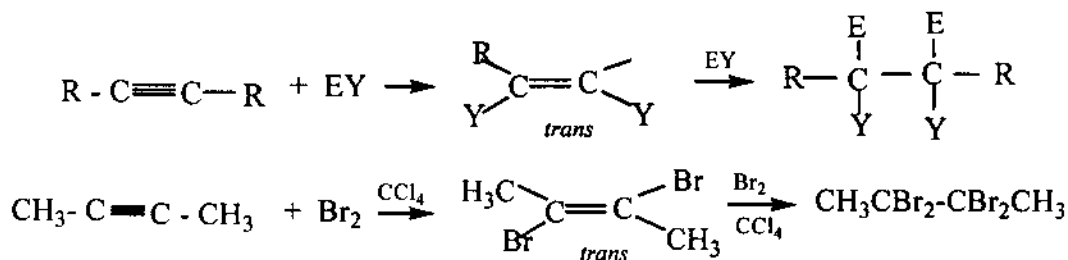
Hoá học lập thể của phản ứng được nghiên cứu ở hai vị trí: vị trí cacbon liên kết với electrophin và vị trí liên kết với nucleophin. Các kết quả nghiên cứu cho thấy sự tấn công này là hỗn tạp. Đã tìm thấy nhiều phản ứng có 100% bảo toàn cấu hình, 100% nghịch đảo cấu hình hay hỗn hợp bảo toàn và nghịch đảo. Thường nguyên tử cacbon liên kết với nucleophin là nghịch đảo cấu hình, tuy nhiên cũng có trường hợp bảo toàn cấu hình. Quá trình cũng có cạnh tranh của phản ứng tách, chuyển vị và racemic hoá, chứng tỏ khả năng tạo cacbon mang điện tích dương ở vị trí đó.

Trong trường hợp có vòng xyclopropan liên hợp với nối đôi, phản ứng cũng cộng mở vòng như là một hệ liên hợp, chẳng hạn:

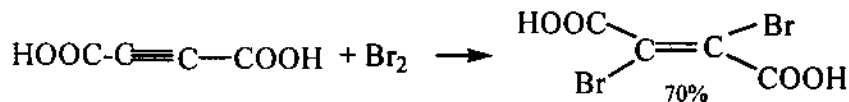


10.4. PHẢN ỨNG CỘNG CỦA ANKYN

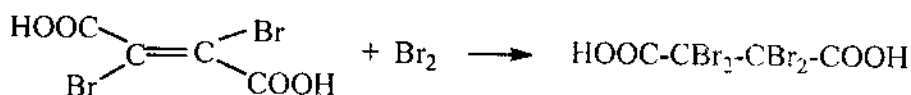
Phản ứng cộng A_E vào ankyn cũng xảy ra tương tự như ở anken theo sơ đồ chung là:



Phản ứng tạo thành chất trung gian là *trans*-anken. Phản ứng có thể dừng lại ở giai đoạn này nếu tiến hành phản ứng ở nhiệt độ thấp:



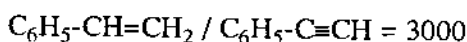
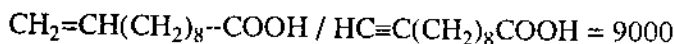
còn nói chung anken phản ứng nhanh hơn ankyn nên phản ứng tiếp theo cho sản phẩm cộng no:



Giai đoạn sau hoàn toàn giống anken.

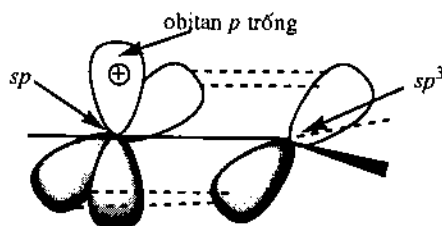
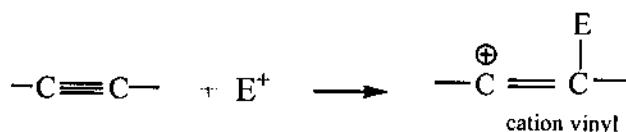
Phản ứng A_E vào ankyn xảy ra khó khăn hơn vào anken bởi vì electron π trong nối ba kém linh động hơn, liên kết chặt chẽ với hạt nhân cacbon hơn do C_{sp} có độ âm điện cao hơn C_{sp^2} ở anken, ankyn khó bị phân cực hoá hơn nên khó bị tấn công của tác nhân electrophin hơn anken, mặc dù tính không no của ankyn cao hơn anken.

Sự khác nhau về khả năng phản ứng có thể thấy trên phản ứng brom hoá các anken và ankyn sau:



Chúng tỏ phản ứng cộng vào anken nhanh hơn ankyn rất nhiều.

Phản ứng cộng electrophin vào ankyn cũng là phản ứng cộng *anti*, sự tấn công của electrophin là giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng, nghĩa là giai đoạn tạo thành cation vinyl:



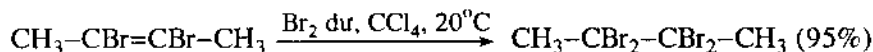
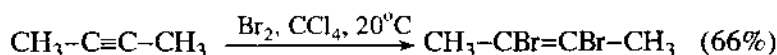
Cấu trúc obitan của cation vinyl

Phản ứng cộng A_E vào ankyn xảy ra với quá trình phát nhiệt hơn phản ứng A_E vào anken, song nói chung ankyn phản ứng kém hơn anken với tác nhân electrophin. Nguyên nhân là sự hình thành cation vinyl đòi hỏi năng lượng hoạt hoá cao hơn.

Cation vinyl có obitan p nằm thẳng góc với hệ π nên không có tương tác gì. Obitan p thuộc về C_{sp} nhiều hơn là C_{sp^2} mà C_{sp} có độ âm điện cao lại chứa điện tích dương nên không bền.

Nội năng của cation vinyl cao hơn cation ankyl nên quá trình hình thành xảy ra chậm hơn và đòi hỏi năng lượng hoạt hoá cao hơn. Song cũng có quan niệm cho rằng, sở dĩ phản ứng cộng vào ankyn chậm hơn do không có khả năng tạo được ion cầu onic có năng lượng thấp hơn cation cổ điển như trong anken.

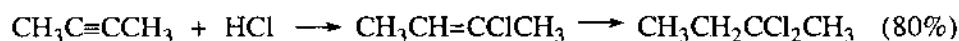
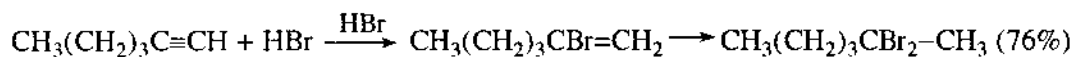
Các halogen cộng với ankyn, như Cl_2 , Br_2 , theo cơ chế cộng *anti* tuân theo quy tắc Markovnikov qua hai giai đoạn:



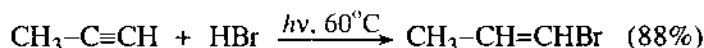
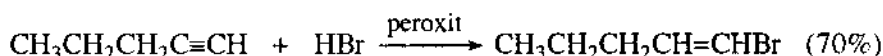
Khi cộng với HCl và HBr , ankyn phản ứng tương tự anken, tuân theo quy tắc Markovnikov và cũng cộng *trans*:



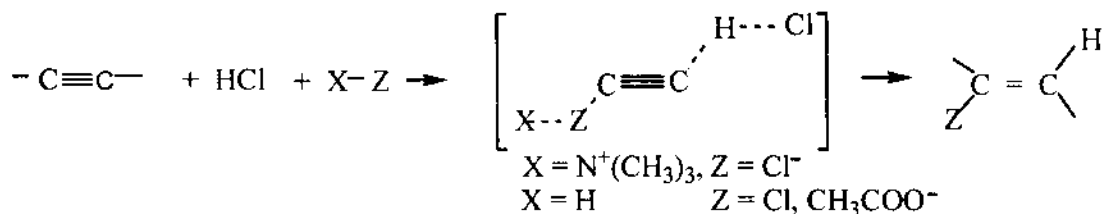
Sản phẩm cộng cuối cùng là các *gem*-dihalogen:



Cũng như anken, khi cộng HBr có peroxit thì phản ứng tuân theo quy tắc trái Markovnikov (theo cơ chế gốc):

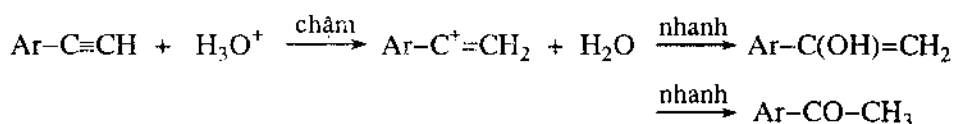


Thường vì tính bazơ nổi ba nhỏ hơn, khả năng phản ứng kém hơn nên phản ứng của H với ankyn thường cần có tác dụng thêm của nucleophin tạo nên bản chất đồng bộ cho sản phẩm *trans*:



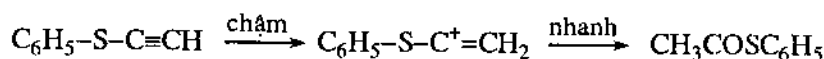
Nếu tính bazơ của X-Z hay Z^- yếu thì phản ứng cộng kém tính chọn lọc hơn, chẳng hạn, dùng CF_3COOH có tính nucleophin rất yếu thì phản ứng có đặc thù lập thể. Khi tác dụng HBr với $\text{CH}_3\text{OOC}\equiv\text{CCOOCH}_3$ có phương trình động học $v = k[\text{C}\equiv\text{C}][\text{HBr}]^2$

Phản ứng cộng phổ biến hơn là phản ứng hydrat hoá ankyn khi có axit sunfuric hay muối bạc, đồng và thủy ngân. Phản ứng này cũng tuân theo quy tắc Markovnikov và giai đoạn chuyển proton là giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng:



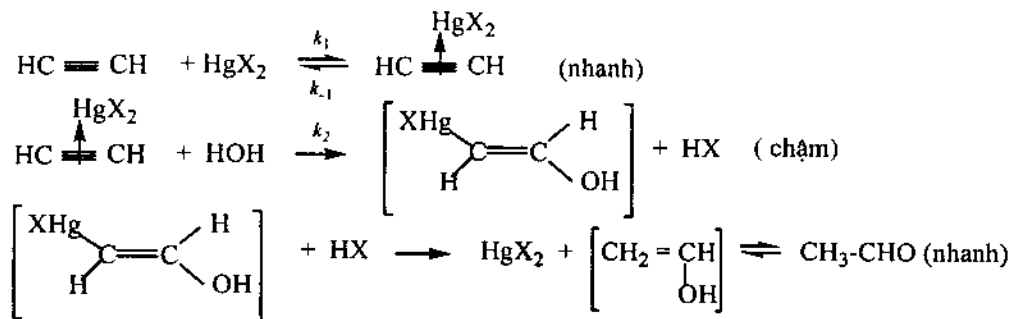
Cơ chế ion này có hằng số $\rho = -4.8$ và có hiệu ứng đồng vị $k_{\text{HO}} / k_{\text{DO}} = 2 + 4$. Khi

ngiên cứu động học của phản ứng của ete axetylen hay thioete trong dung dịch nước khi có axit sunfuric cho thấy:



với $v = k[\text{C}\equiv\text{C}][\text{H}_3\text{O}^+] + K'[\text{C}\equiv\text{C}][\text{H}^+, \text{C}\equiv\text{C}]$ và $k_H / k_D = 2,16$ chứng tỏ giai đoạn cộng proton là giai đoạn chậm sau đó tấn công nucleophin nhanh vào cacbocation.

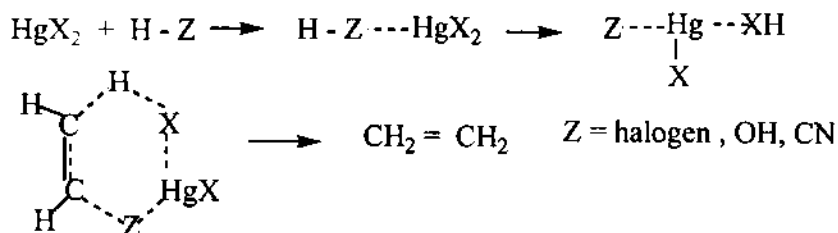
Phản ứng hydrat hoá axetylen khi có muối Ag, Cu hay Hg xúc tác, axetylen hay ankyn tác dụng với HgX_2 tạo phức π ở dạng cân bằng chuyển thành sản phẩm cộng với HOH cho anken rồi chuyển vị:



Phương trình tốc độ ở nhiệt độ 40°C là $v = K_{cb}k_2[\text{C}_2\text{H}_2]$, còn ở $90 + 100^\circ\text{C}$ thì $v = k_1[\text{C}_2\text{H}_2]$, tức là ở nhiệt độ này k_2 trở thành giai đoạn nhanh. Hiệu ứng đồng vị $k_{\text{HOH}} / k_{\text{DO}} = 7,6$.

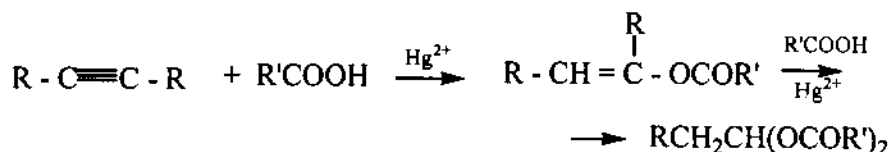
Giai đoạn chuyển vị có thể thực hiện trước khi loại HgX hay sau khi loại HgX . Trong tất cả các trường hợp, phản ứng tăng khi giảm thế ion hoá của kim loại, chứng tỏ có sự tạo thành phức π .

Cũng có quan niệm rằng, phản ứng xảy ra qua trạng thái chuyển vòng:



Một số phản ứng cộng electrophin khác vào ankyn cũng tương tự như trên nhưng có tính chất khác, do khi tạo thành anken không có nhóm có khả năng chuyển vị như khi hydrat hoá trên.

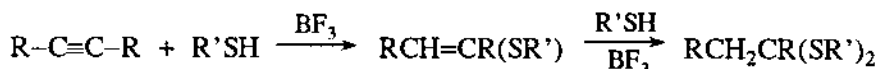
Chẳng hạn phản ứng cộng axit vào ankyn khi có xúc tác Hg^{2+} :



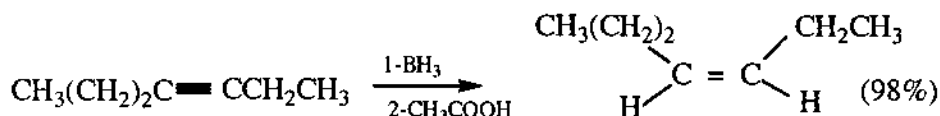
Hợp chất trung gian ở đây là este của ancol, tương tự enol nhưng bền hơn, không có

hydro để chuyển vị hay tautome hoá nên có khả năng cộng hợp với phân tử axit thứ hai tạo thành *gem*-dieste.

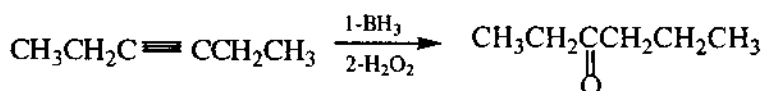
Cũng như phản ứng của thiol với ankyn khi có xúc tác BF_3 (không dùng HgX_2), phản ứng cũng cho *gem*-dithioeste:



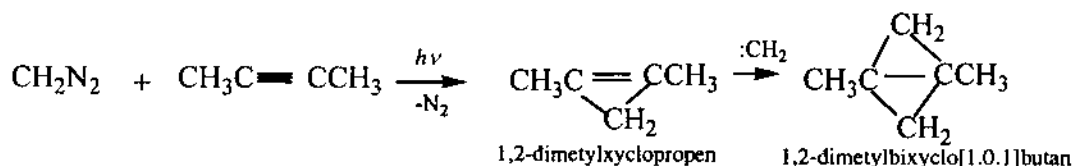
Ankyn phản ứng với BH_3 nhanh hơn là anken. Nếu dùng đương lượng mol chất ban đầu thì phản ứng dừng lại ở giai đoạn hình thành vinylboran. Vinylboran được đun nóng với chất cho proton sẽ có sản phẩm cộng *cis* với hydro của liên kết ba:



còn khi có H_2O_2 sẽ cho hợp chất oxo:



Cacben cũng cộng hợp electrophin với ankyn cho dẫn xuất xyclopropen có thể cộng hợp cho hợp chất bixyclo:

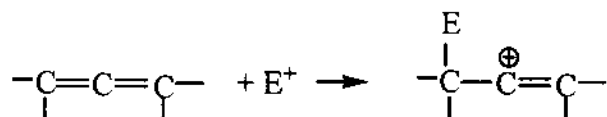


10.5. PHẢN ỨNG CỘNG A_E CỦA ĐIEN

10.5.1. Phản ứng cộng của allen

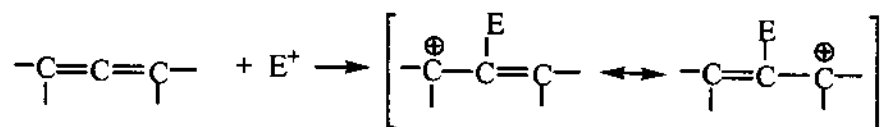
Allen là loại dien có nối đôi liên, trong đó có hai cacbon chứa hydro, còn cacbon giữa thì không nên tác nhân electrophin sẽ tấn công vào hai cacbon ngoài nhưng cũng có thể tấn công vào cacbon giữa.

Nếu tấn công vào cacbon đầu mạch, phản ứng tuân theo quy tắc Markovnikov nhưng tạo cacbocation loại vinyl:



Trong cacbocation vinyl này, obitan trống không liên hợp với obitan π trong trạng thái chuyển nên có năng lượng cao.

Nếu electrophin tấn công vào cacbon giữa tạo cation ổn định bằng cộng hưởng:



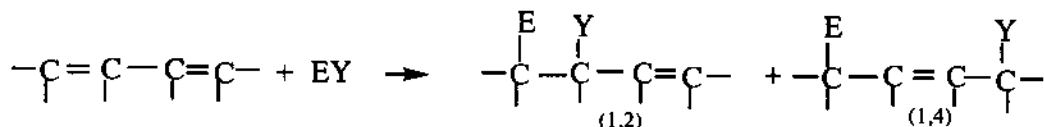
Tính hình học của cation này cũng giống như ở allen ban đầu, cation allyl không có hiệu ứng lớn trong trạng thái chuyển nên không ổn định, vì muốn ổn định thì ba obitan *p* phải song song với nhau và phải quay xung quanh liên kết C–C.

Vì thế, phản ứng cộng electrophin vào allen không có nhóm thế xảy ra ưu tiên vào cacbon cuối mạch cho cation vinylic, tuy nhiên vị trí cacbon giữa cũng có xảy ra. Khi có các nhóm thế ankyl hay allyl ở cacbon allen, sự tấn công vào cacbon giữa thuận lợi hơn vì cation được ổn định bằng nhóm ankyl hay aryl.

Chẳng hạn, allen dạng $\text{RCH}=\text{C}=\text{CH}_2$, sự tấn công electrophin vẫn thường vào cacbon cuối mạch, dạng $\text{RCH}=\text{C}=\text{CHR}$ thì ưu tiên tấn công vào cacbon giữa mạch. Tetrametyllallen cũng ưu tiên tấn công vào cacbon giữa mạch.

10.5.2. Phản ứng cộng của dien liên hợp

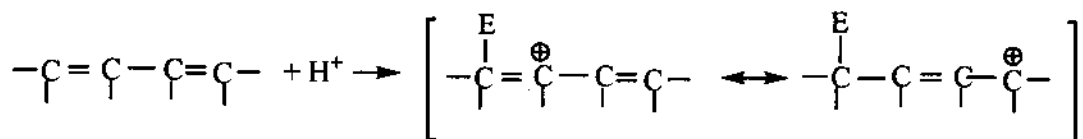
Phản ứng của dien liên hợp như 1,3-butadien với tác nhân electrophin như halogen, HX ... cũng xảy ra theo cơ chế A_E tương tự như anken ở trên song có thể cho hai sản phẩm 1,2 và 1,4:



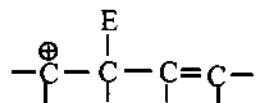
Nếu là dien không đối xứng thì cho hai sản phẩm 1,2.

Sự cạnh tranh giữa hai sản phẩm gây ra bởi cacbocation hình thành ban đầu có thể tồn tại ở những dạng cộng hưởng khác nhau,

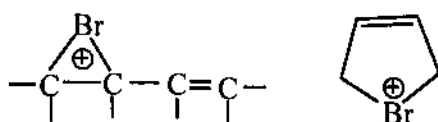
Nếu electrophin tấn công vào cacbon 1 thì cho cation ở hai dạng cộng hưởng có điện tích dương ở cacbon 2 và 4:



Nếu tấn công vào cacbon 2 thì cho cation không cộng hưởng:



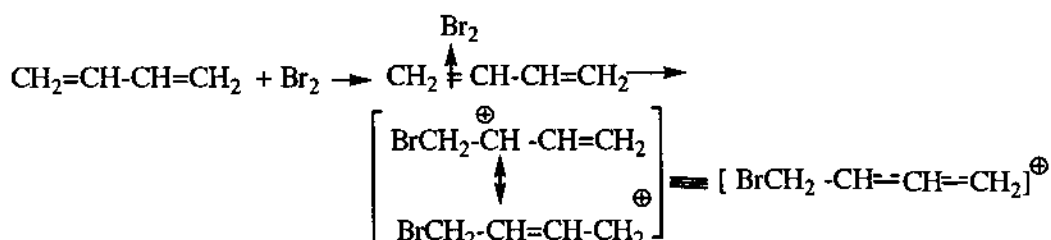
Trường hợp cation là Br^+ cũng tạo được cation cầu có thể ở hai dạng 1,2 và 1,4:



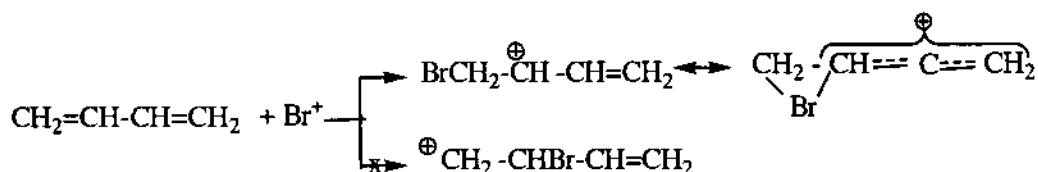
Cation cầu 1,2 cho sản phẩm 1,2 còn sản phẩm 1,4 trực tiếp bởi phản ứng S_N2' , còn cation cầu 1,4 nếu có sẽ cho sản phẩm anken *cis* thực tế chỉ quan sát thấy sản phẩm cộng cho anken *trans*.

Như vậy cơ chế phản ứng A_E của diên liên hợp với những điều kiện như anken ở trên nhưng có những đặc điểm sau đây:

1- Tác nhân E^+ tác dụng với butadien tạo thành phức π rồi nhanh chuyển thành ion cacboni có giải toả lớn điện tích dương:



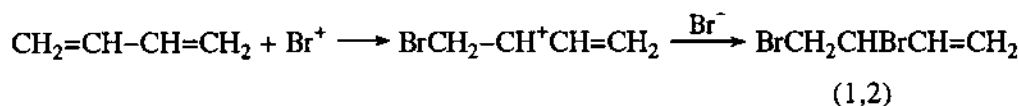
Phản ứng tấn công của E^+ cũng tuân theo quy tắc Markovnikov để tạo cation bền. Phản ứng cộng vào butadien tuy bền hơn anken hay diên riêng rẽ, xảy ra dễ hơn anken, do tạo được cation ổn định bằng giải toả điện tích trong hệ allyl:



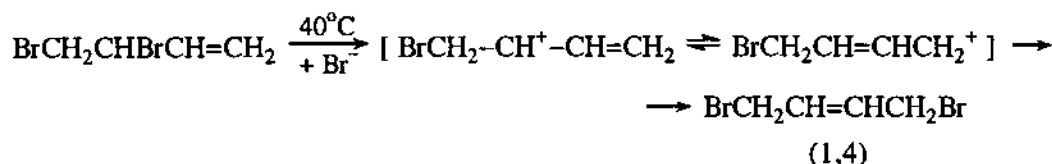
Cation tạo thành là cation bậc hai ổn định bằng cộng hưởng.

2- Sự cạnh tranh giữa hai sản phẩm, sản phẩm ưu tiên phụ thuộc vào điều kiện phản ứng.

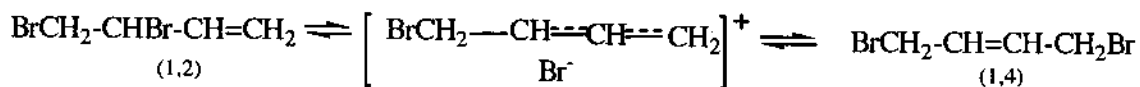
Ở nhiệt độ -80°C , sản phẩm tạo thành ưu tiên là 1,2. Ở nhiệt độ thấp, ion Br^- không thể nhanh đi xa khỏi cation cacboni tạo thành mà kết hợp vào C_2 tạo nên sản phẩm 3,4-đibrom-1-buten. Sản phẩm này tạo ra dễ hơn, nhanh hơn sản phẩm khác, gọi là sản phẩm không chế động học:



Ở nhiệt độ cao 40°C , phản ứng ưu tiên là 1,4. Ở nhiệt độ cao, tốc độ 1,2 tăng lên, song sản phẩm phản ứng này có thể ion hoá để tạo thành cation ổn định hơn. Mặt khác, ở 40°C ion Br^- có thể cộng hợp vào vị trí ở cuối mạch thuận lợi về năng lượng:

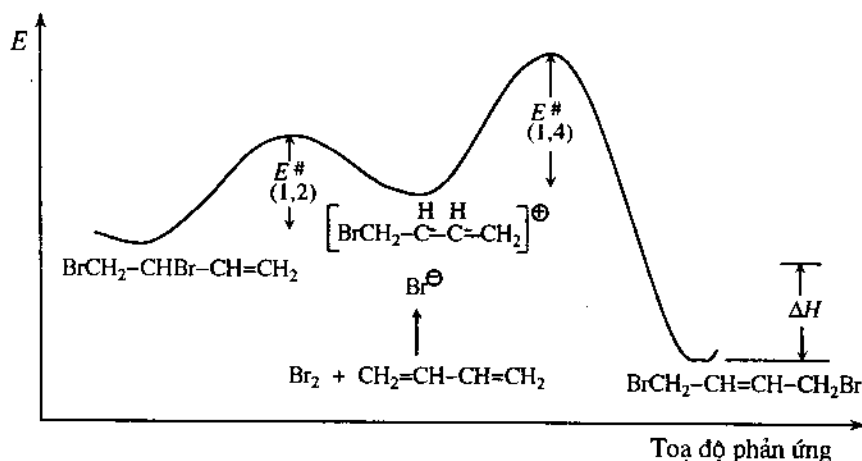


Ở nhiệt độ cao, phản ứng cộng 1,2 tăng, nhưng cũng tăng độ chuyển hoá 1,2 thành 1,4. Sản phẩm 1,4 bền hơn nên ở nhiệt độ đó, sản phẩm 1,4 khó bị ion hoá hơn 1,2 ở trên. Sản phẩm 1,4 ổn định hơn gọi là sản phẩm khống chế nhiệt động học:



Như vậy, phản ứng cộng A_E vào dien liên hợp luôn có sự cạnh tranh giữa hai hướng tạo thành sản phẩm 1,2 và 1,4, trong đó có một hướng ưu tiên hơn.

Sự hình thành sản phẩm có thể giải thích dựa vào năng lượng trạng thái chuyển như trên giản đồ ở hình 10.2.



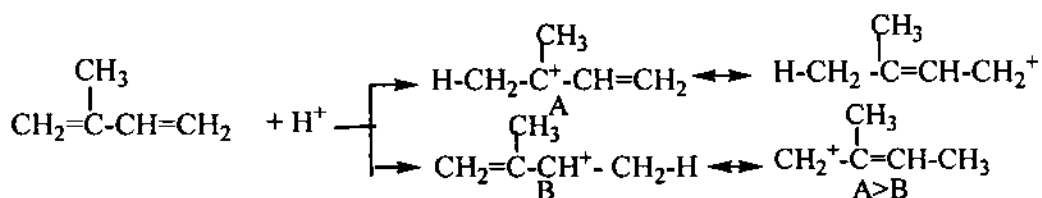
Hình 10.2. Giản đồ năng lượng cộng 1,2 và 1,4 của 1,3-butadien

Hai sản phẩm tồn tại ở cân bằng với nhau trong phản ứng xuất phát từ hai trạng thái chuyển khác nhau về năng lượng, sản phẩm 1,4 bền hơn 1,2 nhưng trạng thái chuyển 1,4 có năng lượng hoạt hoá cao hơn 1,2. Sản phẩm tạo thành với tốc độ nhanh hơn là sản phẩm khống chế động học, còn sản phẩm tạo thành chậm hơn nhưng bền hơn gọi là sản phẩm khống chế nhiệt động học. Do đó ở nhiệt độ khác nhau hai sản phẩm đó khác nhau.

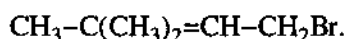
Nếu hai hàng rào năng lượng này được khắc phục với tốc độ như nhau thì sản phẩm thu được là hỗn hợp cân bằng phụ thuộc vào sự khác nhau về năng lượng. Sự khác nhau về năng lượng giữa hai trạng thái chuyển 1,2 và 1,4 xác định hằng số cân bằng giữa hai sản phẩm.

Nếu điều kiện khác nhau thì tỷ lệ sản phẩm khác nhau, nghĩa là phụ thuộc vào điều kiện khống chế động học hay nhiệt động học.

Đối với dien thế không đối xứng, hướng tấn công của E^+ đầu tiên cũng tuân theo quy tắc Markovnikov dẫn tới tạo thành cation ổn định nhất và trong điều kiện khống chế nhiệt động học, sản phẩm 1,4 chiếm ưu thế.

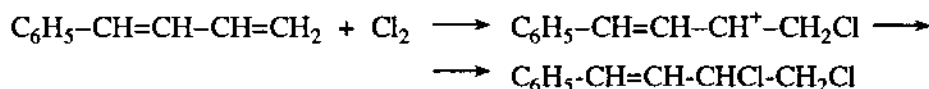


Như vậy, electrophin tấn công vào C₁ nhanh hơn vào C₄ và sản phẩm cộng 1,4 là:



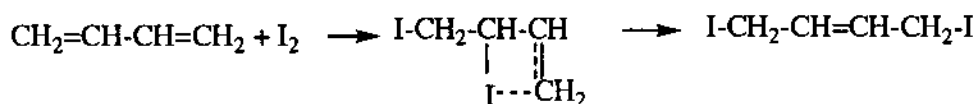
Sản phẩm 1,4 tạo thành chủ yếu là *trans*-olefin.

Trong trường hợp 1-phenylbutadien, electrophin tấn công chủ yếu vào C₄ và tạo được hệ liên hợp với nhóm phenyl hơn, tấn công của Nu hướng vào C₃ hơn là C₁ vì án ngữ không gian:



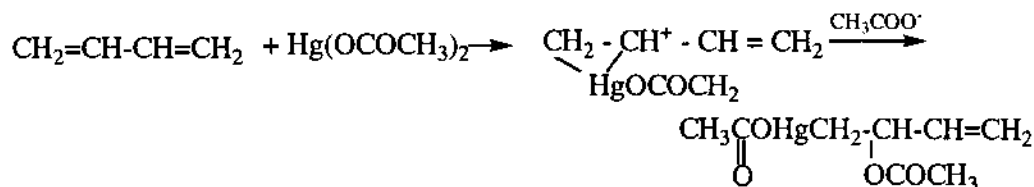
Nói chung theo khổng chế động học, sản phẩm 1,2 ưu tiên hơn như khi tác dụng butadien với Cl₂ cho 55% sản phẩm 1,2, với Br₂ cho 50 + 54%, trong điều kiện khổng chế nhiệt động học, sản phẩm cộng 1,4 luôn ưu tiên hơn.

Nếu không có điều kiện khổng chế thì thông thường sản phẩm 1,4 ưu tiên hơn. Tuy nhiên cũng có những trường hợp, ngay trong điều kiện khổng chế động học, sản phẩm cộng 1,4 cũng chiếm ưu thế hơn, chẳng hạn phản ứng:



sản phẩm 1,2 chịu chuyển vị dễ dàng, chẳng hạn với những phản ứng cộng với I₂, IOCN, HBr, RSH / H⁺.

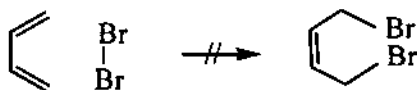
Phản ứng cộng electrophin vào dien liên hợp tạo cacbocation loại allyl ở giai đoạn đầu nên tác dụng của hiệu ứng nhóm kề để hình thành ion cấu yếu hơn so với monoolefin. Do đó, ion cấu oni thường không cân đối ngay cả với tác nhân có hiệu ứng của nhóm kề mạnh. Chẳng hạn, khi brom hoá trong metanol, axit HOX, axetat thuỷ ngân cho sản phẩm cộng mà phần tác nhân nucleophin cộng vào vị trí 2 không phải vào vị trí 1:



với brom trong metanol cũng ưu tiên cho 1-brom-2-metoxi-3-buten.

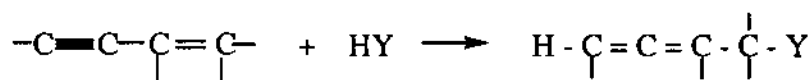
Phản ứng cộng brom vào butadien chỉ thu được sản phẩm cộng *trans*-1,4-dibrom-2-buten, như vậy nếu từ *cis*-1,3-butadien khó xảy ra phản ứng cộng A_E. Nếu phản ứng xảy ra

phải qua trạng thái chuyển có năng lượng cao:



Còn đối với các dien vòng liên hợp như 1,3-xyclopentadien hay 1,3-xyclohexadien, phân tử có cấu trúc *s-cis* cố định trong chất ban đầu. Nếu phân tử cộng 1,4 đồng bộ xảy ra, về mặt lập thể electron là cộng *anti*, song trong thực tế khi tác dụng brom với xyclopentadien thu được 20% *cis*-1,4-dibrom-2-xyclopenten, đồng thời với *trans*-1,4-dibrom-3-xyclopenten và khi tác dụng DBr với 1,3-xyclohexadien thu được 20% *trans*-deutri-2-brom-3-xyclohexen và 80% *cis*-1-deutri-4-brom-2-xyclohexen. Như vậy, phản ứng cộng electrophin của dien xảy ra phức tạp mà hiện nay chưa đủ thực nghiệm để giải thích, trừ các hệ đơn giản có tính toán bằng cơ học lượng tử.

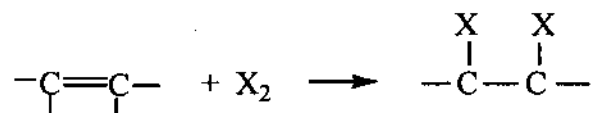
Phản ứng cộng electrophin vào hệ trien, enyn, diyn... ít được nghiên cứu hơn. Chẳng hạn đối với enyn thì phản ứng cộng 1,4 cho allen:



10.6. CÁC PHẢN ỨNG CỘNG A_E

1- Phản ứng cộng halogen

Phương trình phản ứng:



Nhiều liên kết đôi dễ halogen hoá như với clo hay brom ngay ở nhiệt độ thường. Cơ chế của phản ứng là cộng electrophin trong dung dịch và cộng *anti*.

Phản ứng của brom xảy ra rất nhanh ngay ở nhiệt độ phòng, dùng làm phương pháp thử tính chưa no của anken ngay khi trong phân tử có chứa nhóm chức khác nhau như andehit, xeton, amin... thì nối đôi vẫn phản ứng nhanh hơn nhiều. Tác nhân thích hợp hơn là dùng pyridin bromua pebromua $C_5H_5NH^+Br_3^-$.

Clo cũng phản ứng mạnh với nối đôi, mạnh hơn brom nhưng kém chọn lọc hơn brom. Thường tổng hợp dẫn xuất clo bằng SO_2Cl_2 , PCl_5 , $(CH_3)_3SiCl-MnO_2$, $MoCl_2$, $KMnO_4$ -clorua oxalyl, $C_6H_5ICl_2$, dùng Cl_2 với $CuCl_2$ khi có axetonitrin, metanol hay triphenylphosphin.

Iot phản ứng chậm hơn, thường dẫn xuất *vic*-diot không bền có xu hướng phân tích trở lại iot và olefin.

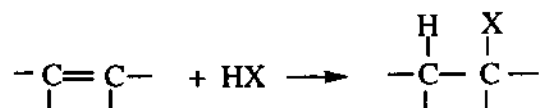
Flo rất hoạt động, không chỉ cộng vào nối đôi mà còn tấn công vào các liên kết khác nên cho hỗn hợp. Flo có thể cộng vào vài liên kết đôi trong dung môi trơ ở nhiệt độ thấp ($-80^\circ C$), thường pha loãng F_2 trong Ar hay N_2 . Có thể dùng tác nhân khác như CoF_3 , XeF_2

hay hỗn hợp PbO_2 và SF_4 . Để tổng hợp các dẫn xuất đihalogen hỗn tạp, như clobrom hoá dùng hỗn hợp Cl_2 và Br_2 hay muối tetrabutylamonidiclobromat $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{NBrCl}_2$, iotclo hoá dùng CuCl_2 và I_2 , HI , CdI_2 , iotflo hoá dùng AgF và I_2 . Điều chế brom-, clo- iotflo hoá cho tác dụng chất ban đầu với dung dịch Br_2 , Cl_2 hay I_2 hay N-halogenamit trong polyhydro florua-pyridin, cộng I_2 với clo, brom, flo thì dùng tác nhân bis(pyridin)iot tetraflororat $\text{I}(\text{Py})_2\text{BF}_4$ với Br^- , Cl^- , F^- tương ứng. Hoạt tính của $\text{BrCl} > \text{ICl} > \text{Br}_2 > \text{IBr} > \text{I}_2$.

Liên kết ba phản ứng chậm hơn anken, nếu trong phân tử có liên kết đôi và ba thì ưu tiên cộng vào liên kết đôi, nếu cộng hai mol cho hợp chất tetrahalogen như có thể cộng phân tử đầu theo cơ chế nucleophin. I_2 và Al_2O_3 cộng vào nối ba cho dẫn xuất diiot hiệu suất tốt. Hệ liên kết đôi liên hợp cho sản phẩm 1,2 và 1,4. Allen dễ ngừng phản ứng sau một mol cho $\text{X}-\text{C}-\text{CX}=\text{C}$. Cộng vào xeten cho α -halogen axyl halogenua nhưng hiệu suất thấp.

2- Phản ứng cộng HX

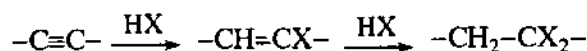
Các hydrohalogenua cộng hợp vào liên kết đôi ở nhiệt độ phòng:



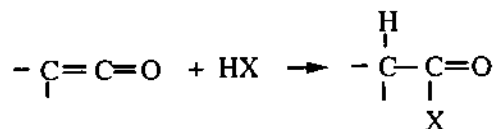
Phản ứng cộng của HCl khó khăn hơn nhiều và thường phải đun nóng. Phương pháp thích hợp để cộng HF là dùng dung dịch polyhydro florua-pyridin, thường trong dung môi như THF ở 0°C cho ankyl florua với hiệu suất trung bình.

Phản ứng cộng HX vào olefin đơn giản khi không có peroxit tuân theo cơ chế cộng electrophin và tuân theo quy tắc Markovnikov.

Các ankyn cộng hợp 2 mol HX tuân theo quy tắc Markovnikov cho *gem*-đihalogen không cho *vic*-halogen:

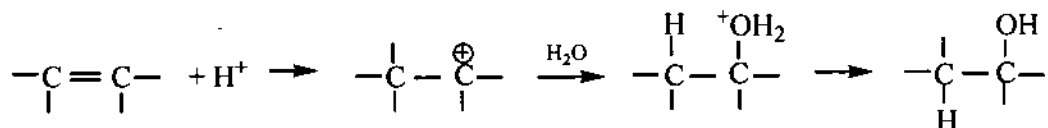


Các xeten cộng hợp với HX cho axyl halogenua:



3- Phản ứng cộng nước của anken

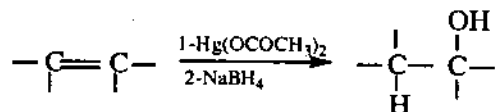
Liên kết đôi cộng hợp với H_2O khi có xúc tác axit. Xúc tác chung nhất là axit sunfuric, có khi dùng axit nitric và pecloric. Cơ chế phản ứng là cộng electrophin, do tấn công ban đầu của H^+ và cộng nucleophin HSO_4^- :



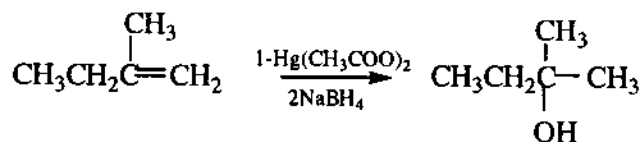
Nhưng trong điều kiện phản ứng thường bazơ HSO_4^- cộng vào cho sản phẩm cộng $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OSO}_3\text{H})-$ rồi thủy phân cho ancol và cũng có thể bazơ tấn công là H_2O : Phản ứng có sản phẩm chuyển vị cacbocation, chẳng hạn hydrat hoá $\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ cho $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$ và các anken bình thường cho sản phẩm tuân theo quy tắc Markovnikov.

Phản ứng cộng đồng thời tác nhân oxy hoá (O_2) và tác nhân khử ($(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SH}$ hay 2-propanol) vào olefin khi có xúc tác phức coban không có chuyển vị, nhưng có sản phẩm phụ là ankan và xeton.

Phản ứng cộng không có chuyển vị là phương pháp oxy thủy ngân hoá:



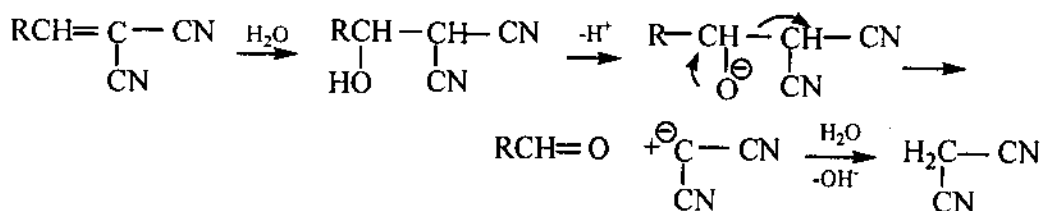
Phản ứng hoàn toàn tuân theo Markovnikov và không có chuyển vị. Chất ban đầu có thể chứa các nhóm chức khác như halogen, hydroxy, axetoxi, metoxy. Nếu có hai liên kết đôi trong cùng phân tử, có thể dùng siêu âm theo oxy thủy ngân hoá cộng vào liên kết đôi ít thế hơn. Phản ứng của axetat thủy ngân cho sản phẩm cộng rồi tác dụng với NaBH_4 cho ancol, chẳng hạn:



Phương pháp hydrat hoá gián tiếp và trái Markovnikov là tác dụng anken với hỗn hợp 1:1 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3^+ \text{BH}_4^-$ và $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ rồi tác dụng tiếp với dung dịch K_2CO_3 cho ancol.

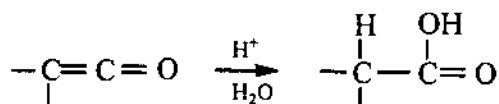
Nếu chất ban đầu có cấu trúc $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ (với Z là CHO , $\text{CO}\dots$) luôn cho sản phẩm $\text{HO}-\text{C}-\text{CHZ}$ nhưng phản ứng theo cơ chế nucleophin. Sản phẩm $-\text{CH}-\text{C}(\text{OH})\text{Z}$ tìm thấy khi có O_2 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{SiH}_3$ và xúc tác phức mangan.

Phản ứng hợp nước vào anken loại $\text{RCH}=\text{CZZ}'$ có sự phân cắt sản phẩm cộng cho anđehit và $\text{CH}_2\text{ZZ}'$:

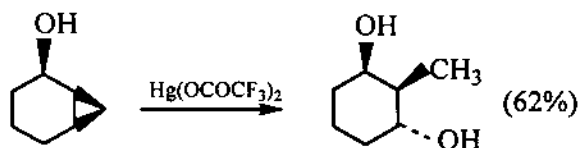


Các dien cũng hydrat hoá tương tự.

Các xeten hydrat hoá cho axit cacboxylic:

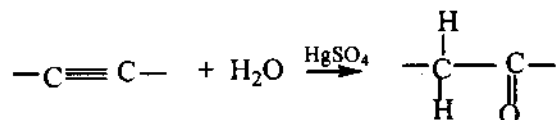


Vòng nhỏ cyclopropan cũng mở vòng bằng oxy thuỷ ngân hoá:



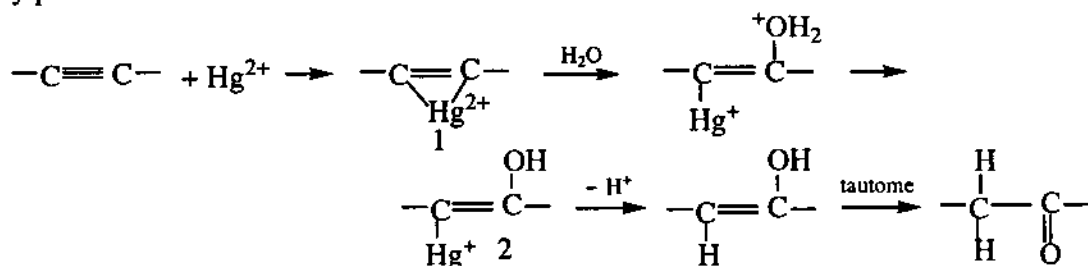
4- Phản ứng cộng nước của ankyn

Ankyn cộng hợp được với nước khi có xúc tác muối ion thuỷ ngân như axetat, sunfat hay oxit thuỷ ngân và axit sunfuric:

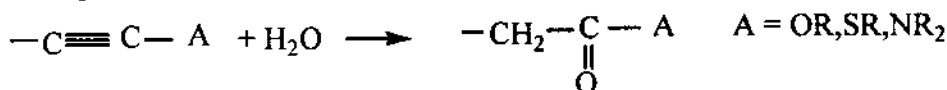


Phản ứng tuân theo quy tắc Markovnikov, axetylen cho andehit, ankyn cuối mạch cho metylankylxeton, ankyn loại $\text{RC}\equiv\text{CR}'$ cho hai xeton.

Giai đoạn đầu của phản ứng là tạo phức (1), nước tấn công như $\text{S}_{\text{N}}2$ cho ancol (2) và thuỷ phân cho ancol và tautome hoá:

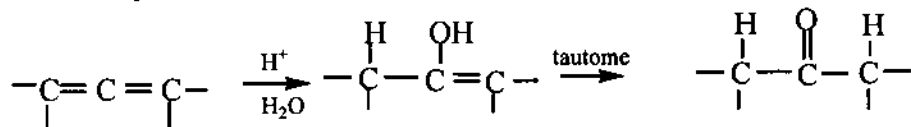


Các ete, thioete, ynamin của axetylen phản ứng cộng nước cho este, thioete bởi xúc tác axit không cần xúc tác thuỷ ngân:



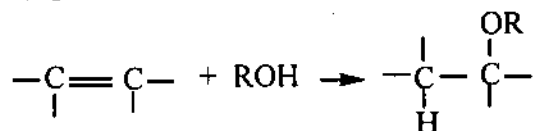
Phản ứng là cộng electrophin, giai đoạn proton hoá đầu quyết định tốc độ. Một số ankyn hydrat hoá thành xeton không có muối thuỷ ngân nhưng có thể dùng axit fomic.

Các allen hydrat hoá cho xeton với xúc tác axit:

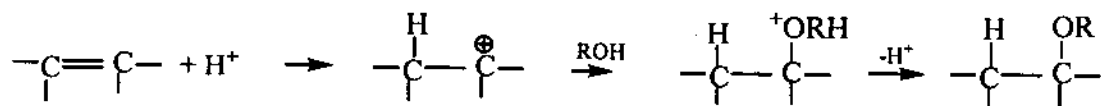


5- Phản ứng cộng ancol và phenol

Ancol và phenol cộng vào liên kết đôi khi có xúc tác axit hay bazơ:



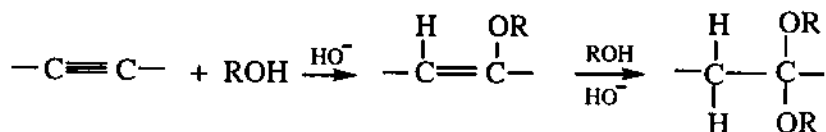
Phản ứng khi có xúc tác axit là cơ chế electrophin với tác nhân H^+ tạo cacbocation tổ hợp với nucleophin ancol:



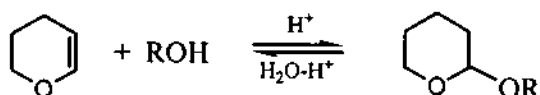
Phản ứng tuân theo quy tắc Markovnikov, ancol bậc nhất cho kết quả tốt hơn ancol bậc hai, ancol bậc ba không hoạt động. Phương pháp tổng hợp ete bậc ba là dùng olefin loại $(CH_3)_2C=CH_2$.

Một số olefin loại polyhalogen olefin hay loại $C=C-Z$ bị tấn công nucleophin RO^- hay $C_6H_5O^-$ giống loại Michael.

Các nối ba thuận lợi cho tấn công nucleophin nên thường cộng xúc tác bazơ vào liên kết ba là phương pháp tốt, trong trường hợp này tạo thành enol ete hay axetal:



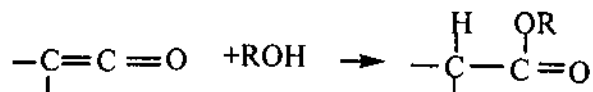
Phản ứng cộng ancol vào enol cần phải xúc tác axit vì enol ete dễ tấn công bởi electrophin hơn nối ba. Do đó người ta thường dùng enol để khoá một ancol, thường dùng dihydropyran, thực hiện phản ứng, sau đó hồi phục lại ancol bằng axit loãng:



Phản ứng cộng ancol vào enol ete cũng dùng xúc tác $CoCl_2$. Khi có xúc tác bazơ, tốc độ giảm từ ancol bậc 1 tới bậc ba và phenol cần điều kiện cao hơn.

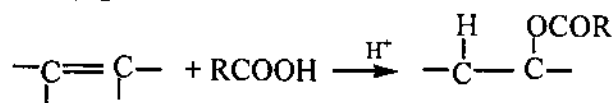
Ete có thể dùng phản ứng oxy thủy ngân hoá - loại oxy khi dùng ancol làm dung môi như 2-metyl-1-buten trong etanol cho $CH_3CH_2(CH_3)_2COC_2H_5$. Ancol bậc một cho hiệu suất tốt với axetat thủy ngân nhưng ancol bậc hai và ba cần dùng trifloaxetat thủy ngân. Tác nhân này không dùng để tổng hợp đi-*tert*-ankyl ete. Ankyt nói chung cho axetal. Nếu dùng hydroperoxit thay cho ancol thu được sản phẩm là ankyt peroxit (sau khi loại Hg bằng $NaBH_4$), gọi là phản ứng thủy ngân hoá.

Ancol và phenol cũng cộng hợp vào xeten cho este cacboxylic:



6- Phản ứng cộng axit cacboxylic

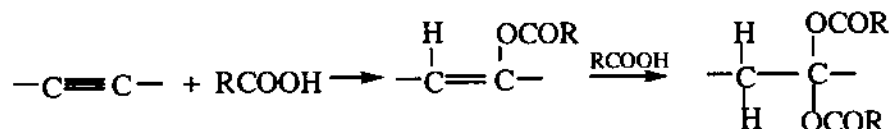
Axit cacboxylic cộng vào anken cho este:



Phản ứng thường có xúc tác axit (proton hay axit Lewis) và theo cơ chế cộng A_E , tuân theo quy tắc Markovnikov. Phản ứng có tác dụng tổng hợp các este của ancol bậc ba từ olefin $R_2C=CHR$.

Khi axit cacboxylic có chứa nối đôi thì thu được phản ứng cộng vòng hoá cho γ hay δ -lacton phụ thuộc vị trí ban đầu của nối đôi. Este cacboxylic cũng thu được bằng phản ứng oxyloxy thủy ngân hoá – loại thủy ngân của olefin.

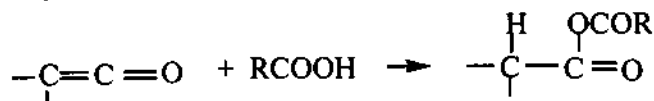
Ankyn có nối ba cộng axit cho enol este hay axylal khi tác dụng với axit:



Muối thủy ngân cũng dùng làm xúc tác cho phản ứng trên tạo chất trung gian $-C=C-(HgX)OCOR-$

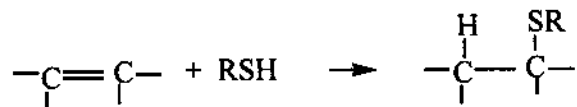
Ankyn có nối ba cuối mạch phản ứng với CO_2 , amin bậc hai R_2NH và xúc tác phức ruteni cho enol cacbamat $RCH=CHOC(=O)NR_2$. Phản ứng này có thể chuyển hoá nội phân tử cho lacton không no.

Các xeten phản ứng với axit cacboxylic cho anhydrit mà trong công nghiệp thường dùng axit axetic để tổng hợp anhydrit axetic:



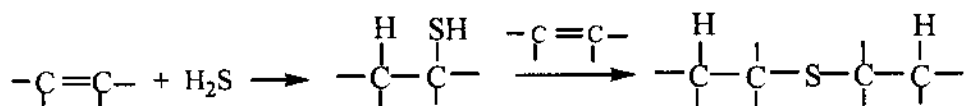
7- Phản ứng cộng thiol

Tương tự ancol, thiol cũng cộng hợp vào anken cho thioete:

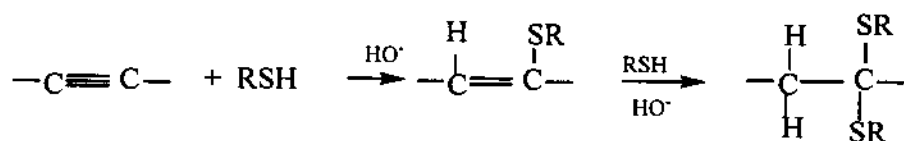


Phản ứng theo cơ chế electrophin, tuân theo quy tắc Markovnikov. Song phản ứng nói chung chậm, cần xúc tác axit hay axit Lewis, nhưng khó khống chế điều kiện nghiêm ngặt nên thường phản ứng cộng theo cơ chế gốc khi có chất kích thích áp dụng nhiều hơn.

H_2S cũng cộng hợp vào nối đôi cho sản phẩm cộng ban đầu rồi cộng thêm phân tử anken thứ hai cho sunfua:



Ankyn cộng hợp với thiol cho thioete vinylic hay dithioaxetal nhưng thường dùng phản ứng cộng nucleophin:

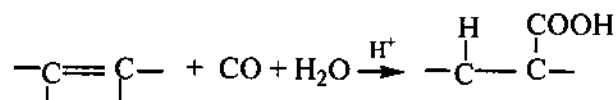


Xeten cộng hợp axit cho thiol este:



8- Phản ứng hydrocacboxyl hoá

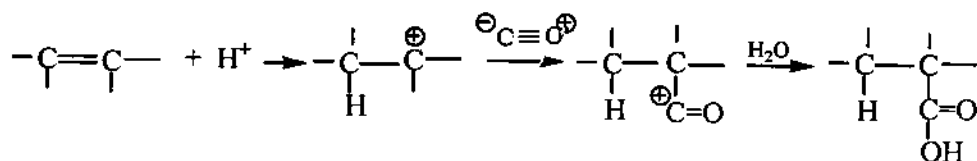
Phản ứng của olefin khi có xúc tác axit (phản ứng Koch) với CO và nước cho axit:



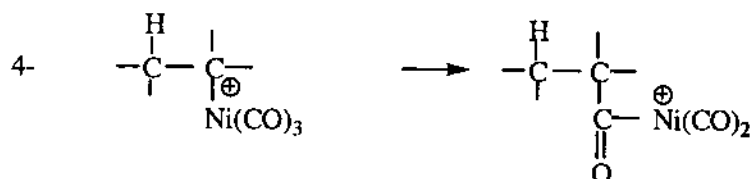
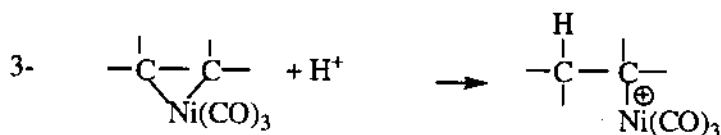
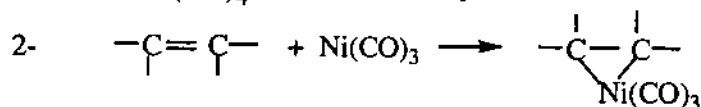
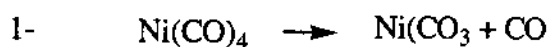
Phương pháp tổng hợp là đun nóng olefin với cacbon monooxit và nước dưới áp suất 500 ÷ 1000 atm và 100 ÷ 350°C có xúc tác axit vô cơ. Nếu cho tác dụng olefin với CO trước khi đun nóng rồi tác dụng với nước thì có thể hạ nhiệt độ 0 đến 50°C và 1 đến 100 atm. Có thể dùng axit fomic làm tác nhân thay cho nước và CO thực hiện ở nhiệt độ phòng và áp suất thường (phản ứng Koch-Haaf).

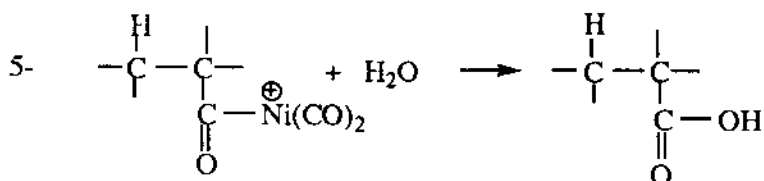
Phản ứng dùng xúc tác niken cacbonyl ở điều kiện trung bình (50°C và 50 atm), cũng dùng các muối kim loại và phức như $(C_6H_5)_2PdCl_2$, xúc tác phức paladi quang hoạt cho hiệu suất quang hoạt từ trung bình đến cao.

Phản ứng của anken với CO khi có xúc tác axit theo cơ chế sau:



còn khi có xúc tác niken cacbonyl theo cơ chế sau:



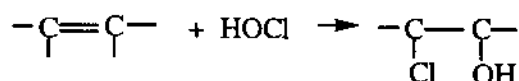


Trong cơ chế trên giai đoạn 3 là thể electrophin, giai đoạn chính của cơ chế là giai đoạn 4 chuyển vị.

Nếu dùng ancol, thiol, amin... thay cho nước trong phản ứng trên thì thu được este, thiol este hay amit... tương ứng.

9- Phản ứng cộng HOX

HOCl, HOBr, HOI cộng hợp vào olefin cho halohydrin:



HOCl và HOBr thường điều chế *in situ* từ H₂O và Br₂ hay Cl₂ tương ứng, HOI cũng có thể dùng I₂ và nước để cộng vào nối đôi nếu có tetrametylen sunfon - CHCl₃ hay HIO₃.

HOF cũng có thể cộng vào olefin nhưng tác nhân này khó điều chế tinh khiết và có hiện tượng nổ.

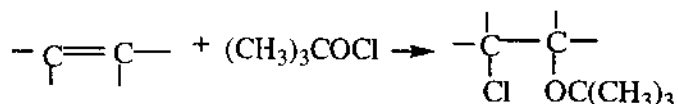
Phương pháp tiện lợi khi dùng HOBr là thêm tác nhân N-bromamit (N-bromsuxinimit hay N-bromaxetanilit) và một lượng nhỏ nước trong dung môi dimetylsunfoxit hay dioxan, với HOCl dùng thêm *tert*-butyl hydroperoxit với TiCl₄ chỉ trong 15 phút và ở -78°C.

Clohydrin điều chế tiện lợi khi tác dụng olefin với cloramin T (TsNCl⁻ Na⁺) trong axeton - nước. HOI khi tác dụng olefin với axit peiodic và NaHSO₃.

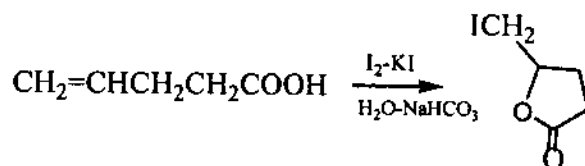
Cơ chế phản ứng là cộng electrophin với sự tấn công ban đầu là đầu halogen dương của lưỡng cực HOX. Phản ứng cũng tuân theo quy tắc Markovnikov, halogen đi vào cacbon nối đôi nhiều hydro hơn và giai đoạn hai là cacbocation hay cation oni phản ứng với HO⁻ hay nước cho sản phẩm. Nếu chất ban đầu phản ứng với clo hay brom trong ancol hay axit làm dung môi thì có sản phẩm ete X-C-C-OR hay este X-C-C-OCOR (cũng có ý kiến cho rằng phản ứng của Cl₂ hay Br₂ với nước có khác với HOCl hay HOBr).

Ankyn cũng cộng hợp HOX cho hợp chất dihalogen cacbonyl -CX₂-CO-.

Một phương pháp điều chế ete bậc ba là tác dụng *tert*-butyl hypoclorua hay bromua hoặc ioda với olefin cho halogen-*tert*-butyl ete:



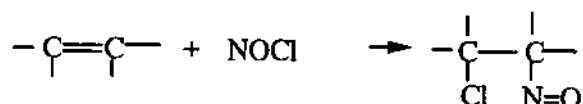
Các axit không no chứa liên kết đôi khi có halogen có phản ứng cộng của halogen và OCOR gọi là phản ứng halogenlacton hoá:



Phản ứng thường dùng để điều chế iot lacton, còn brom hay clo lacton kém hơn. Các axit γ , δ -không no ưu tiên cho vòng 5 cạnh (γ lacton) và phản ứng cũng tuân theo quy tắc Markovnikov, các vòng 6 cạnh hay 4 cạnh cũng áp dụng được phương pháp này.

10- Phản ứng cộng NOX

Các nitrosyl halogenua cộng hợp vào olefin:



Sản phẩm ban đầu là hợp chất β -halogen nitroso nhưng nó chỉ bền khi N không có hydro. Nếu có hydro sẽ đồng phân hoá cho oxim:



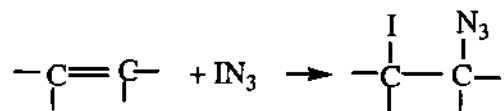
Ngoài sản phẩm nitroso, sản phẩm này còn bị oxy hoá bởi NCl cho hợp chất nitro.

Cơ chế của phản ứng chỉ là cộng electrophin đơn giản, tuân theo quy tắc Markovnikov do NO^+ tấn công vào cacbon có nhiều hydro hơn và thường là cộng *anti* (chỉ có vài trường hợp là *syn*).

Nitryl clorua NO_2Cl cũng cộng vào nối đôi nhưng theo cơ chế gốc tự do và nhóm nitro tấn công vào cacbon ít hydro hơn.

11- Phản ứng cộng của IN_3

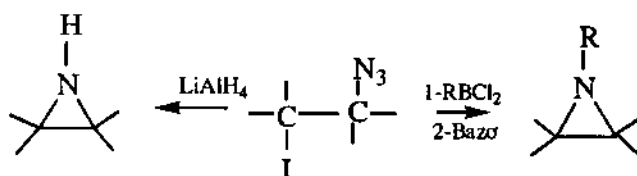
Iot azit cộng hợp vào anken cho β -iot azit:



Phản ứng cộng electrophin qua chất trung gian ion cầu iodon nên có đặc thù lập thể và *anti*. Phản ứng xảy ra với nhiều hợp chất như loại allen và xeton α , β -không no. Tương tự có thể dùng BrN_3 và ClN_3 , tuy nhiên với BrCN_3 có thể xảy ra theo cơ chế electrophin hay gốc, cộng ClN_3 theo cơ chế gốc tự do.

IN_3 cộng vào nối ba cho azit β -iot- α , β -không no.

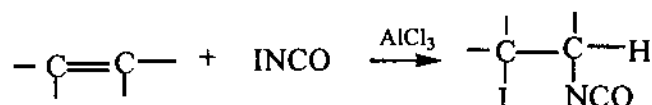
Các iot azit dễ bị khử bằng LiAlH_4 cho aziridin và khi tác dụng với anky hay aryl dicloboran có bazơ tạo thành N-ankyl hay N-aryl aziridin:



Trong cả hai quá trình, azit bị khử cho amin tương ứng (bậc nhất hay hai) rồi vòng hoá tiếp theo.

12- Phản ứng cộng INCO

Iot xyanat cộng hợp vào olefin cho β -iot isoxyanat:

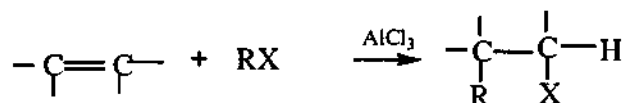


Phản ứng cộng electrophin đặc thù lập thể *anti* tương tự phản ứng trên. Phản ứng cũng áp dụng cho olefin một, hai và ba lần thế, nhưng không phản ứng với hợp chất cacbonyl α , β -không no. Phản ứng cũng định hướng theo Markovnikov vì điện tích dương của iot cộng vào cacbon thế ít hơn.

Ankyn phản ứng với INCO cho isoxyanat β -iot- β , γ -không no nhưng hiệu suất thấp. Allen cộng 1 mol INCO cho isoxyanat β -iot- β , γ -không no. Nếu thủy phân isoxyanat cho amin nên cũng là phương pháp gián tiếp để cộng NH_2 và I vào liên kết đôi.

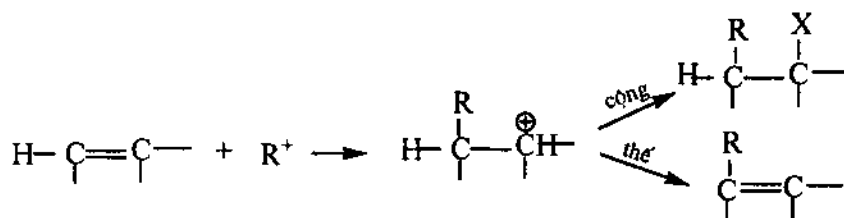
13- Phản ứng cộng RX

Ankyl halogenua cộng hợp vào anken khi có xúc tác Friedel Crafts, thường dùng AlCl_3 :



Hiệu suất tốt nhất là dẫn xuất bậc ba, cũng dùng bậc hai, còn bậc nhất cho sản phẩm chuyển vị. Metyl và etyl halogenua không có chuyển vị nhưng không phản ứng.

Phản ứng do sự tấn công của cation ankyl hình thành từ ankyl halogenua xúc tác và tuân theo quy tắc Markovnikov vì cation tấn công vào cacbon nhiều hydro hơn. Sản phẩm phụ là sản phẩm thế do loại hydro từ cacbocation trung gian:

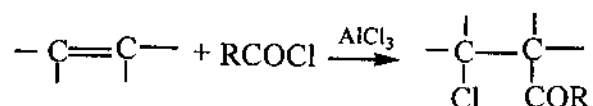


Diên liên hợp cũng cho phản ứng cộng 1,4. Ankyn phản ứng cho halogenua vinyl.

Các hợp chất polyhalogenua CCl_4 , BrCCl_3 cho sản phẩm cộng theo cơ chế gốc tự do.

14- Phản ứng cộng RCOX

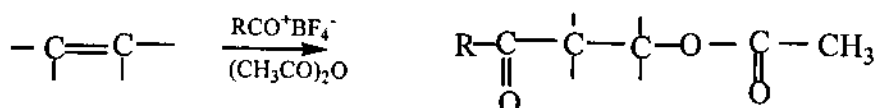
Axyl halogenua cộng vào nhiều olefin khi có xúc tác Fiedel Crafts:



Phản ứng áp dụng cho olefin mạch không nhánh, có nhánh và vòng hay chứa nhóm chức ngoài halogen. Cơ chế cũng tương tự như cộng RX ở trên nhưng có phản ứng thế cạnh tranh mạnh hơn. Khi tăng nhiệt độ hiệu suất giảm nên tốt nhất là thực hiện ở 0°C. Các dien cho phản ứng này kém mà thường trùng hợp. Các ankyn cho sản phẩm $\text{RCO}-\text{C}=\text{C}-\text{Cl}$. Nhóm fomyl và halogen cộng vào nối đôi khi tác dụng olefin với fomamit N,N- hai lần thế và POCl_3 (điều kiện Vilsmeier).

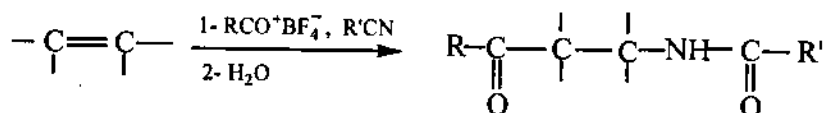
15- Phản ứng axylaxyloxy hoá anken

Nhóm axyl và axyloxy cộng vào liên kết đôi khi có axyl flo borat và anhydrit axetic:



Phản ứng là cộng electrophin với tác nhân RCO^+ tấn công vào carbon nhiều hydro hơn nên tuân theo quy tắc Markovnikov.

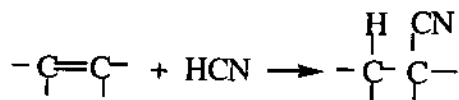
Nhóm axyl và amit cùng cộng hợp tương tự vào olefin nếu dùng nitrin thay cho anhydrit:



Phản ứng của nối ba cũng tương tự, cho hợp chất chưa no tương tự trên.

16- Phản ứng cộng HCN

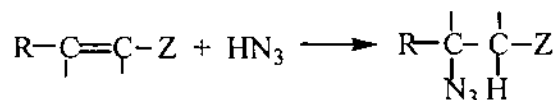
Olefin bình thường không cộng hợp được với HCN. Olefin bình thường cộng hợp được với HCN khi có xúc tác dicoban octacacbonyl hay hợp chất kim loại chuyển tiếp khác hay gián tiếp cộng RNC vào olefin. Phương pháp gián tiếp là cộng HCN vào olefin thường dùng RCN với tác nhân Schwartz nhưng cho phản ứng cộng trái Markovnikov. Các polyhalogen olefin hay olefin có dạng $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ với Z là nhóm hút electron như CHO, cộng được với HCN khi có xúc tác bazơ nhưng theo cơ chế cộng nucleophin:



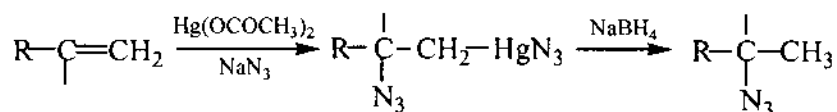
Ankyn cộng hợp với HCN khi có CuCl , NH_4Cl hay hợp chất Ni hay Pd. Axetylen cộng hợp 2 mol HCN dùng để tổng hợp axetonitrin trong công nghệ. Tác nhân xyanua ankyl nhôm $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AlCN}$, hỗn hợp HCN và R_3Al cộng hợp tốt vào xeton hay axyl halogenua α , β -không no.

17- Phản ứng cộng HN_3

Olefin bình thường không cộng hợp vào nối đôi với HN_3 khi không có xúc tác axit Lewis như TiCl_4 . Axit hydrazoic cộng hợp vào loại olefin $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ khi Z là nhóm hút electron liên hợp như $\text{C}=\text{C}-\text{CO}$, $\text{CH}_2=\text{CHOR}$:



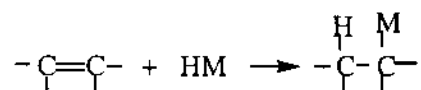
HN_3 có thể gián tiếp cộng hợp vào olefin thường bằng phản ứng azit thủy ngân hoá rồi loại thủy ngân:



Phương pháp này cũng áp dụng cho ankyn cuối mạch và xycloanken có sức căng lớn.

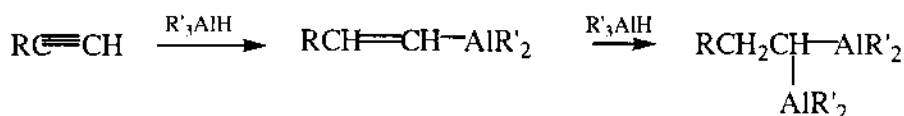
18- Phản ứng cộng với hydrua kim loại

Một số hydrua kim loại nhóm 13 và 14 trong bảng hệ thống tuần hoàn như AlH_3 , GaH_3 và dẫn xuất ankyl hay aryl như R_2AlH , Ar_3SnH , cộng hợp vào nối đôi cho hợp chất cơ kim:



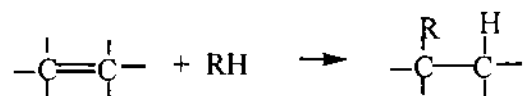
Ngoài hydrua bo, các hydrua quan trọng khác là hydrua nhôm, silicon, thiếc và zircon. Một số tác nhân không cần xúc tác nhưng một số khác cần xúc tác như phản ứng hydro zircon hoá dùng xypZrHCl (xyp = xyclopentadienyl) (tác nhân Schwartz). Cơ chế của hydrua nhóm 13 là electrophin hay cơ chế vòng bốn trung tâm có bản chất electrophin, còn hydrua nhóm 14 thường là cơ chế gốc.

Liên kết ba cũng cho phản ứng cộng tương tự:

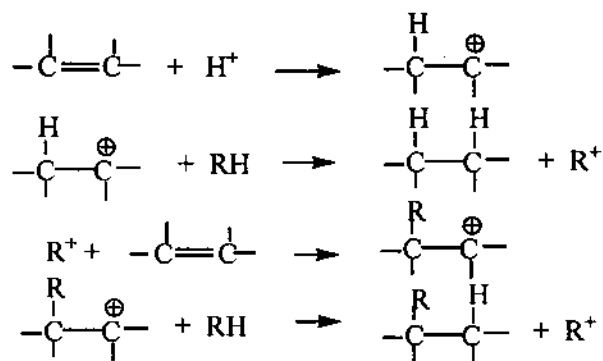


19- Phản ứng cộng với RH

Ankan cộng với RH vào nối đôi:



Khi có xúc tác axit ở nhiệt độ thấp giữa -30 đến 100°C như là phản ứng Friedel Crafts theo cơ chế cacbocation:

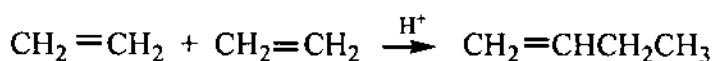


Phản ứng cũng có chuyển vị cacbocation và phản ứng dimer hoá hay polyme hoá khác nhau. Nếu olefin có ba hay bốn lần thế tác dụng với $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$, HCl và AlCl_3 , phản ứng proton hoá cho cacbocation bậc ba rồi tác dụng với $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ cho sản phẩm như là cộng H và CH_3 vào olefin ban đầu.

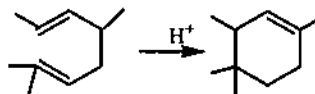
Phản ứng khi có nhiệt theo cơ chế gốc tự do và khi có bazơ theo cơ chế cộng nucleophin.

20- Phản ứng dimer hoá

Olefin khi có xúc tác axit sẽ dimer hoá:



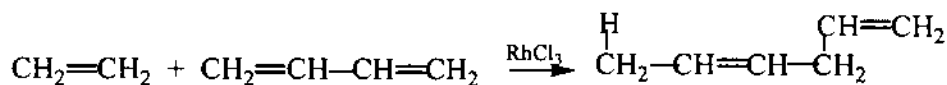
Phản ứng thường dùng để tổng hợp các olefin vòng:



Đặc biệt là nghiên cứu sinh tổng hợp lanosterol cũng như những hợp chất đa vòng đặc thù lập thể.

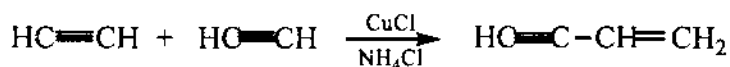
Phản ứng cộng hợp olefin vào olefin cũng thực hiện được khi có xúc tác bazơ, và tốt nhất là xúc tác phức kim loại chuyển tiếp như phức niken và ankyl nhôm (xúc tác Ziegler).

Xúc tác dùng cho phản ứng cộng 1,4 của dien:

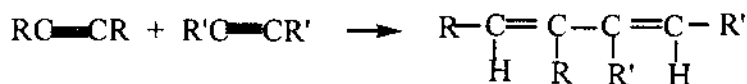


Cũng như dimer hoá 1,3-butadien cho octatrien.

Ankyl dimer hoá khi có xúc tác đồng clorua và amoni clorua như từ axetylen cho vinylaxetylen:

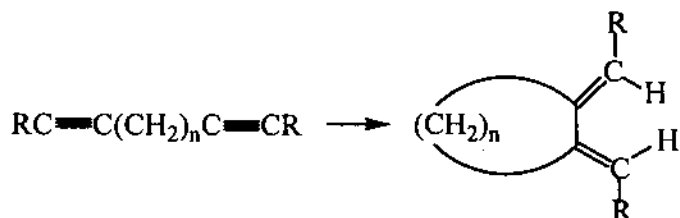


Và cũng có khả năng dimer cho sản phẩm dien khác:



Phản ứng này thường cho một ankyn tác dụng với xúc tác Schwartz cho chất trung gian vinyl zirconium rồi cộng hợp chất trung gian khác do ankyn cộng hợp với CH_3Li hay CH_3MgBr . Hai chất trung gian này trong dung dịch axit cho diên với hiệu suất khá cao.

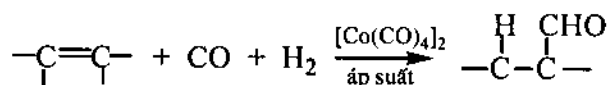
Phản ứng vòng hoá của diên khi có phức zirconium:



Sản phẩm là diên *E,E* exocyclic, thường vòng 4, 5, 6 cạnh cho hiệu suất cao còn vòng 7 cạnh thấp. Nếu đi từ enyn cũng cho sản phẩm tương tự nhưng chỉ có một nối đôi.

21- Phản ứng hydroformyl hoá

Olefin được hydroformyl hoá bằng carbon monooxit và hydro khi có xúc tác coban carbonyl hay phức rudi như hydrocarbonyltris(triphenylphosphin) rudi:

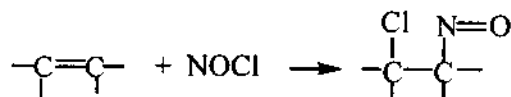


Quá trình gọi là quá trình oxo. Khả năng theo thứ tự: olefin cuối mạch > olefin giữa mạch > olefin có mạch nhánh.

Khi dùng dicoban octacarbonyl làm xúc tác, tiểu phân cộng vào nối đôi là $\text{HCo}(\text{CO})_3$ carbonyl hoá $\text{RCO}(\text{CO})_3 + \text{CO} \rightarrow \text{RCO}(\text{CO})_4$ rồi chuyển vị và khử theo các giai đoạn như phản ứng 8 ở trên.

22- Phản ứng cộng NOCl và NO₂Cl

Nitrozyl clorua cộng hợp vào olefin cho sản phẩm cộng ban đầu là β -clo nitroso:



Sản phẩm này thường chỉ bền khi không có hydro β vì có hydro cho sản phẩm tautome hoá oxim:

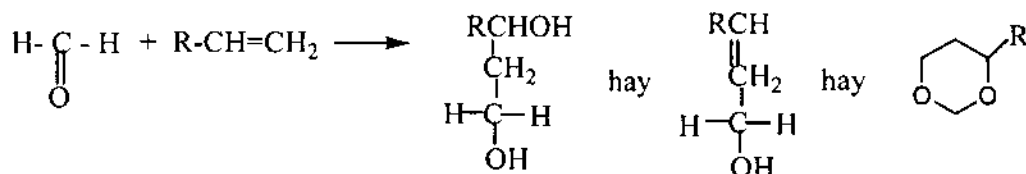


Phản ứng theo cơ chế cộng electrophin, cộng *anti* và theo quy tắc Markovnikov do nhóm NO đi vào carbon nhiều hydro hơn.

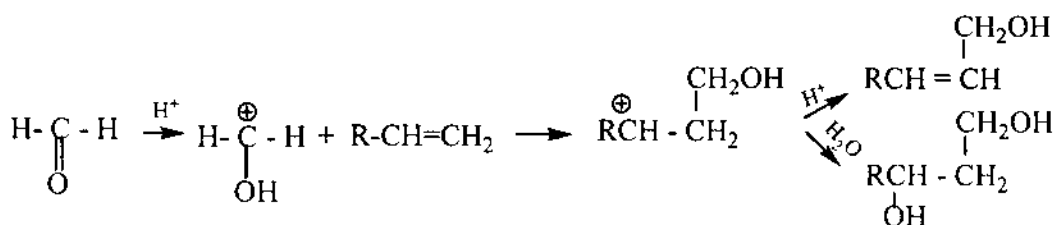
NO_2Cl cũng cho phản ứng tương tự cho hợp chất β -halogen nitro nhưng theo cơ chế gốc tự do và NO_2 đi vào carbon ít thế hơn.

23- Phản ứng Prins

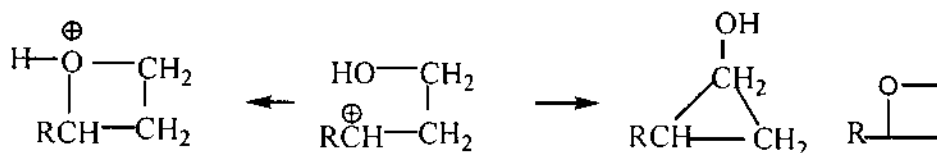
Olefin cộng hợp với fomandêhit khi có axit gọi là phản ứng Prins cho ba sản phẩm chính:



mà sản phẩm ưu tiên phụ thuộc vào olefin và điều kiện phản ứng. Khi sản phẩm tạo thành là 1,3-diol thì phản ứng cộng tốt với liên kết C=C cũng như C=O. Phản ứng có sự tấn công electrophin vào liên kết đôi. Giai đoạn đầu là proton hóa nhóm C=O và cacbocation tấn công vào C=C:

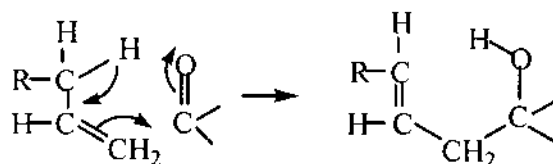


tạo nên cation trung gian có nhóm kêt làm ổn định cacbocation nên tạo cation vòng và sản phẩm vòng:



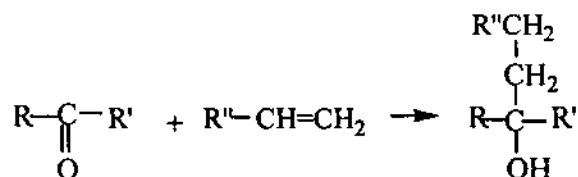
Từ sản phẩm trung gian vòng có thể giải thích tính lập thể của phản ứng là cộng *anti*, tuân theo quy tắc Markovnikov, các anken thế làm tăng phản ứng.

Các andehit hay xeton hoạt động cũng như cloral hay este axetoaxetic cộng hợp với anken cho β -hydroxy olefin và theo cơ chế pericyclic:



Phản ứng là cân bằng, các andehit hay xeton không hoạt động cần xúc tác axit Lewis như dimethylamino clorua, nếu dùng xúc tác quang hoạt cũng cho sản phẩm quang hoạt có dư lớn một đối quang.

Anken cộng hợp với andehit hay xeton cho ancol bị khử khi thêm SnI_2 hay Zn và $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ và bằng phương pháp điện hoá hay quang hoá:

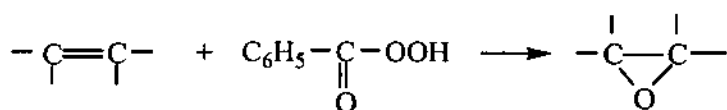


10.7. PHẢN ỨNG CỘNG *cis*

Phản ứng cộng *cis* ở đây xảy ra giữa anken và tác nhân có tính electrophin qua trạng thái chuyển vòng nhiều trung tâm (khác với trường hợp trên là sự cạnh tranh với cộng *anti* và cũng khác với phản ứng pericyclic ở chương 10).

24- Phản ứng epoxy hoá

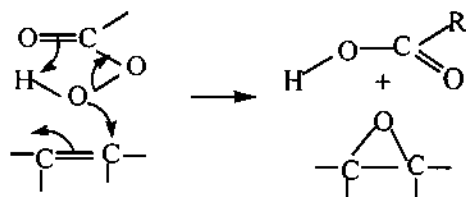
Anken cộng hợp với các peaxit để hình thành hợp chất 1,2-epoxit theo cơ chế cộng *cis* gọi là phản ứng epoxy hoá (phản ứng Prilezhaev):



Các tác nhân thường dùng là các peaxit như axit peaxetic, pebenzoic, cũng dùng axit triflopeaxetic và axit 3,5-dinitroperoxybenzoic hoạt động mạnh.

Anken có thể có nhóm chức ankyl, aryl, hydroxyl, este và nhóm khác nhưng không thể có nhóm amin vì có tác dụng với tác nhân. Trong anken, các nhóm thế cho electron làm tăng khả năng phản ứng, đặc biệt là tetraankyl olefin phản ứng rất nhanh. Điều kiện phản ứng êm dịu và hiệu suất cao.

Cơ chế phản ứng như sau:



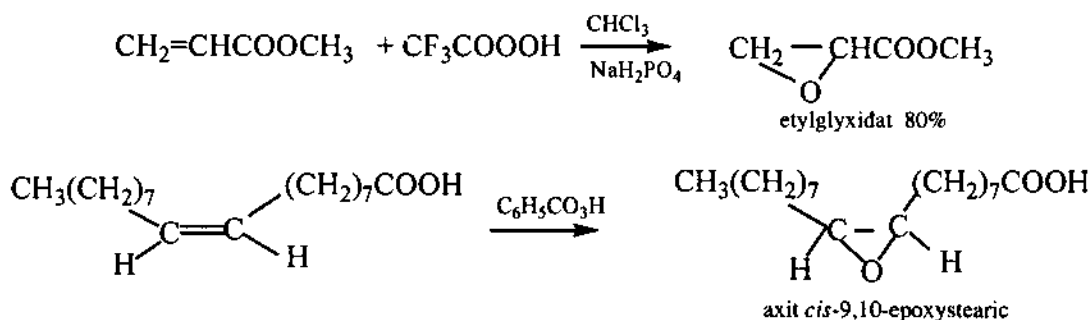
Phản ứng là bậc một cho mỗi tác nhân, bậc hai cho phản ứng, giai đoạn ion hoá là giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng, không chịu ảnh hưởng của xúc tác axit chung, không có hiệu ứng muối, có hằng số phản ứng âm, thường có $\rho = -0,8$ đến $-1,2$ và entropi hoạt hoá âm, thường $\Delta S^\ddagger = -1,8$ đến $-2,5$ đ.v.e, chứng tỏ phản ứng xảy ra qua hợp chất trung gian cầu đối xứng. Phản ứng xảy ra nhanh trong dung môi không phân cực, ở đây sự hình thành ion bị ức chế. Tốc độ phản ứng thay đổi theo cấu trúc chất ban đầu và tìm thấy trạng thái chuyển không có bản chất cacbocation.

Mặt khác, nguyên tử oxy peroxit electrophin có tính mềm, đồng thời có tác dụng mạnh của nhóm kể nên không có khả năng tạo cacbocation.

Phản ứng có tính đặc thù lập thể, tương ứng với cấu trúc không gian của *cis* hay *trans*-olefin, *cis*-olefin cho *cis*-epoxit, *trans*-olefin cho *trans*-epoxit và các nhóm thế cho electron làm ổn định chất trung gian cacbocation giả thiết.

Chất ban đầu có nhóm OH ở vị trí allyl hay homoallyl thì tính đặc thù lập thể giảm hay mất đi, cả hai đồng phân *cis*- và *trans*-olefin đều ưu tiên cho sản phẩm mà oxy đi vào ở vị trí *syn* đối với nhóm OH. Điều đó chứng tỏ trạng thái chuyển có tạo thành liên kết hydro giữa nhóm OH và peroxy axit.

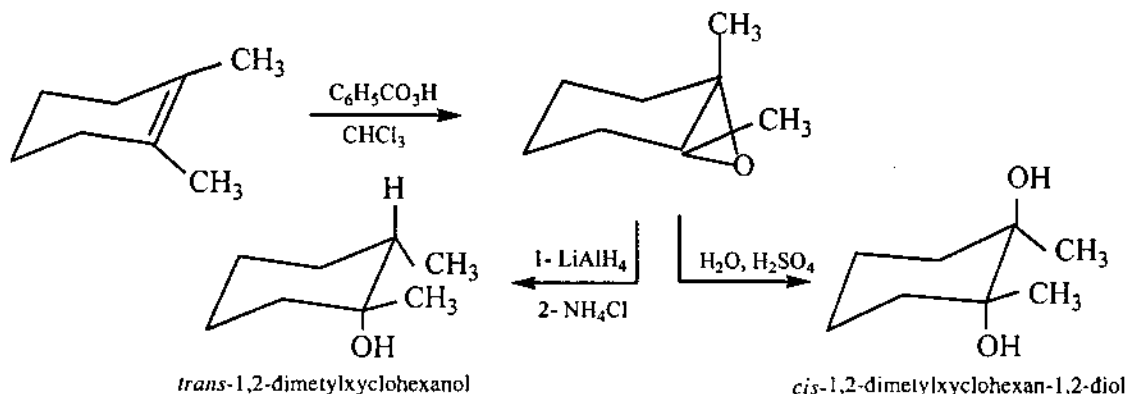
Khả năng phản ứng của peaxit cũng tương tự như brom, brom hoá 2-metyl-2-buten trong metanol nhanh hơn etylen 10^5 lần thì peaxit cũng 10^4 lần.



Khi có nhóm thế hút electron trong peaxit, khả năng phản ứng tăng, chứng tỏ tính chất electrophin của tác nhân:

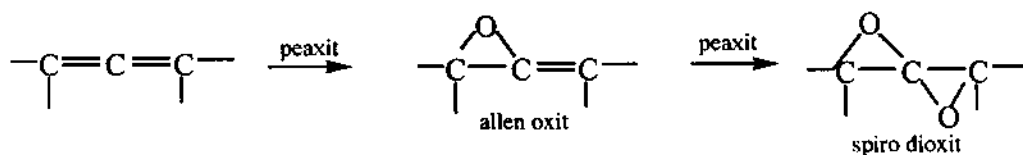


Khi có axit hay bazơ, hợp chất epoxit bị thủy phân chọn lọc lập thể cho *trans*-diol:



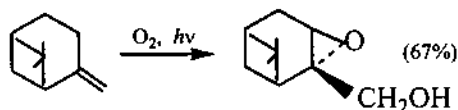
Các dien liên hợp epoxy hoá (cộng 1,2) chậm hơn olefin tương ứng nhưng xeton α , β - không no nói chung không cho epoxit khi tác dụng với peaxit, trong khi đó các este α , β - không no cho este glyxidic. Khi nhóm cacbonyl không có liên hợp với liên kết đôi thì phản ứng Baeyer - Villiger cạnh tranh.

Allen chuyển thành allen oxit hay spiro dioxit khi tác dụng với peaxit:

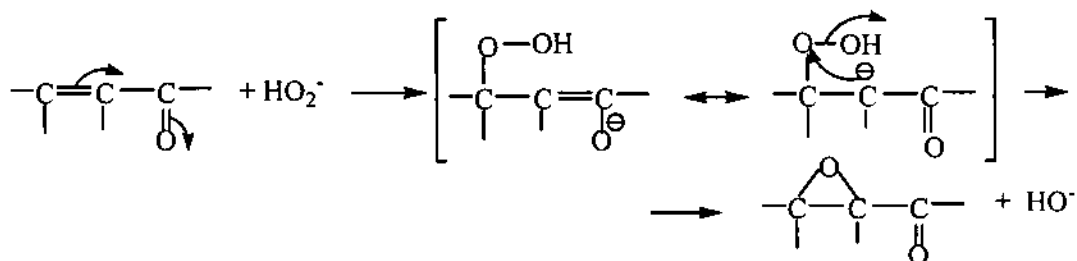


nhưng các axit này không bền thường chuyển hoá ngay thành sản phẩm khác.

Các anken có thể chuyển thành epoxyancol khi có oxy hay ankyl peroxit và xúc tác phức kim loại chuyển tiếp của V, Co, Ti, Mo ... nhưng theo cơ chế gốc tự do.



Anken có thể tác dụng với H_2O_2 cho peroxit khi có xúc tác axit tungstic hay dẫn xuất, $\text{F}_2\text{---H}_2\text{O---CH}_2\text{CN}$ và magie monoperoxyphthalat, còn các xeton (kể cả quinon), andehit và sunfon α, β - không no tác dụng với H_2O_2 cho epoxit nhưng theo cơ chế cộng nucleophin (cơ chế loại Michael):



Một phương pháp quan trọng trong quá trình epoxy hoá là phương pháp tổng hợp bất đối xứng của Sharpless khi chuyển hoá ancol allylic thành hợp chất epoxy quang hoạt khi tác dụng *tert*-butyl hydroperoxit với titan tetraisopropoxit. $\text{Ti}[(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_4]$ và dietyl tartrat có hàm lượng 5 + 10%. Phản ứng của (–) hay (+) dietyl tartrat phản ứng nhanh và đặc thù lập thể, một *enantiome* tạo thành. Phản ứng cũng xảy ra với ancol allylic mà nối đôi có thể là mono-, di-, tri- hay tetra lần thế. Phương pháp đã có ứng dụng quan trọng trong tổng hợp các đồng phân quang học không có trong tự nhiên, chẳng hạn như 8 đồng phân *L*-andohexozơ tổng hợp từ benzhydroxyloxy-(*E*)-but-2-en-ol, do sự tấn công vào chất ban đầu của hợp chất tạo thành từ titan ankoxit và dietyl tartrat để tạo nên phức bao gồm cả chất ban đầu và *tert*-butyl hydroperoxit. Các anken bình thường, trừ nhóm OH allylic, có thể epoxy hoá chọn lọc lập thể bằng natri hypoclorit và phức mangan quang hoạt làm xúc tác.

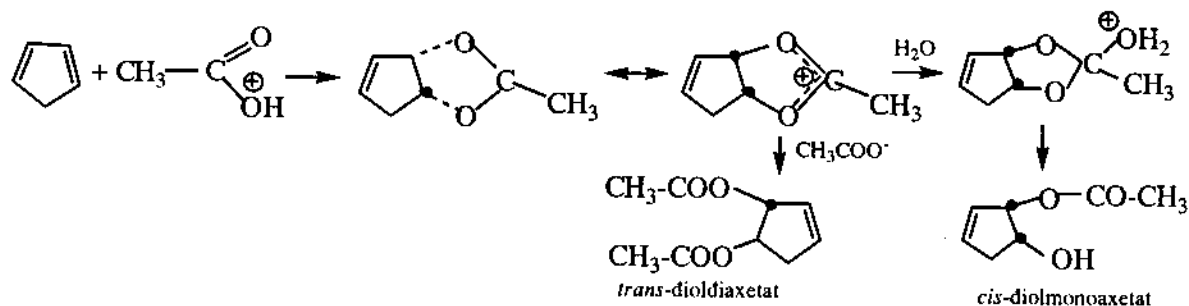
Các ankyn cũng bị epoxy hoá bằng hydroperoxit cho oxiran:



nhưng oxiran không bền, thường chuyển hoá thành hợp chất khác trong phản ứng.

25- Phản ứng cộng tetraaxetat chỉ

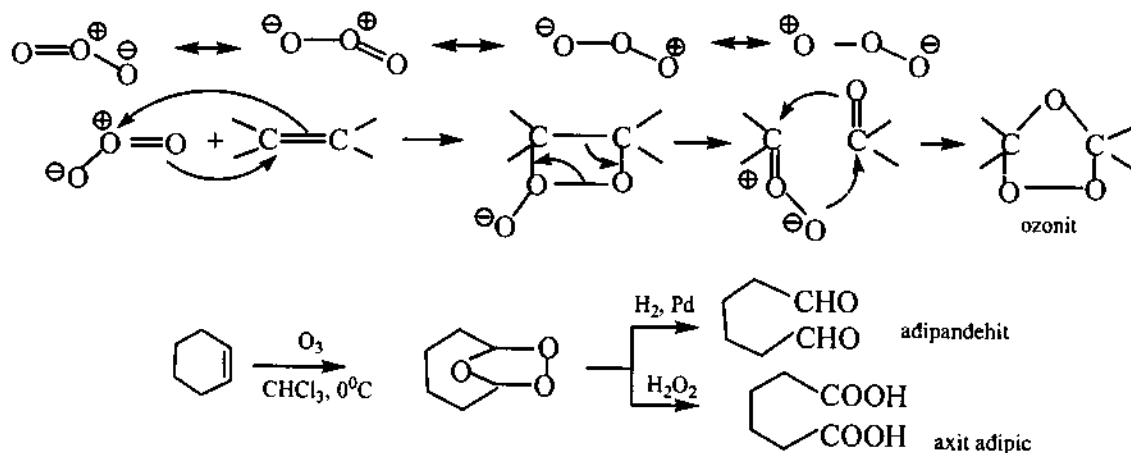
Tetraaxetat chỉ cũng cộng hợp electrophin vào anken bằng tác nhân cation axetat như axit Lewis. Nhóm CO bên cạnh có ảnh hưởng mạnh tạo thành trạng thái chuyển vòng 5 cạnh không có sức căng mang điện tích dương. Cation này thuận lợi về năng lượng:



Sản phẩm cộng bị thủy phân cho *cis*-diol, còn anion axetat có tính nucleophin cao hơn xảy ra theo cơ chế S_N2 quay cấu hình cho *trans*-diol. Cũng có thể dùng tali (III) axetat để cho biaxetat glycol hay dùng paladi axetat với tác nhân oxy hoá như benzoquinon hay MnO_2 và O_2 để chuyển dien liên hợp thành 1,4-điaxetoxi-2-anken (cộng 1,4).

26- Phản ứng cộng ozon

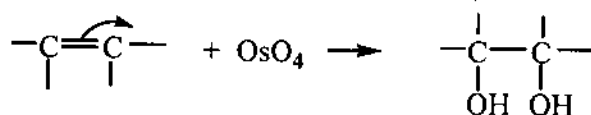
Phân tử O_3 cũng có bản chất electrophin do mỗi nguyên tử oxy trong ba nguyên tử oxy đều có ái lực với electron nên cộng vào anken theo phản ứng cộng *cis*:



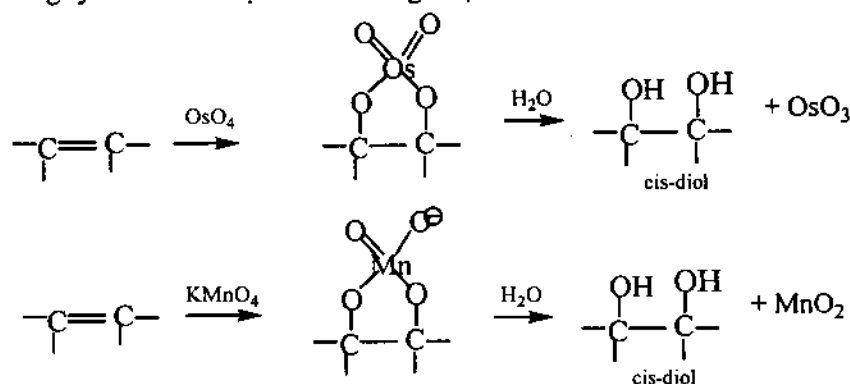
(Phản ứng xem thêm ở chương 14 - Oxy hoá anken bằng ozon).

27- Phản ứng hydroxyl hoá

Ion pemanganat hay tetraoxit osmi cộng hợp hai nhóm HO vào anken cho *vic*-diol khi có kiềm:



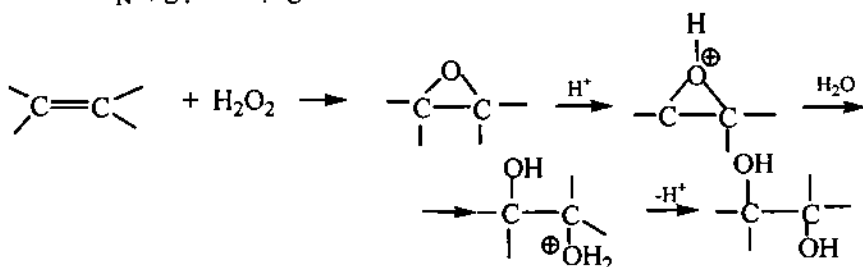
Phản ứng xảy ra nhanh qua trạng thái trung gian nhiều trung tâm, trong đó trung tâm electrophin là nguyên tử kim loại có khả năng nhận electron:



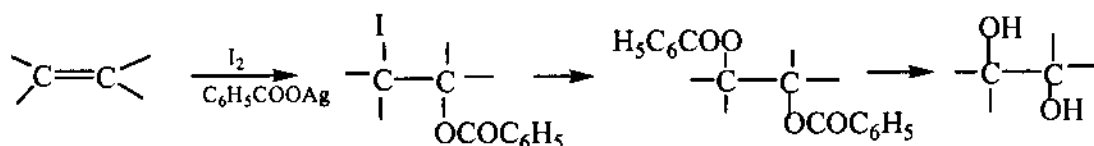
Phản ứng là cộng *syn* và tác nhân tấn công từ phía cacbon ít khó khăn không gian hơn. Chất trung gian este vòng có thể tách ra được nhưng thường bị phân tích trong dung dịch với natri sunfit trong etanol hay tác nhân khác. Bazơ xúc tác phản ứng bằng tạo phức với este.

Tetraoxit osmi phản ứng chậm hơn nhưng cũng định lượng, do độc nên ít dùng, chỉ dùng khi điều chế một lượng nhỏ chất nên thường dùng H_2O_2 với OsO_4 với một lượng axit. Cũng dùng *tert*-butyl hydroperoxit trong dung dịch kiềm, N-metylmorpholin-N-oxit và $\text{F}_2\text{--H}_2\text{O--CH}_3\text{CN}$ với H_2O_2 .

Chú ý rằng, khi tác dụng anken với H_2O_2 và axit fomic sẽ cho *vic*-diol nhưng là phản ứng cộng *anti* theo $\text{S}_{\text{N}}2$, gọi là cộng *anti*:



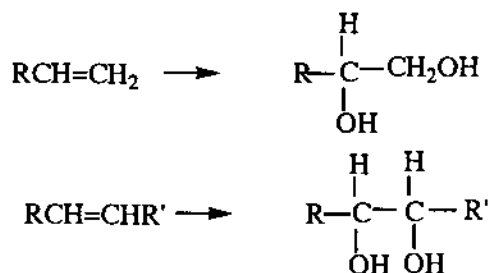
Phản ứng cộng *anti* theo phương pháp Prevost là tác dụng anken với iot và benzoat bạc với tỷ lệ 1:1, sản phẩm cộng ban đầu là β -halogen benzoat lẫn sản phẩm cộng của $\text{IOCO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ rồi iot bị thế bằng $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$ như là phản ứng thế nucleophin có nhóm kế nên cộng *anti*, sau đó thủy phân bảo toàn cấu hình:



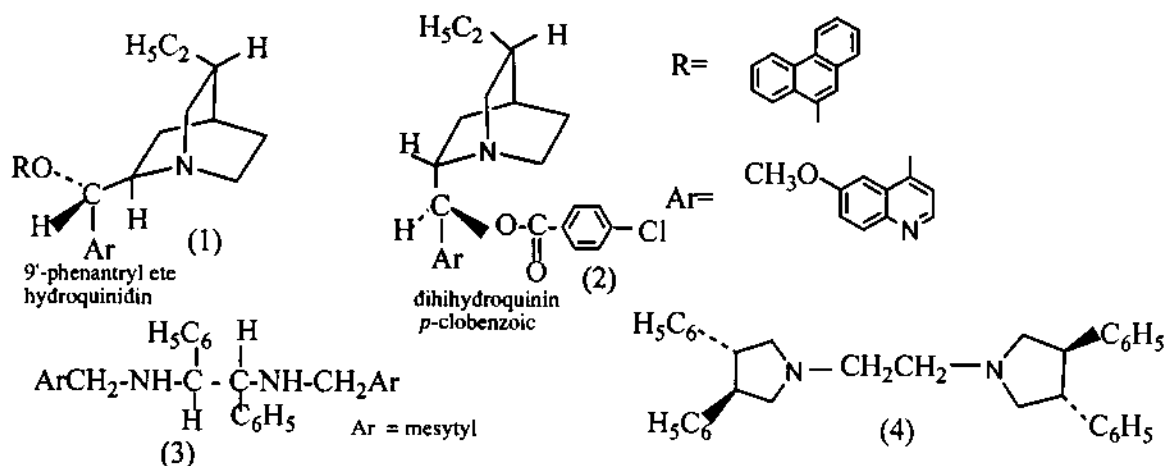
Song phương pháp của Woodward là tác dụng iot với axetat bạc theo tỷ lệ 1:1 trong axit axetic có nước cho sản phẩm ban đầu là β -haloeste, cũng là phản ứng thế nucleophin của iot, song khi có nước sự tham gia của nhóm kế làm giảm sự solvat hoá của chất hình

thành và cơ chế là cơ chế S_N2 bình thường, monoaxetat cộng *syn* và thủy phân cho sản phẩm diol là *syn*-diol. Phản ứng của Woodward giống với phản ứng của OsO_4 hay $KMnO_4$ là cộng *syn* nhưng khác là quá trình cộng *syn* này từ phía có nhiều khó khăn không gian hơn.

Phản ứng cộng hai nhóm OH vào diol có thể cho đồng phân chọn lọc đối quang hay chọn lọc lập thể *đĩa*:



Phản ứng cộng từ dạng olefin $RCH=CH_2$ cho chọn lọc lập thể đối quang, cộng từ $RCH=CHR'$ cho chọn lọc lập thể *đĩa* và lập thể đối quang. Phản ứng này có thể phân biệt khi dùng các amin hoạt động quang hoạt như quinin và quinidin sau:

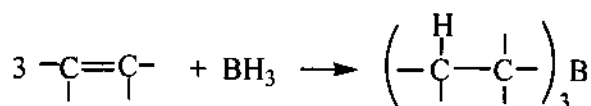


Các amin này kết hợp với OsO_4 *in situ* như là phối tử quang hoạt gây ra sự cộng bất đối xứng, đồng thời cũng xúc tiến phản ứng. Hai tác nhân (1) và (2) không phải *enantiome* nhưng cho cộng chọn lọc đối quang vào olefin theo hướng ngược nhau, chẳng hạn styren ưu tiên cho (*R*) diol với (1) và (*S*) diol với (2).

Phản ứng cộng chọn lọc đối quang và *đĩa* cũng dùng cho dẫn xuất của OsO_4 chứa phối tử quang hoạt và OsO_4 với olefin có nhóm quang hoạt trong phân tử.

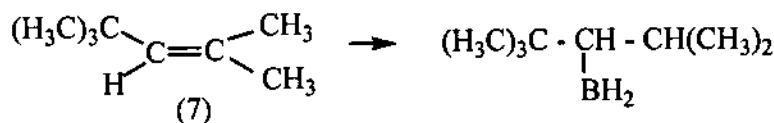
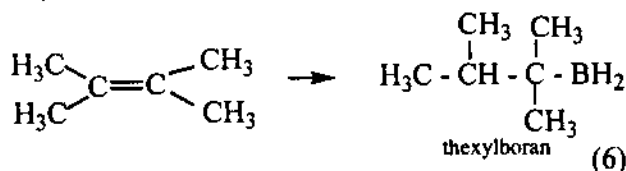
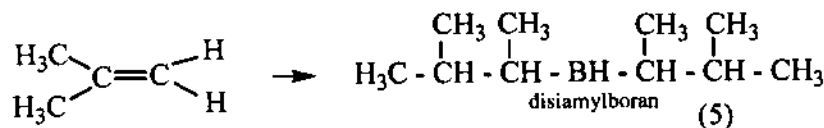
28- Phản ứng cộng boran

Boran cộng hợp vào nối đôi cho sản phẩm cộng trong dung môi ete:



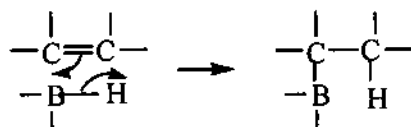
Boran không thể tổng hợp thành hợp chất bền tinh khiết (đime hoá thành B_2H_6) nhưng có sản phẩm thương mại ở dạng phức với THF, $(CH_3)_2S$ hay amin bậc ba. Olefin có thể tác dụng với một trong các phức ấy nhưng $THF-BH_3$ ở $0^\circ C$ là thích hợp nhất, còn dùng R_3N-BH_3 ở $100^\circ C$ hay dùng hỗn hợp của $NaBH_4$ và BF_3 eterat để tái tạo boran *in situ*.

Thông thường quá trình không dừng lại tạo một phân tử olefin với BH_3 cho RBH_2 mà phản ứng tiếp với olefin cho R_2BH rồi R_3B , sản phẩm tách ra được là triankylboran. Phản ứng có thể thực hiện ở các olefin bốn lần thế, kể cả các olefin vòng nhưng nếu olefin có khó khăn lập thể thì có thể dừng ở điankylboran R_2BH hay monoankyl boran RBH_2 . Chẳng hạn, tổng hợp từ các disiamylboran, thexylboran:

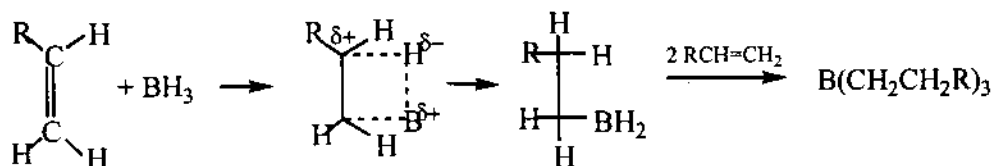


Các monoankylboran RBH_2 (điều chế từ olefin khó khăn lập thể) và điankylboran R_2BH cộng hợp vào olefin cho hỗn hợp triankylboran RR'_2B và $R_2R'B$ tương ứng. Metylboran có phân tử không lớn, cộng hợp với olefin trong THF có thể dừng cho điankylboran RCH_3BH và tiếp cho triankylboran $RR'CH_3B$. Các monoankylboran khác như *iso*- $C_3H_7BH_2$, *tert*- $C_4H_9BH_2$ *sec*- $C_4H_9BH_2$ tác dụng với olefin trong mạch nhưng không với olefin $RCH=CH_2$.

Cơ chế của phản ứng có trạng thái chuyển vòng 4 trung tâm:

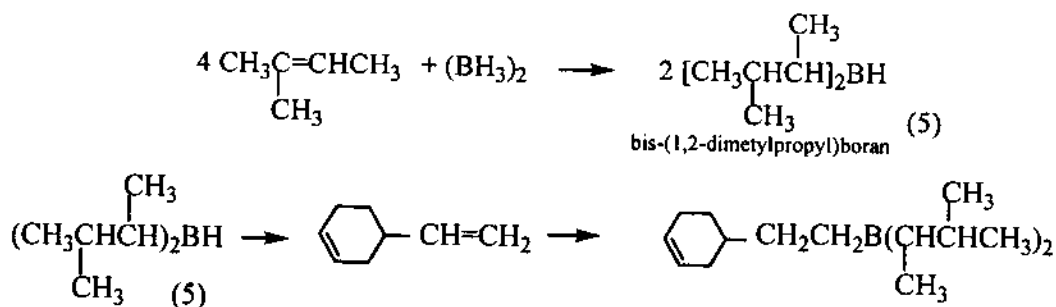


Các boran cũng là tiểu phân electrophin do nguyên tử B có obitan trống. Boran cộng hợp vào olefin ở cacbon ít khó khăn không gian tạo ion cacboni bền hơn và có liên kết hydro cùng phía *cis* với bo. Hydro đóng vai trò là nucleophin cộng vào trung tâm điện tích dương bằng cặp electron liên kết H-B:

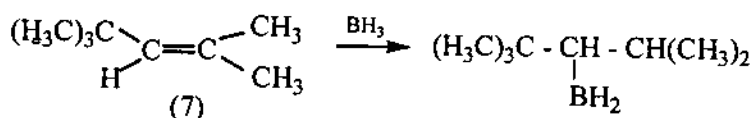


Về sản phẩm, phản ứng là cộng trái quy tắc Markovnikov vì cộng H vào cacbon ankyli hoá nhiều hơn, còn thực tế quan sát được quy tắc Markovnikov với electrophin là bo. Phản ứng là cộng *syn* nhưng nếu chất ban đầu là ancol allylic hay amin lại cộng *anti*, và tính chọn lọc lập thể có thể chuyển tới *syn* khi dùng catecholboran hay phức rodi. Cơ chế khác nhau có thể làm thay đổi tính chọn lọc vị trí, chẳng hạn styren $C_6H_5CH=CH_2$ cho $C_6H_5CH(OH)CH_3$.

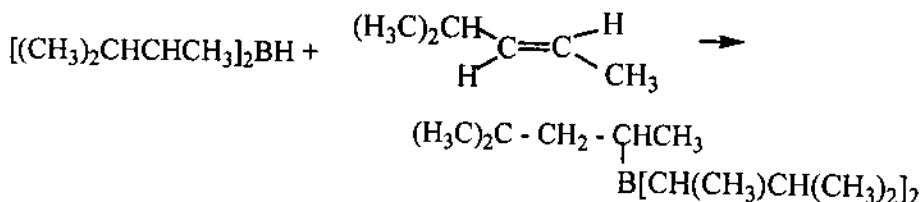
Chẳng hạn, phản ứng của styren thế với D_2BCl quan sát hiệu ứng đồng vị $k_H / k_D = 1,2 \div 2,4$ có $\rho = -0,7$ do trạng thái chuyển kém phân cực. Quy tắc Markovnikov quan sát được ở anken có nối đôi cuối mạch, còn anken có nối đôi trong mạch có cả hai sản phẩm cộng theo Markovnikov và trái Markovnikov. Phản ứng cho sản phẩm triankylboran, với các anken thế cao thu được diankylboran:



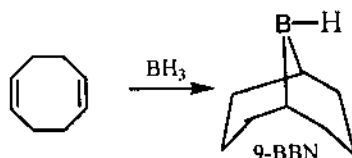
Trong tất cả các trường hợp bo đi tới cacbon nhiều hydro hơn khi có nhóm thế ankyli và aryl, như phản ứng sau cho 98% sản phẩm cộng và 2% sản phẩm phụ:



Phản ứng thực tế là bo dương điện hơn hydro tấn công vào cacbon nhiều hydro hơn nên tuân theo quy tắc chung của Markovnikov nhưng cho sản phẩm trái Markovnikov. Tính chọn lọc lập thể gây ra bởi nhân tố lập thể cũng như nhân tố electron. Nghiên cứu về tốc độ và hướng tấn công của hydrobo hoá của các hiệu ứng trên, các hợp chất thế vòng như styren thể cho thấy sự tấn công của bo có bản chất electrophin. Khi cả hai phía nối đôi là một lần thế hay hai lần thế, đã tìm thấy hàm lượng bằng nhau của mỗi đồng phân. Phản ứng cộng chọn lọc lập thể khi dùng phân tử tấn công lớn hơn, chẳng hạn tác dụng *iso*- $C_3H_7CH=CHCH_3$ với boran cho 57% sản phẩm với bo dính với cacbon có nhóm metyl và 43% đồng phân khác, nhưng với chất sau (5) thì cho 95% và 5% sản phẩm khác:



Tác nhân có tính chọn lọc lập thể cao thường dùng là 9-borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) điều chế bằng hydrobo hoá 1,5-octadien:

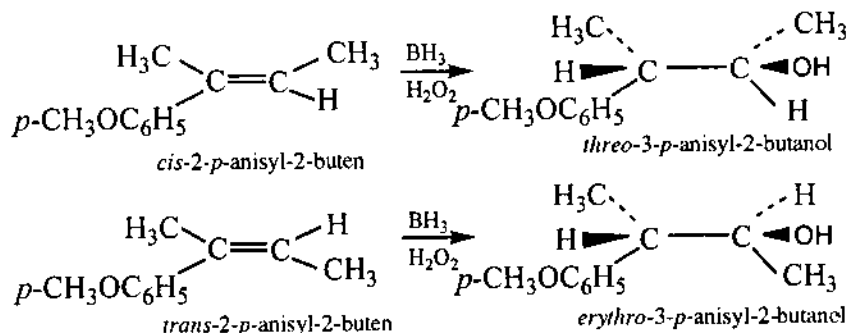
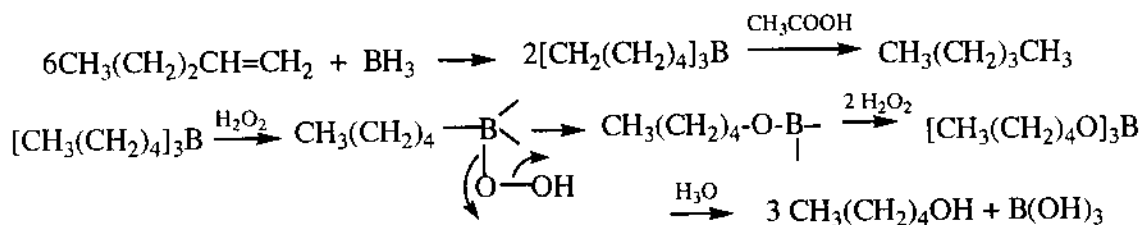


9-BBN là hợp chất bền trong không khí. 9-BBN và disiamylboran và hợp chất tương tự có tính chọn lọc rất cao ưu tiên tấn công vào liên kết ít khó khăn lập thể, thường chỉ hydrobo hoá một liên kết đôi và hydrobo hoá một olefin khi có một olefin khác kém hoạt động, chẳng hạn hydrobo hoá 1-penten có thể dùng hỗn hợp 1-penten và 2-penten, *cis*-olefin có thể hydrobo hoá chọn lọc từ hỗn hợp *cis* và *trans*-olefin.

Tác nhân hydrobo hoá hoạt động hơn BH_3 đối với anken cuối mạch hay dạng $\text{R}_2\text{C}=\text{CHR}$, là monocloboran BH_2Cl có phản ứng phối trí với dimetyl sunfua cho sản phẩm R_2BCl . Chẳng hạn dùng $\text{BH}_3\text{-THF}$ với 1-hexen cho 94% sản phẩm trái Markovnikov, còn với $\text{BH}_2\text{Cl}-(\text{CH}_3)_2\text{S}$ cho 99,2%. Tác dụng dicloboran $\text{BHCl}_2-(\text{CH}_3)_2\text{S}$ khi có BF_3 hay dùng $\text{BCl}_3-(\text{CH}_3)_3\text{SiH}$ cho ankylđicloboran RBCl_2 .

Ứng dụng quan trọng nhất của phản ứng hydrobo hoá là oxy hoá sản phẩm đó bằng H_2O_2 trong kiềm chuyển thành ancol. Đây là phương pháp gián tiếp cộng hợp nước vào anken cho ancol trái quy tắc Markovnikov.

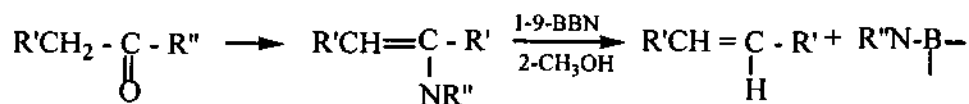
Các ankyl boran tác dụng với ancol hay axit cho ankan, còn khi có H_2O_2 sẽ cho ancol qua phản ứng chuyển vị hydroxit:



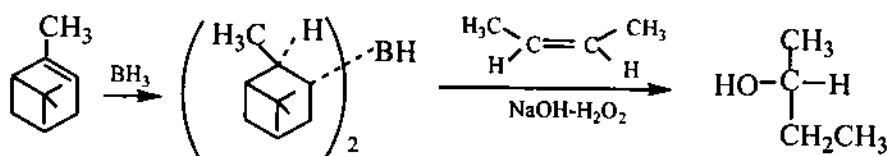
Ankyl boran cũng có những phản ứng khác như tác dụng với hợp chất α -halogen cacbonyl cho sản phẩm ankyl hoá (xem chương S_N), với CO cho ancol và xeton (chương

chuyển vị), và nhiều phản ứng khác. Hợp chất olefin có thể có các nhóm chức như OR, OH, NH₂, SCH₃, halogen và COOR nhưng không thể có nhóm chức có tính khử boran.

Chẳng hạn hydrobo hoá enamin bằng 9-BBN gián tiếp cho anken do khử của andehit hay xeton :

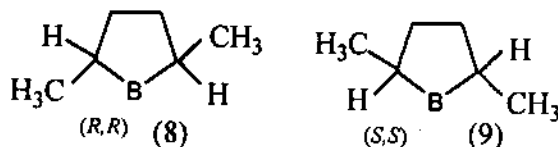


Để điều chế ancol có độ tinh khiết quang hoạt đạt 98% thường dùng phương pháp tác dụng anken với diisopinocampheylboran hoạt động quang học:

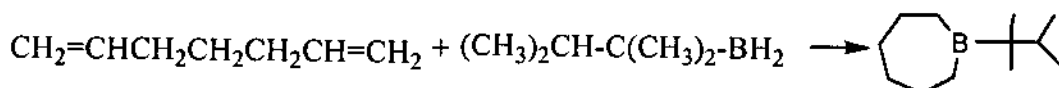


Phản ứng cho hiệu suất tốt với các anken không có khó khăn không gian nên tốt hơn là dùng isopinocampheylboran tuy có chậm hơn, cũng dùng limonylboran, 2- và 4-đicaranylboran, myrtanylboran và dilongifolylboran.

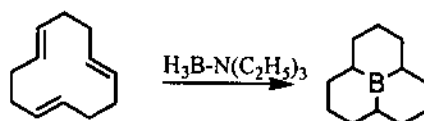
Các boran vòng quang hoạt *trans*-2,5-dimetylborolan sau cũng cộng chọn lọc lập thể với olefin (trừ olefin loại RR'C=CH₂) cho boran có độ tinh khiết quang học cao. Khi boran quang hoạt cộng hợp với olefin ba lần thế dạng RR'C=CHR" tạo nên hai trung tâm quang hoạt và với (8) và (9) ở dưới chỉ một đồng phân *đĩa* ưu tiên trong bốn đồng phân *đĩa* với hiệu suất 90%, gọi là tổng hợp bất đối xứng kép:



Liên kết đôi trong dien được hydrobo hoá riêng rẽ, nghĩa là không có cộng 1,4, thường không dễ hydrobo hoá một nối đôi trong hệ liên hợp vì kém hoạt tính hơn là riêng rẽ. Chẳng hạn thexylboran phản ứng với dien liên hợp hay riêng rẽ là hydrobo hoá vòng với vòng 5, 6 hay 7 cạnh:

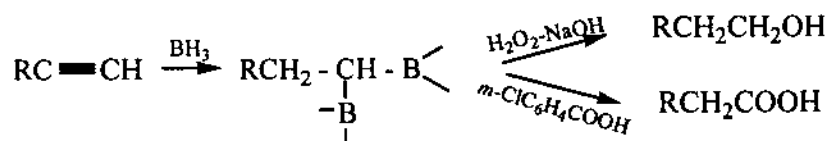


Sự vòng hoá thường thực hiện monoanlylboran hay với bản thân BH₃. Phản ứng điển hình là chuyển hoá 1,5,9-cyclodecatrien cho pehydro-9b-boraphenalen:



Liên kết ba trong ankyn cũng được monohydrobo hoá cho vinylboran có thể bị khử bằng axit axetic cho *cis*-anken hay oxy hoá hoặc thuỷ phân cho andehit hay xeton. Ankyn cuối mạch cho andehit ngược với phương pháp cộng thuỷ ngân hay xúc tác axit. Song ankyn cuối mạch chỉ cho andehit đối với boran có khó khăn về không gian như disiamylboran, thexylboran, catecholboran hoặc $\text{BBr}_2-(\text{CH}_3)_2\text{S}$.

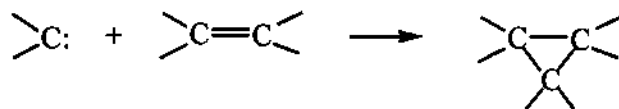
Phản ứng giữa ankyn cuối mạch và BH_3 cho hợp chất 1,1-diboran có thể bị oxy hoá bằng $\text{NaOH}-\text{H}_2\text{O}_2$ cho ancol bậc nhất hay với axit *m*-clobenzoic cho axit cacboxylic:



Mặt khác, dimesityl boran hydrobo hoá chọn lọc nối ba khi có liên kết đôi cũng như hydrobo hoá chọn lọc một liên kết đôi trong dien không liên hợp. Muốn hydrobo hoá chọn lọc đối quang thì dùng phức rodi quang hoạt.

29- Phản ứng cộng của cacben

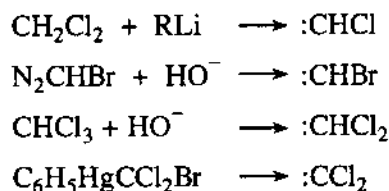
Cacben cũng là tiểu phân electrophin cộng hợp vào anken cho hợp chất vòng ba cạnh:

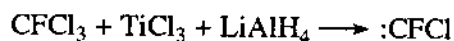
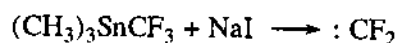


Cacben và cacben thế đều cộng hợp vào liên kết đôi cho dẫn xuất xyclopropan như là phản ứng cộng 1,2. Các dẫn xuất như $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH:}$, ROCH: , $(\text{CH}_3)_2\text{C=C:}$, :C(CN)_2 , cộng được vào nối đôi nhưng thường dùng bản thân cacben với dihalogencacben, cacbankoxycacben, ankyl cacben RCH: cũng cộng vào olefin nhưng dễ chuyển vị. Thường nhiều phản ứng được sử dụng các tiền thân của cacben, thực tế không phải cacben tự do, nên thường người ta gọi những phản ứng chuyển hoá liên kết đôi thành vòng xyclopropan là sự chuyển hoá cacben, thực tế là phản ứng của cacben và cacbenoit.

Cacben rất hoạt động song cho nhiều sản phẩm phụ như phản ứng cộng mạch của cacben triplet theo cơ chế gốc tự do (xem chương phản ứng gốc tự do) nên để hạn chế phản ứng này, phương pháp Simmons - Smith và vài phương pháp khác, chẳng hạn như dùng diclocacben tuy chậm hơn cacben nhưng phản ứng xảy ra tốt mà không có phản ứng cộng mạch.

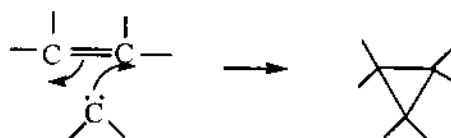
Nói chung các halogen cacben hay cacbenoit tạo thành bằng phản ứng tách sau:





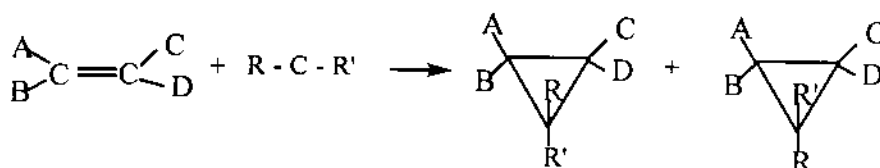
Phản ứng giữa CHCl_3 và HO^- cần điều kiện chuyển pha, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCl}_2$ với *tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OK}$ cho cacbenoit nhưng khi có ete crown cho $\text{C}_6\text{H}_5\text{CCl}$, dioxycyclopropan cũng dùng nhưng thường chuyển thành allen khi có magie hay natri.

Các cacben đều là electrophin, ở trạng thái singlet cộng vào liên kết đôi theo cơ chế một giai đoạn qua trạng thái chuyển tiếp vòng:



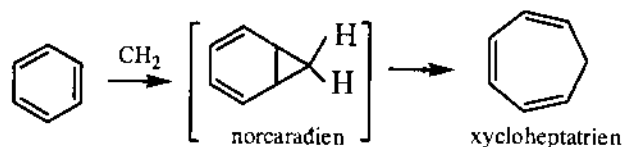
Phản ứng là cộng *syn* và đặc thù lập thể.

Các cacben và cacbenoit loại $\text{R}-\text{C}-\text{R}'$ là đối tượng của hoá học lập thể. Tác nhân này cộng vào olefin đối xứng cho hai đồng phân có thể có nếu bốn nhóm thế ở cacbon được bảo toàn cấu hình:



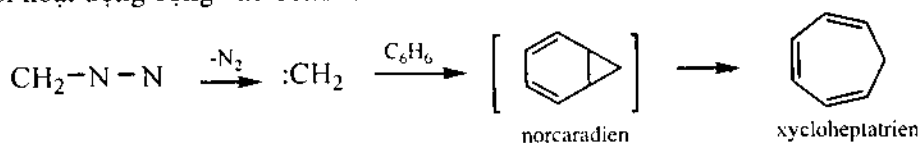
Sản phẩm nào ưu tiên là phụ thuộc vào R và R'. Nhiều nghiên cứu về cacben một lần thế loại $\text{R}'=\text{H}$ và nhiều nghiên cứu cho thấy nhóm aryl ưu tiên về phía thế nhiều hơn (cộng *syn*), nhóm cacbetoxy tìm thấy chọn lọc *anti*. Khi R= halogen, halogen cacben tự do không đặc thù lập thể hay rất nhỏ, trong khi đó halogen cacbenoit biểu lộ ưu tiên cộng *syn*. Vì thế rất khó để có một tổng quát hoá đơn giản.

Cacben cộng hợp vào liên kết đôi của nhân thơm, song sản phẩm thường không bền và chuyển vị mở vòng. Cacben phản ứng với benzen cho xycloheptatrien:

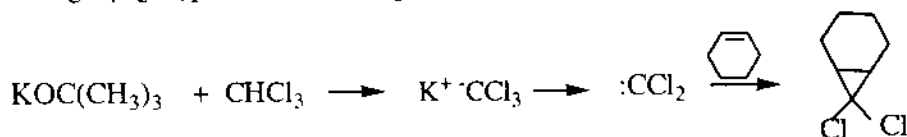


Nhưng không phải tất cả các cacben đều cộng vào benzen. Trong phản ứng trên, norcaradien trong trường hợp này không tách ra được chịu chuyển vị electrocyclic, trừ một số norcaradien thế như sản phẩm cộng của $\text{C}(\text{CN})_2$ vào benzen cho sản phẩm tách ra được. Phản ứng cũng cho sản phẩm phụ là sản phẩm cộng mạch cho một lượng nhỏ toluen. Phản ứng này, ngoài dùng cacben tự do còn dùng cacben do phân huỷ CH_2N_2 trong hợp chất thơm

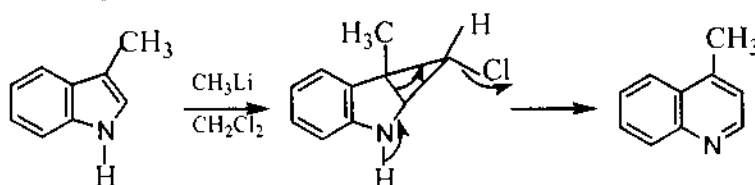
như dung môi có mặt CuCl hay CuBr, là phương pháp tốt không có sản phẩm phụ cộng mạch. CHCl hoạt động cộng vào benzen:



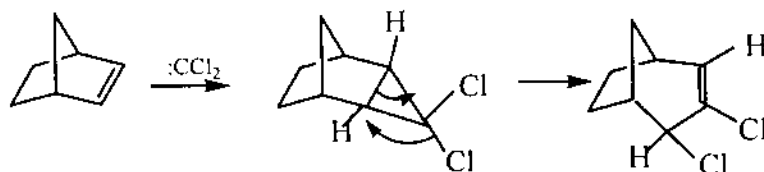
nhưng dihalogen cacben thì không cộng vào benzen hay toluen, trừ vòng có mật độ electron lớn như dễ dàng cộng hợp vào anken vòng:



Khả năng mở rộng vòng cũng tìm thấy trong phản ứng của pyrazol và indol tác dụng với halogenacben cho pyridin và quinolin:

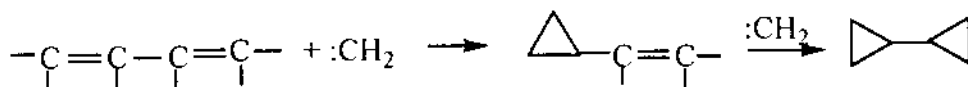


Cũng như các hợp chất không thơm mở vòng cho vòng 6 cạnh với động lực mở vòng là sức căng của vòng:

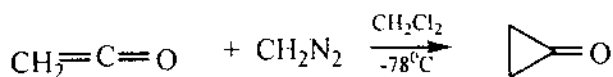


Tất cả các olefin đều chuyển thành dẫn xuất cyclopropan trừ các olefin có khó khăn lập thể. Ngay tetraacyanetylen cho phản ứng electrophin rất kém cũng cho dẫn xuất cyclopropan với cacben.

Các dien liên hợp cho sản phẩm cộng 1,2 với một mol thứ hai cho dẫn xuất bixyclopropyl:



Phản ứng cộng 1,4 xảy ra hiếm nhưng cũng thực hiện được trong một số trường hợp như cộng vào xeten:

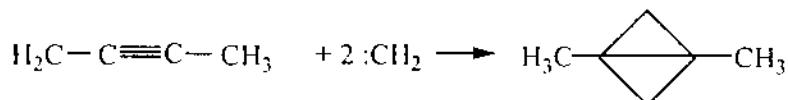


Allen phản ứng với cacben cho cyclopropan có liên kết đôi exocyclic và với phân tử thứ hai cho spiropentan:



Nói chung bất kỳ hợp chất vòng có liên kết đôi exocyclic đều phản ứng với cacben cho hợp chất spiro.

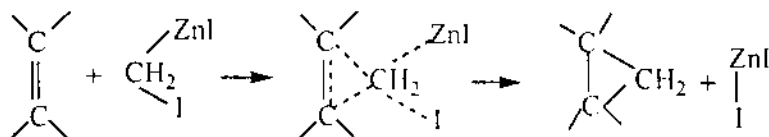
Liên kết ba phản ứng với cacben cho xyclopropan từ axetylen tạo thành xyclopropan không thể tách ra mà chuyển thành allen; nhưng nếu cộng thêm một mol cacben thứ hai cho bixyclobutan:



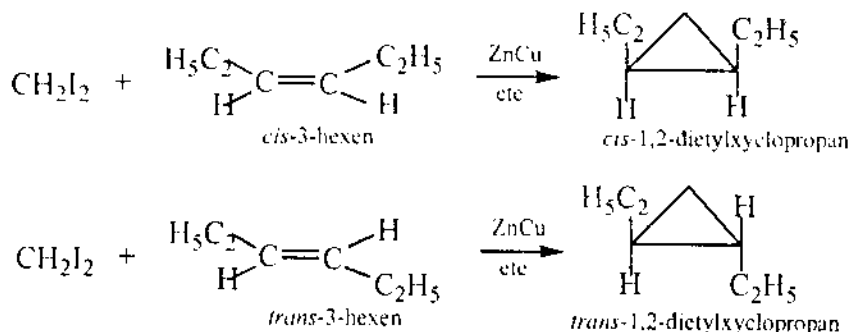
Để tránh sản phẩm phụ do phản ứng cộng mạch, Simmons-Smith đưa ra phương pháp tổng hợp hợp chất chứa liên kết đôi với CH_2I_2 với cặp Zn-Cu cho dẫn xuất xyclopropan với hiệu suất cao. Cặp Zn-Cu được điều chế bằng đun nóng Zn với CuCl trong dòng khí nitơ. Phản ứng cũng dùng với Zn không hoạt hóa với siêu âm. Khi dùng $TiCl_4$ cùng với Zn và CuCl, có thể thay CH_2I_2 bằng CH_2Br_2 .

Tiểu phân tấn công thực tế trong phản ứng này là chất trung gian cơ kẽm $(ICH_2)_2Zn-ZnI_2$. Chất trung gian này đủ bền trong dung dịch, đã xác định bằng tinh thể học tia X tạo phức với ete.

Phản ứng cộng có đặc thù lập thể *syn* và cơ chế đồng bộ:

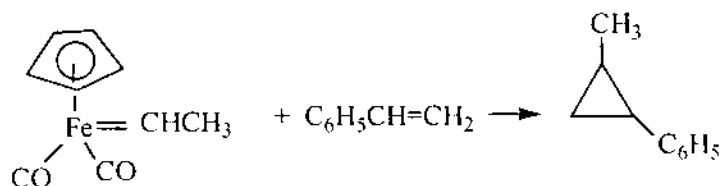


Chẳng hạn với những phản ứng sau:



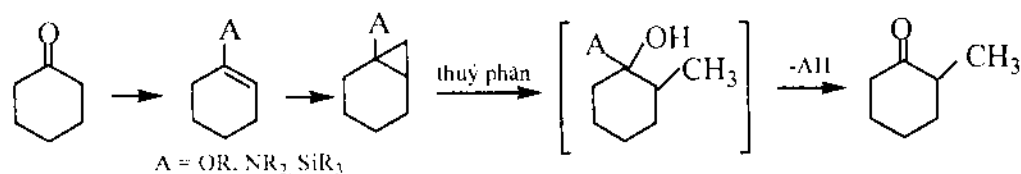
Theo phương pháp của Simmons - Smith, các dien liên hợp cũng cho sản phẩm cộng 1,2 và allen cho metylenxyclopropan hay spiropentan. Một phương pháp khác tương tự Simmons - Smith là tác dụng olefin với CH_2I_2 hay dihalogenmetan khác và $(C_2H_5)_2Zn$ trong ete. Phương pháp này thuận lợi khi đưa nhóm RCH hay ArCH vào phân tử khi dùng CHI_2 hay $ArCHI_2$ thay cho dihalogenmetan. Có thể dùng CH_2I_2 hay CH_3CHI_2 cùng với alan R_3Al để chuyển CH_2 hay CH_3CH tới olefin.

Cacben tự do dùng được khi có xúc tác phức chuyển tiếp kim loại - cacben $L_nM=CRR'$ (L = phối tử, M = kim loại) để cộng nhóm CRR' vào liên kết đôi, chẳng hạn:

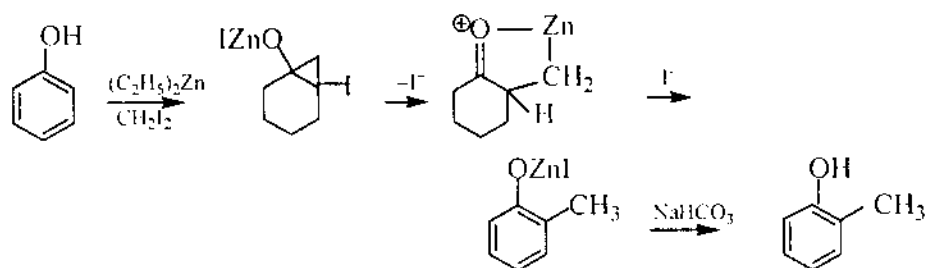


Các hợp chất này, kể cả CH_2N_2 , phản ứng với kim loại hay muối kim loại (đồng, paladi và rodi) cho phức cacben để cộng CRR' vào olefin. Tổng hợp xyclopropan quang hoạt cũng dùng phức quang hoạt.

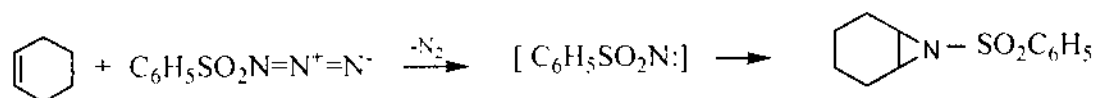
Phương pháp Simmons-Smith là phương pháp gián tiếp metyl hoá xeton ở vị trí α . Các xeton trước hết chuyển thành enol ete hay enammin hoặc silyl ete, rồi phản ứng với cacben cho dẫn xuất norcaran và phân cắt vòng ba cạnh bằng nước, tách ROH, R_2NH hay R_3SiH cho metyl xeton:



Phenol metyl hoá cũng áp dụng được phương pháp tương tự trên:

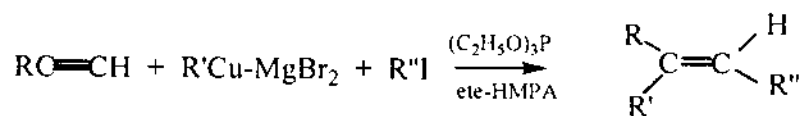


Các nitren dạng $[R-CO-N]$ dễ chuyển vị nên không tham gia phản ứng cộng vào anken, song nitren loại $C_6H_5-SO_2-N:$ - sunfonyl nitren cộng được vào anken:

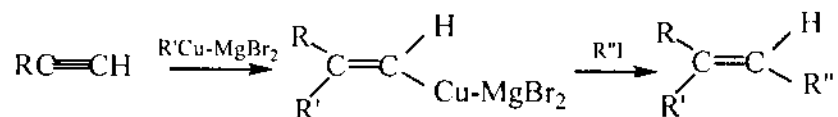


30- Cộng hai nhóm ankyl vào ankyn

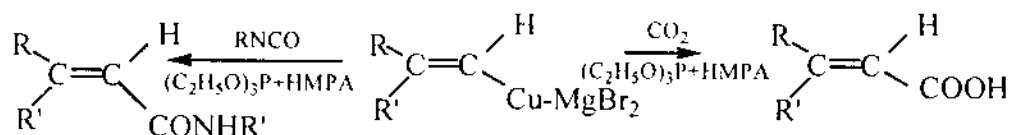
Hai nhóm ankyl có thể cộng hợp vào ankyn cuối mạch, thường bằng ankyl đồng-magie bromua (tác nhân Normant) và ankyl iodua trong ete-HMPA:



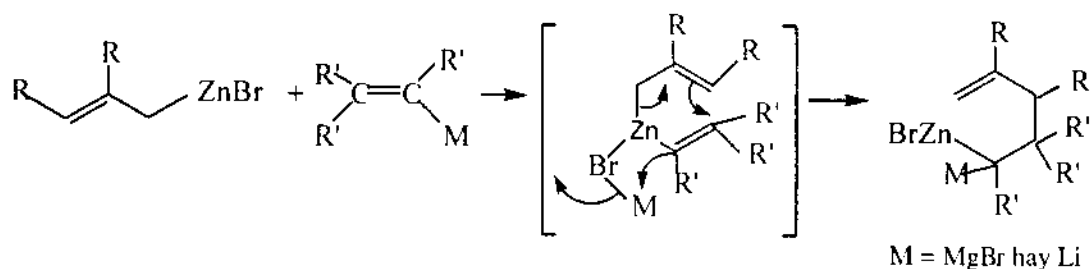
Phản ứng cũng là cộng *syn*. Trước hết là cộng ankyl đồng vào nối ba rồi ghép đôi với ankyl iodua:



Ankyl đồng có thể là ankyl bậc nhất, allyl, benzyl, vinyl và α -ankoxyankyl. Bản thân arylen phản ứng với $R_2\text{CuCl}$ (thay cho tác nhân Normant). Từ chất trung gian cộng của ankyl đồng, có thể chuyển hoá tiếp với tác nhân khác như với CO_2 , RNCO ... khi có HMPA và một lượng xúc tác triethylphosphin:



Tác nhân allyl kẽm bromua tác dụng với vinyl liti hay vinyl Grignard cho sản phẩm cộng hai kim loại ở một cacbon (*gem*-dimetal):



mà có thể tác dụng tiếp với các nucleophin khác nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1- *J. McMurry*; Organic chemistry, Brooks/ Cole Publishing Company, 1996.
- 2- *Peter Sykes*; A primer to mechanism in organic chemistry, Longman Scientific Technical, 1995.
- 3- *O. Reutov*; Theoretical principle of organic chemistry. Mir, 1970.
- 4- *Jerry March*; Advanced organic chemistry; John Wiley & Sons, 1992.
- 5- *F. A. Carey*; Organic chemistry, McGraw - Hill, 1996.
- 6- *M. B. Smith*; March's advanced organic chemistry; John Willey and Sons, 2001.
- 7- *R. C. Atkins*; Organic chemistry; McGraw - Hill, 2002.
- 8- *Hendrickson Cram Hammond*; Organic chemistry, 1970.
- 9- *Г. Бескер*; Введение в электронную теорию органических реакций; Мир, 1974.
- 10- *Р. Бреслоу*; Механизмы органических реакций; М. 1968.
- 11- *Ф. Кери, Р. Садьбер*; Углублённый курс органической химий; Химия. 1981.
- 12- *И. И. Грандберт*; Органическая химия; М. Вы. школа, 1974.
- 13- *Т. Д. Жилкрист, Р. Сторр*; Органические реакций и орбитальные симметрии. Мир. 1976.
- 14- *А. Днерровскй, Т. И. Темникова*; Теоретические основы органической химий. Химия, 1978.
- 15- *А. Терней*; Современная органической химий. Мир, 1981.
- 16- *К. Ингольд*; Теоретические основы органической химий. Мир, 1975.
- 17- *Р. Пирсон*; Правила симметрии в органической химий. Мир, 1979.
- 18- *Ж. Матье, Р. Панико*; Курс теоретических основ органической химий. Химия, 1975.
- 19- *А. Н. Немеянов*; Начала органической химий. Химия, 1974.
- 20- *A. Streiwieser*; Introduction to organic chemistry; McGraw- Hill, 1977.
- 21- *R. T. Morrison, R. N. Boyd*; Organic chemistry, Boston, 1970.
- 22- *Thái Doãn Tĩnh*; Cơ sở lý thuyết hoá hữu cơ. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội, 2000.
- 23- *Thái Doãn Tĩnh*; Cơ sở hoá học hữu cơ Tập I, II, III. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội, 2001.

MỤC LỤC

Lời nói đầu	3
Các chữ viết tắt và thuật ngữ	4
Chương 5. PHẢN ỨNG THỂ NUCLEOPHIN CỦA HYDROCACBON ALIPHATIC	5
5.1. Khái niệm chung	5
5.2. Phản ứng thế nucleophin của hydrocacbon no	6
5.3. Cơ chế S_N1	66
5.4. Cơ chế S_N của hệ allyl	67
5.5. Phản ứng thế S_N của hydrocacbon không no	69
5.6. Cơ chế SET	74
5.7. Cơ chế nhiều trung tâm	75
5.8. Các phản ứng thế nucleophin	81
Chương 6. PHẢN ỨNG THỂ NUCLEOPHIN CỦA HYDROCACBON THƠM	117
6.1. Cơ chế S_N1	117
6.2. Cơ chế tách cộng hay cơ chế aryl	120
6.3. Cơ chế gốc $S_{RN}1$	124
6.4. Cơ chế cộng tách - cơ chế S_NAr	124
6.5. Các phản ứng S_N của aren	133
Chương 7. PHẢN ỨNG THỂ ELECTROPHIN S_E CỦA HYDROCACBON ALIPHATIC	149
7.1. Cơ chế	149
7.2. Các nhân tố ảnh hưởng	159
7.3. Các phản ứng S_E của hydrocacbon aliphatic	160
Chương 8. PHẢN ỨNG THỂ ELECTROPHIN CỦA HỢP CHẤT THƠM	191
8.1. Cơ chế thể S_E	191
8.2. Phản ứng thế S_E của dẫn xuất benzen	201

8.3. Phản ứng của nhân benzen có hai hay nhiều nhóm thế	220
8.4. Phản ứng thế của hợp chất thơm vòng ngưng tụ	222
8.5. Phản ứng thế electrophin ở hợp chất dị vòng	224
8.6. Các phản ứng thế hydro của nhân thơm	226
8.7. Phản ứng S_E của nhóm thế khác hydro	246

Chương 9. PHẢN ỨNG TÁCH E 254

9.1. Phản ứng tách α hay (1,1)	255
9.2. Phản ứng tách β	256
9.3. Phản ứng tách γ	315
9.4. Phản ứng tách δ	315
9.5. Phản ứng tách ω	316
9.6. Phản ứng tách nhiệt	316
9.7. Phản ứng tách phân mảnh	328
9.8. Phản ứng tách đoạn mạch	335

Chương 10. PHẢN ỨNG CỘNG ELECTROPHIN A_E 340

10.1. Cơ chế chung cộng A_E	340
10.2. Phản ứng cộng A_E của anken	344
10.3. Phản ứng cộng A_E của xyclopropan	364
10.4. Phản ứng cộng của ankyn	365
10.5. Phản ứng cộng A_E của dien	369
10.6. Các phản ứng cộng A_E	374
10.7. Phản ứng cộng <i>cis</i>	389

TÀI LIỆU THAM KHẢO 405

CƠ CHẾ VÀ PHẢN ỨNG HOÁ HỌC HỮU CƠ

TẬP 2

Tác giả: PGS. TS. THÁI DOÃN TĨNH

Chịu trách nhiệm xuất bản:

PGS. TS. TÔ ĐĂNG HẢI

Biên tập và sửa bài:

THS. NGUYỄN HUY TIẾN

NGỌC LINH

Trình bày bìa:

XUÂN DŨNG

NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

70 Trần Hưng Đạo - Hà Nội

In 400 cuốn, khổ 19 × 27 cm, tại Xí nghiệp In Thương Mại (Bộ Công Thương)

Quyết định xuất bản số: 82-2008/CXB/101.2-02/KHKT-21/2/2008

In xong và nộp lưu chiểu Quý II năm 2008.

2 0 8 0 5 5



Giá: 98.000đ