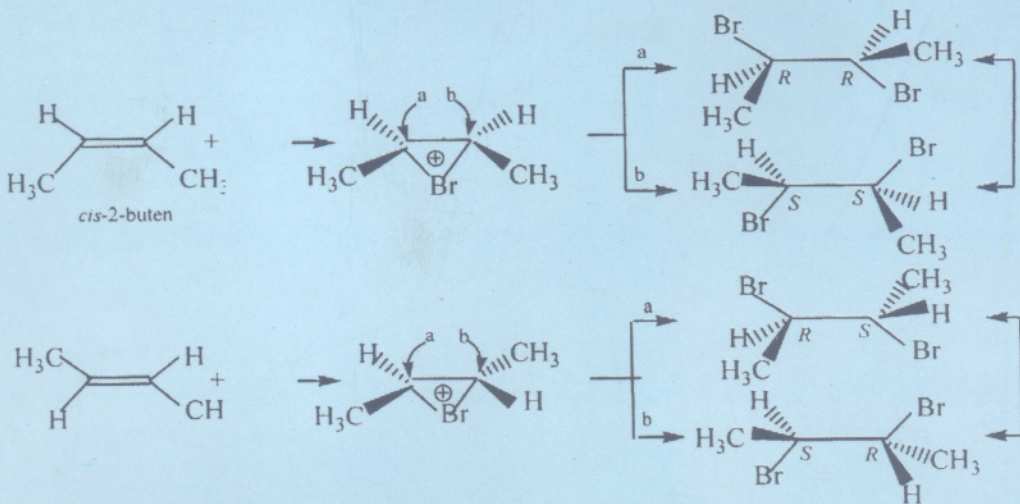


CƠ CHẾ VÀ PHẢN ỨNG HÓA HỌC HỮU CƠ

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-Diazabicyclo[3.4.0] nonen-5
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undexen-7
DDQ	2,3-Diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon
DMPA	4-Dimetylaminopyridin
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
LDA	Liti diisopropylamit
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	Dietylaminosunfua triflorua
DCC	Dixyclohexylcacbodiimit
DHU	Dixyclohexylure
NBS	N-bromsuxinimit
TEBA	Trietylbenzylamoni clorua
DIBALH	Diisobutyl alumi hydrua

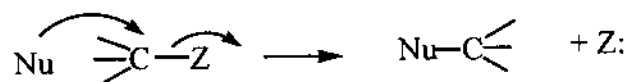
2- Các thuật ngữ từ tiếng La Tinh được giữ nguyên gốc.

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 thế 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...

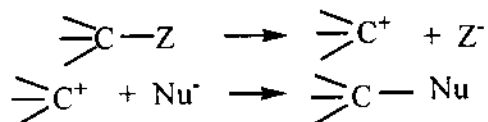
Trong tất cả các trường hợp Nu đều có cặp electron không liên kết, có nghĩa là Nu là những bazơ Lewis. Nếu Nu đồng thời là dung môi, phản ứng gọi là dung môi phân.

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

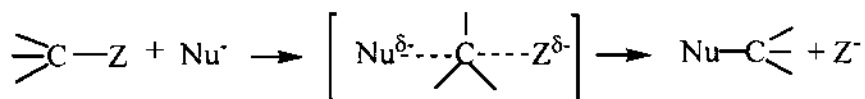
Về mặt cơ chế phản ứng, có thể phân loại phản ứng S_N như sau:

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



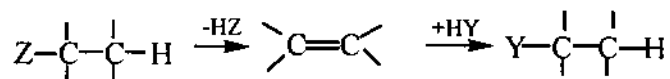
Phản ứng trên thuộc loại phản ứng S_N1 .

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



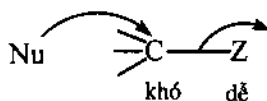
Phản ứng đi qua trạng thái chuyển lưỡng phân tử nên là S_N2 .

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).

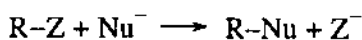
Trước hết cần chú ý rằng, các nhóm thế cho electron làm dễ dàng cho sự phân cắt anionit, các nhóm thế hút electron làm dễ dàng cho sự tấn công nucleophin, nên trong cấu trúc ban đầu, nếu phản ứng xảy ra dễ dàng thì sự tấn công lại khó:



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.

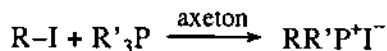
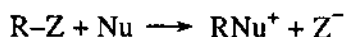
5.2. PHẢN ỨNG THỂ NUCLEOPHIN CỦA HYDROCACBON NO

Phương trình chung là:

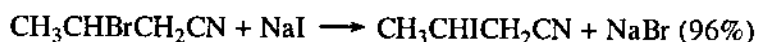
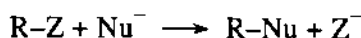


Có các loại sau:

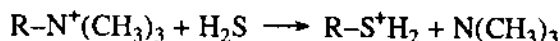
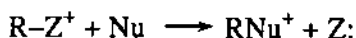
1- Chất đầu trung hoà + Nu trung hoà:



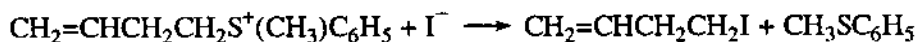
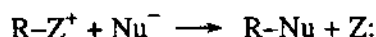
2- Chất đầu trung hoà + Nu anion:



3- Chất đầu cation + Nu trung hoà:



4- Chất đầu cation + Nu anion:

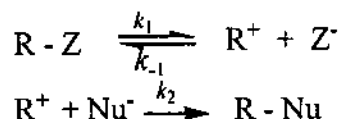


Các phản ứng trên đều tuân theo những cơ chế chung với hai cơ chế giới hạn, đồng thời cũng có những cơ chế trung gian của hai cơ chế đó, ở đây chỉ đi sâu vào hai cơ chế giới hạn S_N1 và S_N2 , đồng thời những thay đổi về cơ chế khi có nhóm kề và chuyển vị.

5.2.1. Cơ chế S_N1

5.2.1.1. Cơ chế

Phản ứng có hai giai đoạn:



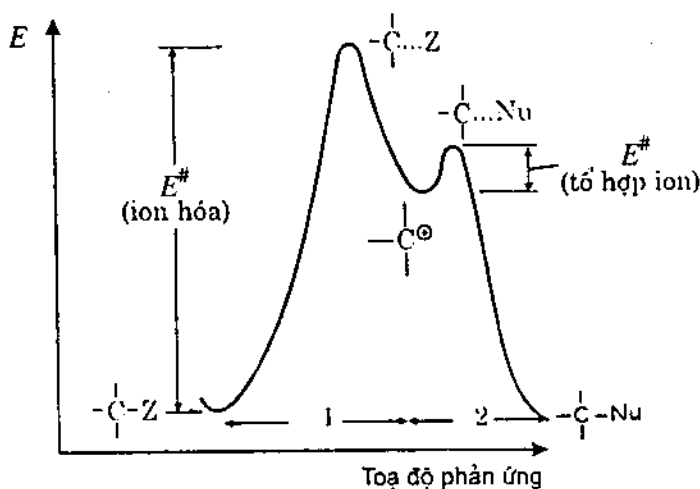
Tốc độ phản ứng là:

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

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. Giản đồ phản ứng như ở hình 5.1.



Hình 5.1. Giản đồ 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 $Z^{\delta-}$.

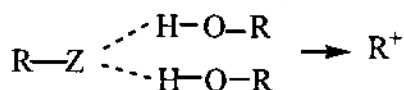
Sự phân cắt này đòi hỏi năng lượng lớn, nhưng được bù trừ bằng năng lượng solvat hoá vì dung môi solvat ion lớn hơn chất ban đầu, song năng lượng phân ly vẫn còn lớn nên giai đoạn này vẫn là thu nhiệt. Theo tiên đề Hammond, trạng thái chuyển này gần với cấu trúc ion hay cặp ion hơn, nghĩa là liên kết 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:

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

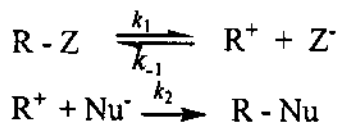
nghĩa là tương tác này được đánh giá bằng lực Coulomb.

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 điện, 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:



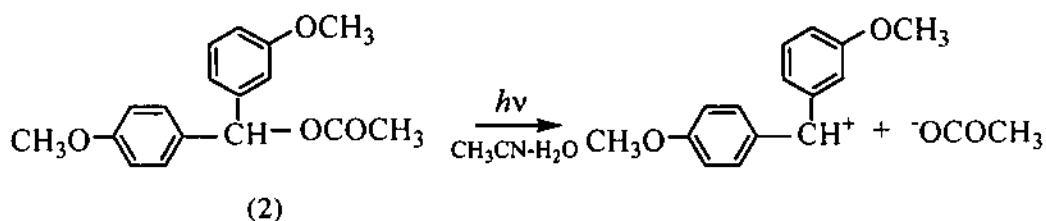
$$v = \frac{k_1 \cdot k_2 [RX][Nu^-]}{k_{-1}[Z] + k_2[Nu^-]} \quad (2)$$

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.

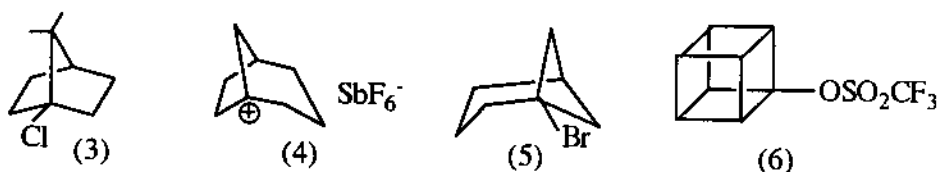
Nếu Z hình thành trong phản ứng làm giảm tốc độ, có thể tìm thấy bằng thêm ion Z từ ngoài và sẽ thấy giảm tốc độ. Sự chậm đó khi thế Z gọi là hiệu ứng ion chung hay hiệu ứng định luật khối lượng. Khi thêm ion Z làm giảm tốc độ đối với diarylmethyl, không giảm đối với *tert*-butyl.

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.

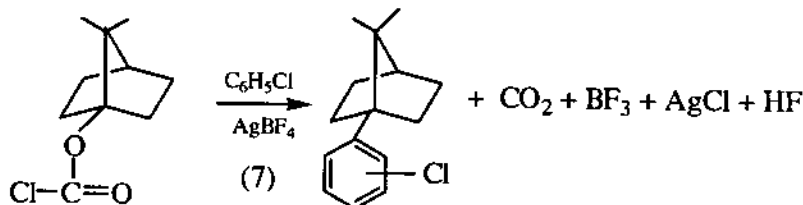
Cacbocation trong S_N1 khó có thể phát hiện vì đời sống ngắn, nhưng trong trường hợp 3,4'-dimetoxydiphenylmethyl axetat (2) và vài chất khác trong dung môi phân cực có thể kích thích quang phân và dưới điều kiện đó phổ UV có thể phát hiện chất trung gian cation chứng minh cho S_N1 :



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 SbF_5-SO_2ClF ở $-50^\circ C$. 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 .



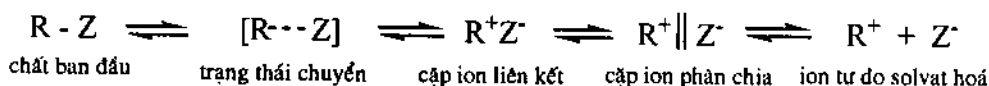
Một số phản ứng thế nucleophin có xảy ra ở norbornyl đầu cấu như là phản ứng tạo cacbocation bình thường (tuy không phải là tất cả), nếu nhóm đi ra không có chức năng như là một nucleophin như phản ứng sau (7) với nucleophin là C_6H_5Cl :



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:

