

[www.mientayvn.com](http://www.mientayvn.com)

Dịch tiếng anh chuyên ngành khoa học tự nhiên và kỹ thuật.

Dịch các bài giảng trong chương trình học liệu mở của học viện MIT, Yale.

Tìm và dịch tài liệu phục vụ cho sinh viên làm seminar, luận văn.

Tại sao mọi thứ đều miễn phí và chuyên nghiệp ???

Trao i tr c tuy n t i:

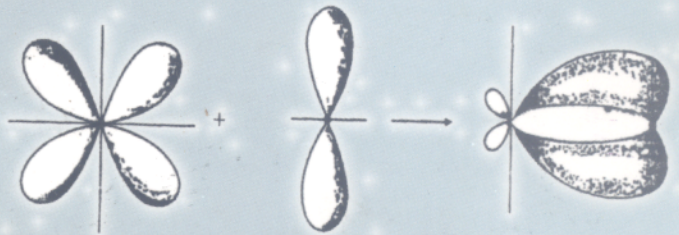
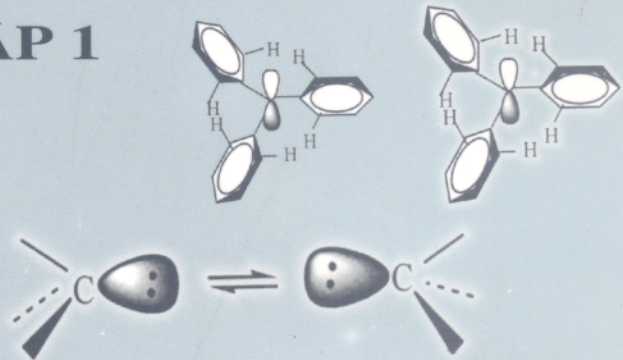
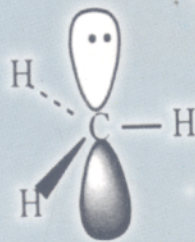
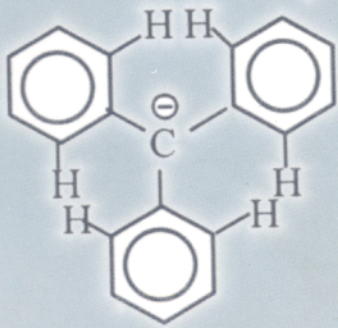
[www.mientayvn.com/chat\\_box\\_hoa.html](http://www.mientayvn.com/chat_box_hoa.html)

PGS. TS. THÁI DOÃN TĨNH

# CƠ CHẾ VÀ PHẢN ỨNG

# HÓA HỌC HỮU CƠ

TẬP 1



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

PGS. TS. THÁI DOÃN TĨNH

# CƠ CHẾ VÀ PHẢN ỨNG HOÁ HỌC HỮU CƠ

**TẬP 1**

(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	Dimethylformamid
HMPA	Hexamethylphosphoric triamid
DBN	1,5-Diazabicyclo[3.4.0]nonen-5
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7
DDQ	2,3-Diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
LDA	Liti diisopropylamid
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	Diethylaminosulfua 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.

## LIÊN KẾT HOÁ HỌC

Liên kết hoá học bao gồm liên kết tĩnh điện và liên kết cộng hoá trị. Tương tác giữa hai ion ngược dấu nhau gọi là liên kết ion, là loại liên kết mạnh; còn tương tác giữa ion - lưỡng cực và lưỡng cực - lưỡng cực là tương tác yếu nhưng có tầm quan trọng trong hoá hữu cơ.

Liên kết hoá học quan trọng trong hoá học hữu cơ là liên kết cộng hoá trị hình thành bằng một cặp electron của hai nguyên tử. Nếu cặp electron được phân chia cho hai và chỉ hai hạt nhân nguyên tử là loại liên kết bền hơn gọi là liên kết định chỗ, còn nếu được phân chia cho hơn hai hạt nhân nguyên tử là liên kết cộng hoá trị yếu hơn hay gọi là liên kết cộng hoá trị giải toả. Cơ sở của liên kết cộng hoá trị là phương trình sóng Schrodinger và bản chất của liên kết cộng hoá trị được giải thích bằng thuyết liên kết hoá trị (valence bond theory) và thuyết obitan phân tử (molecular orbital theory).

### 1.1. OBITAN NGUYÊN TỬ

#### 1.1.1. Cấu trúc electron của nguyên tử

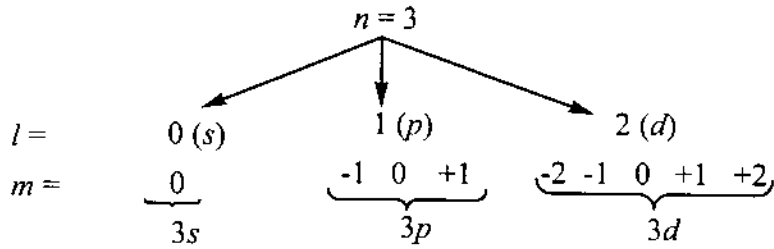
Cấu trúc electron của nguyên tử được xác định bằng các hằng số lượng tử  $n$ ,  $l$ ,  $m$  và  $s$ . Sự chuyển động sóng của electron được mô tả bằng phương trình cơ học lượng tử gọi là phương trình sóng Schrodinger (1926). Phương trình sóng cho phép xem các tính chất của electron như là các tính chất xác suất, cho thấy ý nghĩa của các giá trị năng lượng đặc trưng và hàm số sóng  $\psi$  tương ứng cho mỗi electron:

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial z^2} + \frac{8\pi^2 m}{h^2} (E - V)\psi = 0$$

với  $m$  là khối lượng của electron,  $E$  là năng lượng chung,  $V$  là thế năng và  $h$  là hằng số Planck, còn hàm số  $\psi$  biểu đạt bằng căn bậc hai của xác suất tìm thấy electron ở bất kỳ điểm nào trên trục tọa độ  $x$ ,  $y$  và  $z$  mà gốc là ở hạt nhân. Đối với hệ nhiều electron cũng áp dụng phương trình tương tự nhưng phức tạp hơn.

Phương trình Schrodinger là phương trình vi phân mà cách giải thường bằng phương trình đơn giản cho mỗi giản đồ ba chiều tìm thấy mật độ electron gọi là obitan hay đám mây electron.

Hàm số sóng đặc trưng cho một electron gọi là obitan. Chính ba số lượng tử đầu  $n$ ,  $l$ ,  $m$  mô tả cấu trúc obitan xác định nào đó của electron, chẳng hạn với số lượng tử  $n = 3$  có các obitan:

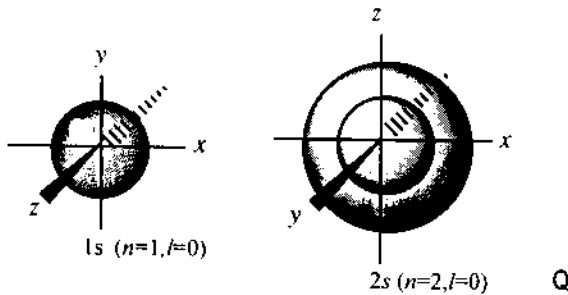


với  $n$  có  $n^2$  obitan và  $2n^2$  electron.

Sự chất đầy các electron trên các obitan tuân theo quy tắc bền vững của obitan là quy tắc Pauling và Hund.

Xác suất tìm thấy electron trên các obitan xác định bằng giá trị  $\psi^2$ . Đối với các nhà hoá học hữu cơ thì quan trọng nhất là các obitan  $s$  (với  $l = 0$ ), obitan  $p$  ( $l = 1$ ), obitan  $d$  ( $l = 2$ ) và các electron trên các obitan ấy cũng được gọi là electron  $s, p, d$  tương ứng.

Hình dạng của obitan  $s$  là hình cầu, có tính đối xứng cầu đối với hạt nhân. Obitan  $1s$  và  $2s$  đều là hình cầu nhưng obitan  $2s$  có một nút (node) ở đó mật độ electron cực nhỏ hay gần bằng 0. Sự phân bố xác suất electron theo bán kính cho thấy mật độ electron chủ yếu ở gần hạt nhân.

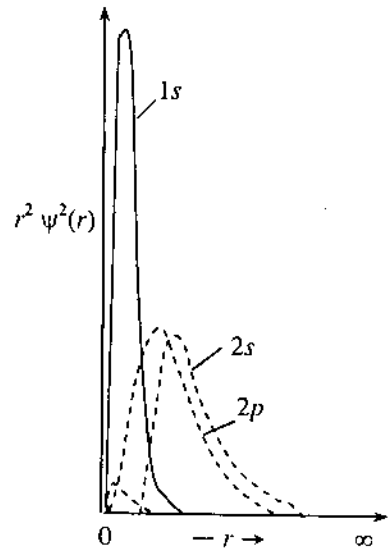


Hình 1.1. Cấu trúc obitan  $1s$  và  $2s$

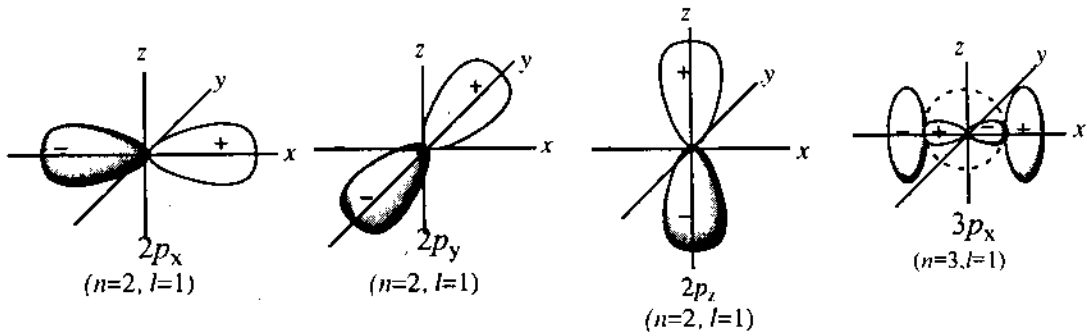
Đối với obitan  $2p$ ,  $m$  có ba giá trị:  $-1, 0, +1$  nên mức  $2p$  có ba obitan cùng mức năng lượng nhưng định hướng khác nhau trong không gian, ký hiệu bằng  $2p_x, 2p_y$  và  $2p_z$ .

Hình dạng của các obitan này có hình số 8 đều, có mặt phẳng nút đi qua nhân và có hai thùy. Hai thùy của đám mây electron đều có electron mang điện tích âm nhưng có hàm số sóng  $\psi$  ngược dấu nhau (thùy  $+$  và thùy  $-$ ) vì hai phần của obitan cách nhau một nút đều có  $\psi$  ngược dấu nhau về hai phía của nút.

Obitan  $p$  có tính bất đối xứng với mặt phẳng  $m$  này nhưng có tính đối xứng trục  $C_2$ . Mật độ electron trên obitan  $p$  chủ yếu tập trung ở chu vi và đầu nút của obitan.

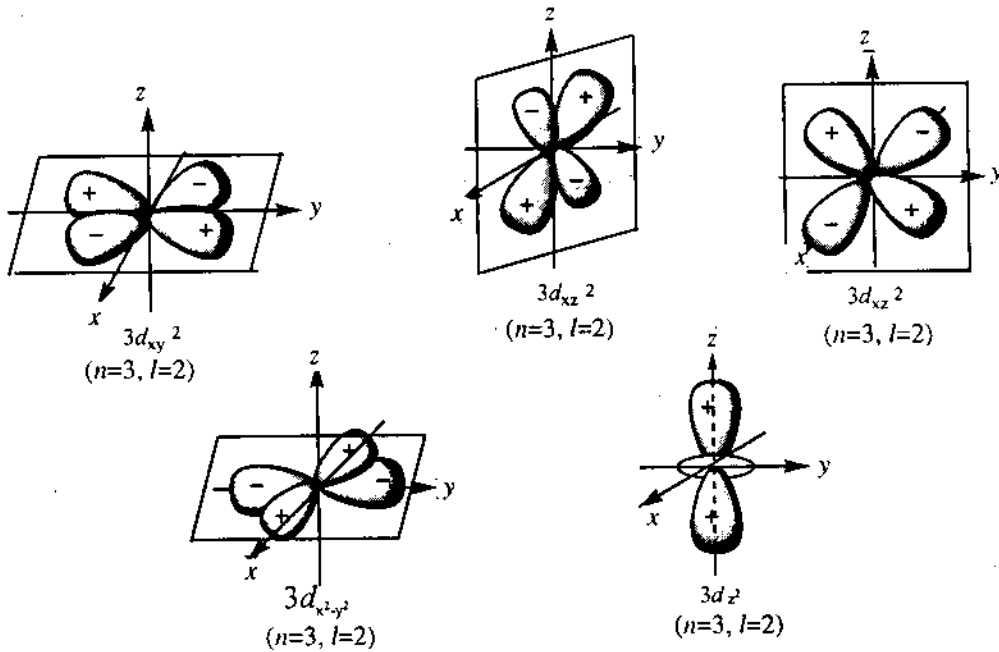


Hình 1.2. Giản đồ phân bố xác suất electron



Hình 1.3. Cấu trúc obitan p

Orbitan d gồm 5 obitan với  $l = 2$ , trong đó mỗi obitan tạo thành bốn cánh (hay bốn thùy) phân bố từng cặp, mỗi cặp có mặt phẳng nút được ký hiệu  $3d_{xy^2}$ ,  $3d_{xz^2}$ ,  $3d_{x^2-y^2}$ ,  $3d_{yz^2}$ ,  $3d_{z^2}$ :



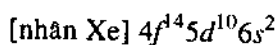
Hình 1.4. Cấu trúc obitan d

### 1.1.2. Obitan lai hoá

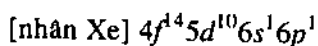
Khái niệm obitan lai hoá rất quan trọng trong hoá hữu cơ. Để giải thích tính đồng đều của các liên kết trong phân tử, sự định hướng của các liên kết trong không gian nên Pauling đưa ra khái niệm lai hoá obitan, đó là sự tương tác của các obitan có năng lượng gần giống nhau để tạo thành các obitan mới có khả năng xen phủ cao hơn khi liên kết. Các obitan mới này gọi là obitan lai hoá, khác với các obitan s, p, d và f ở trạng thái cơ bản ban đầu. Các obitan lai hoá có thể coi như là hỗn hợp của hai hay nhiều obitan đơn giản cơ bản với tỷ lệ khác nhau. Obitan lai hoá chỉ có trong các nguyên tử trong phân tử, không có trong các



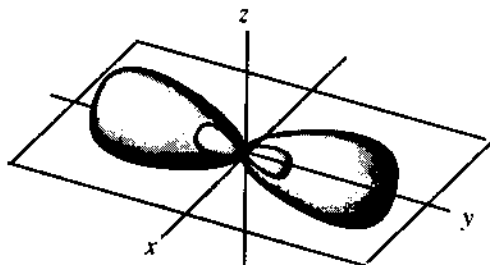
nguyên tử riêng rẽ. Chẳng hạn, nguyên tử thủy ngân trong hợp chất clorua thủy ngân hoá trị hai có cấu hình electron lớp ngoài cùng là:



tuy không có obitan nửa chất đầy nhưng có hoá trị 2 và hình thành hai liên kết. Điều này có thể giải thích bằng electron  $6s^2$  bị kích thích chuyển tới obitan trống  $6p$  nên có cấu hình ở trạng thái kích thích là:



và nguyên tử có hai obitan nửa chất đầy nhưng không tương đương nhau. Nếu liên kết hình thành bằng xen phủ các obitan này với các obitan của nguyên tử khác sẽ hình thành hai liên kết không tương đương nhau. Liên kết hình thành từ  $6p$  sẽ bền hơn liên kết từ  $6s$  do xen phủ lớn hơn để hình thành liên kết. Để đạt được trạng thái bền của các liên kết, obitan  $6s$  và  $6p$  tổ hợp với nhau tạo nên hai obitan tương đương nhau có cấu hình như ở hình 1.5.



Hình 1.5. Cấu trúc lai hoá  $sp$  của thủy ngân

Obitan mới là hỗn hợp của hai obitan cơ bản  $6s$  và  $6p$ , gọi là obitan lai hoá  $sp$  vì hình thành từ một  $s$  và một  $p$ . Obitan  $sp$  có một thùy lớn và một thùy rất nhỏ, là obitan nguyên tử chỉ tạo thành khi tham gia liên kết và không có thể biểu thị cho cấu trúc của nguyên tử tự do. Do tương tác đẩy giữa các cặp electron hoá trị, hai obitan này nằm trên đường thẳng với góc  $180^\circ$ , gọi là lai hoá nhị góc (diagonal hybridization) hay lai hoá  $sp$ . Nguyên tử thủy ngân có hai obitan xen phủ với obitan khác ( $s, p, d, f$  hay obitan lai hoá khác), chẳng hạn với clo, cho hai liên kết tương đương nhau.

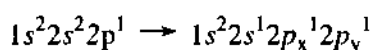
Cũng như phân tử  $\text{BeH}_2$ , có hai liên kết B–H tương đương nhau trong phân tử mặc dầu nguyên tử Be tham gia một obitan  $2s$  và một obitan  $2p$  có cấu trúc khác nhau, có năng lượng khác nhau nên đáng lẽ phải cho hai liên kết khác nhau. Nguyên nhân là khi tham gia liên kết có sự tương tác hay trộn lẫn của hai obitan  $2s$  và  $2p$  của nguyên tử Be để hình thành hai obitan giống nhau, về toán học có thể mô tả bằng mô hình hình số 8 không cân đối gọi là obitan lai hoá  $sp$ . Hai obitan này có cấu trúc như nhau, có năng lượng như nhau nên có thể xen phủ như nhau với các obitan  $1s$  của H để hình thành hai liên kết Be–H đồng nhất.

Obitan lai hoá  $sp$  của Hg hay Be ở trên hình thành từ một obitan  $2s$  và một obitan  $2p$ , nên obitan có 50% bản chất  $s$  và 50% bản chất  $p$ . Obitan này tham gia liên kết dễ hơn

nguyên tử đơn giản do tạo được liên kết bền hơn và cấu trúc phân tử cũng bền hơn do hai liên kết nằm trên đường thẳng có tương tác giữa các cặp electron liên kết nhỏ nhất.

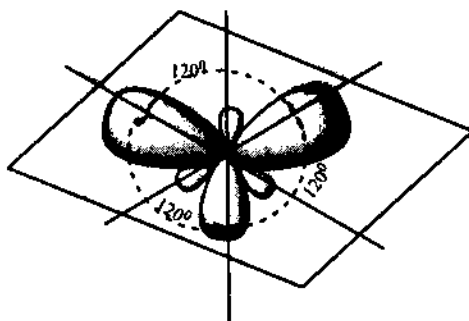
Sự lai hoá chỉ xảy ra khi hai orbital có năng lượng gần giống nhau, tạo nên hai orbital lai hoá có năng lượng thấp hơn orbital ban đầu theo quy tắc bảo toàn orbital. Cấu trúc orbital lai hoá có mật độ electron lớn ở thùy lớn của orbital để tham gia tạo liên kết còn thùy nhỏ có mật độ electron gần bằng 0, không tham gia xen phủ với orbital khác, thường gọi là orbital trống hay phản liên kết, chỉ đóng vai trò nhỏ trong một số phản ứng. Các orbital lai hoá  $sp$  tham gia tạo liên kết  $\sigma$  với độ xen phủ lớn hơn nên tạo được liên kết bền hơn.

Trong trường hợp của phân tử  $BF_3$ , nguyên tử bo có cấu hình electron:  $1s^1 2s^2 2p^1$  có một electron độc thân nhưng lại có hoá trị 3. Để giải thích cần dùng đến sự kích thích và lai hoá:



Trong trường hợp này orbital  $2s$  tương tác với hai orbital  $2p$  tạo nên ba orbital lai hoá  $sp^2$  có  $1/3$  bản chất  $s$  và  $2/3$  bản chất  $p$ , gọi là lai hoá  $sp^2$  (hay là lai hoá tam giác - trigonal hybridization) và cấu hình electron sau lai hoá là:  $1s^2 (sp^2)^3$ .

Các orbital  $sp^2$  của B được phân bố trong không gian với ba trục nằm trên mặt phẳng với góc đã biết như trong  $BF_3$  là  $120^\circ$ .



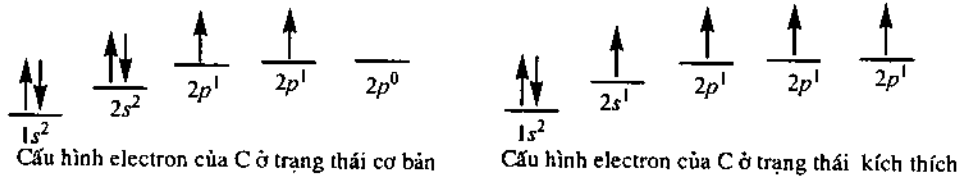
**Hình 1.6.** Cấu trúc lai hoá  $sp$  của bo

Trong trường hợp nguyên tử cacbon, cacbon có cấu hình electron  $1s^2 2s^2 2p^2$  ở trạng thái cơ bản có hai electron tự do nhưng cacbon có hoá trị bốn trong các hợp chất hữu cơ. Khi tham gia phản ứng, cacbon ở trạng thái kích thích có cấu hình electron là  $1s^2 2s^1 2p^3$  hay  $1s^2 2s^1 2p_x^1 2p_y^1 2p_z^1$  (có 4 electron tự do) nhưng orbital  $s$  và  $p$  có năng lượng gần giống nhau nên có khả năng trộn lẫn với nhau để tạo thành orbital mới, khác về hình dạng và năng lượng với orbital ban đầu gọi là orbital lai hoá  $s-p$ .

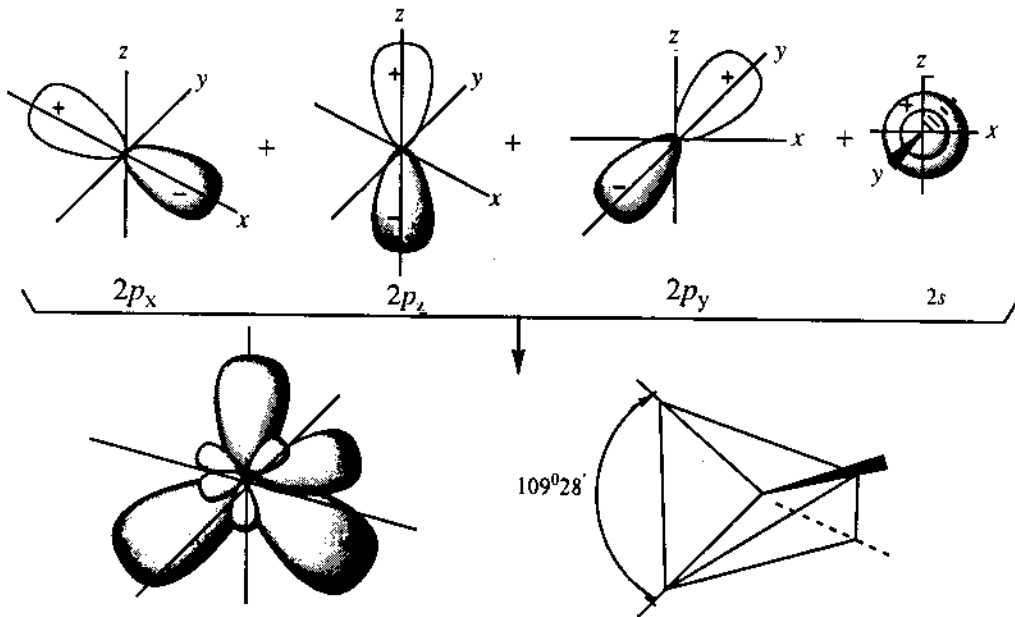
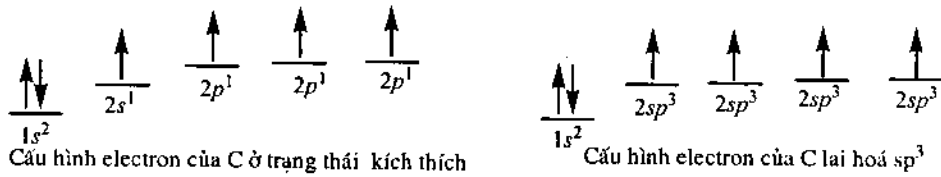
Cacbon có ba trường hợp tổ hợp orbital  $s$  và  $p$  hay ba trạng thái lai hoá khác nhau:

1) Lai hoá  $sp^3$

Nếu có sự tổ hợp của orbital  $2s$  với ba orbital  $2p$  sẽ tạo thành bốn orbital lai hoá gọi là orbital lai hoá  $sp^3$ .



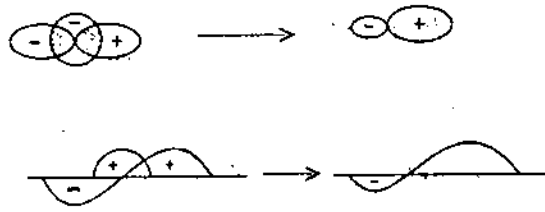
Sự hình thành orbital lai hoá  $sp^3$  là sự tổ hợp của một orbital  $2s$  với ba orbital  $2p$  gần giống nhau về năng lượng để tạo thành bốn orbital lai hoá giống nhau. Mỗi orbital này có 1/4 bản chất  $s$  và 3/4 bản chất  $p$  nên orbital này có cấu trúc hình số 8 không đều, thùy lớn là phần trước có mật độ electron lớn tạo thành liên kết với các orbital khác và thùy nhỏ có mật độ electron gần bằng không, không tham gia liên kết nên thường không biểu diễn, tuy có vai trò trong một số phản ứng.



**Hình 1.7.** Sự lai hoá  $sp^3$  và hình tứ diện của cacbon lai hoá  $sp^3$

Bốn orbital  $sp^3$  này của cacbon được định hướng trong không gian tạo nên hình tứ diện với góc  $109^{\circ}28' \approx 109,5^{\circ}$ .

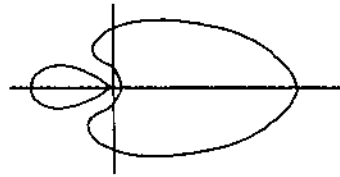
Trong tất cả các trường hợp, khi hai orbital có năng lượng gần giống nhau, có yếu tố đối xứng chung có thể tương tác với nhau để hình thành orbital có năng lượng thấp hơn. Orbital mới có hai thùy khác nhau về giá trị và dấu do orbital  $s$  dương trộn với dấu dương của orbital  $p$  trừ đi dấu âm của  $p$ .



**Hình 1.8.** Tổ hợp lai hoá obitan  $s$  và  $p$

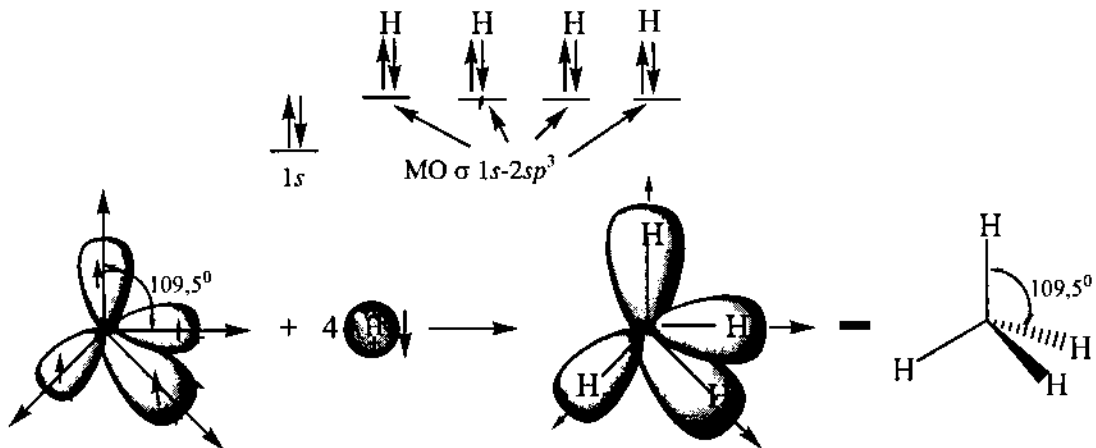
Tuy nhiên sự lai hoá không phải là một hiện tượng vật lý mà thuần tuý là mô hình toán học tiện lợi cho sự mô tả các obitan phân tử trong các hợp chất hữu cơ và có thể đạt được bằng tính toán chính xác của cơ học lượng tử.

Orbitan lai hoá  $sp^3$  có sự định hướng chặt chẽ, vùng xác suất electron lớn nhất nằm ở đầu xa hạt nhân. Sự lai hoá của cacbon cho phép giải thích hoá trị bốn của cacbon và sự định hướng đảm bảo sự xen phủ cực đại của obitan. Cacbon có bốn obitan lai hoá  $sp^3$ , mỗi obitan này có năng lượng cao hơn obitan ở trạng thái cơ bản, song năng lượng dùng để chuyển electron  $2s$  sang obitan  $sp^3$  được bù trừ bằng năng lượng tách ra khi tạo thành bốn liên kết (mà không phải hai liên kết như ở trạng thái cơ bản), và năng lượng của mỗi obitan lai được tăng mạnh hơn vì tính chất định hướng của obitan lai hoá.



**Hình 1.9.** Cấu hình obitan  $sp^3$

Các obitan lai hoá  $sp^3$  tương tác với obitan  $s$  hay  $p$  hoặc với  $sp^3$  tạo thành liên kết đơn  $\sigma$  (liên kết và phản liên kết). Chẳng hạn trường hợp metan:



Trong phân tử metan, bốn orbital  $sp^3$  của cacbon định hướng trong không gian tạo nên hình tứ diện đều dưới góc  $109,5^\circ$ , đảm bảo cho sự tương tác cực tiểu giữa các cặp electron liên kết, cho nên sự lai hoá cũng là phương pháp mô tả để cho phân tử nhận được tính hình học tương ứng với sự đẩy giữa các cặp electron hoá trị.

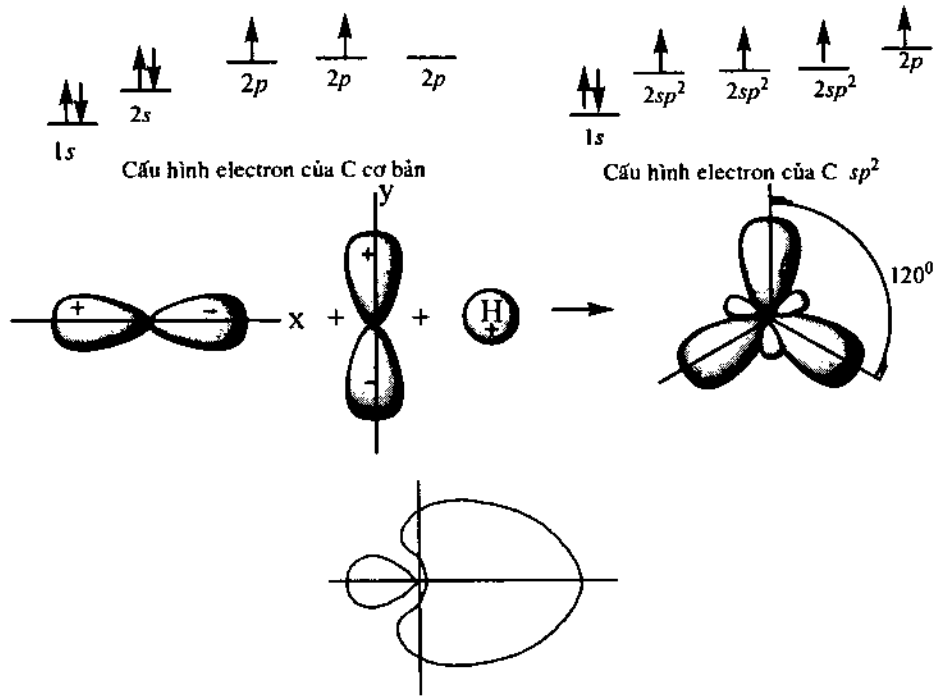
Bốn liên kết của metan tương đương nhau phù hợp với nhiều phương pháp phát hiện vật lý như IR, NMR,... và hoá học. Tuy nhiên có một phương pháp vật lý tìm thấy tám electron của bốn liên kết hoá trị C-H của metan không tương đương nhau, gọi là phương pháp phổ quang electron (photoelectron spectroscopy). Khi một phân tử hay nguyên tử bị bắn phá bởi bức xạ UV trong chân không làm cho electron bị tách ra. Năng lượng của electron tách ra đo được và sự khác nhau giữa năng lượng bức xạ dùng và năng lượng của electron tách ra là thế ion hoá của electron đó. Phân tử có nhiều electron có năng lượng khác nhau sẽ mất đi electron có năng lượng ion hoá thấp hơn năng lượng bức xạ dùng (một phân tử chỉ mất đi một electron). Phổ quang electron cho ta một dãy dải mà mỗi dải tương ứng với một orbital có năng lượng khác nhau. Phổ cho một sơ đồ thực nghiệm trực tiếp của tất cả các orbital với năng lượng do bức xạ. Dải rộng tương ứng với electron liên kết mạnh và dải hẹp với liên kết yếu hơn hay electron không liên kết. Phổ quang electron của metan cho thấy có hai dải khoảng 23 và 14 eV và không có dải đơn đặc trưng cho bốn liên kết C-H đồng nhất. Dải 23 eV đi từ hai electron có năng lượng thấp có thể xem như là tổ hợp của orbital 2s của cacbon với tổ hợp gần đúng của orbital 1s hydro. Dải 14 eV đi từ 6 electron ở thang suy biến độ ba gây ra từ tổ hợp của ba orbital 2p của cacbon với tổ hợp khác của orbital 1s hydro. Tính chất này không có thể tìm thấy bằng các phương pháp khác nhưng quang electron thì có thể tìm thấy hai thang năng lượng này. Như vậy, không phải trong mọi trường hợp đều có sự đồng nhất của bốn liên kết. Cũng như sự lai hoá  $sp^3$  thông thường không giải thích thoả đáng được cho sự ion hoá của phân tử metan, như tồn tại ở ion gốc  $CH_4^+$ . Đối với những hiện tượng này cần phải dùng các cách tổ hợp khác.

## 2) Lai hoá $sp^2$

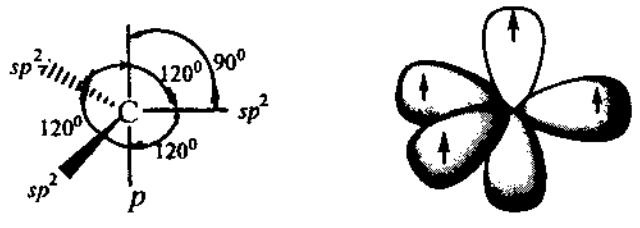
Trong phân tử etylen, nguyên tử cacbon ở đây có sự tương tác của orbital 2s với hai orbital 2p tạo thành ba orbital lai hoá gọi là orbital lai hoá  $sp^2$ , có hình dạng như  $sp^3$  nhưng ba orbital  $sp^2$  được định hướng trong một mặt phẳng dưới góc  $120^\circ$ . Các orbital này cũng tạo thành liên kết  $\sigma$  khi tương tác với các orbital khác. Hai orbital  $sp^2$  của hai cacbon tương tác với nhau tạo thành liên kết C-C.

Orbital  $sp^2$  có 1/3 bản chất s và 2/3 bản chất p, nên có hình dạng ngắn hơn nhưng rộng hơn  $sp^3$ .

Mỗi nguyên tử cacbon lai hoá  $sp^2$  còn có một orbital p thuần khiết nằm thẳng góc với mặt phẳng của ba orbital  $sp^2$ . Hai orbital p của hai cacbon lai hoá  $sp^2$  xen phủ với nhau tạo nên liên kết  $\pi$  hay orbital phân tử MO  $\pi$ . Mật độ electron của  $\pi$  tập trung ở trên và dưới mặt phẳng của khung  $\sigma$ , mặt phẳng đi qua nhân cũng là mặt phẳng nút của hệ  $\pi$ , trong đó xác suất tìm thấy electron bằng 0.



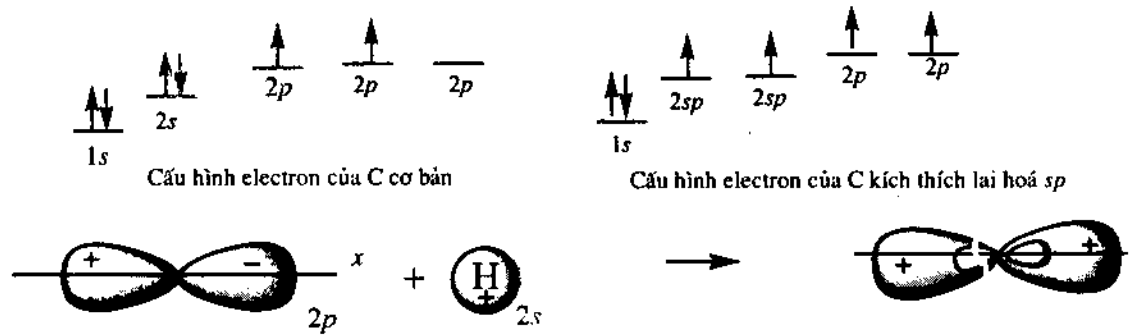
**Hình 1.10.** Sự lai hoá  $sp^2$  của cacbon và cấu hình obitan lai hoá  $sp^2$



**Hình 1.11.** Cấu hình của C lai hoá  $sp^2$

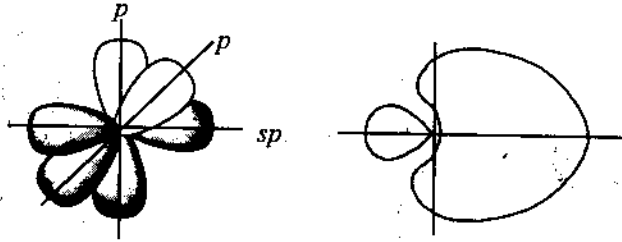
**3) Lai hoá  $sp$**

Nguyên tử cacbon trong axetylen là lai hoá  $sp$  do tương tác của obitan  $2s$  với một obitan  $2p$ :



**Hình 1.12.** Sự lai hoá  $sp$  của nguyên tử cacbon

Orbitan  $sp$  này chứa 1/2 bản chất  $s$  và 1/2 bản chất  $p$ , nằm trên đường thẳng đi qua nhân cacbon. Mỗi nguyên tử cacbon còn có hai orbitan  $p$  thuần khiết nằm thẳng góc với nhau và với hai trục orbitan  $sp$ . Sự xen phủ của các orbitan của hai nguyên tử cacbon lai hoá  $sp$  tạo nên hai liên kết  $\pi$  hay hai MO  $\pi$  nằm thẳng góc với nhau đi qua trục liên kết  $\sigma$  C-C.



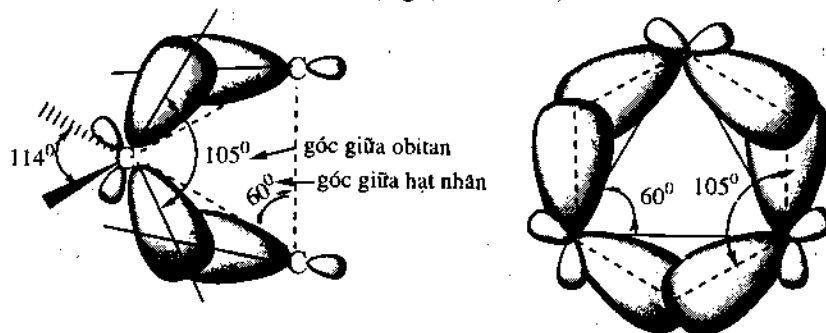
Hình 1.13. Cấu trúc của C lai hoá  $sp$  và orbitan lai hoá  $sp$

Orbitan lai hoá  $sp^3$ ,  $sp^2$  và  $sp$  có hình dạng giống nhau nhưng orbitan  $sp^3$  chứa 25% bản chất  $s$ ,  $sp^2$  chứa 33%,  $sp$  chứa 50%, còn lại là bản chất  $p$ . Hàm lượng orbitan  $p$  trong orbitan lai hoá càng lớn, orbitan càng kéo dài hơn, trọng tâm trọng lực của mây electron càng đi xa hạt nhân hơn. Ngược lại hàm lượng  $s$  tăng, orbitan ít bị kéo dài hơn, nghĩa là có xu hướng đi tới hình cầu hơn, trung tâm mật độ electron ở gần hạt nhân hơn.

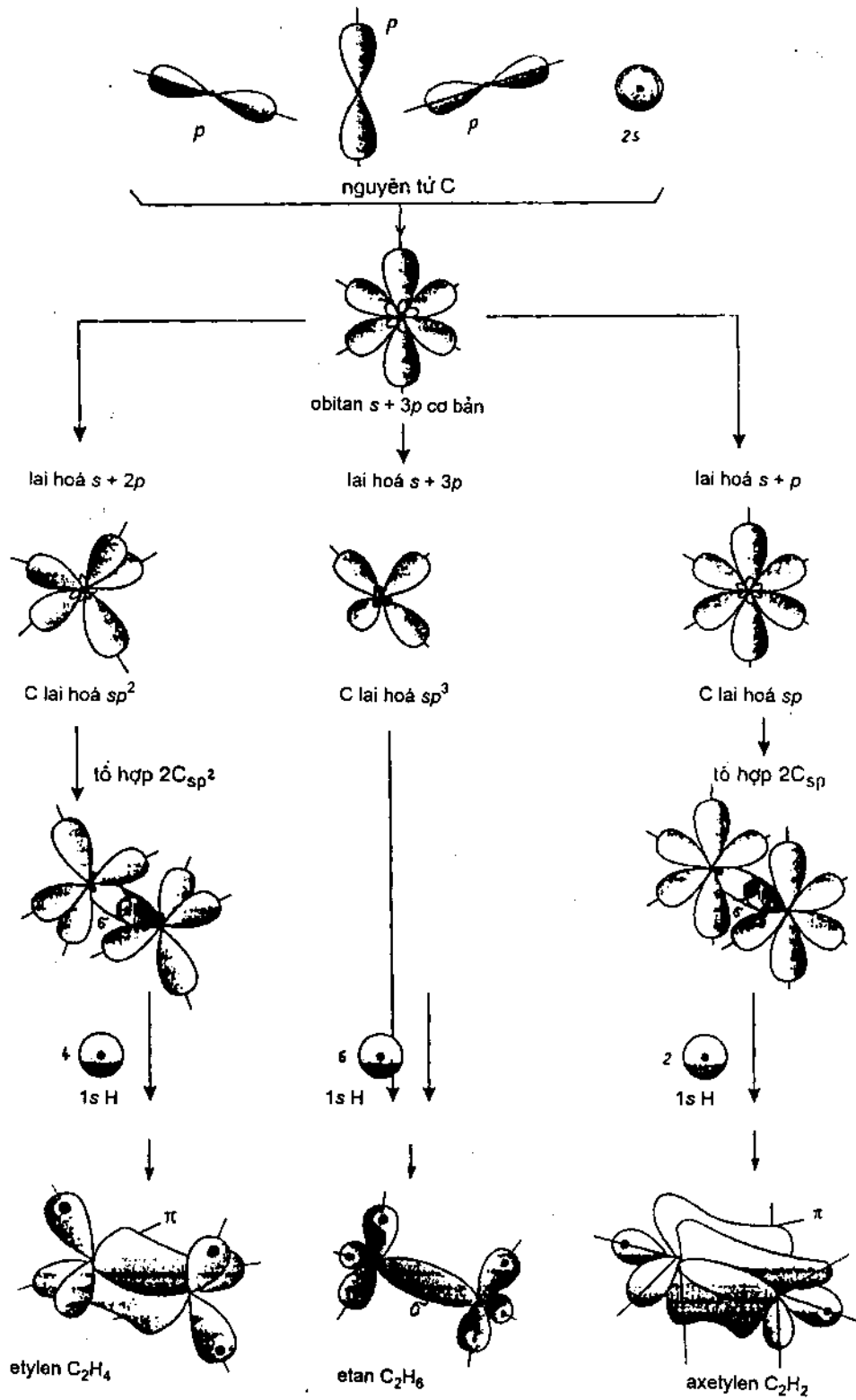
Sự khác nhau về hình dạng orbitan thể hiện ở chiều dài liên kết, năng lượng tạo thành liên kết và đặc tính quang phổ. Hiện nay, để đánh giá bản chất của orbitan lai hoá người ta dùng phổ NMR với hằng số tương tác spin-spin xác định của đồng vị  $^{13}\text{C}$  với proton trong liên kết  $^{13}\text{C}-\text{H}$ .

Những trường hợp trên đều là sự lai hoá với tỷ lệ  $s$  và  $p$  nguyên. Ngoài ra còn gặp những trường hợp lai hoá với bản chất  $p$  không nguyên, phụ thuộc vào cấu trúc phân tử và thành phần liên kết. Chẳng hạn, phân tử xyclopropan có sức căng vòng lớn, nguyên tử cacbon cần có sự lai hoá khác để có sự phân bố ổn định các liên kết. Để có được sự xen phủ hiệu dụng hơn, orbitan lai hoá của cacbon cần có bản chất  $p$  lớn hơn là lai hoá  $sp^3$  bình thường và do đó liên kết của hydro cần có bản chất  $s$  lớn hơn.

Trên cơ sở NMR, phân tử xyclopropan có liên kết C-H có orbitan chiếm 33% bản chất  $s$  và liên kết C-C có orbitan chiếm 17% bản chất  $s$ . Trong trường hợp này, góc giữa hạt nhân là  $60^\circ$  còn góc giữa các orbitan là  $105^\circ$ . Do đó liên kết trong xyclopropan bị uốn cong gọi là liên kết hình quả chuối hay liên kết biến dạng (bent bond):



Hình 1.14. Orbitan hình quả chuối và cấu trúc orbitan của xyclopropan



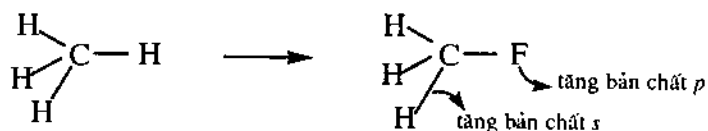
Hình 1.15. Tổng hợp sự lai hoá obitan và liên kết  $\sigma$  và  $\pi$  của cacbon



Góc hoá trị trong trường hợp này có tỷ lệ  $s$  và  $p$  không nguyên chiếm giá trị trung gian giữa các giá trị lai hoá nguyên.

Sự lai hoá cũng làm thay đổi độ âm điện của cacbon  $C_{sp^3}$  có độ âm điện là 2,1.  $C_{sp^2}$  là 2,8 còn của  $C_{sp}$  là 3,5. Độ âm điện của C trong axetylen lớn hơn clo, do đó liên kết của hai nguyên tố có độ âm điện lớn như  $\equiv C-F$  không bền, không tồn tại.

Khi thế nguyên tử âm điện hơn, liên kết của các nguyên tử với cacbon sẽ thay đổi bản chất  $s$  và  $p$ . Nguyên tử âm điện tăng bản chất  $p$ , nguyên tố còn lại tăng bản chất  $s$ :



Orbitan lai hoá có thể đặc trưng bằng độ lai hoá theo công thức  $(s + \lambda^2 p)$  khi  $\lambda$  là hệ số trộn lẫn và  $\lambda^2$  là chỉ số lai hoá:

$$\% \text{ đặc tính } s \text{ của mỗi orbital} = 100 / (1 + \lambda^2)$$

với orbital nguyên chất có đặc tính  $s$  là 100% thì:

$$100 = \sum 100 / (1 + \lambda_n^2) \text{ với } n \text{ là số orbital hình thành khi lai hoá.}$$

Khi  $n = 4$  orbital  $sp^3$  thì  $\lambda = \sqrt{3}$ , hay 25% bản chất  $s$

$n = 3$  orbital  $sp^2$  thì  $\lambda = \sqrt{2}$  hay 33% bản chất  $s$

$n = 2$  orbital  $sp$  thì  $\lambda = 1$  hay 50% bản chất  $s$ .

Góc  $\theta$  giữa hai orbital (1) và (2) có  $\lambda_1$  và  $\lambda_2$  có giá trị:

$$1 + \lambda_1 \lambda_2 \cos \theta_{12} = 0$$

nếu hai góc cùng có một hệ số thì:

$$1 + \lambda^2 \cos \theta_{12} = 0$$

orbital  $sp^3$  có:  $\cos \theta = -1/3$  hay  $\theta = 109,5^\circ$

orbital  $sp^2$  có:  $\cos \theta = -1/2$  hay  $\theta = 120^\circ$

orbital  $sp$  có:  $\cos \theta = -1$  hay  $\theta = 180^\circ$

Các phương trình trên cho thấy sự tương quan giữa tính hình học của phân tử và sự lai hoá của orbital.

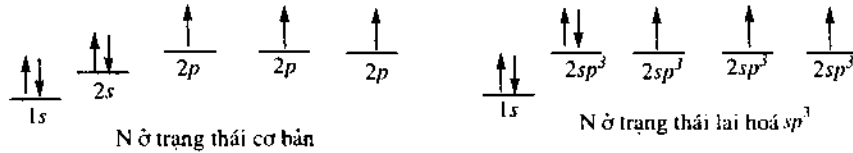
Chẳng hạn, trong đoạn mạch  $C-CH-C$  có góc CCC là  $112^\circ$  thì chỉ số lai hoá tính được là:  $\lambda_{CC}^2 = 1 / 0,375 = 2,7$ . Độ lai hoá của C là  $sp^{2,7}$  cho liên kết C-C.

Độ lai hoá của liên kết C-H là:  $2.100 / (1 + \lambda_{CH}^2) + 2 / 100 / (1 + 2,7) = 100$  rút ra  $\lambda_{CH}^2 = 3,35$ . Độ lai hoá của C-H là  $sp^{3,35}$  còn bản chất  $s$  của liên kết C-H là  $100 / (1 + 3,35) = 23\%$ . Góc hoá trị HCH tính được là  $\cos \theta = -0,288$  nên  $\theta_{HCH} = 107^\circ$ .

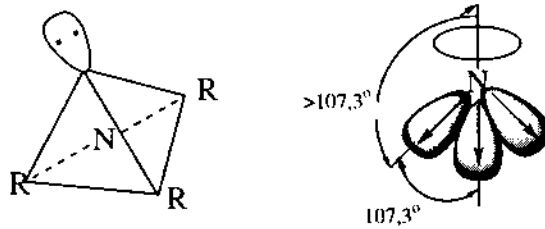
Các nguyên tố khác khi tham gia liên kết cũng bị lai hoá tương tự như cacbon, chẳng hạn các nguyên tố thường gặp sau:

**Nitơ:** Nitơ có cấu hình electron  $1s^2 2s^2 2p_x 2p_y 2p_z$ , tuy các liên kết có thể tạo thành từ các orbital nguyên tử AO này nhưng khi liên kết với C lại không đáp ứng được tính đối xứng nên N cũng phải lai hoá và các orbital lai hoá của N mới xen phủ được với cacbon.

Sơ đồ lai hoá  $sp^3$  như sau:

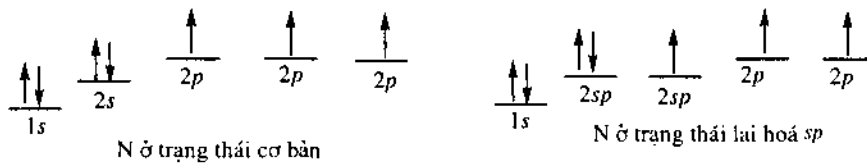


Như trong phân tử amoniac, N ở trạng thái lai hoá  $sp^3$  tạo hình tứ diện không đều do tương tác giữa các cặp electron hoá trị và cặp electron tự do:

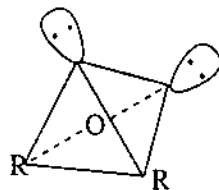


**Hình 1.16.** Cấu trúc lai hoá  $sp^3$  của N

N cũng có lai hoá  $sp^2$  như trong hợp chất có liên kết C=N và lai hoá  $sp$  trong hợp chất C≡N như sơ đồ sau:

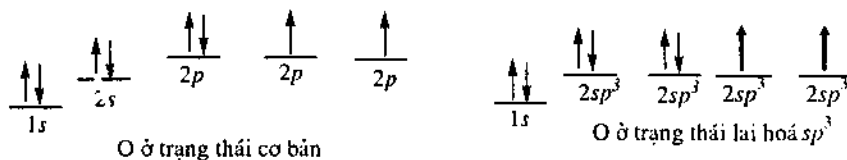


**Oxy:** Cấu hình electron của O là  $1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y 2p_z$  có thể tạo liên kết đơn và đôi. Khi tạo thành liên kết đơn, O tham gia bằng orbital lai hoá  $sp^3$  với góc  $104,5^\circ$  của hình tứ diện không đều với hai liên kết đơn của orbital lai hoá và hai cặp electron  $n$  ở hai đỉnh:

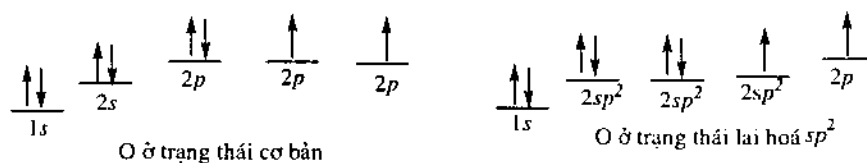


**Hình 1.17.** Cấu trúc lai hoá  $sp^3$  của O

Sơ đồ lai hoá  $sp^3$  của O:



Khi tạo thành liên kết đôi như liên kết C=O, O lai hoá  $sp^2$ :

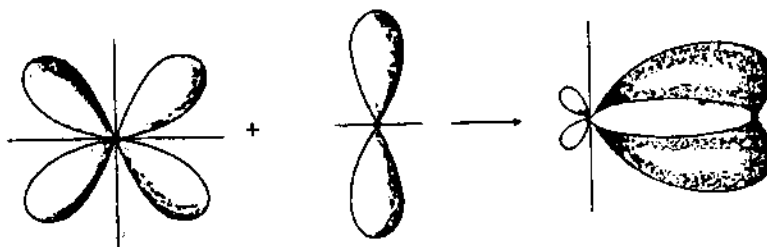


Tuy nhiên có tài liệu cho là O trong liên kết C=O là lai hoá  $sp$  dựa trên dữ liệu về phổ.

**Lưu huỳnh:** Lưu huỳnh có electron  $d$  tham gia liên kết. Lưu huỳnh có cấu hình electron ở lớp ngoài cùng ở trạng thái cơ bản và kích thích lai hoá:



Ở đây S có obitan  $d$  tham gia vào lai hoá. Nếu S kết hợp với những nguyên tố khác chỉ bằng bốn liên kết thì obitan lai hoá là  $sp^3$ , các obitan  $d$  tham gia tạo thành liên kết  $\pi$ , thường bằng cách xen phủ với obitan  $p$  của carbon. Liên kết đó gọi là liên kết  $p_\pi - d_\pi$  thường có trong các hợp chất sunfoxit và sunfon:



Hình 1.18. Cấu hình của liên kết  $p_\pi - d_\pi$

Nếu có sự tham gia của obitan  $d$  vào lai hoá thì có thể có lai hoá  $sp^3d$  và  $sp^3d^2$ . Lưu huỳnh lai hoá  $sp^3d$  có cấu hình hình tháp kép (bipyramid), còn lai hoá  $sp^3d^2$  có cấu trúc bát diện như trong hợp chất  $SF_6$  có 6 liên kết  $\sigma$  của S.



Hình 1.19. Cấu trúc lai hoá  $sp^3d$  và  $sp^3d^2$

## 1.2. ĐỘ ẨM ĐIỆN

Độ ẩm điện  $\chi$  của nguyên tử là khả năng hút electron của nguyên tử đó. Độ ẩm điện càng lớn, khả năng hút electron càng lớn, cho nên độ ẩm điện đặc trưng cho tính chất của

nguyên tử khi kết hợp với nguyên tử khác bằng liên kết cộng hoá trị.

Đã có nhiều phép thực hiện định lượng về độ âm điện để chỉ hướng và độ biến dạng mây electron của liên kết giữa một cặp nguyên tử bất kỳ. Nhưng thang độ âm điện được ứng dụng nhiều nhất là thang độ âm điện của *Pauling* dựa trên năng lượng liên kết của phân tử hai nguyên tử. Nếu trong phân tử A-B có sự phân bố electron là đối xứng thì năng lượng liên kết A-B là trung gian giữa năng lượng của A-A và B-B, ở đây mây electron không biến dạng, nhưng thực tế năng lượng liên kết cao hơn do có điện tích phần do sự hút electron của nguyên tử này với nguyên tử khác làm cho liên kết bền hơn. Để tìm giá trị này người ta đã chọn nguyên tử F có giá trị bằng 4. Độ âm điện được chỉ bằng sự khác nhau ( $\Delta$ ) của năng lượng thực của A-B so với năng lượng của A-A và B-B:

$$\Delta = \chi_A - \chi_B = [E_{A-B} - 1/2(E_{A-A} + E_{B-B})]$$

và  $\chi = \sqrt{\Delta/23,06}$  bằng đơn vị electron von (eV).

Cũng có những phương pháp khác dựa trên nguyên tắc khác như dựa trên năng lượng ion hoá và ái lực electron trung bình của nguyên tử, năng lượng trung bình một electron của mây electron hoá trị của nguyên tử tự do ở trạng thái cơ bản hay độ chặt hoặc tính *compact* mây electron của nguyên tử.

**Bảng 1.1.** Độ âm điện của vài nguyên tử theo thang *Pauling* và *Sanderson*

Nguyên tố	<i>Pauling</i>	<i>Sanderson</i>	Nguyên tố	<i>Pauling</i>	<i>Sanderson</i>
F	4,0	4,000	H	2,1	2,592
O	3,5	3,654	P	2,1	2,515
Cl	3,0	3,475	B	2,0	2,275
N	3,0	3,194	Si	1,8	2,138
Br	2,8	3,219	Mg	1,2	1,318
S	2,5	2,957	Na	0,9	0,835
I	2,5	2,778	C	2,5	2,746

Độ âm điện của các nguyên tử trong một chu kỳ tỷ lệ với điện tích hiệu dụng của hạt nhân nên độ âm điện trong chu kỳ 2 tăng từ trái sang phải, còn độ âm điện trong một nhóm tỷ lệ với độ chắn hạt nhân của electron nên giảm từ trên xuống dưới. Các nguyên tố có độ âm điện cao nhất nằm ở góc phải trên, còn độ âm điện nhỏ nhất nằm ở góc trái dưới của bảng hệ thống tuần hoàn.

Độ âm điện cần được tính cho các trạng thái hoá trị khác nhau, độ lai hoá khác nhau và nguyên tử cacbon bậc khác nhau:

$$\chi = \begin{matrix} & C_{sp^3} & C_{sp^2} & C_{sp} \\ & 2,5 & 2,8 & 3,5 \end{matrix}$$

Độ âm điện của nguyên tử không phải là hằng số mà phụ thuộc vào sự định hướng của liên kết và vào các nhóm thế khác có trong thành phần nguyên tử, đặc biệt là những nguyên tử liên kết trực tiếp. Do đó người ta xác định thang độ âm điện của những nhóm nguyên tử của cacbon với nhóm thế khác nhau.

**Bảng 1.2.** Độ âm điện của một số nhóm (so với H = 2,176)

CH <sub>3</sub>	2,472	CCl <sub>3</sub>	2,666	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2,482
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,717	CH <sub>2</sub> Cl	2,538	CF <sub>3</sub>	2,985
CBr <sub>3</sub>	2,561	CN	3,208	CHCl <sub>2</sub>	2,602
NO <sub>2</sub>	3,421	CHO	2,8	COOH	2,9

Các thông báo về độ âm điện tìm thấy từ phổ NMR. Khi không có nhóm định hướng từ, độ chuyển dịch hoá học của hạt nhân <sup>1</sup>H hay <sup>13</sup>C tỷ lệ gần đúng với mật độ electron quanh nó và độ âm điện của các nguyên tử hay nhóm liên kết với nó. Độ âm điện của nguyên tử hay nhóm nguyên tử lớn nhất, mật độ electron quanh proton thấp nhất và độ chuyển dịch hoá học chuyển về phía trường yếu. Hằng số ghép giữa hai proton của hệ -CH-CH-X cũng tìm thấy sự phụ thuộc vào độ âm điện.

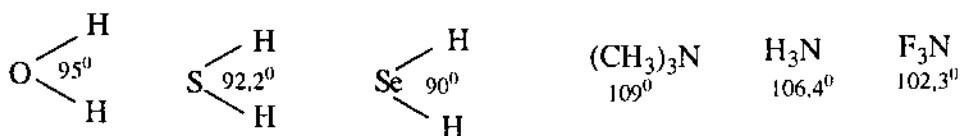
Người ta cũng đưa ra quan niệm về độ âm điện obitan, là đặc tính của năng lượng tương tác của hạt nhân với electron của obitan nào đó nên xác định độ âm điện như là vi phân năng lượng theo điện tích. Năng lượng của obitan riêng rẽ là hằng số của sự chất đầy electron trên obitan:

$$E_n = fn_i$$

$$\chi = \partial E_n / \partial n_i$$

Độ âm điện cũng phụ thuộc vào độ lai hoá của nguyên tử. Khi cacbon liên kết với nguyên tử càng âm điện hơn thì obitan càng tăng bản chất *p* trong liên kết đó, nghĩa là obitan càng bị kéo dài về phía nhóm thế, còn liên kết của cacbon đó với H thì obitan của C-H tăng bản chất *s*, nghĩa là tăng độ âm điện của obitan. Chẳng hạn khi chuyển từ etan tới tricloetan, obitan của cacbon trong liên kết C-Cl tăng bản chất *p*, còn C-H trong nhóm methyl tăng bản chất *s*. Điều đó làm tăng hằng số *spin-spin* trong NMR.

Góc hoá trị cũng thay đổi phụ thuộc vào trạng thái lai hoá và độ âm điện của nhóm thế: góc hoá trị giảm khi tăng độ dương điện của nguyên tố và khi tăng độ âm điện của nhóm thế:

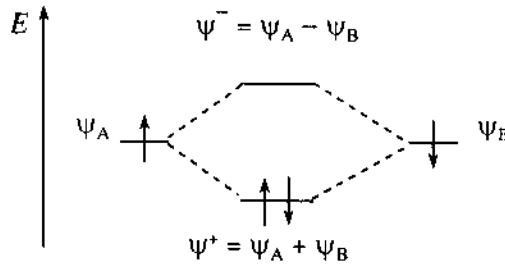


### 1.3. OBITAN PHÂN TỬ

Orbitan phân tử MO là tổ hợp tuyến tính của các orbitan nguyên tử hay là sự xen phủ của orbitan nguyên tử này với orbitan nguyên tử khác.

Khi xen phủ  $n$  orbitan của hai nguyên tử sẽ cho  $n$  orbitan phân tử (quy tắc bảo toàn orbitan).

Chẳng hạn, khi tổ hợp hai orbitan nguyên tử có hàm số sóng  $\psi_A$  và  $\psi_B$  cho hai khả năng tổ hợp để tạo hai orbitan phân tử MO:



Hình 1.20. Giải đồ năng lượng tổ hợp orbitan

Sự tổ hợp  $\psi^+ = \psi_A + \psi_B$  là tổ hợp dương, hai electron tác dụng với hai hạt nhân, phần lớn thời gian tồn tại giữa hai hạt nhân cho khả năng liên kết giữa hai nguyên tử. Sự phân bố mật độ electron  $|\psi^+|^2$  tăng lên một thành phần là  $2\psi_A\psi_B$  giữa hai hạt nhân, tăng lực hút giữa hạt nhân và electron và giảm năng lượng của hệ.

Thành phần  $2\psi_A\psi_B$  xác định mức độ xen phủ của hai orbitan nguyên tử và mức độ xen phủ được định lượng bằng độ lớn tích phân xen phủ:

$$S_{AB} = \int \psi_A \psi_B dV$$

Liên kết tạo thành khi giá trị  $S$  dương.

Sự tổ hợp  $\psi^- = \psi_A - \psi_B$  là tổ hợp âm, tạo nên orbitan phân tử phản liên kết, mật độ electron giữa hai hạt nhân giảm và năng lượng của orbitan phân tử cao hơn.

Sự đóng góp của vùng xen phủ vào năng lượng chung của hệ được xác định bằng tích phân cộng hưởng:

$$\beta_{AB} = C \int_{AB} (J_A + I_B)$$

với  $C$  là hằng số Mulliken và  $I$  là thế ion hoá.

Như vậy, orbitan phân tử MO đặc trưng bằng kích thước vùng xen phủ, mật độ electron biểu thị bằng tích phân xen phủ  $S$  và năng lượng đóng góp vào năng lượng chung của phân tử biểu thị bằng tích phân cộng hưởng  $\beta$ . Sự tương tác của hai orbitan nguyên tử tạo nên hai orbitan phân tử MO: MO liên kết và MO phản liên kết ( $MO^*$ ).

Sự tương tác này càng mạnh khi hai orbitan có năng lượng càng gần giống nhau và có

cùng yếu tố đối xứng. Khi orbital A tương tác với một vài orbital nguyên tử khác thì ưu tiên tương tác với orbital nào có cùng năng lượng và cùng tính đối xứng.

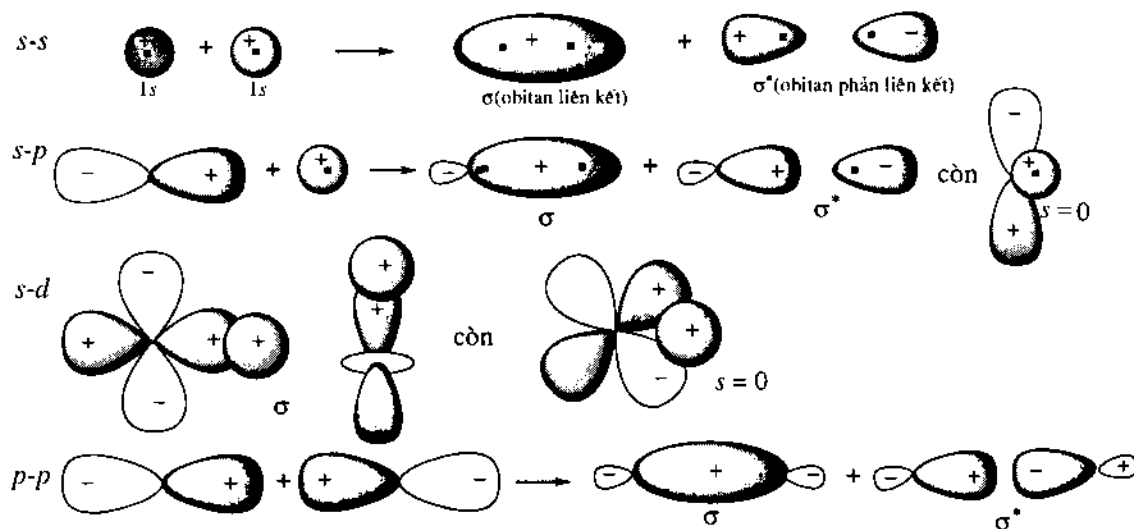
Quy tắc chất đầy electron trên MO cũng tương tự như trên AO, nghĩa là mỗi MO chỉ có hai electron là cực đại, do đó liên kết cộng hoá trị thường chứa hai electron. Sự chất đầy bắt đầu từ MO có năng lượng thấp nhất và chất đầy các MO cùng năng lượng lần lượt từng electron một trước khi MO nào đó được hai electron.

Bây giờ có thể dùng MO để mô tả các liên kết hoá học. Khi mô tả sự xen phủ của các AO thành MO, sự xen phủ của phần hàm số sóng cùng dấu là xen phủ dương hay xen phủ trong pha tạo nên liên kết, còn xen phủ phần khác dấu là xen phủ âm hay xen phủ ngoài pha tạo nên MO\* phản liên kết.

Có các loại MO sau:

### 1- Orbital phân tử MO $\sigma$

Orbital phân tử MO  $\sigma$  tạo thành khi xen phủ các AO trên trục hai orbital (trừ giữa hai orbital s) tạo nên MO  $\sigma$  liên kết và MO  $\sigma^*$  phản liên kết. Hai orbital này đều có tính đối xứng trục  $C_2$ , nghĩa là khi quay xung quanh trục đi qua nhân thì hình dạng phân tử không thay đổi. Sự khác nhau giữa hai orbital này là tính đối xứng đối với mặt phẳng thẳng góc với trục  $C_2$  đi qua nhân. MO  $\sigma$  là đối xứng, còn  $\sigma^*$  là phản đối xứng.



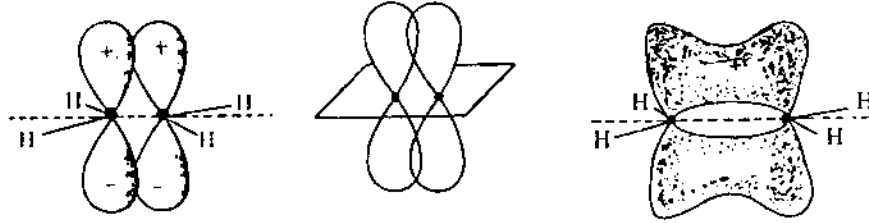
Hình 1.21 Mô hình của các MO  $\sigma$

Các loại MO  $\sigma$ :  $sp^3-sp^3$ ,  $sp^2-sp^2$ ,  $sp-sp$  hoặc với AO khác:

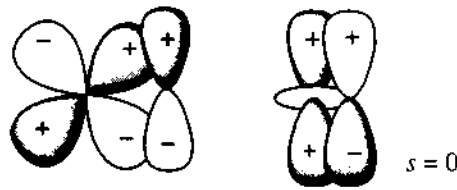


2- Obitan phân tử MO  $\pi$

Sự xen phủ của hai obitan  $p$  tạo nên liên kết  $\pi$ . Trục của liên kết nằm trong mặt phẳng nút. Có sự xen phủ  $\pi$  của  $p-p$  hoặc  $d-p$  tạo nên obitan liên kết  $\pi$  và phản liên kết  $\pi^*$ :



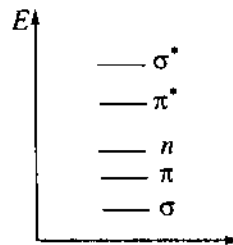
Hình 1.22. Mô hình MO  $\pi$  ( $p-p$ )



Hình 1.23. Mô hình MO  $\pi$  ( $p-d$ )

MO  $\pi$  phản đối xứng với trục kết hợp hai nhân (khác với MO  $\sigma$  và  $\sigma^*$ ) nhưng đối xứng với mặt phẳng gương (giống MO  $\sigma$ ), còn MO  $\pi^*$  đối xứng với trục và phản đối xứng với mặt phẳng gương (tương tự  $\sigma^*$ ).

Trong phân tử còn có cặp electron  $n$  không tham gia vào liên kết gọi là obitan không liên kết hay obitan  $n$ . Mức năng lượng của các MO phân bố theo thứ tự sau:



Hình 1.24. Mức năng lượng của các MO

Sự xen phủ của các AO tạo nên MO càng lớn thì liên kết càng bền, sự xen phủ trục lớn hơn sự xen phủ bên nên liên kết  $\sigma$  bền hơn liên kết  $\pi$ .

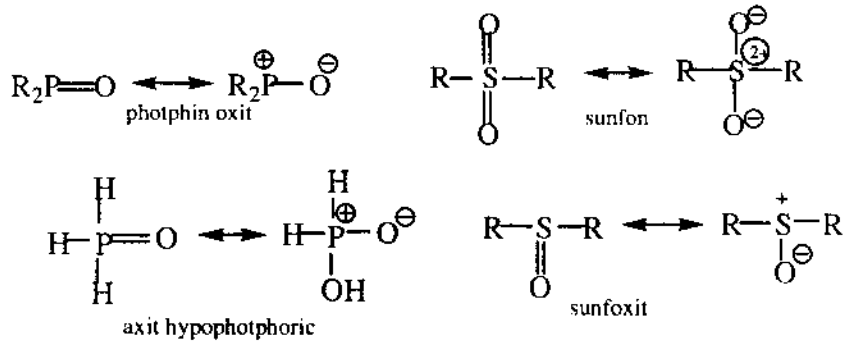
Nói chung, các nguyên tử ở chu kỳ III trong bảng hệ thống tuần hoàn không hình thành liên kết đôi bền bằng sự xen phủ song song của các obitan  $p$ . Loại liên kết đôi khác chung cho các nguyên tố chu kỳ III như lưu huỳnh và photpho. Chẳng hạn, liên kết đôi tìm thấy trong  $H_2SO_3$ :





tìm thấy liên kết đôi chứa một liên kết  $\sigma$  và liên kết thứ hai không phải là liên kết  $\pi$  do xen phủ của hai obitan  $p$  nửa chất đầy mà bằng sự xen phủ của obitan  $p$  bị chiếm của oxy với obitan  $d$  trống của lưu huỳnh, obitan này gọi là obitan  $p_{\pi}-d_{\pi}$ . Chú ý là có thể biểu diễn bằng hai công thức cộng hưởng nhưng liên kết ở đầu là định chỗ, không có cộng hưởng.

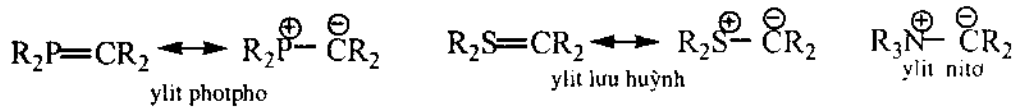
Một số liên kết  $p_{\pi}-d_{\pi}$  khác như:



Nitơ cũng có những hợp chất tương tự photpho nhưng kém bền hơn vì mất cộng hưởng, chẳng hạn như amin oxit giống photphin oxit.

Amin oxit có thể viết là:  $\text{R}_3\text{N}^+ \rightarrow \text{O}^-$ . Cấu trúc dạng cộng hưởng  $p_{\pi}-d_{\pi}$  là không thể vì nitơ giới hạn bởi 8 electron ngoài cùng.

Trong các hợp chất trên cho thấy, chất cho cặp electron là oxy và dùng chung, nhưng có loại hợp chất khác gọi là ylit mà nguyên tử đó là cacbon. Như loại ylit của photpho, nitơ, lưu huỳnh



và cũng tìm thấy ylit của arsen, selen, ...

Có thể định nghĩa ylit là những hợp chất có nguyên tử của nhóm 15 hay 16 trong bảng hệ thống tuần hoàn (hay nhóm 5 và 6) mang điện tích dương liên kết với nguyên tử cacbon có cặp electron không cặp đôi. Vì liên kết  $p_{\pi}-d_{\pi}$  có thể viết hai dạng cộng hưởng cho photpho và lưu huỳnh nhưng nitơ chỉ có một ylit. Ylit photpho bền hơn ylit nitơ. Ylit sunfua có tính bền thấp hơn.

Trong tất các các hợp chất có liên kết  $p_{\pi}-d_{\pi}$ , nguyên tử trung tâm liên kết với bốn nguyên tử hay ba nguyên tử và một cặp electron không liên kết và liên kết hầu như tứ diện. Liên kết  $p_{\pi}-d_{\pi}$  không có sự thay đổi lớn tính hình học của phân tử như ở liên kết  $\pi$  có sự thay đổi nguyên tử từ tứ diện sang tam giác.

## 1.4. LIÊN KẾT HOÁ HỌC

Các nguyên tử kết hợp với nhau tạo thành phân tử bằng những liên kết hoá học. Liên kết hoá học có thể xác định bằng sự tương tác của các AO tạo thành MO hoặc có thể xác định bằng năng lượng tách ra khi hai nguyên tử kết hợp với nhau, nghĩa là năng lượng mà hệ mất đi, năng lượng đó xác định mức độ liên kết giữa hai tiểu phân. Năng lượng tách ra càng lớn, liên kết càng bền.

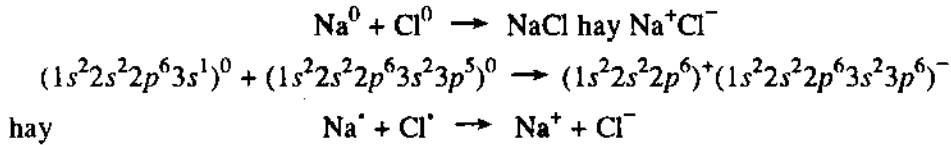
Cấu tạo của đa số phản ứng tạo bởi hai loại liên kết: tĩnh điện và liên kết cộng hoá trị. Đối với hoá hữu cơ, liên kết cộng hoá trị có vai trò quan trọng nhất, bao gồm liên kết cộng hoá trị bền, yếu và giải toả.

### 1.4.1. Liên kết tĩnh điện

Liên kết được thực hiện bằng lực hút giữa các tiểu phân tích điện ngược dấu nhau, nghĩa là bằng lực hút Coulomb gọi là liên kết tĩnh điện.

#### 1- Liên kết ion

Liên kết ion hình thành trong những phản ứng có sự phân tích điện tích do sự chuyển electron từ nguyên tử dương điện sang nguyên tử âm điện hơn. Chẳng hạn, phản ứng của Na với Cl tạo thành NaCl:



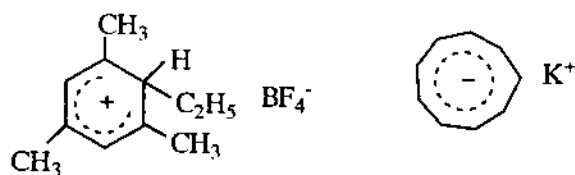
Các ion này hút nhau cho đến khi đạt cân bằng của chúng trong không gian. Sự giảm thế năng khi hai ion tới gần nhau phản ánh độ bền của liên kết giữa hai ion.

Hợp chất ion thường là thể rắn, có  $t_{nc}^0$  cao, tồn tại ở dạng mạng lưới tinh thể, trong đó các ion chiếm vị trí xác định gọi là nút mạng lưới tinh thể, nhưng ion trong mạng lưới không có hướng xác định trong không gian. Sự tạo thành liên kết này chỉ có trong hoá vô cơ, còn trong hoá hữu cơ, sự hình thành ion bằng cách phân cắt liên kết như sự hình thành cacbocation hay cacbanion:



Cacbocation có orbital trống, còn cacbanion có orbital  $p$  với cặp electron không liên kết.

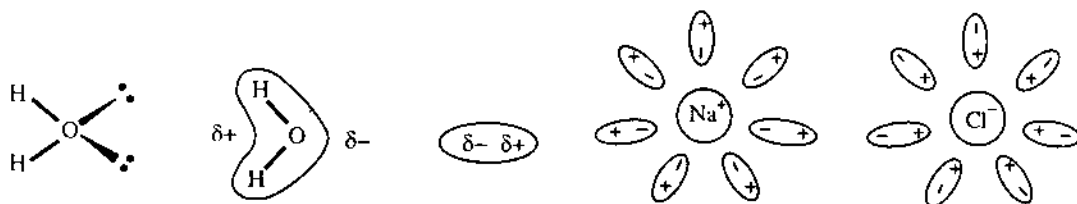
Các hợp chất ion của hoá hữu cơ tồn tại ở dạng muối như muối phức  $\sigma$ , muối của axit  $\text{RCOO}^-\text{Na}^+$ , muối anioni  $\text{R}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ , muối sunfonat  $\text{RSO}_3^-\text{Na}^+$ , muối kép của aminoaxit  $\text{H}_3\text{N}^+\text{CHR}\text{COO}^- \dots$



Các ion có tầm quan trọng trong hoá hữu cơ là cacbocation và cacbanion, còn liên kết ion ít có vai trò trong hoá hữu cơ.

### 2- Tương tác ion-lưỡng cực và lưỡng cực- lưỡng cực

Tương tác giữa ion và lưỡng cực của phân tử phân cực mạnh là tương tác tĩnh điện giữa ion dương với đầu âm của lưỡng cực hay ngược lại. Khi hoà tan NaCl trong nước sẽ có các tương tác:



mà ta gọi là hydrat hoá. Nếu thay nước bằng dung môi phân cực nào đó thì gọi là solvat hoá. Sự giảm năng lượng xảy ra trong quá trình solvat hoá ion (hay hydrat hoá) gọi là năng lượng solvat hoá (hay hydrat hoá) của ion đó. Tương tác ion - lưỡng cực yếu nhưng đóng vai trò quan trọng trong các phản ứng hữu cơ.

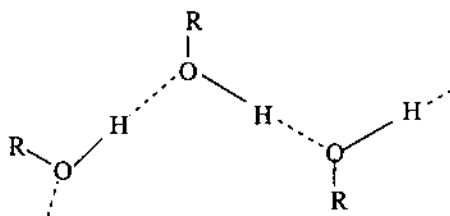
Tương tác giữa hai đầu ngược dấu nhau của những phân tử phân cực mạnh là tương tác lưỡng cực - lưỡng cực. Tương tác này đã giải thích được nhiệt độ nóng chảy tương đối cao, độ nhớt cao và giảm áp suất hơi của những hợp chất phân cực.



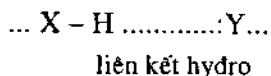
### 3- Liên kết hydro

Liên kết hydro là một trong những loại tương tác lưỡng cực - lưỡng cực mạnh nhất như là một liên kết ion yếu.

Chẳng hạn, liên kết hydro giữa các phân tử ancol:



Liên kết hydro thường được biểu diễn như sau:



Liên kết hydro là tương tác giữa hydro trong liên kết X-H phân cực do X có độ âm điện lớn và nguyên tử Y có cặp electron  $n$ .

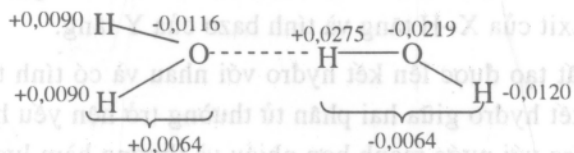
Có thể xem tương tác này là tương tác tĩnh điện giữa H proton hoá và nguyên tử Y âm điện lớn có cặp electron  $n$  và cũng có thể coi là tương tác axit bazơ với sự cho - nhận không quá mạnh để có thể tạo ion. Liên kết hydro nằm trong trường của hai lưỡng cực.

Quan niệm thuần túy tĩnh điện có mâu thuẫn với dữ kiện quang phổ về tính phân cực lớn của phân tử có liên kết hydro và khoảng cách tương đối nhỏ giữa hai hạt nhân X và Y.

Quan niệm cho - nhận cũng mâu thuẫn với bản chất của nguyên tử hydro không thể nhận electron từ chất cho trong liên kết cho - nhận.

Sự giải thích của cơ học lượng tử xem phức chứa liên kết hydro như là một hệ lượng tử đồng nhất có năng lượng thuận lợi nhất trong phức, khi tạo thành phức có sự chuyển electron từ chất cho tới chất nhận với sự phân bố lại electron không phải chỉ do các nguyên tử trực tiếp tham gia phức mà cả các nguyên tử khác có trong cả hai phân tử.

Chẳng hạn, liên kết hydro trong phân tử nước có sự thay đổi điện tích như sau:



Phân tử cho trở thành dương điện hơn, phân tử nhận trở thành âm điện hơn, cả hai phân tử trở thành liên kết cho - nhận, ở đây nguyên tử O trong nhóm OH thu thêm điện tích âm phụ khi tạo liên kết hydro. Như vậy, liên kết hydro tạo thành do những lực cơ bản: tương tác Coulomb và chuyển dịch điện tích.

Tính toán của cơ học lượng tử cho thấy, sự đóng góp cơ bản là tương tác Coulomb.

Liên kết hydro của phân tử H-F là liên kết hydro bền nhất gây ra nhiệt độ sôi cao, đặc biệt so với các hydro halogenua khác. Liên kết hydro này bền đến mức ion  $\text{HF}_2^-$  là ion ổn định trong phân tử  $\text{KHF}_2$ .  $\text{H-F} \cdots \text{H-F}$ .



Hình 1.25. Liên kết hydro của  $\text{HF}_2^-$

Bằng phương pháp orbital phân tử, trong liên kết hydro này có một cặp electron trên MO liên kết ba trung tâm, còn một cặp electron trên MO không liên kết.

Các liên kết hydro khác cũng tương tự, liên kết có 4 electron phân bố 2 electron trên MO liên kết và 2 trên MO không liên kết. Như vậy, liên kết hydro cũng có sự xen phủ orbital, nên cũng có thể cho là loại liên kết cộng hoá trị yếu. Liên kết hydro được xem như là tương tác axit bazơ giữa axit cứng và bazơ cứng.

Trong liên kết hydro, ba phân tử thẳng hàng hay gần như thẳng hàng X-H...Y, sự gãy của liên kết không thuận lợi về năng lượng. Phần lớn các liên kết hydro là nội phân tử và sự hình thành vòng 6 cạnh thuận lợi với tính thẳng hàng hơn, còn vòng năm cạnh không thuận lợi nên rất hiếm.

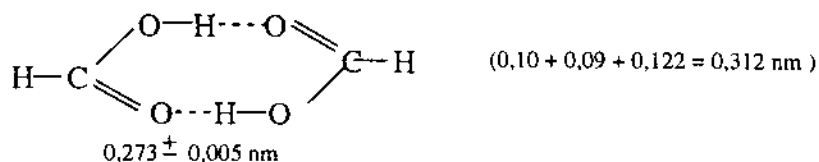
Liên kết hydro có những đặc tính sau:

- Về năng lượng, liên kết hydro thường có năng lượng từ 3 đến 8 kcal/mol, đôi khi đạt tới 15 đến 19 kcal/mol. Liên kết hydro có thể tồn tại ở pha rắn hay lỏng và trong dung dịch, còn trong pha khí, hợp chất có liên kết hydro đặc biệt mạnh như là một tổ hợp. Chẳng hạn, axit axetic tồn tại ở pha khí là đime, trừ ở áp suất thấp. Trong dung dịch hay pha lỏng, liên kết hydro hình thành và phân cắt nhanh. Thời gian tồn tại thấp, chẳng hạn  $H_3N...H_2O$  tồn tại trong  $2 \cdot 10^{-12} \text{ sec}^{-1}$ .

Trừ một vài liên kết hydro mạnh như  $FH...F^-$  có năng lượng là 50 kcal/mol (210 kJ/mol). Liên kết hydro mạnh nhất là  $FH...F$ , còn liên kết của axit với chất khác có năng lượng trong khoảng 6 tới 8 kcal/mol (25 tới 30 kJ/mol). Các liên kết  $OH...O$  và  $NH...N$  có năng lượng từ 3 đến 6 kcal/mol (12 tới 25 kJ/mol). Có thể nói gần đúng rằng, độ bền của liên kết tăng với tính axit của X-H tăng và tính bazơ của Y tăng.

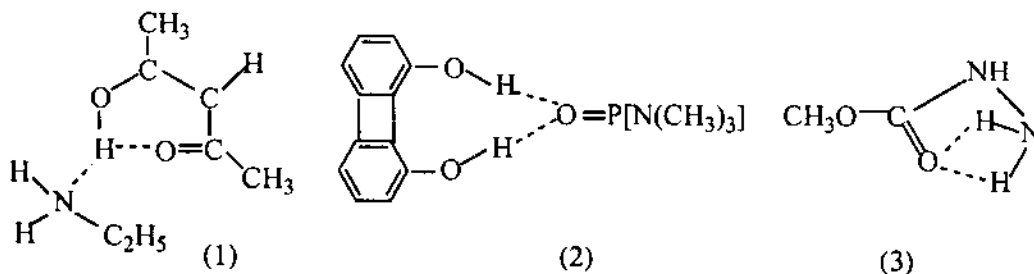
Khi hai hợp chất tạo được liên kết hydro với nhau và có tính tan trong nước thì trong dung dịch nước, liên kết hydro giữa hai phân tử thường trở nên yếu hơn hay có thể mất đi vì nói chung liên kết hydro với nước mạnh hơn nhiều và thường hàm lượng nước cũng lớn.

- Chiều dài liên kết hydro thường nhỏ hơn tổng chiều dài liên kết cộng hoá trị X-H và bán kính van der Waals của H và Y:

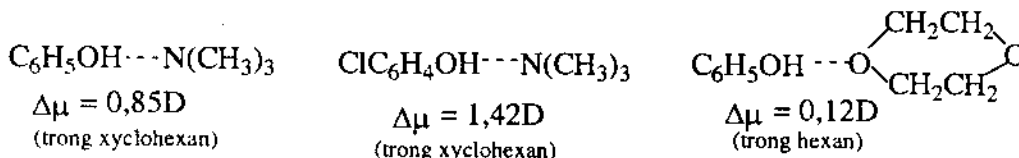


Trừ trường hợp liên kết  $FH...F^-$ , nguyên tử hydro không ở cách hai nguyên tử bằng nhau, như trong nước đá, chiều dài liên kết H-O là 0,97 Å còn  $OH...O$  là 1,79 Å.

Trong nhiều trường hợp, phổ tia X đã tìm thấy liên kết đơn H-A có thể hình thành đồng thời với hai nguyên tử B (liên kết hydro ba trung tâm). Chẳng hạn liên kết hydro từ pentan-2,4-đion với dietylamin (1) có liên kết hydro H-O đồng thời với O và N, như trong sản phẩm cộng (2) của 1,8-biphenylendiol và HMPA và hydrazin cacboxylat (3):



- Mômen lưỡng cực của phức có liên kết hydro luôn luôn lớn hơn tổng mômen lưỡng cực của hai cấu tử tạo phức vì liên kết là cho-nhận. Mômen lưỡng cực khi tạo phức tăng thì năng lượng tạo liên kết hydro tăng.



- Entanpi tạo thành liên kết hydro có thể xác định bằng nhiệt kế, bằng mômen lưỡng cực và bằng quang phổ. Entanpi tạo thành liên kết hydro phụ thuộc vào tính axit-bazơ của các cấu tử tương tác theo sự phụ thuộc đơn giản:

$$\Delta H^{\ddagger} = 8,52 + 0,248 (\text{p}K_{\text{BH}} + \text{p}K_{\text{a}})$$

nếu  $\Delta \text{p}K = (-9,0) + (-4,2)$  thì hợp chất có ở phức liên kết hydro trong dung môi trơ. Độ bền của liên kết hydro xác định bằng hằng số cân bằng  $K_p$  mà giá trị  $K_p$  phụ thuộc vào khả năng cho và nhận của cấu tử:

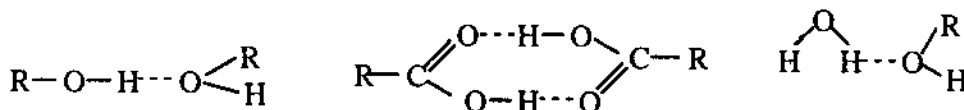


- Đặc tính phổ của liên kết hydro cũng thay đổi. Trong phổ IR, tần số dao động hoá trị của OH tham gia vào liên kết hydro chuyển về phía tần số nhỏ hơn, chuyển càng lớn nếu liên kết hydro càng bền. Đồng thời có sự mở rộng *pic* hấp thụ và tăng cường độ hấp thụ. Chẳng hạn, nhóm OH tự do của ancol hay phenol hấp thụ ở 3590 tới 3650  $\text{cm}^{-1}$  còn OH có liên kết hydro tìm thấy ở tần số thấp hơn khoảng 50 tới 100  $\text{cm}^{-1}$ . Trong dung dịch có trường hợp tồn tại cả hai dạng tự do và liên kết hydro nên xuất hiện cả hai *pic*. Phổ IR cũng dùng để phân biệt liên kết hydro nội và ngoại phân tử, trong đó *pic* của liên kết hydro ngoại phân tử mạnh hơn khi tăng nồng độ, còn nội phân tử thì không.

Trong phổ NMR, proton của OH khi có liên kết hydro chuyển về phía trường yếu hơn do sự phân cắt của hydro. Nói chung, sự chuyển động của proton từ nguyên tử này sang phân tử khác nhanh nên ghi được giá trị trung bình.

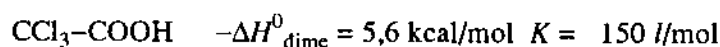
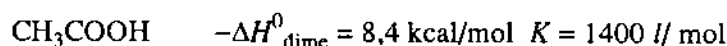
Có hai loại liên kết hydro: liên kết hydro nội và ngoại phân tử.

Liên kết hydro giữa các phân tử hay ngoại phân tử tạo thành giữa hai phân tử cùng có cả hai trung tâm cho - nhận giữa hai phân tử giống nhau hay khác nhau:



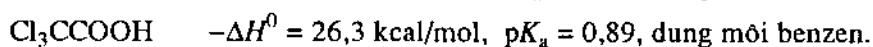
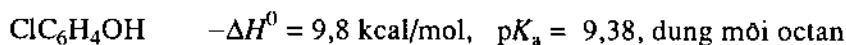
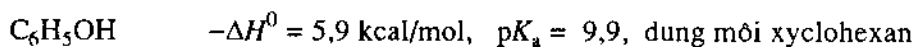
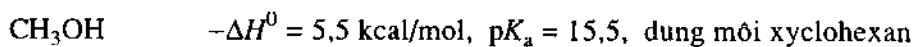
Liên kết hydro giữa hai chất lỏng cùng loại sẽ làm tăng  $t_s^{\circ}$  của chất, nhất là những chất lỏng có khối lượng phân tử thấp.

Khả năng tạo liên kết hydro phụ thuộc vào bản chất chất cho, đồng thời phụ thuộc vào cấu trúc không gian của phân tử. Chẳng hạn phenol có liên kết hydro, còn 2,6-dinitrophenol không có tổ hợp này.

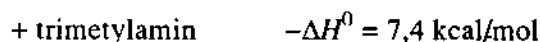
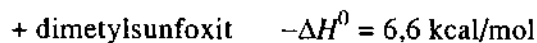
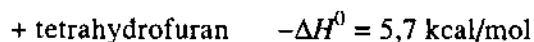
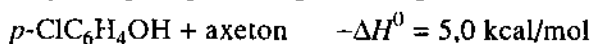


Nói chung, liên kết hydro thay đổi phụ thuộc vào tính chất chất cho - nhận.

Năng lượng tạo thành liên kết hydro tăng theo tính axit của chất nhận, chẳng hạn ROH với  $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ :

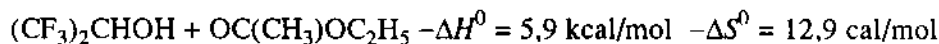
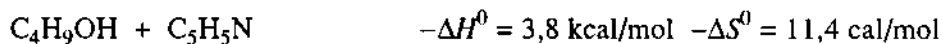
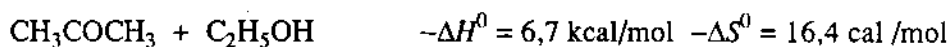


Năng lượng tăng khi tăng khả năng cho của chất cho:



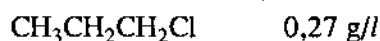
Khi tăng tính bazơ của chất cho, hằng số cân bằng  $K_{\text{cb}}$  tăng, tính bền liên kết tăng.

Khi tạo liên kết hydro giữa các phân tử, entropi của hệ thay đổi mạnh, năng lượng tạo thành càng lớn thì entropi mất đi càng lớn.



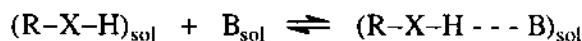
Entanpi tạo thành và  $K_{\text{cb}}$  thay đổi phụ thuộc vào dung môi rất lớn. Nếu chất có khả năng tạo liên kết hydro với dung môi sẽ làm thay đổi tính tan của chất đó, liên kết hydro làm tăng tính tan.

Tính tan càng lớn nếu liên kết hydro giữa chất tan và dung môi càng lớn, chẳng hạn, tính tan trong nước của các chất sau:



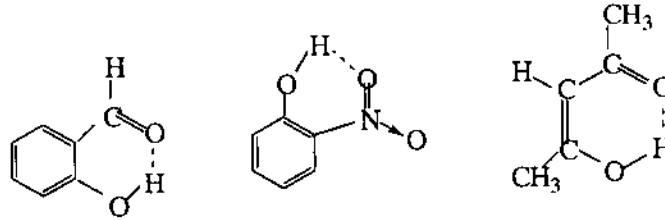
Nếu liên kết hydro yếu thì có thể bị phá huỷ ngay khi pha loãng bằng dung môi trơ.

Nếu trong dung môi có hai chất tan đều có khả năng tạo liên kết hydro với nhau thì trong dung dịch luôn có cân bằng giữa cấu tử bị solvat với phức liên kết hydro solvat:

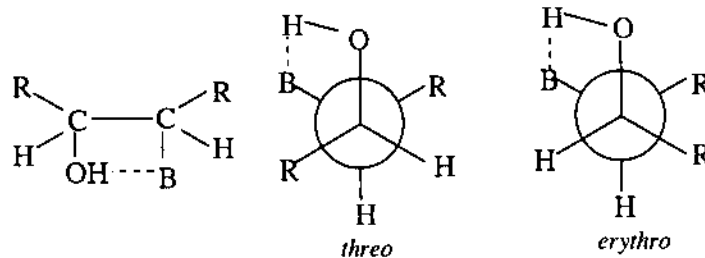


Vị trí cân bằng phụ thuộc vào khả năng solvat của dung môi với các cấu tử riêng hay với phức hydro.

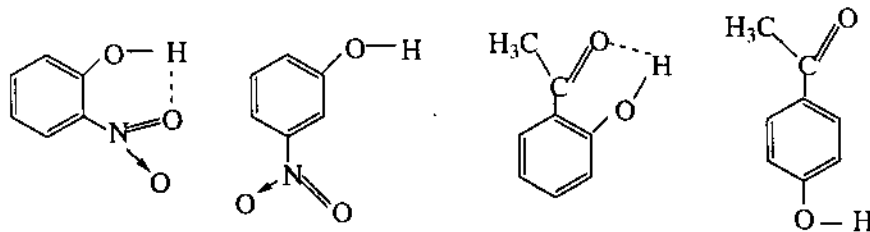
Liên kết hydro nội phân tử xảy ra khi phân tử đó vừa có cả hai trung tâm cho-nhận và khi có tính lập thể thuận lợi như ở các chất sau:



Liên kết hydro nội phân tử thường tồn tại ở dạng vòng. Vòng tạo thành có tính liên hợp thì liên kết hydro càng bền. Liên kết hydro tạo thành khi khoảng cách giữa H và O nhỏ hơn 0,33 nm, liên kết hydro càng bền khi chúng càng gần nhau, nên độ bền liên kết hydro tăng khi chuyển từ vòng 5 đến 6 cạnh, bền nhất là vòng 7 cạnh. Đối với hợp chất no, chẳng hạn loại diol (1,2; 1,3; 1,4) liên kết hydro phụ thuộc vào cấu hình của chúng, trong đó dạng *cis* tạo được liên kết hydro, còn *trans* thì không. Loại diol 1,2 còn phụ thuộc vào cấu dạng, dạng *threo* thuận lợi hơn:



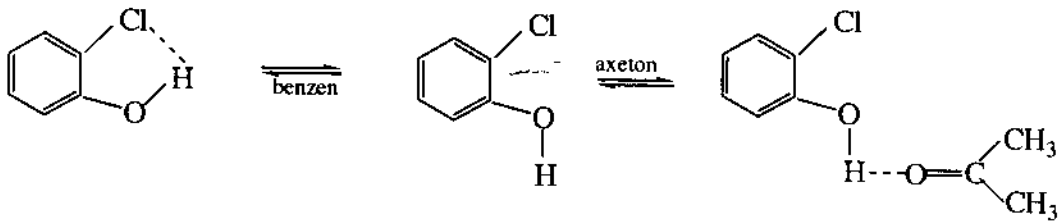
- Liên kết hydro làm thay đổi tính chất của chất, nhất là trong các hợp chất thơm. Chẳng hạn, liên kết hydro nội phân tử trong *o*-nitrophenol có  $t_s^0$  thấp hơn, ít tan trong nước hơn, dễ cất lôi cuốn hơi nước hơn so với *m*-nitrophenol chỉ có liên kết hydro ngoại phân tử. Tính axit của *o*-phenol thế có liên kết hydro nhỏ hơn tính axit của *m*- hoặc *p*-phenol thế:



Liên kết hydro nội phân tử không thay đổi khi pha loãng bằng dung môi trơ.

Nếu hợp chất có liên kết hydro nội yếu, sẽ có cân bằng giữa hợp chất có hydro nội và dạng hở. Chẳng hạn, *o*-clophenol có liên kết hydro nội với cấu hình *cis* (với  $\nu = 3600 \text{ cm}^{-1}$ ) thì dung môi có thể hoàn toàn làm giảm phân tử có liên kết hydro trong dung dịch vì tạo liên kết hydro ngoại phân tử:

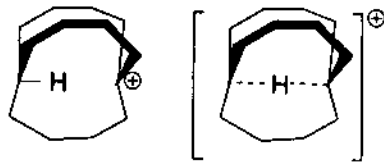




Các nguyên tử oxy, nitơ và flo có liên kết hydro nhưng nguyên tử cacbon C-H có tính axit yếu cũng có liên kết hydro như loại ankyn cuối mạch  $RC\equiv CH$ , clorofom hay vài ankan halogen hoá khác và HCN. Liên kết S-H cũng tạo liên kết hydro yếu. Những nguyên tố đóng vai trò của Y như clo dễ tạo liên kết hydro, nhưng brom yếu hơn và nhất là iot rất yếu, nhưng ion  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$  hình thành liên kết hydro mạnh hơn các nguyên tử liên kết cộng hoá trị. S cũng đóng vai trò cấu tử Y nhưng yếu, còn  $SH^-$  lại rất mạnh.

Liên kết hydro cũng quan sát thấy ở các hợp chất có cacbon mang điện tích âm và nhóm OH trong cùng phân tử. Loại phân tử khác đóng vai trò Y là isoxyanua  $R-N^+\equiv C^-$  tạo liên kết hydro mạnh hơn. Một số liên kết đôi, ba, nhân thơm và vòng xyclopropan đóng vai trò chất Y trong một số liên kết hydro nhưng rất yếu.

Phổ NMR và IR đã quan sát thấy liên kết hydro của cation *in*-bixyclo[4.4.4]-1-tetradexyl có liên kết hydro từ cacbon:



Deutri cũng hình thành liên kết hydro, trong một số trường hợp bền hơn liên kết hydro, còn các nguyên tố khác yếu hơn.

#### 1.4.2. Liên kết cộng hoá trị

Phương trình sóng *Schrodinger* chỉ giải đúng cho hệ một electron, đối với hệ nhiều electron thì dùng phép gần đúng với hai phương pháp: phương pháp obitan phân tử và phương pháp liên kết hoá trị.

##### 1.4.2.1. Phương pháp obitan phân tử

Trong phương pháp obitan phân tử, liên kết hình thành bằng sự xen phủ của các obitan nguyên tử. Số obitan tổ hợp bằng số obitan phân tử mới, khác với obitan nguyên tử là mây electron xung quanh hạt nhân dùng chung cho cả hai hay nhiều nguyên tử. Obitan định chỗ bởi xen phủ của hai obitan nguyên tử tạo nên obitan liên kết có năng lượng thấp và phản liên kết có năng lượng cao.

Theo phương pháp tính toán obitan phân tử, hàm số sóng hình thành bằng tổ hợp tuyến tính các obitan nguyên tử nên có xen phủ, gọi là sự tổ hợp tuyến tính của obitan nguyên tử hay LCAO. Sự tổ hợp này cho obitan phân tử với:

$$\psi = C_A\psi_A + C_B\psi_B$$

và cho orbital phân liên kết với:

$$\psi = C_A\psi_A - C_B\psi_B$$

với  $\psi_A, \psi_B$  là hàm số sóng của orbital nguyên tử và  $C_A, C_B$  là nhân tố khối lượng.

Nói chung, thuyết orbital phân tử có thể tóm tắt như sau:

- Orbital phân tử chỉ có trong phân tử, còn orbital nguyên tử là của nguyên tử. Orbital phân tử mô tả khoảng không gian trong phân tử.

- Orbital phân tử tổ hợp bằng các orbital nguyên tử. Số MO bằng số orbital nguyên tử tổ hợp nên.

- Orbital phân tử có năng lượng thấp hơn orbital nguyên tử ban đầu tạo MO liên kết. MO có năng lượng cao hơn orbital nguyên tử là MO phản liên kết, còn MO có cùng năng lượng với orbital nguyên tử là MO không liên kết.

#### 1.4.2.2. Phương pháp liên kết hoá trị

Trong phương pháp liên kết hoá trị, hàm số sóng được viết bằng cấu trúc electron mà phân tử có (mỗi cấu trúc là dạng cộng hưởng) và hàm số sóng chung là tổng của các hàm số sóng của các dạng cộng hưởng với nhân tố khối lượng:

$$\psi = C_1\psi_1 + C_2\psi_2 + \dots$$

Phương trình này giống phương trình trên nhưng  $\psi$  biểu diễn hàm số sóng cho một dạng cộng hưởng hình dung ra và  $C$  là lượng đóng góp của nó vào năng lượng chung của hệ. Giá trị  $C$  trong mỗi phương pháp là khác nhau vì giải phương trình với các giá trị  $C$  thay đổi và chọn cách giải của năng lượng thấp nhất. Thực tế, hai phương pháp cho cách giải gần giống nhau đối với phân tử chứa electron định chỗ.

Đặc tính chung của liên kết cộng hoá trị là để chung cặp electron hoá trị giữa hai nhân của hai nguyên tử và thuyết liên kết hoá trị có thể tóm tắt như sau:

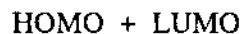
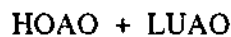
- Liên kết cộng hoá trị hình thành bằng sự xen phủ của các orbital nguyên tử mà mỗi orbital nguyên tử chứa một electron có spin ngược nhau.

- Mỗi nguyên tử liên kết giữ nguyên orbital nguyên tử của mình nhưng cặp electron trên orbital xen phủ là thuộc về cả hai nguyên tử.

- Độ xen phủ của orbital càng lớn thì liên kết càng bền.

Liên kết cộng hoá trị tạo thành do các tương tác sau:

- Tương tác của HAO (orbital nguyên tử bị chiếm có năng lượng cao) hay HOMO (orbital phân tử bị chiếm có năng lượng cao) của  $\sigma$  hay  $\pi$  của phân tử có trạng thái năng lượng đủ cao với LUAO (AO tự do hay trống có năng lượng thấp) hay LUMO (orbital phân tử trống có năng lượng thấp), nghĩa là các  $MO^*$  của  $\sigma^*$  hay  $\pi^*$  có năng lượng đủ thấp:



- Tương tác của hai obitan chứa một electron (gốc tự do) có spin khác nhau:



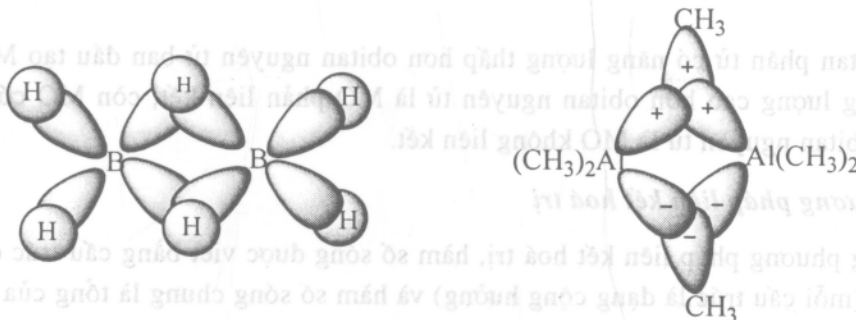
Liên kết cộng hoá trị có thể là:

$\sigma$  với hai electron gọi là liên kết đơn

$\sigma + \pi$  với 4 electron gọi là liên kết đôi

$\sigma + 2\pi$  với 6 electron gọi là liên kết ba.

hay liên kết ba trung tâm với 2 electron, chẳng hạn loại  $B_2H_6$  hay  $Al(CH_3)_3$ :



Sự tạo thành liên kết cộng hoá trị có thể là MO đối xứng  $CH_3-CH_3$  hay không đối xứng  $CH_3 \rightarrow Cl$ ,  $CH_3 \rightarrow NO_2$ .

### 1.4.2.3. Đặc tính của liên kết cộng hoá trị

Liên kết cộng hoá trị có những đặc tính sau đây:

#### 1- Chiều dài của liên kết cộng hoá trị

Độ dài liên kết cộng hoá trị bằng tổng bán kính hoá trị của các nguyên tử tạo nên nó:

$$l_{A-B} = r_A + r_B \text{ mà } r_A = l_{A-A} / 2 \text{ và } l_B = l_{B-B} / 2$$

Độ dài liên kết càng nhỏ, liên kết càng bền. Độ dài liên kết phụ thuộc vào:

- loại xen phủ: xen phủ trực bền hơn xen phủ bên.

- bản chất obitan xen phủ:  $s, p, d, f$ .

- bản chất của obitan lai hoá.

$C_{sp^3}-C_{sp^3}$	1,54 Å	$C_{sp^2}-C_{sp^2}$	1,33 Å	$CH_3CH_2-Cl$	1,79 Å
$C_{sp^3}-C_{sp^2}$	1,52 Å	$C_{sp^2}-C_{sp}$	1,43 Å	$CH_2=CH-Cl$	1,3 Å
$C_{sp^3}-C_{sp}$	1,48 Å	$C_{sp}-C_{sp}$	1,38 Å	$CH \equiv C-Cl$	1,64 Å

$$(r_{C_{sp^3}} = 0,77 \text{ Å}; \quad r_{C_{sp^2}} = 0,66; \quad r_{C_{sp}} = 0,60; \quad r_{Cl} = 0,99)$$

- Độ dài liên kết giảm khi tăng độ bội của liên kết do các liên kết ngắn có mật độ electron lớn giữa hai hạt nhân gây ra sự chắn hạt nhân bởi electron rút ngắn liên kết.

- Độ dài liên kết phụ thuộc vào độ âm điện của nguyên tố. Sự khác nhau về độ âm điện càng lớn, chiều dài liên kết càng ngắn lại, cũng như độ dài liên kết ngắn hơn khi thế bởi những nhóm thế âm điện hơn:

H <sub>3</sub> C-F	1,39 Å	H <sub>3</sub> C-SiH <sub>2</sub> F	1,867	H <sub>3</sub> C-CH <sub>3</sub>	1,54	C <sub>sp<sup>3</sup></sub> -H	1,108
FCH <sub>2</sub> -F	1,358	H <sub>3</sub> C-SiHF <sub>2</sub>	1,848	F <sub>3</sub> C-CF <sub>3</sub>	1,51	C <sub>sp<sup>2</sup></sub> -H	1,08
F <sub>2</sub> CH-F	1,326	H <sub>3</sub> C-SiF <sub>3</sub>	1,833	H <sub>2</sub> C=O	1,22	C <sub>sp</sub> -H	1,06
F <sub>3</sub> C-F	1,323	F <sub>2</sub> C=O	1,17				

$$(r_H = 0,37; r_O = 0,66 \text{ (đơn)}, 0,55 \text{ (đôi)}; r_F = 0,64; r_{Br} = 1,14; r_I = 1,33$$

$$r_N = 0,34 \text{ (đơn)}, 0,60 \text{ (đôi)}, 0,55 \text{ (ba)}; r_H = 0,33 \text{ (H-C}_{sp^3}), 0,34 \text{ (H-C}_{sp^2}), 0,36 \text{ (H-C}_{sp})$$

- Chiều dài liên kết thay đổi khi có sự liên hợp, trong đó liên kết đơn bị rút ngắn hơn, còn chiều dài liên kết ngắn tăng.

Nói chung, độ dài liên kết của cùng một loại liên kết thay đổi ít từ chất này sang chất khác. Trong chu kỳ đầu (C, O, N ...) liên kết đơn giữa chúng khoảng 1,5 Å, liên kết đôi khoảng 1,2 ÷ 1,3 Å, các chu kỳ cao hơn (S, Pb, Cl...) hình thành liên kết dài hơn.

Chiều dài liên kết giữa các nguyên tử trong phân tử là tính chất đặc trưng của phân tử và cho thông báo khi so sánh cùng loại liên kết trong các phân tử khác nhau.

Phương pháp chủ yếu để xác định chiều dài liên kết và góc là nhiễu xạ tia X (chỉ cho chất rắn), nhiễu xạ electron (chỉ cho chất khí) và các phương pháp phổ, đặc biệt là phổ vi sóng. Chiều dài liên kết không phải là một hằng số vì phân tử luôn luôn dao động nên chỉ tìm thấy các giá trị trung bình và có khác nhau theo các phương pháp khác nhau.

Sự thay đổi trong các chất khác nhau ít khác nhau, chỉ khoảng 1%. Chẳng hạn như bảng sau.

**Bảng 1.3.** Chiều dài liên kết giữa cacbon *sp*<sup>3</sup> trong một số hợp chất

Liên kết C-C trong	Chiều dài liên kết, Å	Liên kết C-C trong	Chiều dài liên kết, Å
Kim cương	1,544	Xyclohexan	1,540 ± 0,015
C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	1,5324 ± 0,0011	<i>tert</i> -Butyl clorua	1,532
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> Cl	1,5495 ± 0,0005	<i>n</i> -Butan đến <i>n</i> -heptan	1,531 ÷ 1,534
C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	1,532 ± 0,003	Isobutan	1,535 ± 0,001

Khi phân tích chiều dài liên kết C-OR của hơn 2000 ete và este cacboxylic cho thấy, chiều dài liên kết tăng khi tăng khả năng hút electron trong gốc R và C thay đổi từ bậc nhất tới bậc hai rồi bậc ba. Đối với loại này, chiều dài liên kết thay đổi từ 1,418 đến 1,475 Å.

Từ các kết quả trong bảng 1.3, liên kết cacbon ngắn hơn khi tăng bản chất *s* có thể giải thích bằng % bản chất *s* tăng trong obitan lai hoá. Obitan trở nên giống obitan *s* hơn khi tăng bản chất *s* và ở gần hạt nhân hơn obitan kém bản chất *s*.

Liên kết C-D luôn luôn ngắn hơn liên kết C-H. Bằng nhiều xạ electron, đo liên kết của C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> có C-H là 1,1122 ± 0,0012, còn trong C<sub>2</sub>D<sub>6</sub> có C-D là 1,1071 ± 0,0012 Å.

**Bảng 1.4.** Chiều dài liên kết trong một số chất

Loại liên kết	Chiều dài, Å	Loại hợp chất		Loại liên kết	Chiều dài, Å	Loại hợp chất
C-C				C-O		
sp <sup>3</sup> -sp <sup>3</sup>	1,53			sp <sup>3</sup> -O	1,21	Dimetyl ete, etanol
sp <sup>3</sup> -sp <sup>2</sup>	1,51	Axetandehit, toluen, propen		sp <sup>2</sup> -O	1,16	Axit fomic
sp <sup>3</sup> -sp	1,47	Axetonitrin, propyn		C=O		
sp <sup>2</sup> -sp <sup>2</sup>	1,48	Butadien, glyoxan, biphenyl		sp <sup>2</sup> -O	1,21	Fomandehit, axit fomic
sp <sup>2</sup> -sp	1,43	Acrylonitrin, vinylaxetylen		sp-O	1,16	CO <sub>2</sub>
sp-sp	1,38	Xyanoaxetylen, butadiyn		C-N		
C=C				sp <sup>3</sup> -N	1,47	Metylamin
sp <sup>2</sup> -sp <sup>2</sup>	1,32	Etylen		sp <sup>2</sup> -N	1,38	Fomamit
sp <sup>2</sup> -sp	1,31	Xeten, allen		C=N		
sp-sp	1,28	Butatrien, cacbon suboxit		sp <sup>2</sup> -N	1,28	Oxim, imin
C≡C				C≡N		
sp-sp	1,18	Axetylen		sp-N	1,14	HCN
C-H				C-S		
sp <sup>3</sup> -H	1,09	Metan		sp <sup>3</sup> -S	1,82	Metanthiol
sp <sup>2</sup> -H	1,08	Benzen, etylen		sp <sup>2</sup> -S	1,75	Điphenylsunfua
sp-H	1,08	HCN, axetylen		sp-S	1,68	CH <sub>3</sub> SCN
				C=S		
				sp-S	1,67	CS <sub>2</sub>
C-Halogen		F	Cl	Br	I	
sp <sup>3</sup> -halogen		1,40	1,79	1,97	2,16	
sp <sup>2</sup> -halogen		1,34	1,73	1,88	2,10	
sp-halogen		1,27	1,63	1,79	1,99	

## 2- Góc liên kết

Liên kết cộng hoá trị có hướng không gian xác định phụ thuộc vào cấu trúc obitan lai hoá. Chẳng hạn obitan sp<sup>3</sup> - 109,5°, sp<sup>2</sup> - 120°, sp - 180°, sp<sup>3</sup>d - 90° và 120°, sp<sup>3</sup>d<sup>2</sup> - 90°.

Góc hoá trị của cacbon sp<sup>3</sup> luôn là hình tứ diện với góc 109,5° chỉ khi dính với bốn nhóm thế giống nhau như trong metan, neopentan, tetraclorua cacbon; còn trong nhiều trường hợp góc hoá trị đi lệch ra khỏi giá trị tứ diện thuần khiết. Chẳng hạn, 2-brompropan

có góc C–C–Br là  $114,2^\circ$ , ở cacbon  $sp^2$  hay  $sp$  cũng có sự sai lệch đó. Sự chênh lệch đó là do độ lai hoá khác nhau do cacbon liên kết với 4 nguyên tử khác bằng một  $s$  và ba  $2p$  nhưng bốn obitan lai hoá hình thành không tương đương nhau, không đúng 25%  $s$  và 75%  $p$  do bốn nguyên tử có độ âm điện khác nhau, nhu cầu electron từ cacbon khác nhau. Cacbon đủ bản chất  $p$  khi liên kết với nguyên tử âm điện hơn, như trong clometan, liên kết với clo có bản chất lớn hơn 75%  $p$ , trong khi đó ba nguyên tử khác kém hơn. Trong các phân tử có sức căng cũng có thay đổi lớn ra khỏi giá trị lý tưởng.

Nói chung, góc hoá trị thay đổi phụ thuộc vào bản chất lai hoá. Góc hoá trị tăng lên khoảng  $10^\circ$  khi giá trị  $s$  trong obitan tăng lên 10%, ngược lại giảm khi tăng bản chất  $p$ .

Góc hoá trị cũng phụ thuộc vào hiệu ứng không gian, sức căng của vòng hay tương tác giữa các nhóm thế, đặc biệt là tương tác giữa các cặp electron hoá trị, gọi là thuyết đẩy giữa các cặp electron hoá trị (VSEPR – valence shell electron pair repulsion).

**Bảng 1.5.** Góc hoá trị của O, S, N trong một số hợp chất

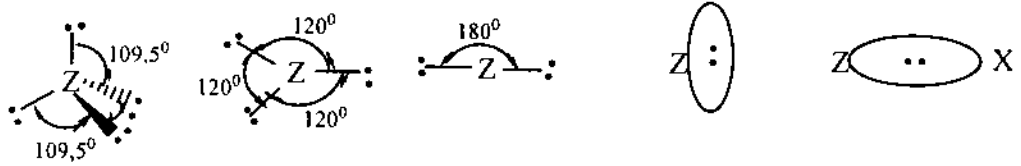
Góc	Giá trị	Hợp chất
H–O–H	$104^\circ 27'$	Nước
C–O–H	$107 \div 109^\circ$	Metanol
C–O–C	$111^\circ 43'$	Dimetyl ete
C–O–C	$124 \pm 5^\circ$	Điphenyl ete
H–S–H	$92,1^\circ$	$H_2S$
C–S–H	$99,4^\circ$	Metanthiol
C–S–C	$99,1^\circ$	Dimetylsunfua
H–N–H	$106^\circ 46'$	Amoniac
H–N–H	$106^\circ$	Metylamin
C–N–H	$112^\circ$	Metylamin
C–N–C	$108,7^\circ$	Trimetylamin

Nội dung của thuyết này là: “các cặp electron hoá trị của các nguyên tử đẩy nhau và các liên kết phải phân bố như thế nào để giảm lực đẩy đó”.

Nói chung, góc hoá trị của O, S, N tăng với sự giảm độ âm điện của nhóm thế.

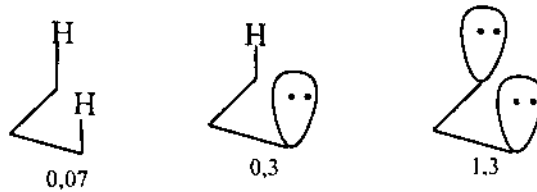
Nếu nguyên tử có 2 cặp electron ở trên quỹ đạo thì sự đẩy nhỏ nhất khi chúng ở  $180^\circ$ , có 3 cặp electron thì  $120^\circ$ , có 4 cặp electron thì  $109,5^\circ$ . Ở đây cần phải chú ý tới cặp electron  $n$ . Nhu cầu về không gian của cặp electron  $n$  lớn hơn các cặp electron liên kết vì cặp electron  $n$  chỉ bị khống chế bởi điện tích hạt nhân của một nguyên tử, còn cặp electron liên kết ở giữa hai hạt nhân nguyên tử. Song cũng có nhiều giải thích cho là sự lai hoá ở đây không phải  $sp^3$  thuần túy. Như đã nói trên, nguyên tử đủ bản chất  $p$  khi liên kết với nguyên

từ âm điện hơn mà cặp electron được coi như là nguyên tử có độ âm điện nhỏ nhất, nghĩa là hầu như không có lực hút. Do đó cặp electron  $n$  có bản chất  $s$  nhiều hơn, còn các liên kết có bản chất  $p$  lớn hơn orbital  $sp^3$  thuần túy làm cho liên kết giống liên kết  $p^2$  hơn và giảm góc.

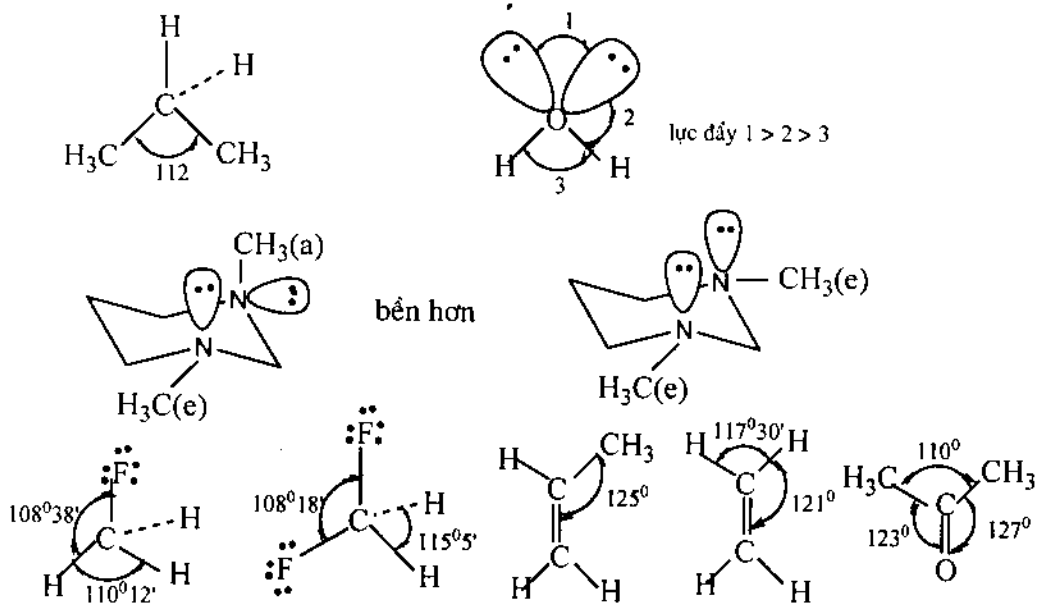


Do đó, có thể thấy sự đẩy lẫn nhau giữa các cặp electron giảm theo thứ tự: cặp electron  $n$  / cặp electron  $n$  > cặp electron  $n$  / cặp electron liên kết > cặp electron liên kết / cặp electron liên kết.

Chẳng hạn năng lượng đẩy của các cặp sau:



Từ đó có thể giải thích góc hoá trị các hợp chất sau:



### 3- Năng lượng của liên kết

Có hai loại năng lượng liên kết. Năng lượng cần thiết để phân cắt một liên kết của hai nguyên tử trung hoà gọi là năng lượng phân ly của liên kết  $D$ . Thường không xác định năng lượng này mà dùng giá trị trung bình gọi là năng lượng liên kết  $E$ .

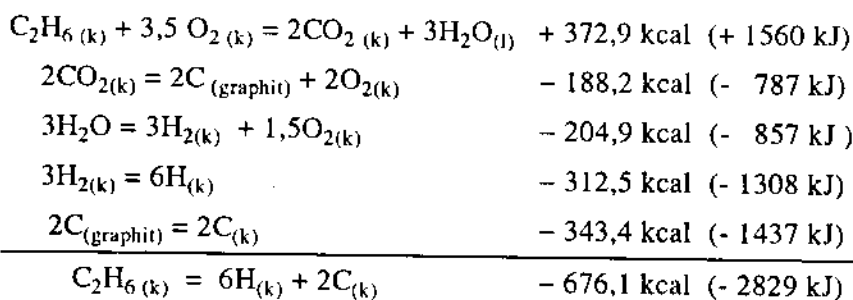
Chẳng hạn,  $D$  của  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HO} + \text{H}$  là 118 kcal/mol (494 kJ/mol) nhưng không thể lấy năng lượng của liên kết O–H trong nước vì  $D$  của  $\text{H–O} \rightarrow \text{H} + \text{O}$  là 100 kcal/mol (418 kJ/mol), giá trị trung bình của hai giá trị này là 109 kcal/mol (456 kJ/mol) là năng lượng liên kết  $E$ . Trong phân tử hai nguyên tử thì  $D = E$ .

Giá trị  $D$  không dễ gì đo được nhưng giá trị  $E$  cũng không đơn giản.

Chẳng hạn, đối với metan, tổng năng lượng để chuyển hoá metan  $\text{CH}_4 \rightarrow \text{C} + 4\text{H}$  là 393 kcal/mol (1644 kJ/mol) và  $E$  cho mỗi liên kết là 98 kcal/mol (411 kJ/mol) ở 0 K. Nhưng thực tế cũng không đo được nhiệt nguyên tử hoá (nhiệt cần thiết để chuyển hợp chất thành nguyên tử) một cách trực tiếp nhưng có thể tính được từ nhiệt đốt cháy (thiếu nhiệt).

Đối với metan, nhiệt đốt cháy là 212,8 kcal/mol (1665 kJ/mol) ở 25°C hay giá trị cho liên kết C–H ở 25°C là 99,5 kcal/mol (416 kJ/mol).

Chẳng hạn, tính nhiệt nguyên tử hoá của etan:



Như vậy nhiệt nguyên tử hoá của etan ở 25°C là 676,1 kcal/mol hay 2829 kJ/mol và năng lượng này gán cho liên kết C–C và 6 liên kết C–H là bao nhiêu là không thực tế. Nếu cho giá trị  $E$  của 6 liên kết C–H là như nhau và lấy giá trị của C–H metan sẽ có:  $99,5 \times 6 = 597,0$  kcal/mol (hay  $416 \times 6 = 2498$  kJ) thì có  $E$  cho C–C là 79,1 kcal/mol (331 kJ/mol). Sự tính toán tương tự cho C–C của propan là 80,3 kcal/mol (336 kJ/mol), 81,6 kcal/mol (341 kJ) cho isobutan. Sự tính toán nhiệt nguyên tử hoá của các đồng phân có khó khăn, chẳng hạn giá trị  $E$  của C–C của pentan, isopentan và neopentan là 81,1; 81,8; 82,4 kcal/mol mà đáng lẽ là phải như nhau vì đều có 12 liên kết C–H và bốn C–C.

Sự khác nhau đó được gán cho những nhân tố gây ra bởi cấu trúc, như isopentan có carbon bậc ba mà liên kết C–H không có bản chất  $s$  như trong pentan, còn giá trị  $D$  có thể đo được nhưng không giống nhau ở liên kết C–H bậc ba, hai hay một. Đó cũng là nhân tố lập thể. Như vậy cũng không đúng nếu dùng giá trị 99,5 kcal/mol của C–H của metan cho tất cả các liên kết C–H. Phương trình thực nghiệm chung cần tính đến các nhân tố này và tổng năng lượng tính được nếu đưa vào các nhân tố cấu trúc.

Năng lượng của liên kết phụ thuộc vào bản chất của nguyên tố tạo nên liên kết, vào trạng thái lai hoá và vào loại liên kết.

Từ kết quả trong bảng 1.6 cho thấy mối tương quan giữa độ bền của liên kết với chiều dài liên kết, nói chung, liên kết ngắn hơn sẽ bền hơn. Điều này thấy được khi tăng bản chất  $s$  thì liên kết ngắn hơn và độ bền liên kết cũng tăng khi tăng bản chất  $s$ .



**Bảng 1.6.** Năng lượng phân ly  $D$  một số liên kết R-X,  $DH^0$ , kcal/mol

R \ X	H	F	Cl	Br	I	OH	NH <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> -	105	110	85	71	57	93	90
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	98	108	80	68	53	91,5	82
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	98	107	81	68	53	92	82
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	95	106,5	81	68	53,5	93	82
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	93	110	81	68	53	92	82
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	111	126	96	80,4	65	111	102
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	86		68	54	41	78	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	88		72	58	48	81	71
CH <sub>3</sub> C-    O	86	110	81	68	49	107	
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-	104					44	
CH <sub>2</sub> =CH-	110		90	78			
H-	104,2	135,8	103,2	87,5	71,3	110	107

R \ X	metyl	etyl	isopropyl	terf-butyl	phenyl	CN
CH <sub>3</sub> -	90	86	86	84	102	122
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -	86	82	81	79	98	118
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	86,5	82	80	79	98	117
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	86	81	79	75	96	116
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	84	79	76	71	83	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	102	97	96	93	115	131
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	74	70	70	67		
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	76	72	71	70	90	
CH <sub>3</sub> C-    O	81	76	74	72	93,5	
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-	83	82			101	
CH <sub>2</sub> =CH-	100	96	95	90	103	130
H-	105	98	96	93	111	125

- Năng lượng liên kết C-C càng lớn nếu bản chất  $s$  trong orbital xen phủ tăng:

$$C_{sp^2}-C_{sp^2} > C_{sp^2}-C_{sp^3} > C_{sp^3}-C_{sp^3}$$

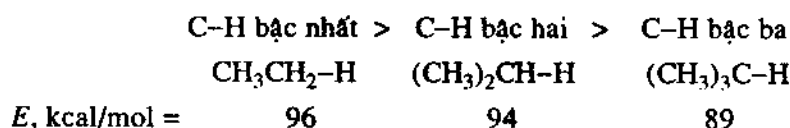
$$E, \text{ kcal/mol} = \quad 98 \quad \quad 89,9 \quad \quad 85$$

- Liên kết sẽ yếu hơn khi đi xuống trong một nhóm của bảng hệ thống tuần hoàn như so sánh liên kết C–O và C–S cũng như liên kết của bốn halogen, vì chiều dài liên kết tăng khi đi xuống trong một nhóm của bảng hệ thống tuần hoàn, vì số electron bên trong tăng.

**Bảng 1.7.** Năng lượng liên kết  $E$  ở 25°C của một số liên kết

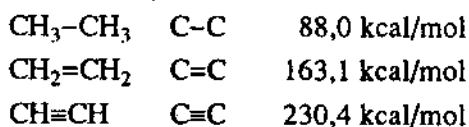
Liên kết	$E$ , kcal/mol	$E$ , kJ/mol	Liên kết	$E$ , kcal/mol	$E$ , kJ/mol
O–H	110 ÷ 111	460 ÷ 464	C–S	61	255
C–H	96 ÷ 99	400 ÷ 415	C–I	52	220
N–H	93	390	C–Cl	79	330
S–H	82	340	C–Br	66	275
C–O	85 ÷ 91	355 ÷ 380	C–C	83 ÷ 85	345 ÷ 355
C–N	66 ÷ 75	290 ÷ 315	C=C	146 ÷ 151	610 ÷ 630
C=N	143	598	C≡C	199 ÷ 200	835
C≡N	204	854	C=O	173 ÷ 181	724 ÷ 757

- Năng lượng C–H thay đổi theo nhóm thế ở C do thay đổi trạng thái liên kết C–H. Sự thay đổi này có thể do sự chuyển dịch electron hoặc do hình thành sức căng lập thể trong phân tử có những nhóm thế thể tích lớn ở khoảng cách gần:



- Năng lượng của một liên kết bội lớn hơn liên kết đơn nhưng nhỏ hơn hai lần năng lượng liên kết đơn. Liên kết đôi ngắn hơn liên kết đơn nhưng không bền hơn hai lần liên kết đơn vì xen phủ  $\pi$  kém hơn xen phủ  $\sigma$ . Liên kết  $\sigma$  bền hơn liên kết  $\pi$ .

Năng lượng của một liên kết  $\pi$  nhỏ hơn năng lượng  $\sigma$  trong cùng liên kết bội và giảm khi chuyển từ liên kết đôi sang liên kết ba:

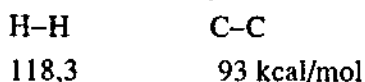


Sự khác nhau về năng lượng giữa liên kết đơn C–C và liên kết đôi tương ứng là lượng năng lượng cần thiết cho sự quay xung quanh liên kết đôi.

Trong hợp chất vô cơ, năng lượng liên kết giảm với sự giảm độ âm điện (trừ F), còn trong hoá hữu cơ theo quy tắc sau:

- Trong phân tử đối xứng:

- Nếu độ âm điện là 2 ÷ 2,5, năng lượng liên kết cao nhất:



- Nếu độ âm điện rất cao 3,5 ÷ 4, năng lượng giảm: F-F  
42 kcal/mol

- Nếu độ âm điện nhỏ thì năng lượng liên kết nhỏ hơn:

Li-Li	Na-Na
30,4	32 kcal/mol

• Trong phân tử không đối xứng:

- Năng lượng càng cao nếu sự khác nhau về độ âm điện giữa hai nguyên tử càng lớn:

H-F	H-O
154,7	127 kcal/mol

- Năng lượng tăng theo sự tăng độ âm điện của nguyên tử tham gia liên kết:

C-N	C-O	C-F
72,4	91,6	106,7 kcal/mol

- Năng lượng giảm theo sự tăng thể tích nguyên tử:

C-F	C-Cl	C-Br	C-I	C-S
106,7	81,9	70	56	74,3 kcal/mol

và cũng thay đổi theo bản chất nhóm thế ở nguyên tử tạo nên liên kết:

HO-OH	CH <sub>3</sub> CO-O-O-COCH <sub>3</sub>
51,4	33,6 kcal/mol

Năng lượng liên kết được dùng để tính hiệu ứng nhiệt của phản ứng. Khi so sánh năng lượng của liên kết A-X thì chỉ so sánh được khi X trong một nhóm của hệ thống tuần hoàn, nói chung không có quy luật.

Để đánh giá độ bền của liên kết, người ta dùng hằng số lực, có thể xác định theo quang phổ dao động IR của phân tử. Hằng số lực  $K$  là mức độ chống lại sự thay đổi chiều dài liên kết so với trạng thái cân bằng, nó liên quan tới tần số dao động  $\nu$  của liên kết bằng phương trình:

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{K}{\mu}}$$

với  $\mu$  là khối lượng rút gọn ( $m_1 m_2 / m_1 + m_2$ ) với  $m_1$  và  $m_2$  là khối lượng của nguyên tử tạo nên liên kết,  $c$  là tốc độ ánh sáng.

	$C_{sp^3}-C_{sp^3}$	$C_{sp^2}-C_{sp^2}$	$C_{sp}-C_{sp}$	$C_{sp^3}-H$	$C_{sp^2}-H$	$C_{sp}-H$		
$K, \text{kcal/mol. \AA}^2$ :	648	1372	2240	692	762	849		
	C-F	C-Cl	C-Br	C-I	C-O	C=O	C=N	C≡N
$K, \text{kcal/mol. \AA}^2$ :	858	524	448	380	720	1740	1510	2550

Giá trị  $K$  càng lớn, liên kết càng bền.

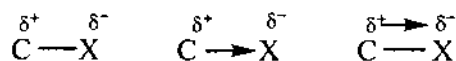
#### 4- Sự phân cực của liên kết cộng hoá trị

Liên kết cộng hoá trị giữa hai nguyên tử khác nhau về độ âm điện có xác suất phân bố mật độ electron hoá trị chuyển về phía nguyên tố âm điện lớn hơn.

Nguyên tố âm điện hơn có mật độ electron lớn hơn ký hiệu  $\delta^-$  còn nguyên tố dương điện hơn ký hiệu  $\delta^+$ . Sự phân bố không đều mật độ electron gây ra một mômen lưỡng cực của liên kết, có giá trị:

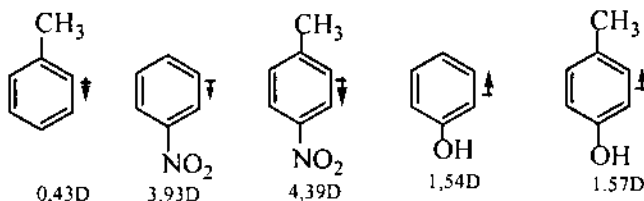
$$\mu = e.l.[D]$$

với  $e$  là điện tích,  $l$  là chiều dài giữa hai trung tâm trọng lực của điện tích dương và âm, đơn vị đo là D = Debaye =  $10^{-18}$  đơn vị mômen lưỡng cực hay CGS =  $3,34 \cdot 10^{-30}$  C.m (coulomb mét).



Thực tế không thể đo được mômen lưỡng cực của các liên kết riêng mà chỉ đo được mômen lưỡng cực của phân tử như là tổng vector của các mômen liên kết riêng, vì thế mômen của liên kết được tính từ mômen lưỡng cực của phân tử.

Mômen lưỡng cực của phân tử là tổng đường chéo hình bình hành của mômen lưỡng cực của các liên kết hình thành ra nó, mômen lưỡng cực của liên kết được tính từ mômen lưỡng cực của phân tử. Mômen lưỡng cực riêng của liên kết hầu như không đổi từ phân tử này sang phân tử khác, do đó thường dựa vào mômen của phân tử này tính ra mômen cho phân tử khác. Chẳng hạn, mômen lưỡng cực của nitrotoluen tính từ toluen và nitrobenzen là 4,36D mà thực tế là 4,39D, nhưng mômen của *p*-crezol đo được là 1,57D khác xa với mômen tính từ toluen và phenol là 1,11D vì ở đây mômen của liên kết riêng đã bỏ qua tính đối xứng chung của phân tử:



Khi sự khác nhau về độ âm điện nhỏ thì khó đo được mômen như giữa cacbon và hydro, chẳng hạn mômen lưỡng cực của isobutan là 0,132D, propan là 0,085D, còn metan và etan không có mômen lưỡng cực. Một số hợp chất hữu cơ có mômen lưỡng cực lớn hơn 7D.

Đối với phân tử loại  $H_2X$ , mômen liên kết được tính theo:

$$\mu = \mu / \sqrt{2 + 2 \cos \theta}$$

với  $\theta$  là góc giữa hai hướng hoá trị.

Liên kết	H-C	H-N	C-O	C-N	C-F	C-Cl
$\mu, D$	0,2	1,4	1,1	0,4	1,83	2,05

Giá trị  $\mu$  bao gồm các thành phần mômen sau:

$$\mu = \mu_{el} + \mu_{nt} + \mu_{xp} + \mu_n$$

với  $\mu_{el}$  - phần mômen do sự chuyển electron về phía nguyên tố âm điện hơn,  $\mu_{el} = \delta.e.r$ ;  $\mu_{nt}$  - phần mômen do sự tạo thành obitan lai hoá;  $\mu_{xp}$  - phần mômen do sự xen phủ của obitan khi trung tâm vùng xen phủ không trùng với chiều dài liên kết;  $\mu_n$  - phần mômen do lai hoá

orbitan của cặp electron  $n$  làm cho trung tâm trọng lực của điện tích âm của cặp  $n$  không trùng với hạt nhân của nguyên tử có cặp electron  $n$ . Chính  $\mu_n$  đóng góp lớn hơn vào sự phân cực của hợp chất, chẳng hạn:

$\mu_{NF_3} < \mu_{CHF_3}$ , một mặt do độ âm điện giữa N và F nhỏ hơn giữa C và F nhưng chủ yếu do  $\mu_{CHF_3}$  (1,59D) là tổng vectơ của 3C-F còn  $\mu_{NF_3}$  (0,2D) là tổ hợp của mômen  $\mu_n$  của cặp electron  $n$  theo hướng ngược với mômen của ba liên kết N-F.

Hướng của  $\mu_n$  của cặp electron ở N, cũng như tổ hợp vectơ của các cặp electron  $n$  của O, halogen trùng với vectơ của tổng mômen của các liên kết cộng hoá trị chỉ khi các nhóm thế có độ âm điện giống nhau. Chẳng hạn:

Nguyên tử	O (H <sub>2</sub> O)	N (NH <sub>3</sub> )	N [N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]
$\mu_n$	1,69	1,45	0,64

Độ phân cực của liên kết tăng khi có sự khác nhau về độ âm điện của hai nguyên tử càng lớn:

Liên kết	C-N	C-O	C-F	C-Cl	C-Br	C-I
$\mu, D$	0,4	1,1	1,83	2,05	2,04	1,8

Cần chú ý trường hợp  $\mu_{C-F} < \mu_{C-Cl}$  cũng như  $\mu_{C-O} < \mu_{C-S}$  (1,56D) vì khi chuyển từ chu kỳ 2 tới chu kỳ 3 có sự tăng mạnh chiều dài liên kết  $l$ , ngay khi ở  $e$  nhỏ thì  $\mu$  cũng đã lớn. Trong các liên kết này, giá trị của  $\delta_e$  của các nguyên tố:

O	S	F	Cl
0,78	0,63	1,32	1,2

cũng phù hợp với độ âm điện.

Sự phân cực của liên kết cũng phụ thuộc vào trạng thái lai hoá. Chẳng hạn, sự phân cực của C-H trong CH<sub>3</sub>X càng lớn khi X càng âm điện:

X =	CH <sub>3</sub> I	CH <sub>3</sub> Br	CH <sub>3</sub> Cl	CH <sub>3</sub> F
$\mu_{C-H}, D =$	0,20	0,23	0,25	0,413

Khi tăng độ âm điện của X, bản chất  $p$  trong orbitan lai hoá của C tạo liên kết C-X tăng, bản chất  $s$  trong orbitan lai hoá của C tạo liên kết C-H tăng, gây ra sự tăng mômen lưỡng cực của C-H.

Khi thế H bằng nguyên tố âm điện hơn làm thay đổi trạng thái lai hoá, rút ngắn liên kết, giảm tính phân cực, chẳng hạn  $\mu_{C-Cl}$  trong:

CH <sub>3</sub> Cl	$\mu = 1,860D$	$l = 0,1781 \text{ nm}$	$\theta_{ClCCl} = -$
CH <sub>2</sub> Cl	1,55	0,1772	111,4°
CHCl <sub>3</sub>	1,1	0,1761	112,0°

Mômen lưỡng cực của nhóm chứa liên kết đôi lớn hơn nhóm chứa liên kết đơn cùng loại nguyên tử:

$$\mu_{C=O} = (2,5D) > \mu_{C-O} (1,1D); \mu_{C=N} (3,3D) > \mu_{C-N} (0,4D)$$

Mômen lưỡng cực có thể xác định trên các dữ kiện về độ âm điện, phổ Röntgen, phổ IR, có thể so sánh giữa tính toán và thực nghiệm để xét hướng của vectơ mômen lưỡng cực.

#### 5- Sự phân cực hoá của liên kết cộng hoá trị

Sự phân cực hoá là sự phân cực của liên kết hay phân tử khi có điện trường ngoài. Khi có điện trường bên ngoài, vị trí hạt nhân thay đổi và đám mây electron hoá trị bị biến dạng, kết quả của sự biến dạng này gây ra một mômen lưỡng cực  $\mu_\alpha$  tỷ lệ với trường ngoài  $E$  và độ phân cực hoá của phân tử  $\alpha$ :

$$\mu_\alpha = E \cdot \alpha$$

song thường sự phân cực của nguyên tử nhỏ do thay đổi vị trí hạt nhân nhỏ, chỉ khoảng 5 đến 8% nên thường bỏ qua.

Độ phân cực hoá tỷ lệ với khúc xạ phân tử khi có chiều dài sóng vô hạn  $n_\infty$  nên độ phân cực electron có thể xác định theo phương trình:

$$\alpha = \frac{3}{4\pi N} \cdot \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \cdot \frac{M}{d} = \frac{3}{4\pi N} M \cdot R_\infty \text{ với } M \cdot R_\infty = \frac{n_\infty^2 - 1}{n_\infty^2 + 2} \cdot \frac{M}{d}$$

Có thể xác định sự phân cực hoá electron bằng ánh sáng khả kiến khi xác định chỉ số khúc xạ rồi suy đến  $n_\infty$  hoặc bằng ánh sáng vùng IR bỏ qua sự phân cực nguyên tử. Còn khúc xạ liên kết được tính theo khúc xạ nguyên tử hay khúc xạ phân tử.

Khúc xạ nguyên tử càng lớn nếu đám mây electron của nguyên tử càng lớn, diện tích hạt nhân càng nhỏ:

F	O	N	Cl	Br	I	C-F	C-O	C-N
$R_D = 0,81$	1,764	2,744	0,81	8,741	13,954	1,41	1,54 (ete)	1,57

Độ khúc xạ nguyên tử khác nhau trong trạng thái liên kết. Chẳng hạn,  $R_D$  của ion  $\text{Cl}^-$  là 9,3; Cl trong  $\text{Cl}_2$  là 5,84; Cl trong HCl là 6,8.

Độ phân cực hoá phụ thuộc vào cấu trúc phân tử, nhất là khi phân tử có cấu trúc phân nhánh lớn. Chẳng hạn, độ phân cực hoá của 3-ethylpentan và 2-methylheptan khác nhau là 0,6 đ.v.  $M \cdot R_D$ .

Độ khúc xạ và độ phân cực hóa của nhóm nguyên tử phụ thuộc vào trật tự sắp xếp của nguyên tử trong phân tử cũng như bản chất của nhóm thế.

Chẳng hạn, khúc xạ của N khác nhau trong các hợp chất sau:

Amin bậc 1	Amin bậc 2	Amin bậc 3	Nitrin
$R_D = 2,322$	2,502	2,840	3,118

Độ phân cực hoá của liên kết bội lớn hơn liên kết đơn vì chứa electron  $\pi$  nên khi tính độ khúc xạ nguyên tử phải thêm số gia:

$$R_{C=C} = R_C + 1,733 = 2,418 + 1,733 = 4,15$$

$$R_{C \equiv C} = 3R_C / 2 + 2,398 = 6,03$$

từ đó cho thấy mỗi liên kết  $\pi$  trong nối ba có độ phân cực hoá nhỏ hơn trong nối đôi.

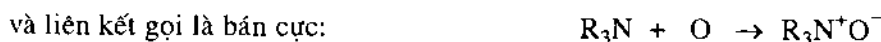
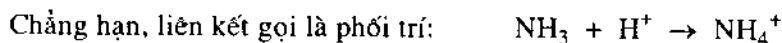
Độ phân cực hoá của anion càng lớn khi đám mây electron càng lớn, còn ion dương có độ phân cực hoá càng nhỏ nếu điện tích dương càng lớn khi cùng có số electron. Do đó, cần chú ý rằng, trong cặp anion - cation chịu ảnh hưởng tương hỗ với nhau thì anion bị biến dạng lớn, còn cation là tác nhân gây biến dạng. Trường lực của cation càng lớn nếu kích thước càng nhỏ và điện tích dương càng lớn. Trường lực của cation có 18 electron ngoài cùng ( $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$  ...) nhỏ hơn trường lực có 8 electron.

Độ phân cực hoá cũng giảm khi phân tử bị proton hoá vì đám mây electron dịch chuyển về phía nguyên tử có vòng electron trơ ngoài cùng do tăng điện tích dương:



### 1.4.3. Liên kết cho nhận

Liên kết cộng hoá trị hình thành bằng cặp electron dùng chung cho cả hai nguyên tử nhưng chỉ do một trong hai nguyên tử liên kết đưa ra gọi là liên kết cho - nhận.



đều có bản chất cho - nhận nên đều thuộc loại liên kết cho - nhận.

Loại liên kết này thường có trong các hợp chất phức.

Liên kết cho - nhận hay phức cho - nhận hình thành giữa chất có cặp electron  $n$  gọi là chất cho và chất thiếu electron gọi là chất nhận.

Theo quan điểm cơ học lượng tử, liên kết cho - nhận tạo thành do sự chuyển electron từ orbital bị chiếm cao HOMO của chất cho sang orbital trống có năng lượng thấp LUMO của chất nhận. Sự chuyển không làm thay đổi *spin* của cặp electron này, thường là cặp  $n$  hay  $\pi$  trên các HOMO tương ứng.

Các orbital của chất nhận thường là orbital trống và orbital  $\sigma^*$  hay  $\pi^*$ . Các liên kết  $\sigma$  có tính phân cực hoá lớn cũng tham gia vào liên kết cho - nhận.

Có thể phân loại như sau:

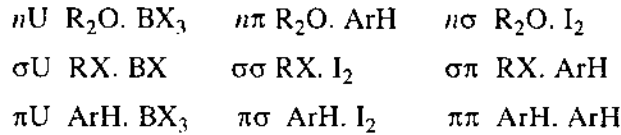
Chất cho:

- những hợp chất có dị tố có cặp electron  $n$ :  $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ ,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ ;
- hợp chất có khả năng chuyển electron của liên kết;
- hợp chất có liên kết  $\sigma$  hoặc MO  $\pi$ : anken, ankyn.

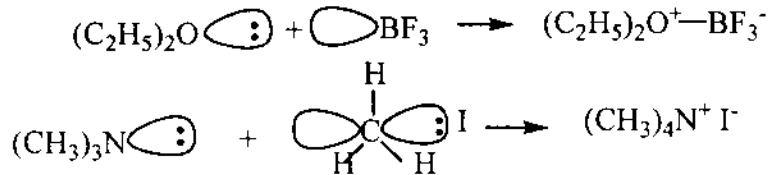
Chất nhận:

- hợp chất kim loại có orbital hoá trị trống U, các halogenua kim loại như  $\text{Ag}^{\text{I}}$ ,  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Hg}^{\text{II}}$ ,  $\text{Pt}^{\text{II}}$ ,  $\text{Pb}^{\text{II}}$ ,  $\text{Al}^{\text{III}}$  và những ion kim loại đó;
- hợp chất có liên kết  $\sigma$ :  $\text{I}_2$ ,  $\text{ICl}$ ,  $\text{Br}_2$ ;
- hợp chất có liên kết  $\pi$  nhưng chứa nhóm thế hút electron mạnh như: tetraxyanetylen, tetranitrometan, axit picric, polynitroaren.

Dựa vào bản chất obitan, có thể phân loại như sau:



Trong hoá học hữu cơ, quan trọng là loại  $nU$ ,  $n\sigma$  thường gọi là phức  $n$ :

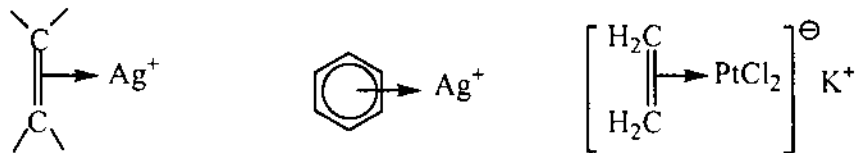


Loại cho - nhận này, còn gọi là bán cực, có tính phân cực hoàn toàn nên có thể coi là sự kết hợp của liên kết cộng hoá trị và ion.

Trong hoá học hữu cơ còn gặp phức  $\pi U$ , gọi là phức  $\pi$ , thường gặp trong phức của obitan  $\pi$  với obitan trống của ion kim loại.

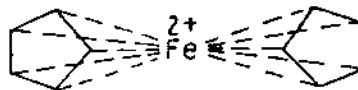
Các phức  $n$  hay  $\pi$  thường gọi là phức cho - nhận electron (EDA- cho nhận electron - electron donor - acceptor) được xác định bằng phổ electron, gọi là phổ chuyển dịch điện tích, thường nằm trong vùng khả kiến và UV gần nên có màu. Các phức này thường không bền, tồn tại cân bằng trong dung dịch, tuy cũng có phức rắn. Phức thường có tỷ lệ chất cho và nhận là 1:1.

Phức với chất cho là olefin và aren với ion kim loại: Các ion kim loại hình thành phức bền, thường ở dạng rắn, với olefin, dien, ankyn và vòng thơm.

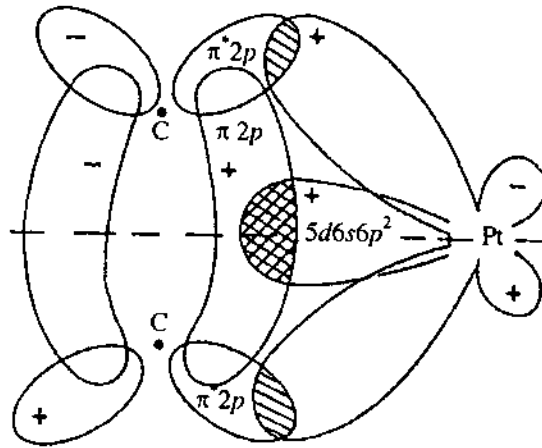


Liên kết trong phức giữa ion Ag và olefin gồm có hai liên kết: liên kết giữa obitan  $\pi$  liên kết của olefin với obitan trống  $5s$  của bạc và liên kết khác do xen phủ của obitan  $4d$  bị chiếm của bạc với obitan phản liên kết  $\pi^*$ . Liên kết không phải từ ion bạc tới một nguyên tử mà tới trung tâm  $\pi$  do đó mật độ electron được chuyển từ olefin tới ion kim loại. Cũng như phức benzen với Ag có sự tham gia của ba obitan thơm liên kết đóng góp một phần mật độ electron cho kim loại.

Thường phức  $\pi U$  này được xem như là hợp chất ba trung tâm với 2 electron thuộc vào cả ba trung tâm. Cũng có những phức như phức feroxen có 5 trung tâm 6 electron, meta loxen:



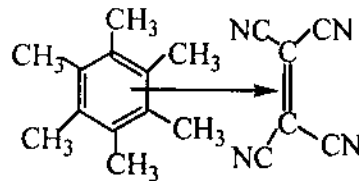




**Hình 1.25.** Liên kết phức của etylen và platin

Nếu kim loại là kim loại chuyển tiếp, chẳng hạn Pt kim loại có orbital  $(n - 1)d$  có năng lượng gần nhau nên còn có tương tác phụ khi tạo phức. Chẳng hạn, phức của etylen với Pt, phức tạo thành bằng liên kết cho - nhận là sự xen phủ của orbital  $\pi$  bị chiếm của etylen với orbital  $sp^2d$  tự do của Pt và xen phủ phụ của orbital chất dầy của Pt với orbital trống phản liên kết  $\pi^*$  của etylen. Liên kết đầu phá huỷ một phần liên kết  $\pi$  của etylen, phát sinh ra điện tích dương và làm tăng tính bền của phức.

Phức với chất nhận là phân tử hữu cơ nghèo electron với chất giàu electron, chẳng hạn phức giữa hexametylbenzen với tetraxyanetylen có sự chuyển dịch điện tích 6,7% từ chất giàu sang chất nghèo và có  $\mu = 1,35D$ . Tương tác ở đây là tương tác của orbital  $\pi$  6 trung tâm 6 electron của hexametylbenzen với orbital phản liên kết tự do của tetraxyanetylen:



Cũng tương tự như liên kết cộng hoá trị, liên kết cho - nhận là tương tác của HOMO ( $n$  hay  $\pi$ ) với LUMO (orbital không liên kết hay phản liên kết) tạo ra MO liên kết.

Năng lượng tạo thành liên kết này phụ thuộc vào tính axit và bazơ của chất nhận và chất cho, vào trạng thái lai hoá của cặp electron  $n$  của chất cho: năng lượng càng nhỏ nếu sự đóng góp bản chất  $p$  trong orbital càng nhỏ. Entropi khi tạo thành liên kết cho - nhận luôn giảm, entropi càng mất nhiều thì năng lượng tạo thành càng lớn.

	$\Delta H^0$ , kcal/mol	$\Delta S^0$ , kcal/mol	Dung môi
$(\text{CH}_3)_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$	13,7	33,1	hexadecan
$(\text{CH}_3)_3\text{S} \cdot \text{BF}_3$	3,51	14,1	hexadecan
$(\text{CH}_3)_2\text{S} \cdot \text{I}_2$	7,4	13,6	khí
$(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{I}_2$ (AO- $sp^3$ )	12,1		heptan
$\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{I}_2$ (AO- $sp^2$ )	7,46		heptan
$\text{CH}_3-\text{C} \equiv \text{N} \cdot \text{I}_2$ (AO- $sp$ )	2,9		$\text{CCl}_4$

Năng lượng tạo thành càng lớn thì phức phân chia điện tích càng lớn, do đó có thể tính được năng lượng tạo thành từ sự đóng góp tĩnh điện và sự đóng góp cộng hoá trị của tương tác giữa chất cho và chất nhận khi tiến hành trong pha khí hay dung môi phân cực yếu.

$$-\Delta E = E_A E_B + C_A C_B$$

( $E$  - tương tác tĩnh điện); ( $C$  - tương tác hoá trị).

So với chất chuẩn:  $E_A$  và  $C_A$  của  $\text{I}_2$  bằng đơn vị,  $E_B$  của N,N-dimetylfomamit là chất cho bằng 1,32 và  $C_B$  của dietylsunfon bằng 7,4.

Sự phân cực cũng làm thay đổi khoảng cách liên kết, liên kết càng ngắn thì càng bền:

	$\mu$ , D	$r$ , nm	$-\Delta H^0$ , kcal/mol
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O} \cdot \text{B}(\text{CH}_3)_3$	1,4	0,26	4,3
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{S} \cdot \text{I}_2$	3,1	0,28	7,8
$(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{B}(\text{CH}_3)_3$	2,9	0,16	17,6

Liên kết cho - nhận cũng chịu ảnh hưởng không gian các nhóm thế, nhóm thế là H không có ảnh hưởng lập thể, còn sự ngăn cản lập thể của các nhóm thế lớn hơn thì liên kết càng kém bền:

	$-\Delta H$ , kcal/mol (thực nghiệm)	$-\Delta H$ , kcal/mol (tính toán)
$(\text{CH}_3)_3\text{N} \cdot \text{B}(\text{CH}_3)_3$	113,3	24,5
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$	11,9	14,8
$\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{B}(\text{CH}_3)_3$	18,2	17,9

Ảnh hưởng lập thể có ảnh hưởng mạnh trong trường hợp chất thơm, vị trí *ortho* không phù hợp với phương trình tương quan.

Liên kết cho - nhận có thể tạo thành trong pha khí, lỏng hay dung môi. Trong trường hợp dung dịch, luôn có cân bằng giữa các cấu tử solvat hoá:

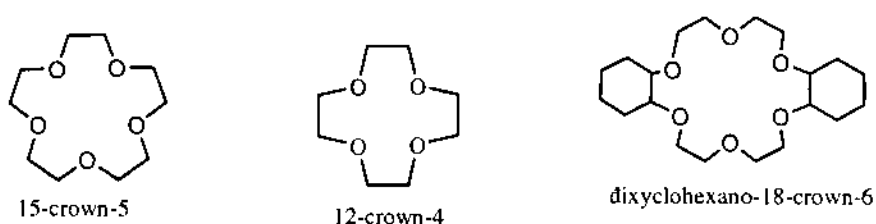


với A là chất nhận, D là chất cho,  $n$ ,  $m$ ,  $p$  là phân tử dung môi solvat hoá.

Liên kết cho nhận cũng chịu ảnh hưởng mạnh trong hợp chất chung gọi là hợp chất cộng (addition compound) gồm phức cho nhận electron ở trên và hợp chất phức chuyển dịch điện tích như trên còn có hợp chất phức tạo thành bởi ete crown và hợp chất tương tự, hợp chất bọc và catenan.

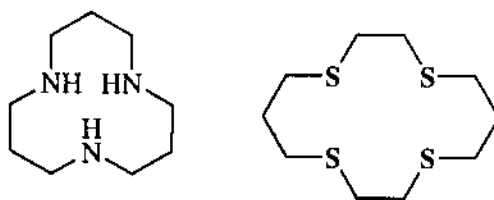
Cũng như các phức của axit picric với phenol, quinon, amin, olefin cho sản phẩm cộng là chất rắn có nhiệt độ sôi xác định. Liên kết trong trường hợp này khó giải thích đầy đủ vì cặp electron đưa ra tạo phức là  $n$  hay  $\pi$  và chất nhận không có obitan trống. Các liên kết có thể như trong phức EDA hay có thể là tương tác lưỡng cực-lưỡng cực cảm ứng nên thường gọi là liên kết chuyển dịch điện tích.

Các hợp chất vòng lớn chứa oxy gọi là ete crown như 12-crown-4, dicyclohexano-18-crown-6 v.v... cũng có khả năng tạo phức với các ion kim loại phụ thuộc vào kích thước của vòng.



Ete crown dùng trong tổng hợp hữu cơ, dùng để phân tích hỗn hợp cation, các ete không trùng ảnh vật (*chiral*) dùng để phân giải hỗn hợp *racemic*, dùng để tạo phức với cation, amin, phenol và phân tử trung hoà khác.

Các vòng lớn chứa nitơ hay lưu huỳnh cũng có tính chất tương tự.



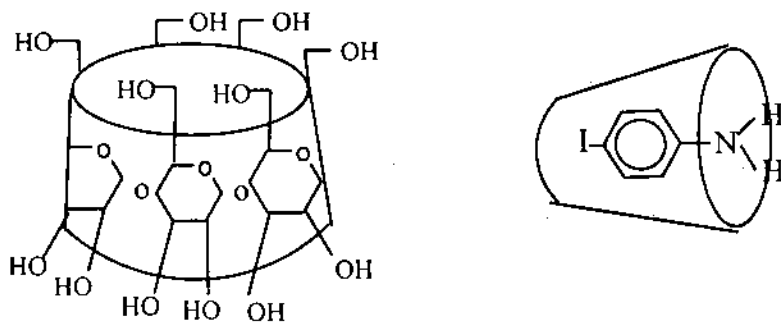
Các hợp chất vòng kép hay vòng bậc cao gọi là cryptand và phức hình thành là cryptat. Ngoài ra còn có những vòng kép có cấu trúc hình cầu cũng tạo phức với ion như spherand, calixaren, cryptophan, hemispherand hay podand. Liên kết trong các phức này đều là tương tác ion - lưỡng cực giữa dị tố và ion dương.

Các hợp chất bọc khác với phức EDA và ete crown là ở đây chất chủ hình thành khung tinh thể để cho chất khách đi vào, ở đây không có liên kết giữa chất chủ và khách mà chỉ có tương tác van der Waals. Hợp chất bọc có khoảng không gian dọc theo một đường hầm hay kênh gọi là *clathrat* có không gian hoàn toàn đóng kín. Trong cả hai loại thì phân tử khách có thể đi vào không gian với thể tích nhỏ hơn không gian đó.

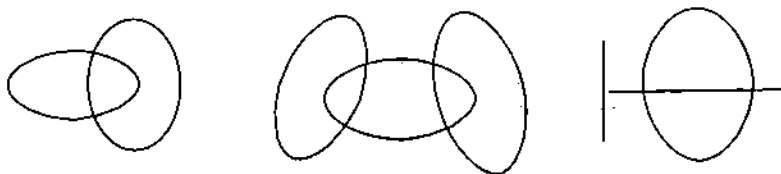
Điển hình là hợp chất bọc ure. Bình thường ure có tinh thể tứ giác nhưng khi có phân tử khách thì ure có tinh thể hình sáu cạnh chứa phân tử khách dọc theo kênh. Loại hình sáu cạnh chỉ có thể tạo thành khi có phân tử khách và tìm thấy lực van der Waals giữa chủ và khách, tuy nhỏ nhưng thực tế làm ổn định cấu trúc. Đường kính của kênh khoảng 5 Å và phân tử khách phụ thuộc vào thể tích kênh và kích thước của khách, không phụ thuộc vào bất kỳ hiệu ứng electron hay hoá học nào. Chẳng hạn, octan và 1-bromooctan là chất khách cho ure nhưng 2-bromooctan, 2-metylheptan thì không.

Clathrat quan trọng là hydroquinon tạo nên bởi ba phân tử bằng liên kết hydro tạo nên khung chứa một phân tử khách, chẳng hạn metanol, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, argon.

Hợp chất cũng tạo được phức là xyclodextrin hay xycloamylozơ là phân tử chủ gồm 6, 7, hay 8 đơn vị glucozơ nối với nhau thành vòng rộng gọi là  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -xyclodextrin tạo nên những hình chóp kích thước khác nhau có nhóm OH bảo vệ bên ngoài. Phân tử được solvat hoá bởi nước bằng liên kết hydro, nhưng trong phân tử, phần bên trong kém phân cực hơn phần bên ngoài nên các phân tử không phân cực có thể thay thế cho phân tử nước ở phần bên trong. Chẳng hạn, sơ đồ phức của  $\alpha$ -xyclodextrin với *p*-iotanilin:



Ngoài ra cũng có những hợp chất vòng kép lồng vào nhau như catenan, rotaxan:



trong đó rotaxan cũng là hợp chất bọc.

#### 1.4.4. Sự giải toả obitan

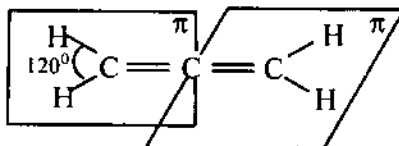
Quan niệm chung về sự giải toả obitan là các obitan trong phân tử ở gần nhau và đôi khi có xa nhau, luôn luôn có sự xen phủ lẫn nhau một phần nào đó với mức độ lớn hay nhỏ của các obitan.

Sự giải toả obitan thường làm giảm nội năng phân tử và làm thay đổi một phần khả năng phản ứng cũng như sự phân bố mật độ electron trong phân tử. Các obitan tham gia giải

toả có thể là  $\sigma$  hay  $\pi$ .

Ở đây cần chú ý tới sự giải toả các orbital  $\pi$  trong hệ polyen.

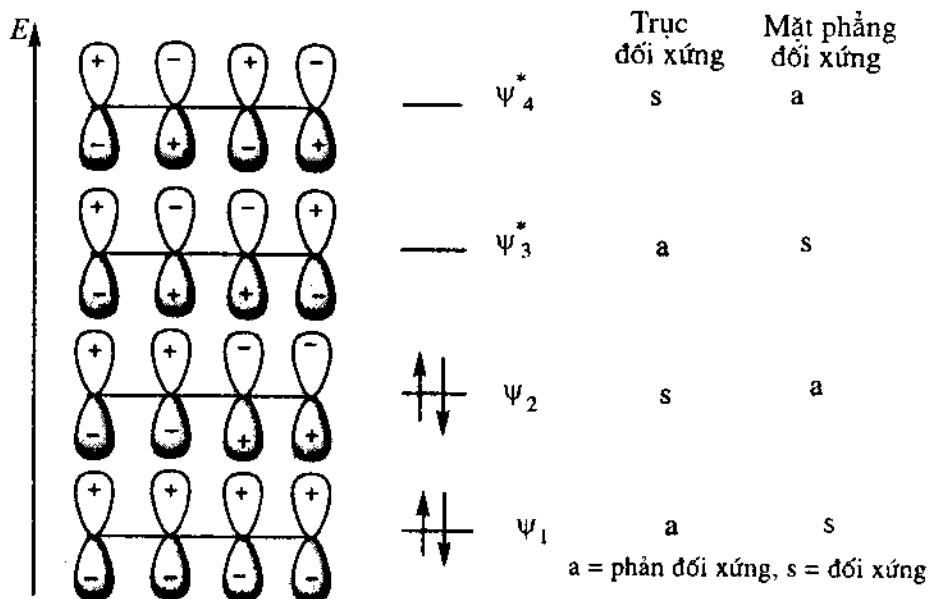
Đối với loại allen  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$  không có tương tác giữa hai orbital  $\pi$ :



Hình 1.28. Cấu trúc của allen

sự giải toả orbital có sự hình thành MO bằng vài cặp electron dùng chung cho nhiều trung tâm nên liên kết này gọi là liên kết giải toả.

Điển hình của sự giải toả của các hệ có nối đôi luân phiên nhau như trường hợp của 1,3-butadien:



Hình 1.29. Giải đồ năng lượng của 1,3-butadien

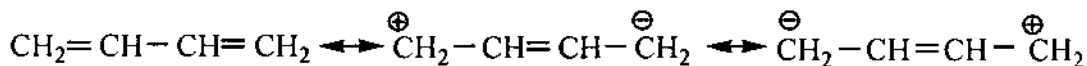
Khi có sự xen phủ của các orbital liên kết  $\psi_1, \psi_2$  tương tác này khá lớn vì có cùng năng lượng gần nhau tạo nên hai MO với 2 electron trên MO năng lượng thấp và 2 electron trên MO năng lượng cao nên năng lượng chung của hệ không thay đổi. Khi có tương tác của orbital phản liên kết  $\psi_3^*, \psi_4^*$  với orbital liên kết  $\psi_1, \psi_2$  làm giảm năng lượng orbital liên kết và tăng năng lượng orbital phản liên kết nên năng lượng chung của hệ giảm, song tương tác này nhỏ vì có sự khác nhau lớn về năng lượng của hai orbital nên đóng góp ít vào năng lượng chung của hệ. Như vậy khi có liên hợp, chiều dài liên kết cũng như năng lượng thay đổi

không nhiều so với giá trị cộng tính, nhưng năng lượng electron riêng như thế ion hoá, năng lượng kích thích thay đổi lớn. Sự liên hợp cũng làm tăng sự phân cực hoá vì sự phân cực hoá phụ thuộc vào electron trên obitan bị chiếm có năng lượng cao hơn.

Phân tử butadien, bằng cách tổ hợp hai obitan liên kết, hai obitan  $2p$  ở  $C_2$  và  $C_3$  phải xen phủ với nhau đáng kể song không có sự đóng góp chung tất cả 4 electron  $p$ , nghĩa là chỉ có sự giải toả một phần, không tạo thành liên kết nhưng làm cho 1,3-butadien có tính chất của liên kết bội  $C_2-C_3$ , giảm nội năng phân tử.

Trên sơ đồ obitan, sự xen phủ của 4 obitan cho hai obitan liên kết chứa bốn electron và hai obitan phản liên kết trống. Mỗi obitan đều có nhiều hơn một nút so với obitan năng lượng thấp nhất. Năng lượng của bốn obitan tương ứng là  $\alpha + 1,618\beta$ ,  $\alpha + 0,618\beta$ ,  $\alpha - 0,618\beta$  và  $\alpha - 1,618\beta$  và tổng năng lượng của hai obitan bị chiếm là  $4\alpha + 4,472\beta$ . Năng lượng của hai liên kết đôi riêng rẽ là  $4\alpha + 4\beta$  nên giá trị khác nhau  $0,472\beta$  là năng lượng cộng hưởng.

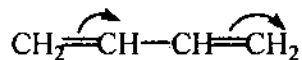
Các cấu trúc cộng hưởng là:



Trong đó bậc liên kết của liên kết trung tâm cao hơn 1 nhưng kém hơn 2 và mật độ electron ở ba liên kết không tương đương nhau. Bậc liên kết tính theo obitan phân tử là 1,894 và 1,447 tương ứng. Chiều dài liên kết trong 1,3-butadien là 1,34 Å cho liên kết đôi và 1,48 cho liên kết đơn. Năng lượng cộng hưởng tính theo nhiệt đốt cháy hay hydro hoá là 4 kcal/mol (17 kJ/mol) nhưng giá trị này không gán cho năng lượng cộng hưởng của hệ dien khác như năng lượng cộng hưởng tính theo nhiệt nguyên tử hoá của *cis*-1,3-pentadien là 4,6 kcal/mol (19 kJ/mol) và của 1,4-pentadien là -0,2 kcal/mol (-0,8 kJ/mol), nên nói chung năng lượng cộng hưởng với giá trị < 4 kcal/mol (17 kJ/mol) không phải là năng lượng cộng hưởng chung do gây ra từ những năng lượng liên kết khác nhau của lai hoá khác nhau.

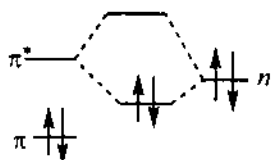
Sự giải toả một phần hay xen phủ một phần ở trên, như trong butadien chỉ xảy ra với hệ mà tất cả các obitan liên kết đều chất đầy, còn obitan phản liên kết hay không liên kết không có chất đầy.

Sự giải toả một phần này gọi là sự liên hợp, biểu diễn sự chuyển dịch electron bằng mũi tên cong theo thuyết mesomer, nghĩa là vẫn dùng quan niệm về liên kết nguyên hai trung tâm hai electron:



Trong trường hợp các phân tử chứa nguyên tố có cặp electron  $n$  có khả năng liên hợp với liên kết  $\pi$ , chẳng hạn  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}$  ( $\text{X} = \text{halogen}, \text{NR}_2, \text{OR}$ ) hoặc loại  $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}$ , trong phân tử loại này tương tác giữa hai obitan  $\pi$  và  $n$  với obitan phản liên kết  $\pi^*$  lớn hơn vì có năng lượng gần nhau hơn, do đó làm giảm năng lượng electron chung của hệ. Năng lượng khác

nhau ở đây gọi là năng lượng liên hợp hay năng lượng giải toả. Trong phân tử cặp electron  $n$  nhận tham gia một phần vào liên kết, liên kết C-X có bản chất liên kết bội một phần làm thay đổi chiều dài liên kết và mômen lưỡng cực.



Cấu trúc thường được biểu diễn như sau:



và thường dùng quan niệm về liên kết không nguyên. Sự liên hợp càng lớn nếu sự xen phủ obitan càng lớn.

Hai obitan xen phủ càng lớn khi cùng có kích thước gần giống nhau và đảm bảo được tính song song của hai obitan. Khi năng lượng obitan phản liên kết có năng lượng cao hơn obitan  $n$  thì sự liên hợp giảm khi giảm năng lượng obitan  $n$ , cũng như khi tăng số thứ tự dị tố:

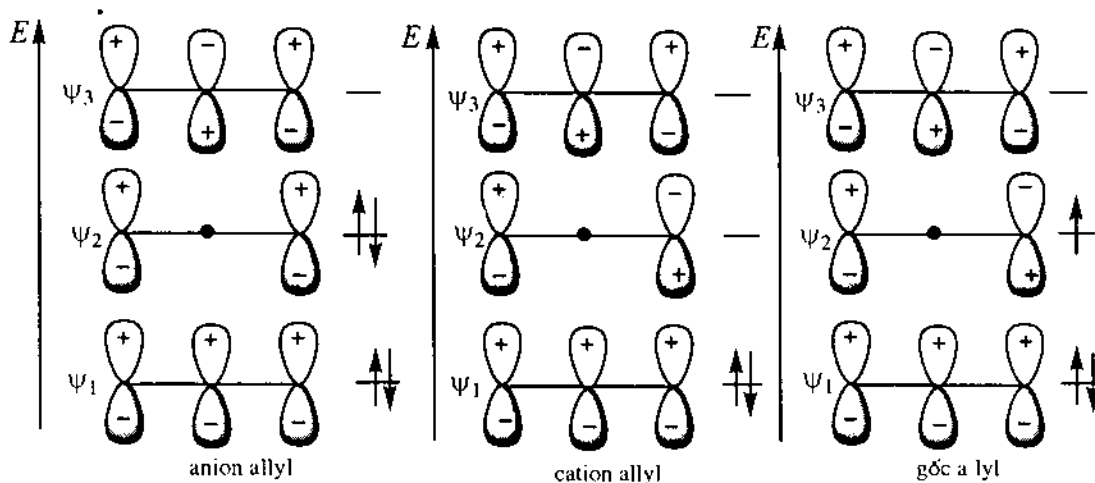
	$\text{CH}_3=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{F}$	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Cl}$	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Br}$
$r, \text{ nm} =$	0,138 (tính)	0,1727 (tính)	0,188 (tính)
	0,13 (thực nghiệm)	0,169 (thực nghiệm)	0,186 (thực nghiệm)
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
$\mu, \text{ D} =$	0,00	0,31	1,35

Sự xen phủ của cation, anion hay gốc allyl khác với trường hợp trên. Ở đây cacbon đều lai hoá  $sp^2$ , ba obitan  $p$  ở mỗi cacbon tương tác với nhau cho ba MO chứa 4 electron đối với anion, hai electron với cation và ba electron với gốc allyl.

Chẳng hạn, trường hợp anion allyl có sự tổ hợp của ba obitan: obitan liên kết  $\psi_1$  đáp ứng với sự giải toả có hai electron  $p$  thuộc về ba trung tâm bằng nhau, obitan  $\psi_2$  có cặp electron tự do tạo nên điện tích âm là không liên kết và obitan  $\psi_3$  phản liên kết. Ở đây có sự xen phủ hoàn toàn các obitan  $p$ , nghĩa là có sự giải toả hoàn toàn các obitan cũng như điện tích âm cho toàn hệ. Như vậy sự xen phủ của ba obitan  $p$  cho ba obitan mới, obitan  $\psi_1$  là liên kết,  $\psi_2$  là không liên kết có năng lượng liên kết bằng 0 và  $\psi_3$  là phản liên kết.

Trường hợp cation allyl có sự xen phủ của obitan  $p$  trống với obitan  $\pi$  với giải toả hoàn toàn điện tích dương và chỉ có obitan liên kết là bị chiếm.

Trường hợp gốc allyl, sự xen phủ của obitan  $p$  một electron với obitan  $\pi$ , cho ba obitan với một electron trên obitan không liên kết, có sự giải toả hoàn toàn electron tự do cho ba trung tâm:



Hình 1.30. Giải đồ năng lượng của allyl

Sự khác nhau giữa cacbanion allyl, cation và gốc allyl là chỉ obitan không liên kết có chất đầy, nửa chất đầy hay trống. Obitan không liên kết có năng lượng bằng 0, tìm thấy năng lượng  $\pi$  liên kết của ba tiểu phân so với electron trên obitan  $2p$  của nguyên tử tự do là như nhau, electron trên obitan không liên kết không đóng góp gì vào năng lượng liên kết, điện tích dương hay âm.

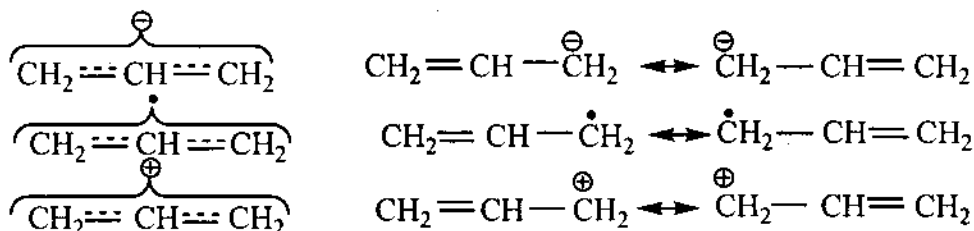
Năng lượng  $E_1$ ,  $E_2$  và  $E_3$  của các  $\psi_1$ ,  $\psi_2$  và  $\psi_3$  của anion allyl, cation allyl và gốc allyl tương ứng bằng:

$$E_3 = \alpha + \sqrt{2} \beta$$

$$E_2 = \alpha$$

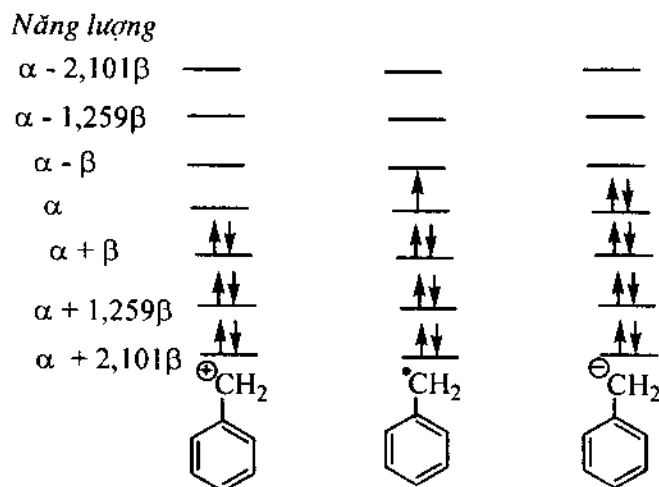
$$E_1 = \alpha - \sqrt{2} \beta$$

vì thế có thể biểu diễn các anion, cation hay gốc allyl theo cấu trúc sau:



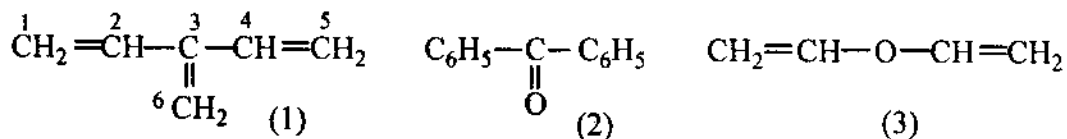
Tương tự như các tiểu phân allyl, các gốc, cation và anion benzyl cũng có sự giải toả electron khác nhau với năng lượng khác nhau:



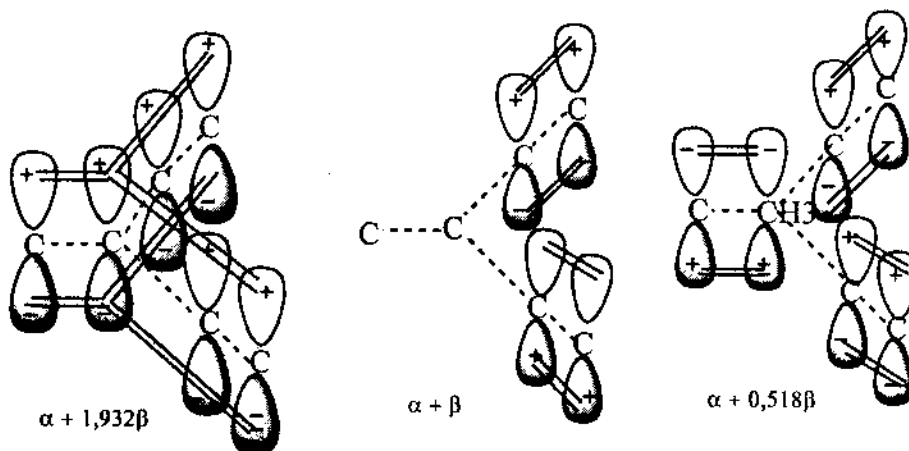


Nói chung, trong phân tử hữu cơ có sự giải toả hoàn toàn hay một phần các obitan liên kết đều gây ra sự phân bố lại electron trong hệ, do đó gây ra những đặc tính hoá học khác nhau của phân tử.

Trong những phân tử có ba nhóm, hai nhóm không tương tác với nhau nhưng có thể tương tác với nhóm thứ ba sẽ có hiện tượng liên hợp chéo trong phân tử. Chẳng hạn các hệ:

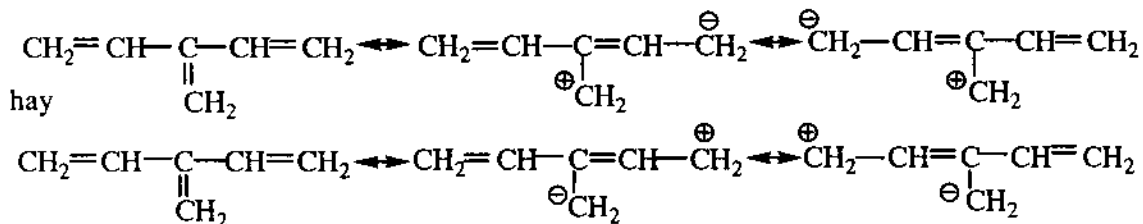


Chẳng hạn trong hợp chất 3-metylen-1,4-pentadien (1), dùng phương pháp obitan phân tử cho thấy có 6 carbon có 6 obitan  $p$  cho 6 obitan phân tử, trong đó có ba liên kết và ba không liên kết. Các obitan liên kết có dạng như ở hình 1.31, trong đó obitan  $\alpha + \beta$  có hai nguyên tử carbon không tham gia vào hệ liên hợp.



Hình 1.31. Ba obitan liên kết của 3-metylen-1,4-pentadien

Tổng năng lượng của ba orbital bị chiếm là  $6\alpha + 6,900\beta$  nên năng lượng cộng hưởng là  $0,900\beta$ . Bậc của liên kết là 1,930 cho liên kết  $C_1-C_2$ , 1,859 cho  $C_3-C_6$  và 1,363 cho  $C_2-C_3$ . So sánh các giá trị này với butadien cho thấy, bản chất liên kết đôi trong  $C_1-C_2$  lớn hơn trong butadien còn liên kết  $C_3-C_6$  kém hơn trong butadien. Có thể biểu diễn bằng các công thức cộng hưởng sau:



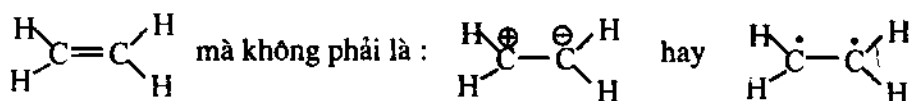
và cũng cho thấy, liên kết  $C_1-C_2$  trong ba công thức cộng hưởng là liên kết đôi, còn  $C_3-C_6$  chỉ có trong một công thức cộng hưởng. Trong nhiều trường hợp, dùng phương pháp orbital phân tử cho hệ liên hợp chéo dễ hơn dùng phương pháp liên kết hoá trị.

## 1.5. CẤU TRÚC ELECTRON CỦA PHÂN TỬ

Một phân tử hay ion hoặc gốc tự do có electron định chỗ có thể biểu diễn cấu trúc electron bằng công thức Lewis. Trong công thức, electron liên kết có thể biểu thị bằng gạch ngang (-), còn electron cặp đôi có thể biểu thị bằng hai chấm (:) hay gạch ngang (-). Trên cấu trúc đó có thể tìm thấy số electron hoá trị bằng số liên kết giữa hai nguyên tử hay số electron không cặp đôi. Điều đó có thể dựa vào các quy tắc sau:

1- Tổng số electron hoá trị của phân tử (ion hay gốc) bằng tổng số electron hoá trị bên ngoài của mỗi nguyên tử đóng góp cho phân tử, cộng thêm điện tích âm hay trừ đi điện tích dương trong trường hợp ion. Chẳng hạn,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  có 2 (mỗi hydro là 1) + 6 (lưu huỳnh) + 24 (6 cho mỗi oxy) = 32, còn ion  $\text{SO}_4^{2-}$  có 6 (lưu huỳnh) + 24 (6 cho mỗi oxy) + 2 (hai điện tích âm) = 32.

2- Số electron hoá trị xác định từ số liên kết cộng hoá trị và số electron không liên kết. Electron không liên kết (electron tự do hay cặp electron) là một phần của electron hoá trị ngoài cùng của nguyên tử, còn electron hoá trị là phần electron hoá trị ngoài cùng của hai nguyên tử liên kết. Các nguyên tử chu kỳ hai cực đại có 8 electron ngoài cùng, tuy nhiên cũng có trường hợp có 6 hay 7 electron, nên cần có sự lựa chọn cấu trúc để có cấu trúc bất tử của nguyên tử hay nói chung cấu trúc có năng lượng thấp nhất. Chẳng hạn như etylen có cấu trúc:

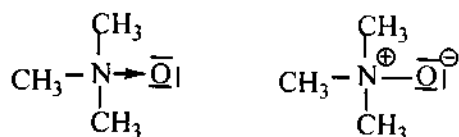


Tuy nhiên cũng có nhiều ngoại lệ, như phân tử  $\text{O}_2$  có cấu trúc  $\text{|\underline{\overset{\cdot}{\text{O}}}-\overset{\cdot}{\text{O}}|}$  có năng lượng thấp hơn cấu trúc  $\text{|\underline{\text{O}}=\underline{\text{O}}|}$ .

Mặt khác, các nguyên tử ở chu kỳ 2 bị giới hạn bởi quy tắc bát tử nhưng các nguyên tử chu kỳ cao hơn có orbital *d* thì có thể có 10 hay 12 electron. Chẳng hạn,  $\text{PCl}_5$  và  $\text{SF}_6$  là hợp chất bền, trong  $\text{SF}_6$  có electron *s* và electron *p* từ trạng thái  $3s^23p^4$  của lưu huỳnh bị kích thích tới orbital *d* trống tạo nên trạng thái lai hoá  $sp^3d^2$  cho hình bát diện đều.

3- Xác định điện tích phân hay điện tích quy ước cho mỗi nguyên tử. Nếu tổng electron của nguyên tử bao gồm electron không liên kết (electron tự do và cặp electron) và một nửa số electron tạo thành liên kết bằng số electron hoá trị của nguyên tố thì điện tích quy ước bằng 0, nếu lớn hơn thì mang điện tích âm, nếu nhỏ hơn thì mang điện tích dương. Tổng điện tích quy ước của tất cả các nguyên tử bằng điện tích của phân tử hay ion.

4- Các liên kết cộng hoá trị phối trí hình thành bằng cặp electron của một nguyên tử hay liên kết do sự xen phủ của một orbital chứa cặp electron với orbital trống nên biểu diễn bằng mũi tên. Ở đây quy tắc điện tích quy ước không phù hợp, cặp electron được tính cho nguyên tử cho mà không cho chất nhận. Chẳng hạn trimetylamin oxit có thể biểu thị liên kết bằng mũi tên hay phân chia điện tích:



nên tùy cách lựa chọn để vẽ nhưng thường dùng công thức phân chia điện tích hơn. Trong trimetylamin oxit, nguyên tử nitơ và oxy không mang điện tích quy ước.

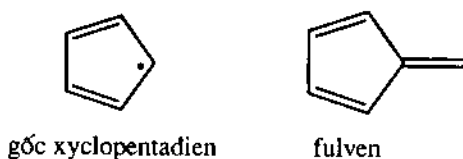
## 1.6. TÍNH THƠM VÀ HỢP CHẤT THƠM

Các hợp chất vòng kín có hệ electron  $\pi$  luân phiên nhau trong vòng, khác với các hợp chất luân phiên mạch hở có cùng số electron  $\pi$ , là có sự liên hợp hay giải toả electron trong vòng. Sự giải toả này phụ thuộc vào khả năng xen phủ của các orbital tương ứng.

Trên cơ sở các số liệu tính và thực nghiệm, có thể chia ra ba loại dưới đây.

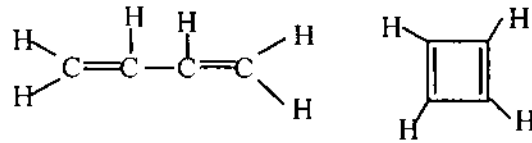
### 1.6.1. Hợp chất vòng không thơm

Hợp chất vòng có hệ electron luân phiên trong vòng kín mà khi mở vòng, năng lượng của hệ không thay đổi hay nói cách khác, khi vòng hoá cấu trúc mạch hở thành vòng không làm thay đổi năng lượng của hệ electron  $\pi$ . Chẳng hạn:



### 1.6.2. Hợp chất phản thơm

Hợp chất phản thơm là những hợp chất vòng luân phiên bằng liên kết  $\pi$  nhưng khi mở vòng thì năng lượng electron  $\pi$  giảm, nghĩa là ở cấu trúc vòng có sự luân phiên liên kết đôi nhưng làm tăng năng lượng của vòng, hay ngược lại khi vòng hoá mạch hở có hệ electron  $\pi$  luân phiên thành vòng làm tăng năng lượng electron  $\pi$ :



Thực nghiệm và tính toán cho thấy năng lượng electron trong vòng xyclobutadien lớn hơn trong 1,4-butadien.

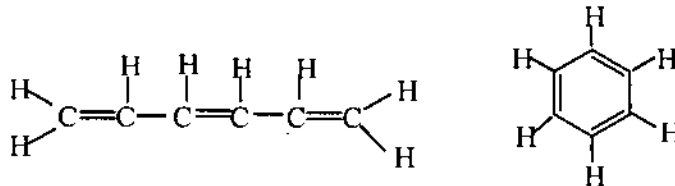
Trong hợp chất phản thơm, liên kết  $\pi$  định chỗ, tuy cấu trúc vòng cũng phẳng hay hầu như phẳng. Các hợp chất phản thơm thường có  $4n$  electron  $\pi$ .

Người ta dùng NMR để xác định tính phản thơm, vì dòng từ vòng của electron  $\pi$  trong hợp chất phản thơm xảy ra ngược với hướng của hợp chất thơm và các proton trong vòng chuyển về phía trường yếu, còn proton ở ngoài vòng chuyển về phía trường mạnh hơn.

### 1.6.3. Hợp chất thơm

Hợp chất thơm là những hợp chất vòng có hệ electron liên hợp, khi mở vòng năng lượng của hệ tăng so với mạch hở cùng số electron  $\pi$  luân phiên, hay nói cách khác khi vòng hoá mạch hở thành vòng làm giảm năng lượng của hệ.

Chẳng hạn, năng lượng electron của benzen nhỏ hơn năng lượng của 1,3,5-hexatrien:

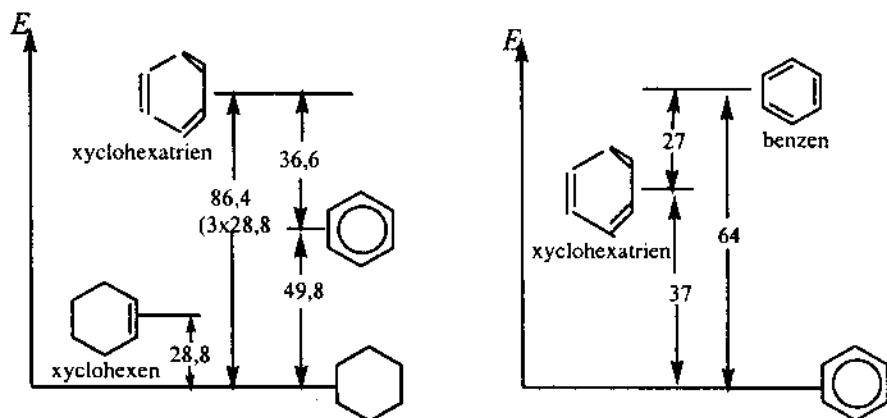


Có thể nói sự giảm năng lượng dự trữ của phân tử khi vòng hoá gây ra bởi sự giải toả electron của hệ là tính thơm. Việc tính toán năng lượng đó dựa trên chất chuẩn có cùng hệ electron  $\pi$  mạch hở và mạch vòng liên hợp. Năng lượng đó gọi là năng lượng cộng hưởng hay năng lượng giải toả và hợp chất đó là hợp chất bền nhiệt động học, nghĩa là những hợp chất tồn tại ở trạng thái cơ bản có năng lượng thấp nhất. Tính bền nhiệt động học của hợp chất thơm là do sự giải toả electron trong vòng gây ra.

Hợp chất thơm được xác định là những hợp chất đặc biệt bền, có phản ứng thế dễ hơn phản ứng cộng và tính thơm có liên quan tới sự tạo thành vòng xen phủ electron, điển hình là hệ lục tử thơm của benzen, nhưng thực tế cũng không dễ xác định. Với sự phát triển của kỹ thuật từ, như NMR xác định tính thơm là sự tạo thành dòng từ vòng cảm ứng nên gọi các hợp chất này là *diatropic*, ngoài ra còn dùng NMR xác định độ chuyển dịch hoá học. Giá trị độ chuyển dịch hoá học của proton trong MMR phụ thuộc vào mật độ mây electron bao

quanh hay bao quanh một phần của proton.

Năng lượng cộng hưởng, còn gọi là năng lượng cộng hưởng thực nghiệm, được tính bằng nhiệt hydro hoá trực tiếp benzen với giá trị tính khi hydro hoá một liên kết đôi trong cyclohexen.



**Hình 1.32.** Giải đồ nhiệt hydro hoá và năng lượng cộng hưởng của benzen

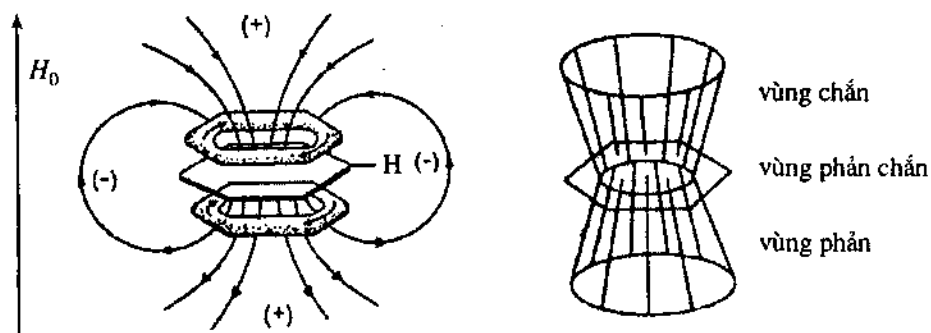
Cần nói thêm rằng, năng lượng 36 kcal/mol là năng lượng giảm đi khi chuyển một cyclohexatrien giả thiết là không liên hợp, có vòng đều thành benzen có liên hợp vòng đều. Do đó, thực ra cân phải có một năng lượng cân thiết để chuyển cyclohexatrien không đều thành một cyclohexatrien đều, năng lượng này là 27 kcal/mol.

Như vậy năng lượng giải toả của benzen từ cyclohexatrien không đều phải là:

$$27 + 36,6 = 63,6 \text{ kcal/mol.}$$

Tiêu chuẩn thực nghiệm để xác định một hợp chất thơm là phương pháp NMR, khi đặt một hợp chất thơm trong trường từ hạt nhân sẽ xuất hiện một dòng từ vòng và proton thơm có độ chuyển dịch hoá học ở phía từ trường yếu hơn.

Chẳng hạn, khi đặt benzen trong từ trường  $H_0$ , hệ electron  $\pi$  của benzen chịu tác dụng của từ trường  $H_0$  kích thích hệ electron  $\pi$  dọc theo vòng gây ra một dòng từ vòng gọi là dòng vòng.



**Hình 1.33.** Dòng từ vòng của benzen

Về mặt định tính, có thể xem dòng vòng như là sự chuyển electron trong hệ  $\pi$  giải toả dưới ảnh hưởng của từ trường trong NMR. Dòng từ vòng gây ra một từ trường định chỗ thẳng góc với vòng và ngược hướng với từ trường ngoài. Các hạt nhân nằm trên và dưới mặt phẳng vòng thơm trong hình chóp ở trên nằm trong hướng ngược với từ trường nên tín hiệu của chúng trong NMR xuất hiện ở vùng trường mạnh, còn những hạt nhân nằm trong mặt phẳng thơm, nghĩa là những nguyên tử liên kết với vòng thơm, có tín hiệu ở vùng trường yếu.

Benzen có độ chuyển dịch hoá học của proton là 7,37 ppm. Đặc tính chuyển dịch hoá học này chứng minh cho tính thơm của hợp chất vòng thơm có các liên kết đều nhau và các electron  $\pi$  giải toả cho các trung tâm liên kết.

Để giải thích tính thơm, người ta dùng thuyết MO của Hückel, ký hiệu là HMO.

Thuyết HMO dựa trên cơ sở đề nghị rằng, hệ  $\pi$  của liên kết đôi liên hợp trong mạch cacbon độc lập với khung liên kết  $\sigma$  và hệ  $\pi$  đóng vai trò chính trong việc xác định những tính chất vật lý, hoá học và phổ của hợp chất. Khung  $\sigma$  và  $\pi$  nằm độc lập với nhau và thẳng góc với nhau. Khung  $\sigma$  của hệ liên hợp phẳng nằm trong mặt phẳng nút của hệ  $\pi$  và không tương tác với nó.

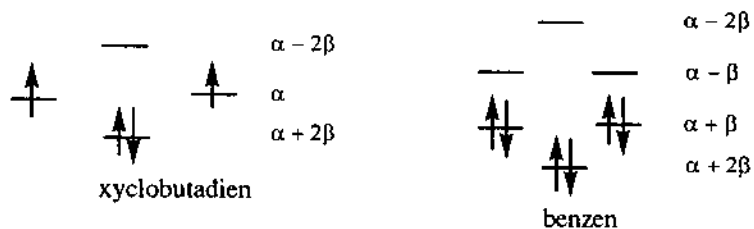
Nhờ sự đơn giản đó mà thuyết HMO phân tích được các hệ hoá học lập thể dễ dàng hơn. Phép tính toán cho một dãy phương trình MO với năng lượng biểu thị bằng hệ số tích phân Coulomb  $\alpha$  và hệ số tích phân cộng hưởng  $\beta$ . Tích phân  $\alpha$  thay đổi theo độ âm điện của nguyên tử trong phân tử, trong hệ cacbon thì  $\alpha$  có giá trị như nhau. Tích phân  $\beta$  là năng lượng electron giữa trường của hai hay nhiều hạt nhân, nếu ở cách xa nhau vượt chiều dài liên kết bình thường thì bằng 0. Hai hệ số  $\alpha$  và  $\beta$  có giá trị âm.

Chẳng hạn, phân tử 1,4,5-hexatrien có hàm số sóng từ  $\psi_1$  tới  $\psi_6$  trong đó  $\psi_1, \psi_2, \psi_3$  là bị chiếm có năng lượng electron giải toả là  $6\alpha + 6,988\beta$ . Nếu phân tử không có sự giải toả electron  $\pi$  thì có năng lượng bằng năng lượng của ba liên kết đôi trong etylen và bằng  $6\alpha + 6\beta$ . Sự khác nhau về năng lượng electron của hai hệ trên là  $0,988\beta$ , gọi là năng lượng giải toả, là mức độ ổn định của phân tử có electron giải toả so với phân tử có electron định chỗ. Giá trị  $\beta$  thường lấy giá trị năng lượng giải toả của benzen là  $2\beta = 36 \text{ kcal/mol}$  nên  $\beta = 18 \text{ kcal/mol}$ .

Benzen có  $n$  bằng 6, có sáu hàm số sóng tương ứng với 6 electron, cho thấy năng lượng electron bằng  $6\alpha + 8\beta$ . Năng lượng giải toả là  $2\beta$ .

Xyclobutadien có bốn hàm số sóng, có  $n$  chẵn với 4 electron, có bốn mức năng lượng cho thấy xyclobutadien ở trạng thái cơ bản là triplet với năng lượng giải toả bằng 0, với năng lượng electron là  $4\alpha + 4\beta$ , tương tự như hai liên kết đôi riêng rẽ.

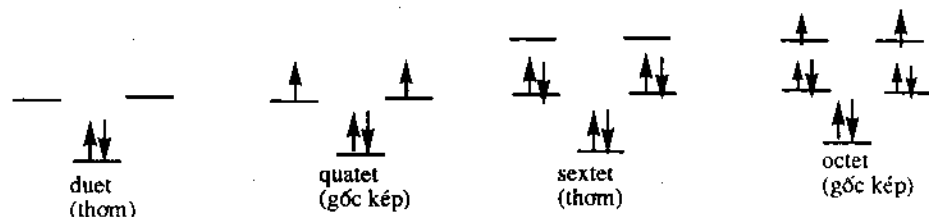
Sự chất đầy electron trên các mức năng lượng biểu thị bằng giản đồ năng lượng:



Trong hai ví dụ trên, benzen có tính ổn định cao với năng lượng giải tỏa  $2\beta$ , còn xyclobutadien bằng 0. Benzen là hợp chất thơm, có số electron  $4n + 2$ , tuân theo quy tắc Hückel, còn xyclobutadien có số electron  $4n$  là phản thơm.

Quy tắc Hückel dựa trên tính toán orbital phân tử cho thấy hợp chất thơm với số electron trong vòng là  $4n + 2$  với  $n$  bằng 0 hay số dương bất kỳ. Quy tắc cho thấy vòng có 2, 6, 10, 14 electron là thơm.

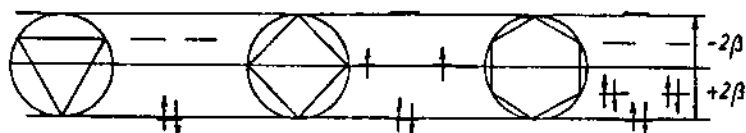
Sự chất đầy các mức năng lượng orbital ở mức thấp nhất như hệ sau:



gồm có hợp chất thơm và gốc kép. Sự suy biến có thể xảy ra khi phân tử biến dạng từ phân tử đối xứng tới phân tử kém đối xứng.

Để dễ dàng xây dựng giản đồ mức năng lượng đối với hệ vòng, Frost đã đưa ra một vòng hay chu kỳ gọi là vòng Frost: "Một đa giác có  $n$  cạnh với đường kính là  $4\beta$ , nếu một đỉnh ở mức năng lượng thấp nhất thì các đỉnh hình đa giác tiếp xúc với vòng sẽ xác định mức năng lượng orbital".

Chẳng hạn vòng Frost của xyclopropan, xyclobutadien, benzen như sau:



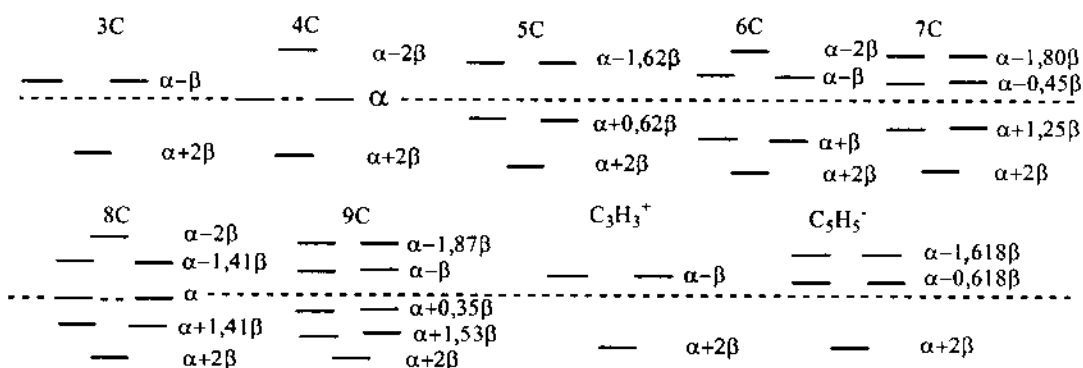
Nếu hệ vòng gồm  $k$  nguyên tử C, vẽ hình đa giác đều  $k$  góc trong hình tròn bán kính  $2\beta$  như thế nào để một đỉnh trùng với điểm thấp nhất, khi đó khoảng cách từ mỗi đỉnh đến mức 0 đi qua tâm hình tròn bằng năng lượng orbital tính bằng đơn vị  $\beta$ .

Hợp chất là thơm khi tất cả các orbital liên kết đều chất đầy, còn các orbital phản liên kết còn trống. Điều này chỉ có thể có được khi hệ có  $4n + 2$  electron tuân theo quy tắc Hückel.

Nếu trên orbital có electron độc thân thì hợp chất không thơm.

Orbitan liên kết là những orbitan nằm dưới đường đi qua tâm, orbitan phản liên kết trên đường đó, còn orbitan nằm ngay trên đường đi qua tâm là không liên kết. Sự cặp đôi electron trên orbitan liên kết làm ổn định năng lượng, trên orbitan phản liên kết làm mất ổn định năng lượng của hệ, còn sự tồn tại electron trên orbitan nằm trên đường qua tâm không ảnh hưởng tới năng lượng của hệ.

Giản đồ Frost của một số vòng như sau:



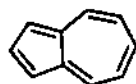
Điều kiện cơ bản của tính thơm là sự tăng tính bền do năng lượng giải toả electron trong vòng thấp hơn trong hệ luân phiên mạch hở có cùng số electron.

Phương pháp HMO và quy tắc Hückel  $4n + 2$  chỉ dùng cho hợp chất đơn vòng. Tính toán đối với hệ ngưng tụ đa vòng phải dùng phương trình thế kỷ phức tạp, đòi hỏi dùng máy tính và lý thuyết nhóm để phân tích các ma trận lớn thành nhỏ hơn.

Ngoài phương pháp HMO còn dùng phương pháp HMO cải tiến bằng cách tính năng lượng của những thành phần tạo nên cấu trúc của chất. Năng lượng cấu trúc bằng tổng năng lượng các thành phần:

Thành phần	$E, \beta$	Thành phần	$E, \beta$
$\text{CH}_2=\text{CH}$	2,00	$\text{C}=\text{C}$	2,172
$\text{CH}=\text{CH}$	2,070	$\text{CH}-\text{CH}$	0,466
$\text{CH}_2=\text{C}$	2,00	$\text{CH}-\text{C}$	0,436
$\text{CH}=\text{C}$	2,108	$\text{C}-\text{C}$	0,436

Chẳng hạn đối với azulen, giá trị tính theo HMO là  $13,36\beta$  và tính theo thành phần cấu tử là:



$$\begin{aligned}
 & 3\text{CH}=\text{CH} + 2\text{CH}=\text{C} + 3\text{CH}-\text{CH} + 2\text{CH}-\text{C} + \text{C}=\text{C} = \\
 & = 3 \times 2,070 + 2 \times 2,108 + 3 \times 0,466 + 2 \times 0,436 + 0,436 = 13,13\beta
 \end{aligned}$$

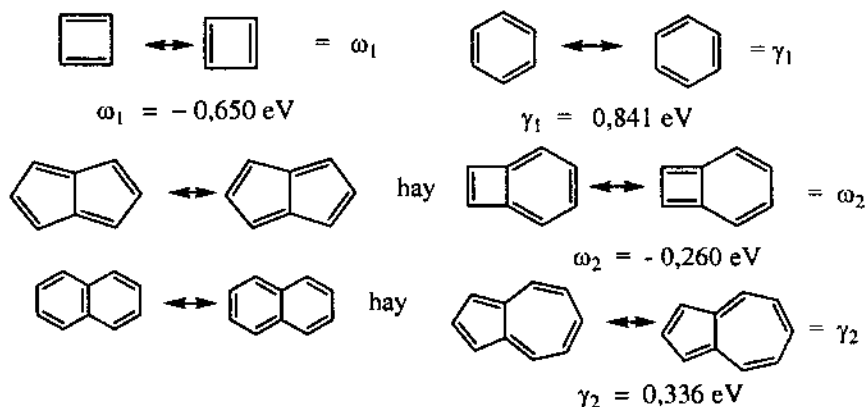
khác nhau chỉ  $0,23\beta$  năng lượng ổn định.



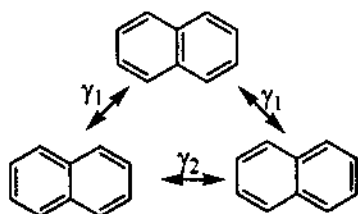
Ngoài ra còn có thể dùng phương pháp cấu trúc cộng hưởng để tính năng lượng cộng hưởng chung từ năng lượng của các loại cộng hưởng khác nhau theo phương trình:

$$\text{Năng lượng cộng hưởng} = \frac{2(\text{tổng đóng góp năng lượng cộng hưởng})}{\text{số cấu trúc cộng hưởng}}$$

Có các dạng cấu trúc cộng hưởng sau:



Chẳng hạn đối với naphthalen, năng lượng cộng hưởng tính được là:



$$2(2\gamma_1 + \gamma_2) / 3 = 2(2 \times 0,841 + 0,336) / 3 = 1,346 \text{ eV}$$

Tóm lại, tính thơm có thể đặc trưng bằng:

- 1- có dòng từ vòng;
- 2- độ dài liên kết bằng hay gần bằng nhau trừ khi tính đối xứng của hệ biến dạng vì dị tố;
- 3- có tính phẳng;
- 4- ổn định hoá hoá học;
- 5- dễ thế.

#### 1.6.4. Tính thơm của các hợp chất vòng anulen

Anulen là tên gọi chung của những hợp chất polyen đơn vòng có hệ electron luân phiên thường ký hiệu bằng  $[\chi]$  anulen với  $[\chi]$  là số cacbon của vòng.

1-[4]-Anulen: Xyclobutadien là hợp chất phản thơm theo Hückel vì là  $4n$ , rất không bền, thường dime hoá ở nhiệt độ thấp 35K, chỉ có vài dẫn xuất bền ở nhiệt độ phòng:



Xyclobutadien tuy có electron độc thân có khả năng phản ứng cao nhưng không phải là gốc kép mà ở trạng thái cơ bản là một dien.

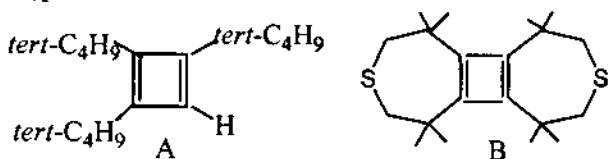
Theo phổ IR và phổ quang electron cho thấy cấu trúc ở trạng thái cơ bản của dien là hình chữ nhật, không ở trạng thái tính mà chuyển hoá cho nhau với hai đồng phân:



như dẫn xuất 1,2-dideutrixyclobutadien có hai đồng phân.

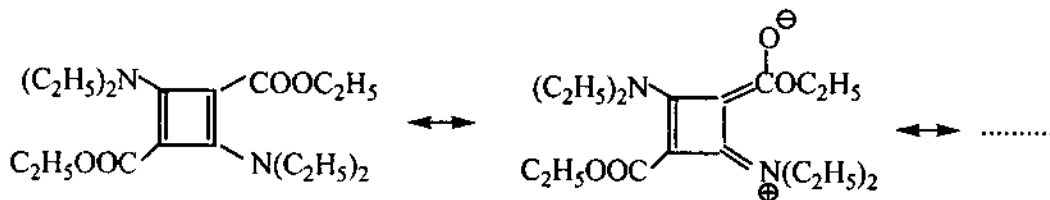
Xyclobutadien có cấu trúc vòng phẳng nhưng không thơm, có hoạt tính cao không phải do sức căng lập thể vì sức căng không lớn hơn của xyclopropen bao nhiêu.

Các dẫn xuất của xyclobutadien bền hơn, có cấu trúc hình chữ nhật, giảm khả năng dime hoá do khó khăn lập thể như:



Hợp chất A có  $\delta = 5,38$  của proton vòng, chuyển về phía trường cao, cũng đặc trưng cho tính phản thơm, hợp chất B theo tia X cho thấy vòng hình chữ nhật với liên kết là  $1,59 \div 1,60$  và  $1,34$  Å và phổ quang electron cũng xác định không phải là gốc kép.

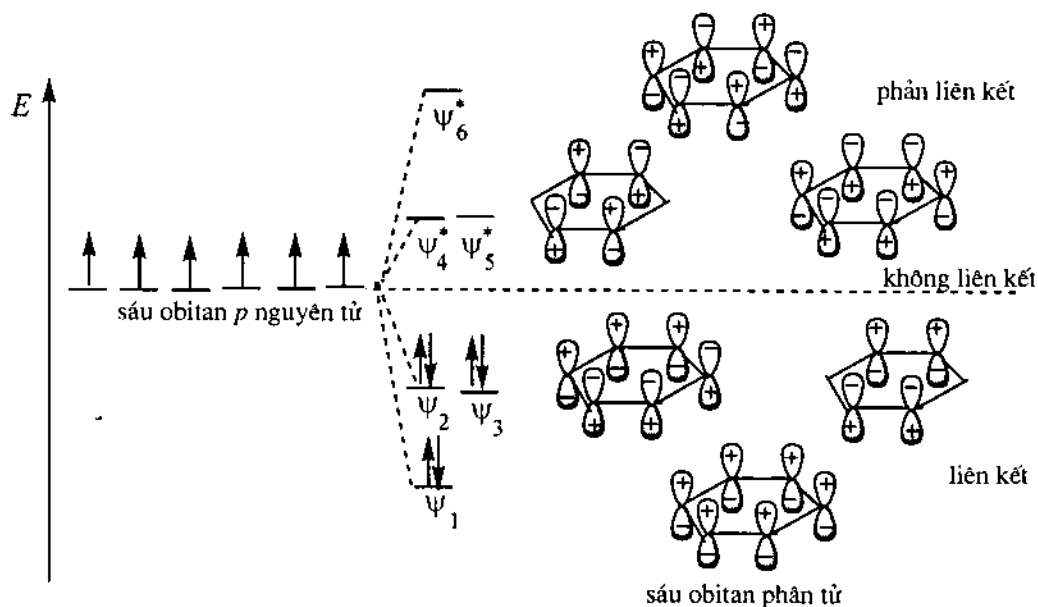
Khi có hai nhóm thế cho hay hút electron, sẽ bền hơn khi không có nước, do có sự ổn định cộng hưởng, gọi là sự ổn định cộng hưởng *push-pull* (hay *captodative effect*) với chiều dài liên kết là  $1,46$  Å và góc là  $87^\circ$  và  $93^\circ$ .



Hợp chất đơn vòng có khả năng tạo phức với kim loại như là nhóm hút electron tạo nên quartet không thơm nhưng thực tế là duet thơm vì có khả năng thế dễ dàng, proton ở  $C_2$  và  $C_4$  bằng nhau.

[6]-Anulen: Benzen là hợp chất thơm điển hình, ổn định cao về mặt phản ứng hoá học cũng như bền về mặt nhiệt động học. Thông số nhiệt động học từ nhiệt đốt cháy và nhiệt hydro hoá là  $20 \div 40$  kcal/mol.

Benzen có 6 MO:  $\psi_1$  có năng lượng thấp nhất, không có mặt phẳng nút chứa 6 obitan  $p$  xen phủ trong vòng, sau đó là  $\psi_2$  và  $\psi_3$  có năng lượng giống nhau, có một nút (nút của  $\psi_2$  thẳng góc với nút của  $\psi_3$ ). Tất cả ba MO này là liên kết bởi mỗi obitan trong ba obitan đều hoàn toàn chất đầy electron:

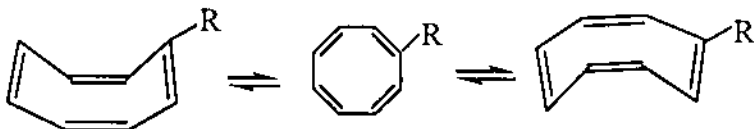


Hình 1.34. Giản đồ năng lượng của benzen

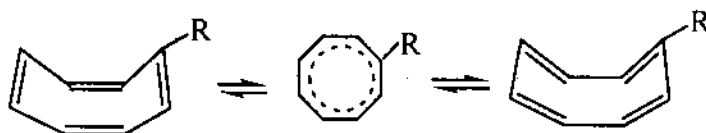
Ba MO có năng lượng cao hơn  $\psi_4$  và  $\psi_5$  có năng lượng giống nhau, có hai nút và  $\psi_6$  có năng lượng cao nhất, có ba mặt phẳng nút. Ba MO này đều là phản liên kết.

[8]-Anulen: Xyclooctatetraen theo Hückel là không thơm. Nếu phân tử là phẳng thì có 5 mức năng lượng, có hai electron độc thân theo nguyên tắc Pauling, nếu là phẳng thì xyclooctatetraen là góc kép. Phân tử phẳng bát giác với góc  $135^\circ$ , góc  $sp^2$  bên là  $120^\circ$  gây ra sức căng nên không phẳng và giảm sự giải toả. Khoảng cách liên kết đơn và đôi là 1,46 và 1,33 Å gần như là 4 liên kết đôi riêng rẽ, hoạt tính tương tự như polyen mạch hở. Phân tử này không bền về mặt nhiệt động học, vòng không đều, phân tử thực tế có cấu dạng thuyền có electron  $\pi$  luân phiên nhưng giải toả rất khó khăn do mất tính song song của các orbital p. Theo số liệu của phương pháp NMR, xyclooctatetraen có hai quá trình chuyển hoá động học.

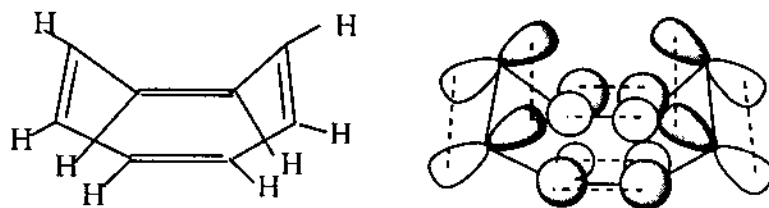
Quá trình chuyển hoá cấu dạng với năng lượng chuyển hoá cấu dạng là  $10,9 + 12,0$  kcal/mol qua trạng thái chuyển phẳng định chỗ:



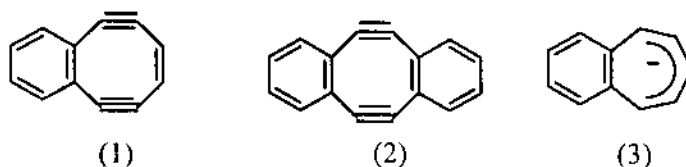
Quá trình chuyển vị các nối đôi với năng lượng khoảng  $14,0 + 15,8$  kcal/mol qua trạng thái chuyển phẳng giải toả:



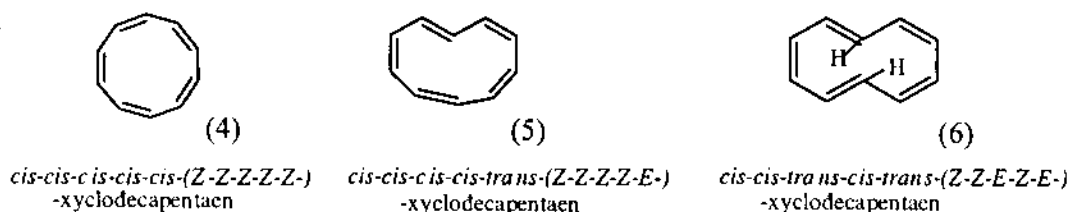
Từ những số liệu đó cho thấy xyclooctatetraen phẳng có năng lượng giải tỏa là 4 kcal/mol, chứng tỏ xyclooctatetraen phẳng có bản chất phản thơm:



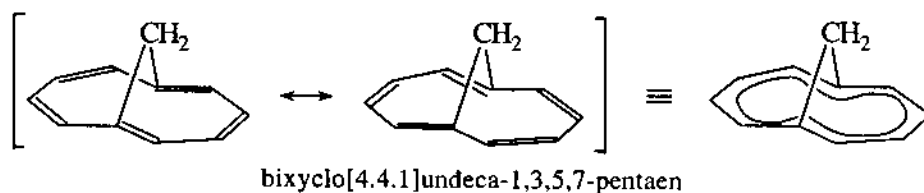
Xyclooctatetraen không phẳng, không có bản chất thơm và phản thơm nhưng hệ khác có 8 electron như xyclooctadiendiyn (1, 2) là hệ 8 electron liên hợp phẳng theo NMR tìm thấy là phản thơm hoặc như anion benzoxycycloheptatrienyl (3) theo NMR cũng là phản thơm.



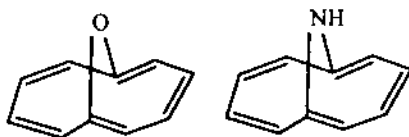
[10]-Anulen: Xyclodecapentaen (4) nếu phẳng theo Hückel là thơm nhưng nếu là phẳng thì tất cả liên kết đôi đều là *cis*, góc là  $144^\circ$  lớn hơn  $120^\circ$  của góc  $sp^2$  gây ra một sức căng nào đó. Đồng phân (5) có *mono-trans* giảm góc đi một ít, còn đồng phân (6) có hai liên kết đôi là *trans* có góc là  $120^\circ$  nhưng có tương tác của hai hydro ở vị trí 1 và 6 trong vòng cũng làm mất tính phẳng của phân tử. Hợp chất 4 và 5 là tinh thể rắn ở  $-80^\circ\text{C}$  mà phổ NMR cho thấy tất cả hydro như trong olefin và không thơm, còn phổ  $^{13}\text{C}$  cho thấy phân tử không phẳng



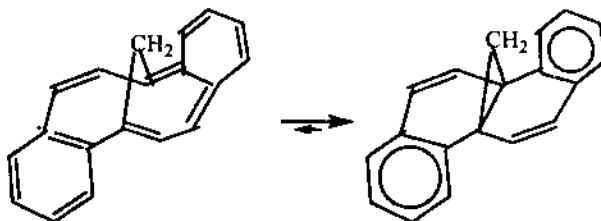
Nếu tạo được cấu ở vị trí 1 và 6 trong xyclodecapentaen thì sự đi lệch ra khỏi mặt phẳng rất nhỏ, không có sự khác nhau về chiều dài liên kết và có đồng từ vòng chứng tỏ là hợp chất thơm, như 1,6-metano[10]anulen là hợp chất bền có phản ứng thế thơm và là *diatropic*. Phổ NMR cho proton có  $\delta$  6,9 tới 7,3 và proton ở đầu cấu là  $-0,5$ . Cấu trúc rắn bền của (4) cho thấy không phẳng nhưng chiều dài liên kết từ 1,37 tới 1,42 Å. Tuy nhiên các phân tử không phẳng có thể tự biến dạng để có thể có sự xen phủ có tính thơm như một vài hệ biến dạng từ phẳng tới thơm. Sự biến dạng nhỏ từ tính phẳng không ngăn cản tính thơm vì obitan  $\sigma$  có thể tự biến dạng để có thể xen phủ được với obitan  $p$  tạo nên hệ electron chung:



Tương tự như 1,6-metano[10]anulen, các hợp chất chứa oxy và nitơ cũng là hợp chất bền, dễ thể thơm và là *diatropic*.



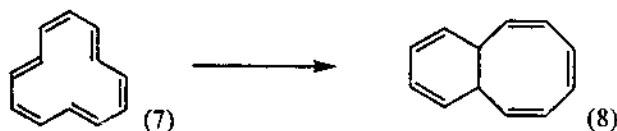
Các hợp chất ngưng tụ của metano[10]anulen với hai vòng benzen, không có thể viết công thức cộng hưởng với vòng hai benzen có 6 electron, tính thơm bị mất đi khi vòng hoá nhưng các phân tử loại này nhanh chuyển hoá thành hợp chất bền hơn có hai vòng benzen thơm hoàn toàn:



Sự chuyển hoá này gọi là chuyển hoá xycloheptatrien – norcaradien.

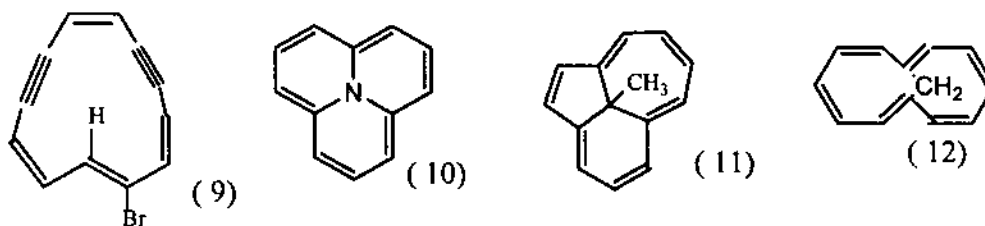
[12]-Anulen: Xyclododecahexaen là hợp chất polyolefin rất không bền, không có tính thơm với  $4n$  electron. Các hợp chất loại  $4n$  electron không chỉ là không thơm mà thực tế là phản thơm. Tiêu chí của tính phản thơm là sự hiện diện của dòng từ vòng thuận từ, làm cho proton ở phía ngoài đi về phía trường cao, còn proton trong vòng đi về phía trường thấp, ngược với dòng vòng nghịch từ, gây ra chuyển dịch ngược hướng. Hợp chất có dòng vòng thuận từ này gọi là *paratropic* như trong hệ 4, 8 cạnh trên. Cũng như tính thơm, tính phản thơm đạt được cực đại khi phân tử là phẳng và các liên kết bằng nhau.

[12]-Anulen trong dung dịch chuyển hoá cấu dạng rất nhanh, ở nhiệt độ thấp  $-150^{\circ}\text{C}$ , tất cả proton đều tương đương nhau về từ. Ở  $-170^{\circ}$ , sự chuyển hoá chậm hơn nhiều và tìm thấy proton trong là 8  $\delta$  còn proton ngoài là 6,8  $\delta$ .

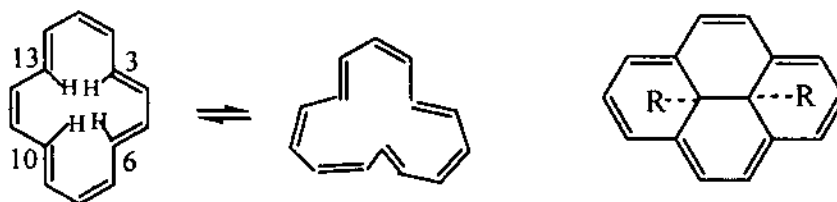


Hợp chất (7) chắc chắn là không phẳng, không bền, ở  $-50^{\circ}\text{C}$  chuyển thành (8). Các hợp chất cấu [12]anulen và dehydro[12]anulen tránh được tương tác của hai hydro và giảm tính linh động về cấu dạng như 5-brom-1,9-dehydro[12]anulen (9), xyclo[3.3.3]-azin(10), 9b-metyl-9bH-benzo[cd]anulen (11), 1,7-metano[12]anulen (12). Theo NMR, các hợp chất

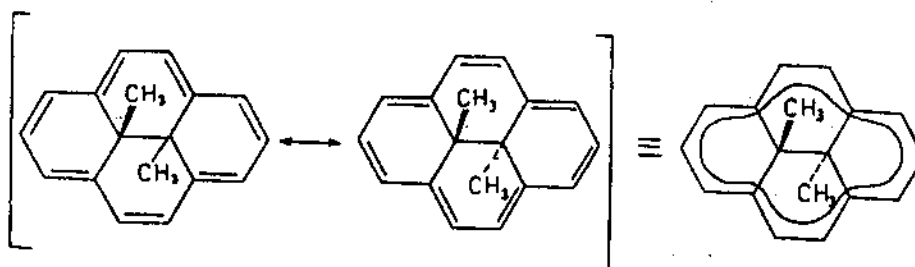
này là *paratropic*, các proton trong có 16,4  $\delta$ .



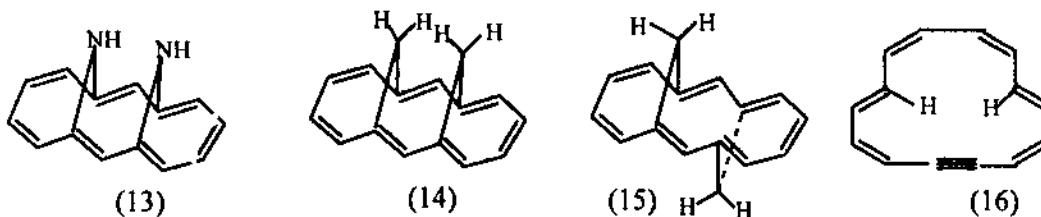
[14]Anulen: Xyclotetradecaheptaen có số electron là  $4n + 2$  theo Hückel nhưng phân tử cũng không bền, thường có cấu trúc *cis-trans-trans-cis-trans-cis-trans* (Z-E-E-Z-E-Z-E) đi lệch ra khỏi mặt phẳng do các hydro đẩy nhau, nhất là ở carbon 3, 6, 10, 13. Theo NMR, phân tử tồn tại ở dạng cân bằng của hai cấu trúc.



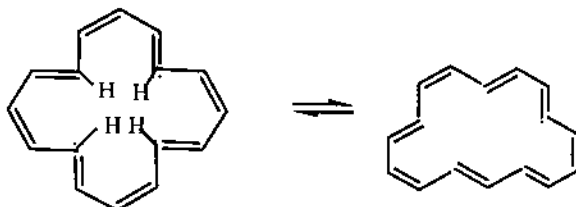
Có thể thu được hệ [14]-anulen không có vấn đề không gian do tạo được cầu nối bằng nhóm  $\text{CH}_2$  hay CHR. Chẳng hạn như *trans*-đimethylhydroropyren:



cũng như các cấu trúc có dị tố như *syn*-1,6:8,13-diimin[14]anulen (13), *syn*- và *anti*-1,6:8,13-bismetano[14]anulen (14, 15). Các hợp chất này chắc chắn thơm, có vòng  $\pi$  gần như phẳng, chiều dài liên kết từ 1,39 đến 1,40 Å, có phản ứng thế thơm và là *diatropic*, các proton ngoài có từ 8,14 tới 8,67  $\delta$ , proton  $\text{CH}_3$  là  $-4,25 \delta$ , riêng trường hợp (15) do tính hình học làm mất đi sự xen phủ của orbital đầu cầu với orbital  $p$  bên cạnh nên không thơm. Phổ NMR của (15) và phổ tia X cho thấy chiều dài liên kết từ 1,33 tới 1,36 Å cho liên kết đôi và 1,44 đến 1,49 cho liên kết đơn. Nếu hệ có một hay nhiều liên kết ba như dehydro[14] anulen (16) cũng là *diatropic*, có thể nitro hoá và sunfo hoá được.

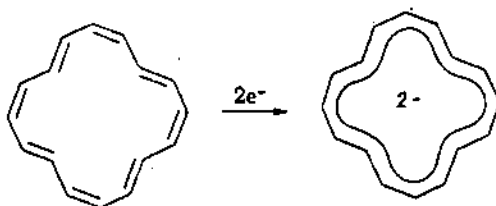


[16]Anulen: Xyclohexadecaocetaen có 16 electron theo Hückel là thơm, nhưng có cấu trúc kém phẳng hơn [14]anulen, ở trong dung dịch có cân bằng:



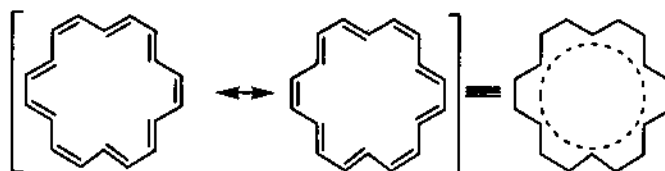
Ở  $-50^{\circ}\text{C}$  có sự thay đổi cấu dạng nên các proton tương đương nhau về từ, ở  $-130^{\circ}\text{C}$ , hợp chất là *paratropic* với 4 proton có  $10,56\delta$  và 12 proton có  $5,35\delta$ . Ở trạng thái rắn, phổ tia X cho thấy phân tử không phẳng, với liên kết đôi luân phiên nhau, liên kết đơn là 1,44 đến 1,47 Å, liên kết đôi là 1,31 tới 1,35 Å.

Nếu loại hai electron tạo thành dianion, có 18 electron tương tác với kim loại kiềm lại là vòng thơm:



[18]Anulen: Xyclooctadecanonaen theo Hückel là thơm, có vòng lớn không có sức căng Bayer và Pitzer. Nguyên tử hydro đi lệch ra khỏi mặt phẳng chỉ 0,0085 nm, chiều dài liên kết  $0,138 + 0,141$  nm, 12 proton ngoài có  $\delta = 9$  và 6 bên trong có  $\delta = -3$ , liên kết C-C không bằng nhau nhưng không luân phiên, có 12 liên kết bên trong là 1,38 Å và 6 bên ngoài là 1,42 Å, có năng lượng cộng hưởng khoảng 37 kcal/mol (155 kJ/mol) gần giống benzen.

Các hợp chất đầu cầu 18 electron cũng là *diatropic* như loại dehydro[18]anulen là hệ thơm:



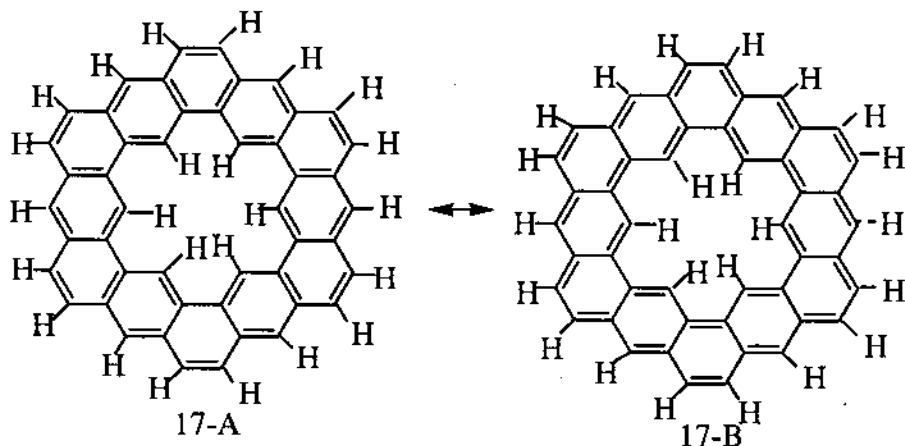
xyclooctadecanonaen

Ngoài ra cũng đã tổng hợp được những vòng lớn hơn, chẳng hạn [22]anulen và dehydro[22]anulen cũng là *diatropic* và một vài [22]anulen đầu cầu cũng tìm thấy. Dehydro[22]-anulen có 13 proton ngoài có  $\delta$  từ 6,25 tới 8,45 và 7 proton trong có  $\delta = 0,70$  tới 3,45.

[26]Anulen không tổng hợp được nhưng nói chung dehydro[26]anulen là thơm. Dianion của 1,3,7,9,13,15,19,21-octađehydro[24]anulen và hệ 26 electron khác là thơm.

Cũng đã tổng hợp được dẫn xuất dehydro của [26], [30] và [34] anulen đều là *diatropic*, ion của xyclophan có 38 electron ở chu vi cũng là *diatropic*.

Chẳng hạn như kekulen (17) có thể hình thành hệ lục tử thơm hay hệ lớn hơn mà ưu tiên là hệ lục tử. Hợp chất có 48 electron, ưu tiên cấu trúc A mà mỗi vòng là vòng benzen ngưng tụ hay cấu trúc B gồm có [30]anulen vòng ngoài và [18]anulen vòng trong.

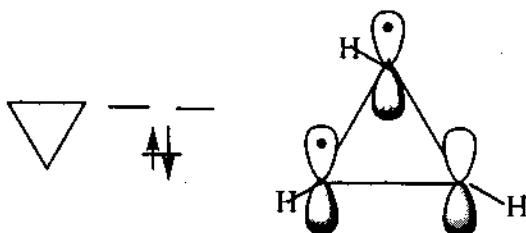


Phổ  $^1\text{H NMR}$  của hợp chất này tìm thấy có ba *pic* có  $\delta = 7,94, 8,37$  và  $10,45$  với tỷ lệ 2:1:1 chứng tỏ hệ có chứa ba loại proton. *pic* 7,94 gán cho 12 proton *ortho*, *pic* 8,37 cho 6 proton *para* bên ngoài, *pic* còn lại là của 6 proton bên trong. Nếu phân tử ưu tiên là cấu trúc B sẽ tìm thấy *pic* trường cao với  $\delta$  âm như trong trường hợp của [18]anulen. Thực tế các *pic* này nằm ở phía trường thấp xa nên electron thích hợp cho vòng benzenoit.

### 1.6.5. Tính thơm của các vòng chứa điện tích

Quy tắc Hückel và giản đồ Frost cũng áp dụng cho những vòng chứa điện tích. Những mức năng lượng dùng cho hợp chất trung hoà cũng dùng cho những hợp chất chứa điện tích. Một số cation và anion tồn tại ở dạng vòng liên hợp phẳng có tính thơm.

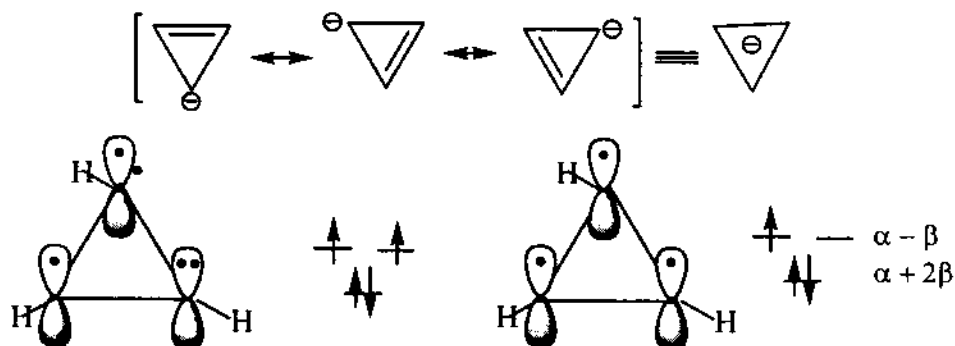
Cation xyclopropenyl là vòng ba cạnh với một liên kết đôi và điện tích dương ở cacbon thứ ba là hệ  $4n + 2$  và có tính thơm:



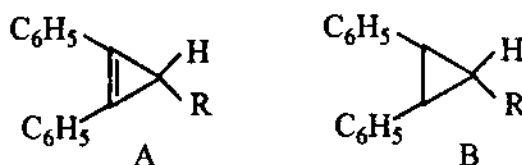


Người ta đã tổng hợp được cation xyclopropenyl và vài dẫn xuất như triclo, diphenyl và dipropyl là hợp chất bền với góc chỉ  $60^\circ$ . Thực tế các cation này bền, ngay trong dung dịch nước. Cation tri-*tert*-butylxyclopropenyl rất bền. Xyclopropenon cũng rất bền phù hợp với tính bền của tropon.

Vòng ba cạnh là anion hay gốc tự do, trong đó anion có số electron là  $4n$  còn gốc có ba electron không phải  $4n$  và  $4n + 2$ , có electron độc thân trên giản đồ orbital. Hợp chất anion bốn electron là phản thơm còn gốc là không thơm.

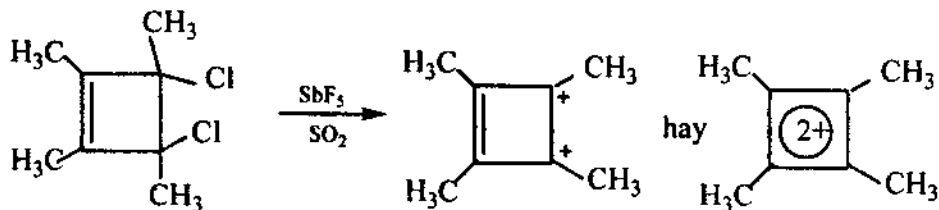


Do đó dẫn xuất của xyclopropen A tách proton trong phản ứng trao đổi hydro chậm hơn dẫn xuất xyclopropan B đến 60.000 lần khi  $R = \text{COC}_6\text{H}_5$  và 10.000 lần khi  $R = \text{CN}$ .

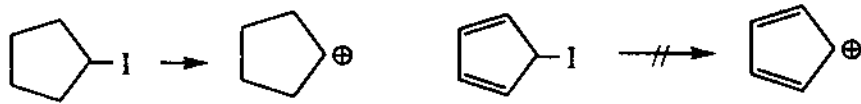


Điều đó chỉ rằng, sự hình thành cacbanion xyclopropenyl từ A khó khăn hơn cacbanion thường từ B, cũng chứng tỏ cacbanion từ A kém bền hơn cacbanion thường từ B.

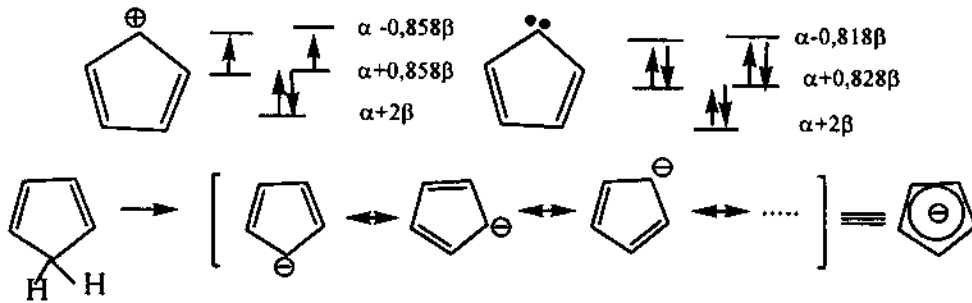
Vòng bốn cạnh có dication xyclobutadien có hai electron  $\pi$  với  $n = 0$  và dianion xyclobutadien có 6 electron  $\pi$  đều tuân theo quy tắc Hückel nên là hợp chất thơm tuy không bền, thường tồn tại ở dạng dẫn xuất.



Vòng 5 cạnh, cation xyclopentadienyl có 4 electron rất không bền nhưng anion xyclopentadienyl có 6 electron  $\pi$  (nhưng chỉ có 5 orbital  $p$ ) có tính thơm. Chẳng hạn dẫn xuất clo của xyclopentadienyl có Cl ở vị trí allyl nhưng khó thủy phân, thủy phân chậm khi có ion  $\text{Ag}^+$ . Cũng như tác dụng peclorat bạc với xyclopentyl iodua trong axit propionic cho cation xyclopentyl nhưng với iodua xyclopentadienyl không cho phản ứng:

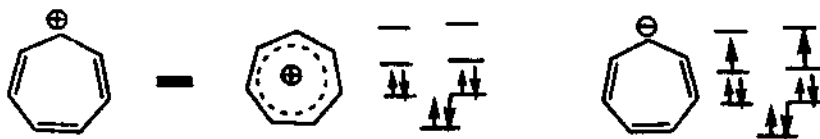


Cation xyclopentadienyl là gốc kép còn anion là thơm theo  $4n + 2$  có sự giải tỏa electron của vòng:



Anion xyclopentadienyl có cộng hưởng lớn hơn là pyrol, thiophen và furan, có 5 dạng cộng hưởng tương đương nhau với năng lượng cộng hưởng là  $24 + 27$  kcal/mol ( $100 + 113$  kJ/mol). Anion này là *diatropic* và là thơm. Như vậy hydro của xyclopentadien có tính axit, tính axit lớn hơn cả inden và fluoren do sự đóng vòng làm cho electron không thích hợp cho vòng 5 cạnh, mặt khác như 1,2,3,4,5-pentakis(triflometyl)xyclopentadien có tính axit lớn hơn axit nitric.

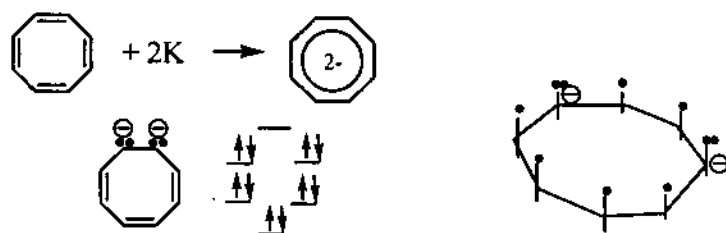
Vòng 7 cạnh, theo Hückel thì cation xycloheptatrienyl (cation tropyli) là thơm vì có 6 electron  $\pi$  giải tỏa trên 7 obitan  $p$ , còn anion xycloheptatrienyl có  $4n$  electron, có thể có bảy cấu trúc cộng hưởng nhưng thực tế không thơm vì có 8 electron không phẳng:



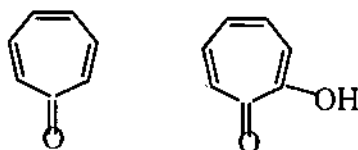
Anion xycloheptatrienyl tìm thấy trong dung dịch nhưng kém bền hơn anion xyclopentadienyl và kém xa cation tropyli. Các electron của liên kết xen phủ với obitan trống trên 7 cacbon và là vòng lục tử cho 7 cacbon. Thực tế tropyli bromua là hợp chất ionic:



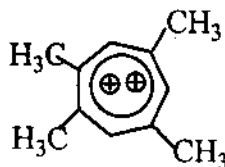
Xyclooctatetraen khi tác dụng với K tạo thành hợp chất dianion thơm, phẳng, chiều dài liên kết là 0,1411 nm, có 10 electron  $\pi$  giải tỏa trong vòng:



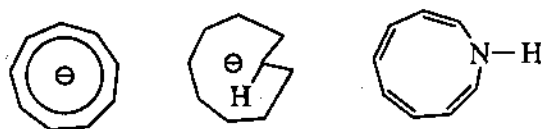
Các hợp chất vòng 7 cạnh khác cũng có bản chất thơm là tropon và tropolon là hợp chất bền tồn tại trong tự nhiên. Phân tích mômen lưỡng cực, NMR và tia X cho thấy tropon và tropolon có hệ nối đôi luân phiên, phân tử được xem như là không thơm với một ít bản chất thơm:



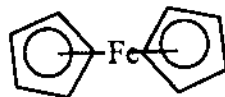
Tương tự như ion tropyli, ion lục tử thơm với 8 electron cũng là hợp chất thơm, chẳng hạn như 1,3,5,7-tetrametylcyclooctatetraen:



là ion bền trong dung dịch ở  $-50^{\circ}\text{C}$ , là *diatropic* và gần như phẳng, nhưng không bền trên  $-30^{\circ}\text{C}$ . Người ta cũng thu được anion xyclononatetraenyl với 10 electron  $\pi$ , dianion của [12]anulen với 14 electron  $\pi$  và dianion của 16 electron  $\pi$  với 18 electron và những vòng chứa dị tố là những hợp chất thơm:



Một loại hợp chất thơm khác là loại metalloxen hay loại hợp chất nhiều lớp (sandwich compound) như hai ion xyclopentadienyl tạo phức với ion kim loại như Fe, CO, Ni, Cr, Ti, V, chẳng hạn với Fe gọi là feroxen:



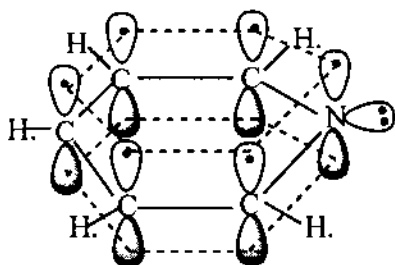
Feroxen là hợp chất bền, thăng hoa ở  $100^{\circ}\text{C}$  và không thay đổi ở  $400^{\circ}\text{C}$ . Hai vòng quay tự do. Theo obitan phân tử, mỗi vòng xyclopentadienyl có 5 obitan phân tử - ba liên kết chất đầy và hai trống phản liên kết, Fe có vòng ngoài có 9 obitan nguyên tử với một  $4s$ , ba  $4p$  và năm  $3d$ . Sáu obitan bị chiếm của hai vòng xyclopentadienyl xen phủ với obitan  $s$ , ba  $p$  và hai  $d$  của Fe tạo nên 12 obitan mới trong đó có 6 là liên kết. Sáu obitan này tạo nên hai

liên kết ba vòng - kim loại. Thêm vào đó còn có sự xen phủ của orbital trống phản liên kết của vòng với orbital  $d$  bị chiếm của ion kim loại. Như vậy có 9 liên kết giữa vòng và Fe với 18 electron (10 từ vòng và 8 từ Fe), trong 9 orbital có 6 là liên kết mạnh và 3 là liên kết yếu hay không liên kết.

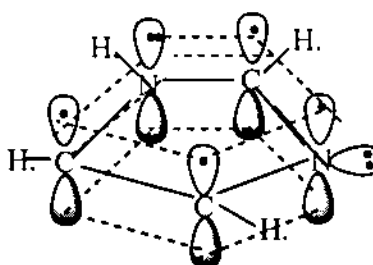
### 1.6.6. Tính thơm của hợp chất dị vòng thơm

Quy tắc Hückel và quy tắc bát tử cũng áp dụng cho hợp chất dị vòng.

Pyridin là hợp chất thơm, tương tự benzen với N lai hoá  $sp^2$ , với vòng phẳng chứa 6 electron  $\pi$  giải toả. So với benzen, nhóm CH trong benzen thay cho N nên phân tử có tính phân cực mạnh. N vẫn giữ cặp electron  $n$  không tham gia giải toả nên có tính bazơ và khi tạo muối vẫn giữ được cấu trúc thơm.

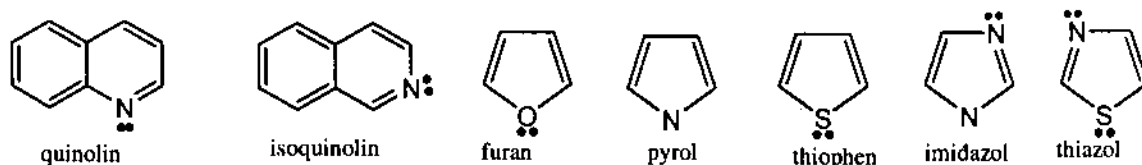


Hình 1.35. Cấu trúc của pyridin



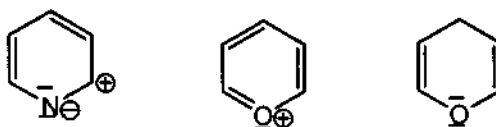
Hình 1.36. Cấu trúc orbital của imidazol

Pyrimidin cũng có tính thơm tương tự quinolin và isoquinolin với 10 electron  $\pi$  là hợp chất thơm tương tự naphthalen.

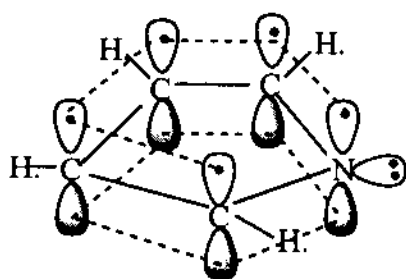


Các dẫn xuất như N-oxit hay ion pyridini cũng là thơm, các hợp chất dị vòng thơm có nhiều cấu trúc cộng hưởng quan trọng hơn vòng benzen.

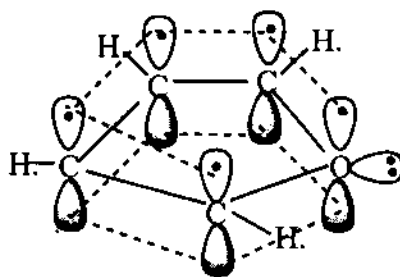
Khi O hay S là dị tố có thể có dạng ion như ion pyrili có oxy hoá trị 3 nhưng là hợp chất thơm còn pyran thì không thơm:



Những hợp chất dị vòng 5 cạnh như furan, pyrrol, thiophen có cấu trúc phẳng và 6 electron  $\pi$  và  $n$  tham gia vào hệ liên hợp. Cặp electron  $n$  trên orbital  $p$  của dị tố nằm thẳng góc với mặt phẳng vòng như các orbital  $sp^2$  của cacbon. Năng lượng cộng hưởng của các dị vòng này tương ứng bằng 16, 21 và 29 kcal/mol (hay 67, 88 và 121 kJ/mol).

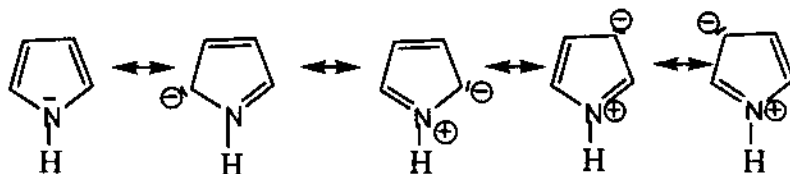


Hình 1.37. Cấu trúc obitan của pyrrol

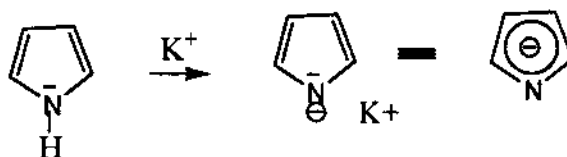


Hình 1.38. Cấu trúc obitan của furan

Tính thơm cũng có thể tìm thấy bằng các dạng cộng hưởng:



Các dị vòng này cũng cho dòng từ vòng trong NMR. Tính âm điện của dị tố tham gia vào trong vòng không giống nhau, nó tăng lên khi có sự giải toả electron, do đó dị vòng này kém bền hơn những dị vòng 6 cạnh tương tự. Tính bền sẽ được tăng lên khi sự giải toả làm giảm được tính phân cực. Chẳng hạn, khi tách  $H^+$  từ pyrrol tạo anion pyroliini có sự giải toả điện tích nên có tính bền và tính thơm cao hơn:

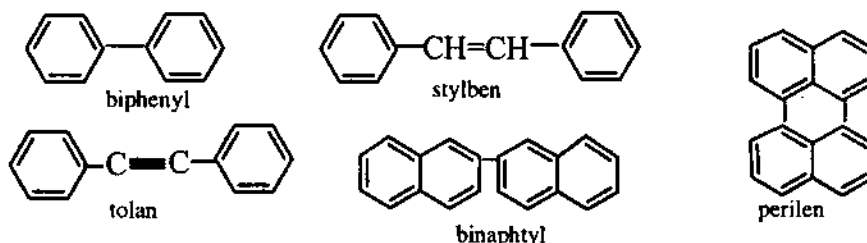


### 1.6.7. Tính thơm của hợp chất đa vòng

Tính thơm của các hợp chất đa vòng phức tạp hơn hợp chất đơn vòng do áp dụng quy tắc Hückel gặp nhiều khó khăn.

Những hợp chất đa vòng riêng rẽ như biphenyl, liên kết với nhau bằng liên kết đơn, hoặc styloben bằng liên kết đôi và tolan bằng liên kết ba cũng có thể áp dụng quy tắc Hückel không theo toàn bộ phân tử mà theo từng phần bỏ qua các liên kết nối giữa các nhân.

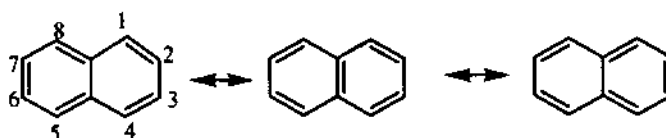
Chẳng hạn, perilen có thể coi là gồm hai gốc naphthalen với  $4n + 2$  electron kết hợp với nhau bằng liên kết đơn ở vị trí 1,8 nên perilen là hợp chất thơm:



Những hợp chất đa vòng ngưng tụ như naphtalen, antraxen ... cũng là những hợp chất thơm và có thể áp dụng quy tắc Hückel.

Chẳng hạn, naphtalen có 10 electron phân bố trong vòng phẳng tuy không đều và khoảng cách các liên kết cũng không đều nhau trong phân tử, song vẫn dùng cách biểu diễn của benzen vào sự phân bố electron trong phân tử naphtalen.

Naphtalen có ba công thức đồng phân hoá trị cộng hưởng:

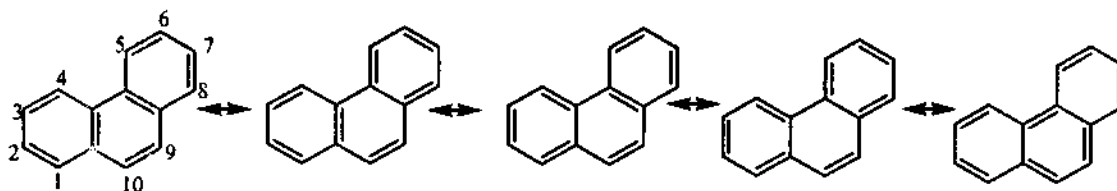


Ba dạng này tương đương nhau, liên kết (1,2) có bản chất liên kết đôi lớn hơn (2,3). Sự tính toán orbital phân tử cho thấy bậc liên kết là 1,724 và 1,603 tương ứng, chiều dài liên kết (1,2) là 1,36 và (2,3) là 1,415. Do đó phản ứng ưu tiên tấn công vào vị trí (1,2). Loại liên kết không tương đương này gọi là sự cố định liên kết phần (partial bond fixation) có trong hệ thơm ngưng tụ.

Cần chú ý rằng, vòng benzen trong naphtalen chỉ có 5 electron hay một vòng 6 của hệ thơm của benzen và một vòng bốn của hệ diên, số công thức cộng hưởng của naphtalen là ba, còn benzen là hai nhưng naphtalen lại kém bền hơn benzen, do đó năng lượng cộng hưởng đặc trưng cho tính thơm chỉ hợp lý khi tính cho một electron. Năng lượng cộng hưởng của một electron trong benzen cao hơn trong naphtalen nên benzen bền hơn và thơm hơn.

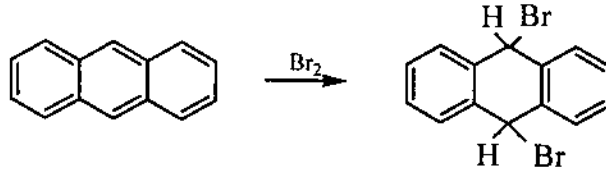
Năng lượng cộng hưởng của hệ vòng thơm ngưng tụ tăng khi số công thức cộng hưởng chính tăng. Như benzen, naphtalen, antraxen, phenantren có hai, ba, bốn và năm cộng hưởng tương ứng và năng lượng cộng hưởng tương ứng là 36, 61, 84, 92 kcal/mol (152, 255, 351, 385 kJ/mol) tính từ nhiệt đốt cháy.

Phenantren cũng có 5 dạng cộng hưởng, trong đó có một dạng có liên kết 9, 10 là liên kết đơn:

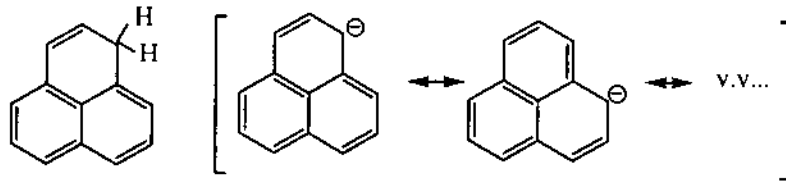


Nói chung có mối tương quan tốt giữa chiều dài liên kết trong hợp chất thơm ngưng tụ và bậc liên kết. Phenantren có năng lượng cộng hưởng là 92 kcal/mol (385 kJ/mol), khi mất hydro ở vị trí 9, 10 còn lại hai vòng riêng rẽ với năng lượng mỗi vòng là 36 kcal/mol (152 kJ/mol).

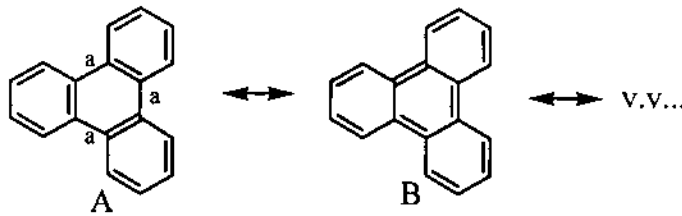
Antraxen có phản ứng ở vị trí 9, 10 cũng giải thích tương tự:



Năng lượng cộng hưởng được tính từ công thức cộng hưởng. Không phải tất cả các vòng thơm ngưng tụ là thơm, chẳng hạn phenalen không thơm không có sự phân bố cho mỗi carbon một nối đơn và một nối đôi. Phenalen có tính axit nên nếu mất proton cho anion là hợp chất thơm:

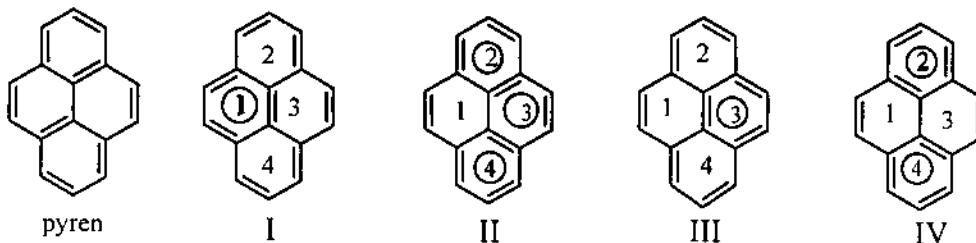


Trong hệ vòng thơm ngưng tụ không đủ 6 electron cho mỗi vòng. Chẳng hạn trong naphthalen ở trên, một vòng có 6 electron còn một vòng chỉ có 4. Điều này giải thích được hoạt tính cao của hệ vòng naphthalen so với benzen như là một vòng trong naphthalen có vòng hệ butadien. Hiệu ứng này cũng có trong triphenylen có 8 công thức cộng hưởng giống A không có ba liên kết a là liên kết đôi và chỉ có một dạng B có liên kết đó.



Phân tử này có 18 electron được phân bố vòng ngoài lục tử còn vòng giữa là trống, do đó triphenylen là hệ thơm ngưng tụ nhưng không tan trong axit sunfuric đặc và hoạt tính thấp. Hiện tượng này gọi là sự vòng hoá mà hoạt tính được chứng minh bằng phổ UV.

Phức tạp hơn là những vòng ngưng tụ có tính thơm nhưng có số electron không tuân theo Hückel. Chẳng hạn, pyren có 16 electron với  $n = 4$  nhưng lại là hợp chất thơm. Để có thể áp dụng được quy tắc Hückel, người ta vẽ các đồng phân theo công thức cổ điển Kekule và xét các vòng có tính thơm theo  $4n + 2$ . Nếu các công thức nằm trong phân tử pyren đều có thành phần thơm thì phân tử đó cũng thơm. Pyren có năng lượng ổn định là 6,5 kcal/mol.

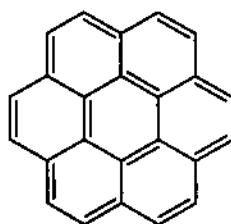


Các nhân 1 trong I, nhân 2, 3, 4 trong II, nhân 3 trong III và nhân 2, 4 trong IV đều là thơm, do đó pyren là thơm.

Đối với hệ thơm không có số electron tuân theo Hückel, có thể công thức hoá như sau:

Hợp chất bất kỳ nào mà gồm từ những vòng có những tổ hợp orbital với số electron  $4n + 2$  ( $\pi$ ,  $n$ ) tạo thành vòng kín thì hợp chất đó là thơm không phụ thuộc vào tổng số electron  $\pi$  và  $n$  trong hợp chất.

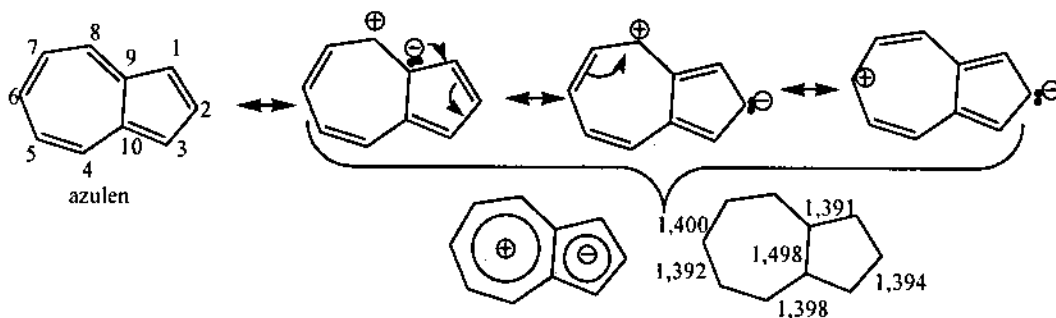
Chẳng hạn, koronen là hydrocarbon đa vòng ngưng tụ có 24 electron với  $n = 6$  không tuân theo Hückel nhưng là đa vòng thơm. Tính thơm có thể giải thích bằng tổ hợp từ hai hệ thơm khác nhau có  $4n + 2$  electron: vòng ngoài có 18 electron với  $4n + 2$  và nhân ở trong có 6 electron với  $4n + 2$ .



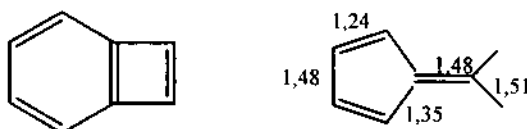
koronen

Những hợp chất đa vòng không benzen là những hợp chất có khả năng phản ứng cao và không thơm, có tính chất của polyen nhưng ở dạng cation hay anion lại là những hợp chất thơm. Những chất này thường gọi là những hợp chất đồng thơm (homoaromatic).

Azulen, đồng phân của antraxen, có 10 electron theo Hückel, mặc dù không có công thức có liên kết đôi ở cạnh chung của hai vòng, nhưng gồm hai vòng khác nhau: penta và hepta. Thực nghiệm cho thấy cấu trúc phân tử phẳng, nhiệt độ nóng chảy thấp hơn tính toán là 40 kcal/mol, có momen lưỡng cực là 1,05D, có màu xanh chứng tỏ là hợp chất thơm nhưng phải do tổ hợp của hai thành phần là anion xyclopentadienyl và cation tropyli.

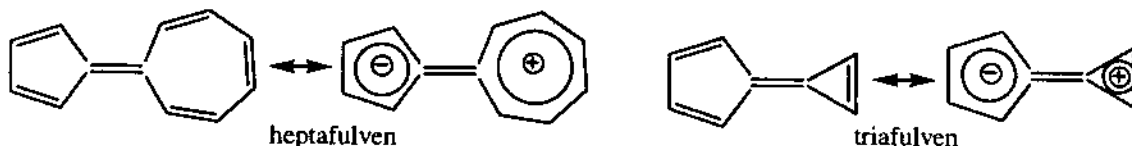


Những hệ benzocyclobutadien hay fulven hoặc fulvalen là những hợp chất không thơm, có tính chất của polyen, tuy có nhiều công thức cộng hưởng như đối với hệ:

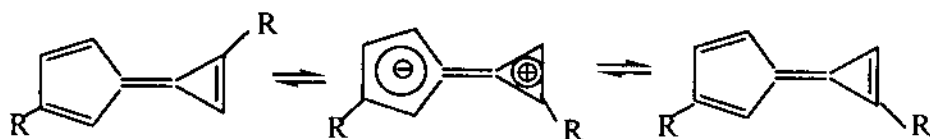




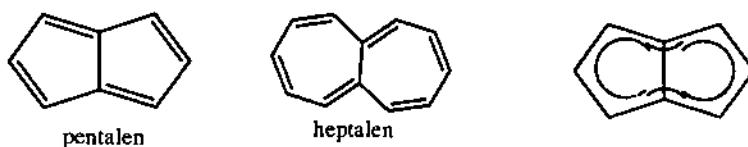
Heptafulven hay triafulven có khả năng tồn tại ở dạng lưỡng cực đóng góp lớn vào tính ổn định của hệ vòng:



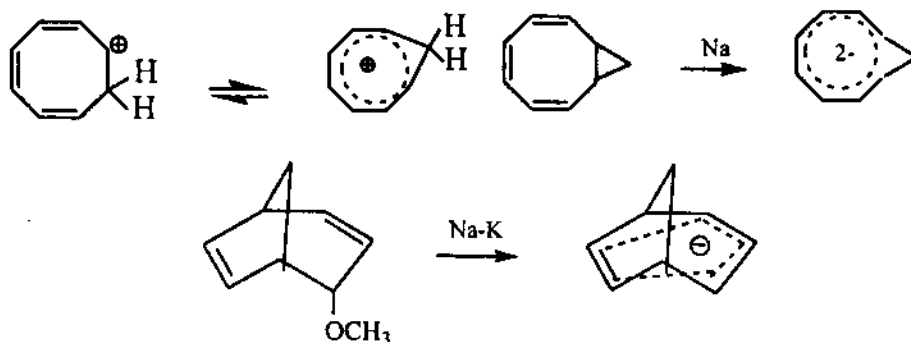
Tính bền của hệ này phụ thuộc vào mối tương quan giữa sự tăng năng lượng cần thiết cho sự phân tích ra điện tích ngược dấu và tính thơm theo Hückel với  $4n + 2$  electron. Phổ NMR cũng tìm thấy khả năng quay giữa hai vòng với năng lượng thấp, chứng tỏ sự tồn tại ở dạng chứa điện tích:



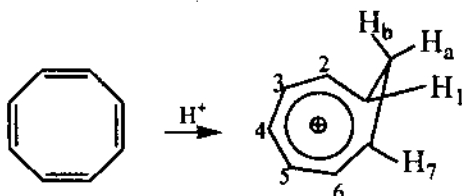
Còn những hợp chất như pentalen không tổng hợp được nhưng đã thu được dẫn xuất hexaphenyl và 1,3,5-tri-*tert*-butyl trong dung dịch nhảy với không khí và bằng phổ tia X và quang electron tìm thấy là hợp chất liên hợp. Dẫn xuất methyl và dimethyl tìm thấy trong dung dịch nhưng dễ dime hoá trước khi tách ra. Heptalen đã tổng hợp được, phản ứng nhanh với oxy, axit, brom, dễ hydro hoá và trùng hợp hoá, phổ NMR tìm thấy là không phẳng, còn dẫn xuất 3,8-dibrom và 1,8-dicacbometoxy bền ở nhiệt độ phòng. Song nếu cộng hai electron vào pentalen thu được dianion bền là hệ electron thơm mở rộng ra cả hai vòng với 10 electron nên thơm:



Trong phản ứng hữu cơ thường gặp những hợp chất ở dạng cation hay anion có tính thơm do phân tử có nhóm nguyên tử no di ra khỏi vòng phân tử để tạo vòng mới có khả năng liên hợp hay giải toả điện tích, đồng thời phân tử có tính hình học thuận lợi cho sự xen phủ các obitan trong vòng:

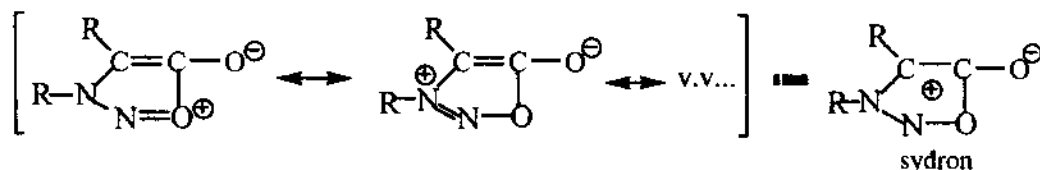


Khi cyclooctatetraen tan trong axit  $H_2SO_4$ , proton cộng vào một liên kết đôi hình thành ion homotropoli là tiểu phân lục tứ thơm mở rộng ra 7 carbon, tương tự ion tropyli, nguyên tử cacbon thứ 7 là  $sp^3$  nên không thể tham gia vào tính thơm nằm ở bên trên lục tứ thơm. Phổ NMR tìm thấy là *diatropic* có dòng từ vòng với  $\delta$  của  $H_b = -0,3$ ,  $H_a = 5,1\delta$ ,  $H_1$ ,  $H_7$  là  $6,4\delta$ ,  $H_2-H_6 = 8,5$ . Nguyên tử  $H_b$  trực tiếp ở trên vòng lục tứ thơm và độ chuyển dịch hoá học chuyển về trường cao xa hơn trong NMR:



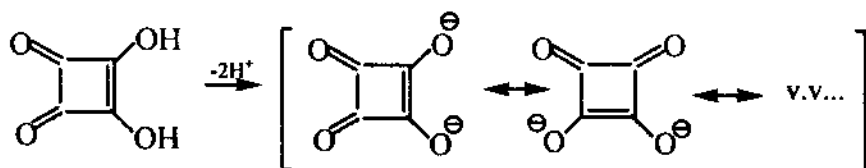
Những hợp chất này cũng gọi là đồng thơm (homoaromatic) thường tìm thấy ở dạng ion có bản chất đồng thơm tồn tại trong hệ không điện tích. Ion đồng thơm của hai và 10 electron cũng tìm thấy.

Ngoài ra còn có những hợp chất không thể biểu diễn bằng công thức Lewis mà không phân chia điện tích là những hợp chất mesoionic. Nhiều hợp chất loại này chứa vòng 5 cạnh, chẳng hạn như sydron:



là hợp chất thơm bền, có phản ứng thế thơm khi  $R'$  là H.

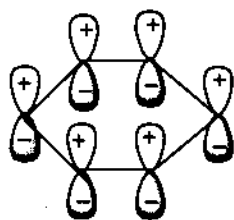
Những hợp chất loại dianion của axit squaric cũng là hệ ổn định, có tính axit với  $pK_1 = 1,5$  và  $pK_2 = 3,5$ :



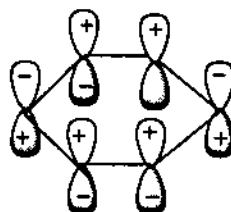
và cũng tìm thấy hợp chất tương tự có vòng 3, 5 và 6 cạnh.

Những hệ thơm ở trên theo quy tắc Hückel với  $4n + 2$  electron  $\pi$  và là phản thơm khi số electron là  $4n$  là dựa trên tính đối xứng và tính hình học của sự tương tác các orbital. Từ các polyen mạch hở có thể tạo thành vòng liên hợp khi các cacbon cuối mạch có cùng tính đối xứng orbital và có sự chắt chây các orbital.

Hệ Hückel hình thành khi có sự xen phủ trong pha hay dương (cùng dấu) và khi số nghịch đảo orbital bằng 0 hay chẵn. Hệ này hình thành với  $4n + 2$  electron còn hệ  $4n$  có sự xen phủ ngoài pha và có số nghịch đảo bằng 1 hay lẻ.

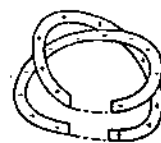
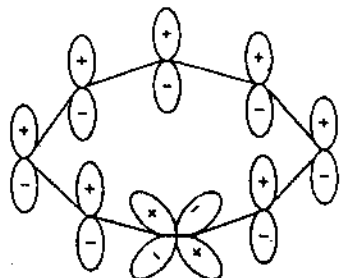


số nghịch đảo = 0



số nghịch đảo = 4

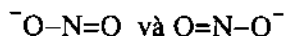
Song trong những trường hợp  $4n$ , nếu vòng đủ lớn có thể xoắn lại trong mỗi cặp orbital nguyên tử đối với nhau, nghĩa là xoắn mạch phân tử đi một góc  $180^\circ$  để tất cả các orbital có thể xen phủ trong pha thì hệ trở thành thơm, gọi là hệ thơm Mobius:



Cũng có thể thay orbital  $p$  bằng orbital  $d$  để có sự xen phủ cho toàn vòng gọi là hệ thơm Krecc. Hệ Mobius hay Krecc là hệ thơm với  $4n$  electron, còn nếu là  $4n + 2$  electron lại trở thành phản thơm, ngược với hệ Hückel.

## 1.7. THUYẾT CỘNG HƯỞNG VÀ MESOMER

Các phân tử được biểu diễn sao cho các nguyên tử trong phân tử có vòng electron của khí trơ (2 hay 8 electron) ở vòng ngoài cùng. Công thức này gọi là công thức Lewis dùng cho những trường hợp có số electron chẵn hay độ bội nguyên. Chẳng hạn ion  $\text{NO}_2^-$  có các công thức:



nhưng thực ra điện tích phân bố trên cả hai O với điện tích  $-1/2$ , nên hai công thức trên không phải là công thức thực, mà công thức thực là trung gian giữa hai công thức đó:

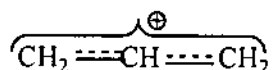


Những công thức đó gọi là công thức giới hạn hay công thức cộng hưởng.

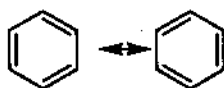
Cũng như cation allyl có công thức giới hạn:



và công thức thực là:



Cũng như benzen có hai công thức giới hạn là:



và công thức thực là:



Dấu  $\leftrightarrow$  thể hiện sự tương đương chuyển hoá giữa các công thức của chất.

Như vậy, công thức cộng hưởng hay thuyết cộng hưởng nhằm giải quyết cho các công thức có liên kết cộng hoá trị với số lẻ hay có số bội không nguyên mà không có thể biểu thị bằng công thức Lewis.

*Quy tắc mô tả thuyết cộng hưởng:*

1- Các công thức cộng hưởng được mô tả cho một chất phải đồng nhất hay gần đồng nhất về sự phân bố electron cho liên kết, về sự phân bố hạt nhân của các nguyên tử và phải tương ứng với công thức thực. Tất cả các công thức cộng hưởng đều phù hợp với công thức Lewis. Không có công thức nào có cacbon hoá trị 5.

2- Vị trí hạt nhân ở tất cả các công thức cộng hưởng phải giống nhau và phù hợp với công thức thực. Các công thức cộng hưởng phải đồng nhất hay gần đồng nhất về sự phân bố mật độ electron cho liên kết.

3- Số electron cặp đôi trong tất cả các cấu trúc cộng hưởng của phân tử phải đồng nhất. Chẳng hạn  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$  không phải là công thức cộng hưởng của butadien.

4- Nếu một phân tử có thể biểu diễn bằng nhiều công thức cộng hưởng thì cấu trúc chính của phân tử không tương ứng với bất kỳ công thức nào mà chỉ là trung gian của chúng.

5- Tất cả các nguyên tử đều có phần tham gia vào cộng hưởng, nghĩa là được bao phủ bởi electron giải toả có thể ở trong mặt phẳng hay gần mặt phẳng để có xen phủ orbital  $p$ .

6- Năng lượng của công thức thực luôn thấp hơn năng lượng tính toán theo bất kỳ công thức cộng hưởng nào.

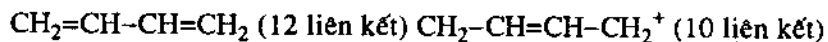
7- Sự tăng số công thức cộng hưởng có thể có, cũng như sự gần giống nhau của chúng về năng lượng, sẽ làm tăng năng lượng cộng hưởng, nghĩa là làm tăng sự khác nhau giữa năng lượng từ chất thực và năng lượng tính theo cấu trúc cộng hưởng. Cấu trúc cộng hưởng càng giống nhau về năng lượng, sự khác nhau giữa cấu trúc thực và cộng hưởng càng lớn.

8- Tất cả các dạng cộng hưởng không đóng góp như nhau vào phân tử thật. Mỗi dạng có một tỷ lệ đóng góp vào tính ổn định của phân tử. Công thức nào có tính ổn định lớn về năng lượng sẽ đóng góp lớn vào sự lai hoá cộng hưởng.

Vì thế đánh giá sự đóng góp của công thức vào cộng hưởng, cần đánh giá năng lượng của nó.

Sự đánh giá năng lượng theo các yếu tố sau:

a- Sự tăng số liên kết cộng hoá trị làm tăng tính ổn định cấu trúc:

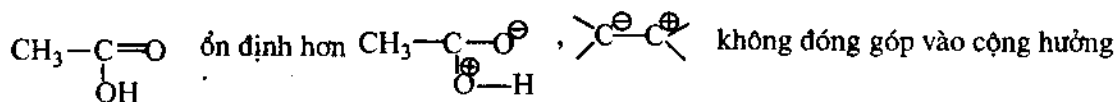


b- Cấu trúc chứa liên kết vượt quá chiều dài liên kết bình thường sẽ kém thuận lợi về năng lượng và không có đóng góp thực tế vào cấu trúc lai hoá.

c- Nếu cấu trúc ở trạng thái không ổn định nhất, vẽ hình thức có thể mô tả nhưng không phải là cộng hưởng.

d- Cấu trúc có điện tích âm ở nguyên tố âm điện hơn sẽ bền hơn ở nguyên tố dương điện hơn.

e- Sự phân chia điện tích đồng dấu làm tăng tính ổn định, còn phân chia điện tích khác dấu làm giảm tính ổn định, do đó cấu trúc lưỡng cực thường kém ổn định hơn cấu trúc không phân cực. Mức độ phân chia điện tích trong cấu trúc cộng hưởng càng lớn thì giá trị của công thức đóng góp vào sự mô tả công thức cộng hưởng càng nhỏ.

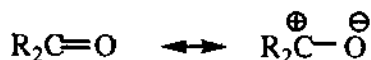


g- Tính chất phân tử thực phù hợp với cấu trúc không điện tích hơn là cấu trúc chứa điện tích.

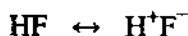
h- Sự tham gia của cặp electron  $n$  trong việc tạo thành liên kết thuận lợi hơn là không tham gia:



i- Tính phân cực của liên kết cộng hoá trị được mô tả trong công thức cộng hưởng bằng cấu trúc điện tích ngược dấu:



Nếu muốn mô tả tính phân cực của liên kết đơn trong công thức cộng hưởng, người ta đưa vào cấu trúc ion không có liên kết:



9- Năng lượng tương đối của cấu trúc cộng hưởng được tính theo:

- Năng lượng liên kết, kể cả những liên kết hình thức không đóng góp vào sự ổn định.
- Mức độ chênh lệch về tính hình học của nó đi ra khỏi vị trí thuận lợi nhất về tính hình học.

- Khả năng hút electron của nguyên tử nếu là ion.

Nếu biết cấu trúc hình học thực của phân tử thì sự phân bố không gian trong tất cả các công thức cộng hưởng có thể trùng nhau.

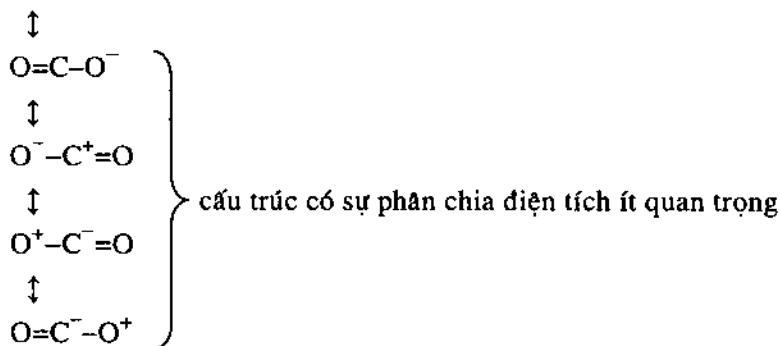
10- Sự ổn định electron sẽ là lớn nhất trong trường hợp có hai hay nhiều cấu trúc tương đương nhau về năng lượng thấp nhất, vì thế trong trường hợp khi có thể mô tả cả hai hay nhiều cấu trúc tương đương nhau về năng lượng và có năng lượng thấp nhất, thì cấu trúc phân tử ít thuận lợi để mô tả bằng công thức theo quy tắc hoá trị thường.

11- Nếu phân tử chỉ có một công thức cộng hưởng ở mức độ năng lượng thấp nhất thì theo phép gần đúng, cấu trúc phân tử sẽ giống với cấu trúc đó.

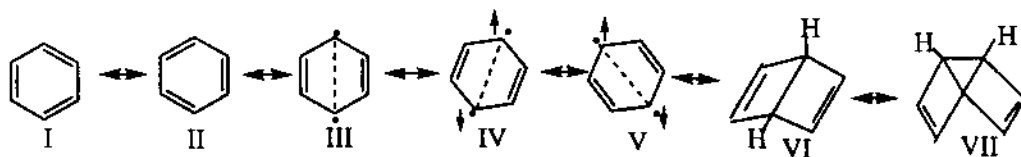
Ta xét vài ví dụ:

Phân tử  $CO_2$ :

$O=C=O$  thực tế tồn tại để mô tả phân tử thực

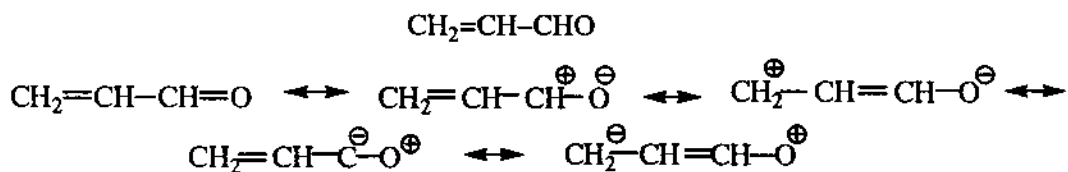


Phân tử benzen  $C_6H_6$ :



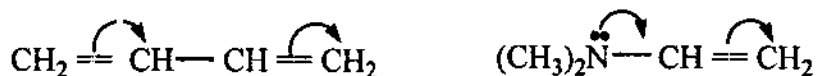
Cấu trúc I, II tương đương nhau, ưu tiên đóng góp vào cấu trúc lai hoá phân tử vì có số electron  $\pi$  lớn hơn, tương đương về năng lượng; cấu trúc II, IV, V có thể bỏ qua vì có tính chất khác với phân tử thực; cấu trúc VI, VII không phải là cộng hưởng của III, IV, V vì khác cấu trúc không gian, chỉ có số electron cặp đôi giống nhau, cấu trúc không phẳng.

Phân tử acrolein:



Hai cấu trúc sau có thể bỏ qua vì điện tích âm ở C.

Thuyết mesomer của Ingold cũng giống thuyết cộng hưởng nhưng ở đây biểu diễn sự chuyển dịch electron  $\pi$  trong hệ polyen theo các hướng khác nhau, ở trạng thái cơ bản cũng như trạng thái kích thích. Sự chuyển dịch này biểu diễn bằng mũi tên cong:



Nếu sự chuyển dịch đi tới cùng, nghĩa là chuyển dịch hoàn toàn thì thu được công thức giới hạn của thuyết cộng hưởng.

## HIỆU ỨNG CẤU TRÚC VÀ HOẠT TÍNH

Hợp chất hữu cơ đặc trưng bằng các nhóm chức và phản ứng hoá học là phản ứng của các nhóm chức. Tuy nhiên nhiều hợp chất có cùng nhóm chức nhưng tốc độ phản ứng có khi rất khác nhau, nghĩa là còn phụ thuộc vào phần còn lại của phân tử mà thường gọi là gốc hữu cơ. Cấu trúc hợp chất hữu cơ có ảnh hưởng đến sự phân bố electron trong phân tử và vị trí không gian của trung tâm phản ứng, nghĩa là phụ thuộc vào các hiệu ứng electron và hiệu ứng lập thể.

Phản ứng hoá học là những quá trình trong đó có sự phân bố lại mật độ electron. Vị trí, hướng và cơ chế phản ứng phụ thuộc vào sự phân bố electron trong phân tử tham gia phản ứng. Electron phân bố trong phân tử thực ra không đều, ngay trong những phân tử trung hoà cũng có những chỗ tăng điện tích dương, có chỗ tăng điện tích âm.

Phân tử hay các liên kết riêng ít nhiều đều phân cực. Nó có thể là tính chất sẵn có của phân tử hay tạm thời sinh ra do ảnh hưởng của môi trường bên ngoài.

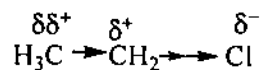
Khi trong phân tử có nhóm phân cực C-X, nhóm này gây ra ảnh hưởng tới các liên kết khác trong mạch. Vấn đề là sự truyền ảnh hưởng đó trong mạch như thế nào. Sự truyền ảnh hưởng đó gọi là hiệu ứng electron của nhóm thế C-X.

Người ta phân chia ra các loại hiệu ứng khác nhau do cách truyền ảnh hưởng khác nhau như hiệu ứng cảm ứng, hiệu ứng trường, hiệu ứng liên hợp và siêu liên hợp.

Ngoài hiệu ứng electron nói trên, phản ứng hữu cơ còn phụ thuộc vào cấu trúc lập thể của các tác nhân tham gia phản ứng, vào sự khó khăn không gian của vị trí tấn công của tác nhân, nghĩa là tốc độ phản ứng còn phụ thuộc vào cấu trúc lập thể của tác nhân, gọi chung là hiệu ứng lập thể.

### 2.1. HIỆU ỨNG CẢM ỨNG

Phân tử như cloetan có tính phân cực do có nguyên tử clo âm điện cao. Sự phân cực này thực tế gồm hai hiệu ứng:



Hiệu ứng thứ nhất là nguyên tử clo âm điện hơn, hút electron về phía mình làm cho liên kết C<sub>1</sub> mang điện tích dương, lại làm cho liên kết C-C phân cực và C<sub>2</sub> mang điện tích dương.

Sự truyền ảnh hưởng của nhóm thế phân cực trên trục của liên kết do nhóm phân cực gây ra sự phân cực của các liên kết tiếp theo trong mạch như là sự phân cực cảm ứng nên gọi là hiệu ứng cảm ứng của nhóm thế, ký hiệu là  $I$ .

Trong phân tử, biểu thị hiệu ứng cảm ứng  $I$  bằng mũi tên trên trục liên kết  $\sigma$ :



Ảnh hưởng của nhóm thế truyền theo mạch khi có sự tham gia của các liên kết  $\sigma$  và quan sát được sự thay đổi trạng thái electron giảm dần trong mạch.

Nếu trong mạch có liên kết  $\pi$  thì cũng gây ra sự phân cực của các orbital  $\pi$  của chúng, gọi là hiệu ứng  $I_\pi$ .

Hiệu ứng thứ hai bỏ qua liên kết mà trực tiếp qua không gian hay phân tử dung môi.

Khi trong phân tử có nhóm thế mang điện tích âm hoặc dương tạo ra trường điện xung quanh nó sẽ tác dụng với các nguyên tử khác không chỉ theo trục liên kết mà qua cả không gian. Ảnh hưởng này của các nhóm thế gọi là hiệu ứng trường, ký hiệu là  $F$ . Tương tác này tương ứng với định luật tĩnh điện nên còn gọi là hiệu ứng Coulomb.

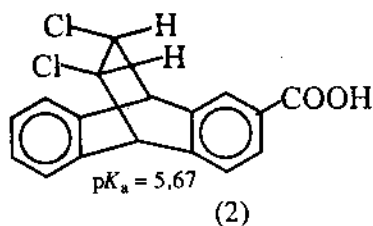
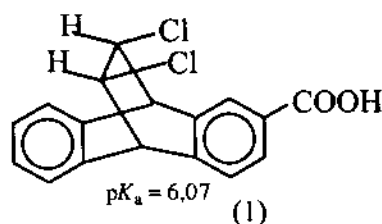
Hiệu ứng cảm ứng và hiệu ứng trường khi ở khoảng cách gần nhau không thể tách biệt được riêng rẽ hai hiệu ứng này, cả hai tác dụng đồng thời, nên để thống nhất hai hiệu ứng này, người ta gọi chung là hiệu ứng phân cực, thường ký hiệu là  $P$  ( $P = I + F$ ) bao gồm cả hai hiệu ứng đó.

Thực tế, ảnh hưởng của nhóm thế đến nguyên tử xa hơn (vị trí 3, 4 hay xa hơn) thì sự truyền ảnh hưởng cảm ứng theo chiều dài mạch rất nhỏ, cơ bản là ảnh hưởng qua không gian. Bởi vậy, hiệu ứng trường là hiệu ứng chung hơn là hiệu ứng cảm ứng nên nhiều tác giả dùng hiệu ứng trường  $F$  bao gồm cả hiệu ứng cảm ứng.

Về nguyên tắc cũng có thể tách biệt được hiệu ứng cảm ứng và hiệu ứng trường bằng cách nghiên cứu ảnh hưởng của nhóm thế ở đầu mạch với nhóm thế khác ở cuối mạch

Hiệu ứng cảm ứng truyền theo mạch không cần phụ thuộc vào cấu dạng không gian của mạch, chỉ phụ thuộc vào liên kết, trong khi đó hiệu ứng trường lại phụ thuộc vào tính hình học của phân tử, phụ thuộc vào cấu trúc cứng so với dạng duỗi thẳng, nghĩa là phụ thuộc vào cấu dạng của phân tử. Hiệu ứng trường tăng lên khi có nhóm thế ở gần nhau.

Chẳng hạn, hai đồng phân (1) và (2):



Hiệu ứng cảm ứng của clo đến các electron ở nhóm COOH theo liên kết là như nhau, nhưng hiệu ứng trường là khác nhau. Trong phân tử (1), nguyên tử clo bị che chắn trong không gian tới nhóm COOH lớn hơn là trong phân tử (2), nên nếu so sánh tính axit ở trên



khác nhau là do hiệu ứng trường.

Thực nghiệm cũng chứng minh rằng, hiệu ứng tĩnh điện tỏ ra ưu thế hơn, vì thế hiệu ứng phân cực trên về bản chất được coi là hiệu ứng trường.

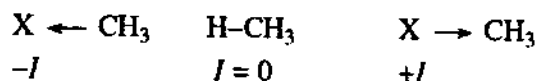
Song trong giáo trình này, để thống nhất với các giáo trình khác, chúng ta dùng ký hiệu  $I$  là hiệu ứng cảm ứng bao gồm cả hiệu ứng trường mà thực tế hiệu ứng trường quyết định hơn.

Hiệu ứng  $I$  của nhóm thế không phải là độ lớn không đổi mà thay đổi phụ thuộc vào nhân tố cấu trúc, bản chất nhóm thế, dung môi...

Đánh giá hiệu ứng  $I$  bằng cách so sánh ảnh hưởng của nhóm thế đến tính chất hoá học, hoá lý và vật lý của hợp chất so với chất chuẩn là H. Tính phân cực của liên kết C-H được chấp nhận bằng 0, nghĩa là bỏ qua mômen lưỡng cực của liên kết C-H (0,2 + 0,4 D).

Theo Ingold, nhóm thế X âm điện hơn C thì X có hiệu ứng cảm ứng âm ( $-I$ ), ngược lại là hiệu ứng cảm ứng dương ( $+I$ ).

( $-I$ ) là nhóm thế X hút electron về phía mình, giảm mật độ electron của nguyên tử trong mạch, ngược lại ( $+I$ ) là nhóm X cho electron làm tăng mật độ electron của nguyên tử trong mạch:



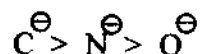
### 2.1.1. Hiệu ứng $+I$

a- Nguyên tử không chứa điện tích:

$+I$  của kim loại > hydro (Me > H)

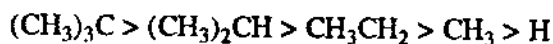
K > Na > Li > Mg; Mg > C; Si > C

b- Nhóm mang điện tích âm:

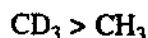


$+I$  giảm khi tăng độ âm điện của nguyên tố mang điện tích âm.

c- Nhóm ankyl, thực nghiệm xác định có hiệu ứng  $+I$ :



d- Nguyên tố đồng vị cao hơn có hiệu ứng  $+I$  lớn hơn:



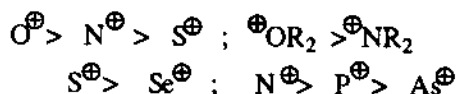
### 2.1.2. Hiệu ứng $-I$

a- Những nguyên tố có độ âm điện cao hơn C:



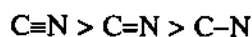
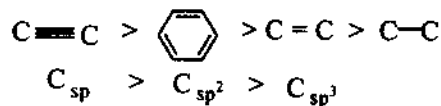
$-I$  tăng từ trái sang phải của chu kỳ, giảm từ trên xuống dưới của nhóm trong bảng hệ thống tuần hoàn.

b- Nhóm mang điện tích dương:



-I tăng khi độ âm điện của nguyên tố mang điện tích dương tăng.

c- Nhóm hydrocarbon không no:



-I tăng từ hệ liên kết riêng rẽ < liên kết liên hợp < liên kết liên.

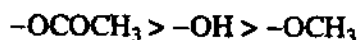
d- Những nhóm có liên kết bán cực:



đ- Hiệu ứng -I có tính chất cộng tính:



e- Hiệu ứng của nhóm nguyên tử phụ thuộc vào bản chất của các nguyên tử tạo nên nhóm đó:



Các nhóm chức cũng được phân loại theo nhóm hút electron (-I) và cho electron (+I) so với hydro, song không phải là cho và hút thực mà chỉ là cách để biểu thị dễ dàng, thực ra chỉ là sự khác nhau về vị trí electron gây ra bởi sự khác nhau về độ âm điện giữa hydro và các nguyên tử khác. Hiệu ứng trường F chỉ là hiệu ứng so sánh.

**Bảng 2.1.** Hiệu ứng I của một số nhóm chức (theo chiều giảm +I và -I)

+I	-I		
O <sup>-</sup>	N <sup>+</sup> R <sub>3</sub>	COOH	OR
COO <sup>-</sup>	S <sup>+</sup> R <sub>2</sub>	F	COR
CR <sub>3</sub>	N <sup>+</sup> H <sub>3</sub>	Cl	SH
CHR <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	Br	SR
CH <sub>2</sub> R	SO <sub>2</sub> R	I	OH
CH <sub>3</sub>	CN	OAr	C≡CR
D	SO <sub>2</sub> Ar	COOR	Ar
			CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>

Bảng trên cho thấy, nhiều nhóm chức là hút electron. Các nhóm cho electron là những nhóm mang điện tích âm, các nguyên tử có độ âm điện thấp như Si, Mg... và nhóm ankyl. Nhóm ankyl được xem như là nhóm cho electron, nhưng theo độ âm điện thì độ âm điện của H là 2,176 còn của CH<sub>3</sub> là 2,472 nên đáng ra phải là hút electron. Thực tế, nhóm ankyl khi đính với cacbon không no hay hoá trị 3 thì là +I nhưng đính với cacbon no thì kết quả không rõ, có trường hợp được xem là +I, có trường hợp khác là -I. Rất rõ là nhóm ankyl đính với cacbon không no thì có hiệu ứng cảm ứng theo thứ tự: bậc ba > bậc hai > bậc nhất > CH<sub>3</sub> nhưng không luôn luôn như vậy khi đính với cacbon no. Deutri là cho electron so với hydro.

Hiệu ứng cảm ứng luôn luôn bị giảm khi tăng khoảng cách và trong nhiều trường hợp (trừ khi nhóm +I và -I rất mạnh) gây ra sự khác nhau nhỏ và chịu ảnh hưởng của dung môi.

### 2.1.3. Đặc tính của hiệu ứng I

a- Lực của hiệu ứng I tăng với sự tăng điện tích và giảm khi tăng khoảng cách. Các nhóm thế ion tạo nên trường mạnh hơn nên tương tác mạnh hơn nhóm phân cực, nhóm điện tích dương hút electron mạnh là -I, nhóm điện tích âm đẩy electron là +I. Các nhóm thế ion có ảnh hưởng mạnh hơn và xa hơn:

$$\mu_{ki} = \alpha.e/r^3$$

với  $e$  là điện tích ion.

Sự truyền ảnh hưởng theo cơ chế cảm ứng được thực hiện qua liên kết  $\sigma$  có thể giải thích như sau: Lưỡng cực đầu tạo nên một lưỡng cực  $E = \mu/r^3$ , lực này kích thích liên kết tiếp theo tạo nên một lưỡng cực thứ hai:  $\mu = \alpha\mu/r^3$  với  $\alpha$  là độ phân cực hoá trung bình ở liên kết tiếp đó; lưỡng cực kích thích này lại kích thích tiếp liên kết sau, nhưng yếu hơn. Từ đó, hiệu ứng I tắt nhanh khi cách xa nhóm thế, thường sau 3 ÷ 4 liên kết trở thành bằng 0.

Có thể định lượng độ tĩnh điện của hiệu ứng bằng cách dùng định luật tĩnh điện. Năng lượng tự do của tương tác các nhóm thế ion với các nhóm thế khác (như tương tác ion - ion, ion - lưỡng cực, lưỡng cực - lưỡng cực) trong môi trường điện môi  $D$  theo phương trình:

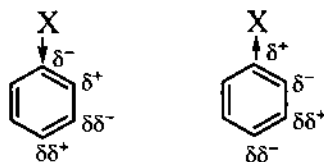
$$W_{i-i} = \frac{e_1 e_2}{D.r}; \quad W_{i-lc} = \frac{e_1 \mu_2 \cos \alpha}{D.r^2}; \quad W_{lc-lc} = \frac{\mu_1 \mu_2 \cos \alpha}{D.r^3}$$

(i = ion, lc = lưỡng cực)

Điều khó khăn là không biết được hằng số điện môi tác dụng vi mô mà chỉ biết hằng số điện môi chung, do đó thường dùng mô hình và bằng thực nghiệm rút ra ảnh hưởng của nhóm lưỡng cực khi truyền theo mạch yếu đi một nhân tố  $1/f$ , nghĩa là theo mạch cacbon C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> thì ở C<sub>2</sub> là  $1/f$ , C<sub>3</sub> là  $1/f^2$ , C<sub>4</sub> là  $1/f^3$  khi  $f$  từ 2 đến 3. Các nhóm có mức tương tác nhỏ có thể bỏ qua.

b- Sự truyền ảnh hưởng qua hệ liên kết  $\pi$  gọi là  $I_\pi$ . Khi nhóm thế X đính ở liên kết ngắn cũng làm phân cực liên kết đó và những liên kết tiếp theo tạo nên những điện tích phần.

Hiệu ứng  $I_\pi$ , khác với  $I_\sigma$  ở trên, là tắt theo mạch chậm hơn và gây ra sự thay đổi dấu và độ lớn điện tích trên các nguyên tử:



Hướng của  $I_\pi$  và  $I_\sigma$  thường ngược dấu nhau và  $I_\pi$  thường được xem như là bao gồm hiệu ứng liên hợp hay mesomer.

c- Hiệu ứng  $I$  trong các hợp chất thơm thường kèm theo hiệu ứng liên hợp nên khó phân biệt riêng rẽ được. Chẳng hạn, khi xét sự thay đổi tính axit theo hiệu ứng, ta thấy như sau:

$C_6H_5COOH$	$K_a \cdot 10^5 = 6,5$		
$p-O_2N-C_6H_4COOH$	$K_a \cdot 10^5 = 36$	$m-O_2NC_6H_4COOH$	$K_a \cdot 10^5 = 35,1$
$p-Cl-C_6H_4COOH$	$K_a \cdot 10^5 = 10,4$	$m-ClC_6H_4COOH$	$K_a \cdot 10^5 = 15$
$p-CH_3O-C_6H_4COOH$	$K_a \cdot 10^5 = 3,38$	$m-CH_3OC_6H_4COOH$	$K_a \cdot 10^5 = 8,17$
$p-F-C_6H_4COOH$	$K_a \cdot 10^5 = 7,22$		

cho thấy  $m-Cl-$  axit hơn  $p-Cl-$ , cả hai lớn hơn axit không thế.

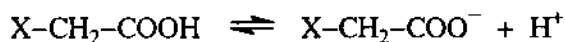
$p-F-$  âm điện hơn lại yếu hơn  $p-Cl-$ , mạnh hơn axit benzoic.

$m-$  và  $p$ -nitro mạnh hơn axit benzoic,  $p-$  ở xa hơn lại mạnh hơn  $m$ -nitro.

$m$ -metoxy làm tăng tính axit nhưng  $p$ -metoxy hầu như yếu hơn axit benzoic đến hai lần.

Vì thế ở đây hiệu ứng  $I$  bị xen lẫn với hiệu ứng liên hợp nên có tính bất thường đó.

d- Hiệu ứng  $I$  được nghiên cứu bằng cách so sánh sự thay đổi tính axit khi có nhóm thế:



Hiệu ứng  $I$  càng lớn, tính axit càng lớn, anion càng bền,  $K_a$  càng lớn:

$CH_3CH_2COOH$	$K_a = 1,34 \cdot 10^{-5}$	$CH_3OCH_2COOH$	$K_a = 29,4 \cdot 10^{-5}$
$CH_2=CHCH_2COOH$	$K_a = 4,52 \cdot 10^{-5}$	$FCH_2COOH$	$K_a = 250 \cdot 10^{-5}$
$C_6H_5CH_2COOH$	$K_a = 4,88 \cdot 10^{-5}$	$NCCH_2COOH$	$K_a = 356 \cdot 10^{-5}$
$CH_3COOH$	$K_a = 1,76 \cdot 10^{-5}$		

Từ đó rút ra: hiệu ứng  $I$  của  $CN > F > CH_3O > C_6H_5 > CH_2=CH$ .

Hiệu ứng  $I$  của các trạng thái  $sp^2$  và  $sp$  cũng được đánh giá bằng tính axit của các hợp chất sau:

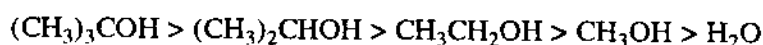
$CH_3-CH_2-COOH$	$pK_a = 4,82$
$CH_2=CH-CH_2COOH$	$= 4,3$
$CH \equiv C-CH_2-COOH$	$= 3,59$

Khi so sánh mômen lưỡng cực của dẫn xuất  $R-Cl$  với các  $R$  khác nhau:

	$\mu$ (khí), D		$\mu$ (khí), D
$\text{CH}_3\text{Cl}$	1,87	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	2,10
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$	2,05	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$	2,11
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCl}$	2,15	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{Cl}$	2,12
$(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$	2,13		

cho thấy, cùng một nhóm thế Cl, mạch càng dài, càng phân nhánh thì hiệu ứng +I càng lớn và hiệu ứng -I của Cl cũng lớn.

Hiệu ứng của các gốc ankyt cũng biểu hiện rõ ở tính axit của các ancol trong trạng thái khí, ở đó chỉ có ảnh hưởng của gốc ankyt tới tính bền của anion ankoxy, nghĩa là điện tích âm ở oxy chỉ được ổn định bằng sự phân cực của liên kết C-C và C-H. Tính axit thay đổi theo thứ tự:

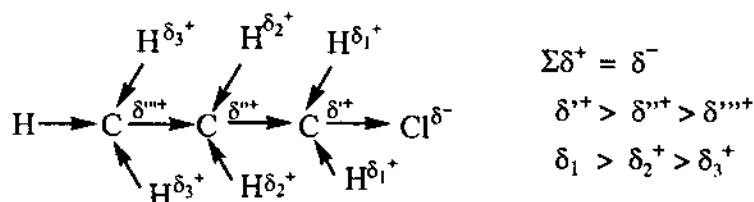


Nếu trong dung dịch nước, tính axit thu được có thứ tự ngược lại vì có tương tác của anion ankoxy với trung tâm axit của dung môi. Tương tác này phụ thuộc vào hiệu ứng lập thể của gốc ankyt. Tính ổn định của anion metylat bằng dung môi lớn hơn.

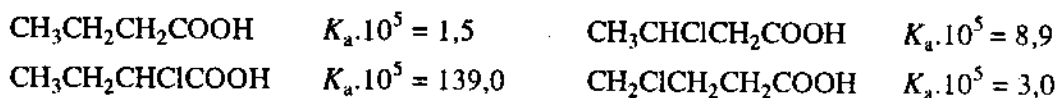
Từ các kết quả trên rút ra hiệu ứng +I của các gốc ankyt:



Hiệu ứng I được truyền theo mạch liên kết C-C, giảm theo khoảng cách của mạch:



được đánh giá bằng tính axit của các axit sau:



Những phương pháp trên chỉ dùng khi phân tích hàm số nhiệt động học của ion ở trạng thái khí và dung dịch.

Phương pháp trực tiếp là dùng NMR bằng độ chuyển dịch hoá học để đánh giá mức độ điện tích dương hình thành ở cacbon do ảnh hưởng của nhóm thế.

Độ chuyển dịch hoá học của proton dính với cacbon có nhóm thế trong phổ NMR thay đổi như sau:

Loại proton	$\delta$ , ppm	Loại proton	$\delta$ , ppm
$\text{RCH}_2\text{-H}$	0,9	$\text{F-C-H}$	4 ÷ 4,5
$\text{R}_2\text{CH-H}$	1,3	$\text{Cl-C-H}$	3 ÷ 4
$\text{R}_3\text{C-H}$	1,5	$\text{Br-C-H}$	2,5 ÷ 4

Loại proton	$\delta$ , ppm	Loại proton	$\delta$ , ppm
Ar-H	6 ÷ 8,5	I-C-H	2 ÷ 4
=C-H	4,6 ÷ 5,9	HO-C-H	3,4 ÷ 4
$\equiv$ C-H	2 ÷ 3	RO-C-H	3,5 ÷ 4
HOOC-H	2 ÷ 2,6	RCOO-C-H	3,7 ÷ 4,1

Tín hiệu chuyển về phía trường yếu hơn, hạt nhân bị phản chắn lớn hơn, nghĩa là electron hoá trị bị hút ra khỏi nhân nhiều hơn. Phổ NMR cũng cho thấy ảnh hưởng của nhóm thế trong mạch cacbon, chẳng hạn, độ chuyển dịch hoá học ( $\delta$ ) trong  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ :

X	$\text{CH}_2^\alpha$	$\text{CH}_2^\beta$	$\text{CH}_3^\gamma$
H	-	1,12	0,68
Cl	3,25	1,5	0,85
$\text{NO}_2$	4,0	1,78	0,80
$\text{NH}_2$	2,58	1,20	0,70

Ngoài ra, hãy so sánh độ chuyển dịch hoá học trong  $^{13}\text{C}$ NMR, chẳng hạn hiệu ứng của Cl thay đổi trong mạch so với hydrocacbon no:

13,7	22,6	34,5	22,6	13,7	13,6	22,1	29,2	32,7	44,3
$\text{CH}_3$	$\text{---CH}_2$	$\text{---CH}_2$	$\text{---CH}_2$	$\text{---CH}_2$	$\text{CH}_3$	$\text{---CH}_2$	$\text{---CH}_2$	$\text{---CH}_2$	$\text{---CH}_2$
			H					Cl	

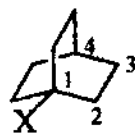
Trong tín hiệu phổ ở  $\text{C}_1$ , clo gây ra độ chuyển dịch về trường yếu từ 13,7 đến 44,3 ppm, khác nhau 30,6 ppm gọi là hiệu ứng  $\alpha$ , còn ở  $\text{C}_2$  có sự khác nhau 10,1 ppm gọi là hiệu ứng  $\beta$ . Hai hiệu ứng này đều ở trường yếu, trong đó hiệu ứng  $\alpha$  lớn hơn  $\beta$ .

Hiệu ứng  $\alpha$  ở  $\text{C}_1$  của các nhóm thế khác nhau của pentan như sau:

F = 70,1 ppm	Br = 19,3 ppm	$\text{NH}_2$ = 29,7 ppm
HO = 48,3 ppm	$\text{NO}_2$ = 64,5 ppm	

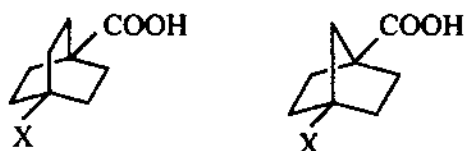
Cũng có thể dùng tín hiệu  $^{13}\text{C}$ NMR đối với 1-X-bicyclo[2.2.2]octan:

X	$\text{C}_1$	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_4$
H	23,9	26	26	23,9
$\text{CH}_3$	72,3	29,3	26,9	24,2
F	92,4	31,2	27,3	24,2

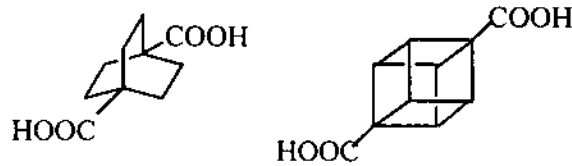


Để phân biệt hiệu ứng  $I$  và  $F$ , người ta so sánh tính axit của các cặp axit:

4-X-bicyclo[2.2.2]octan và bicyclo[2.2.1]heptan cacboxylic:

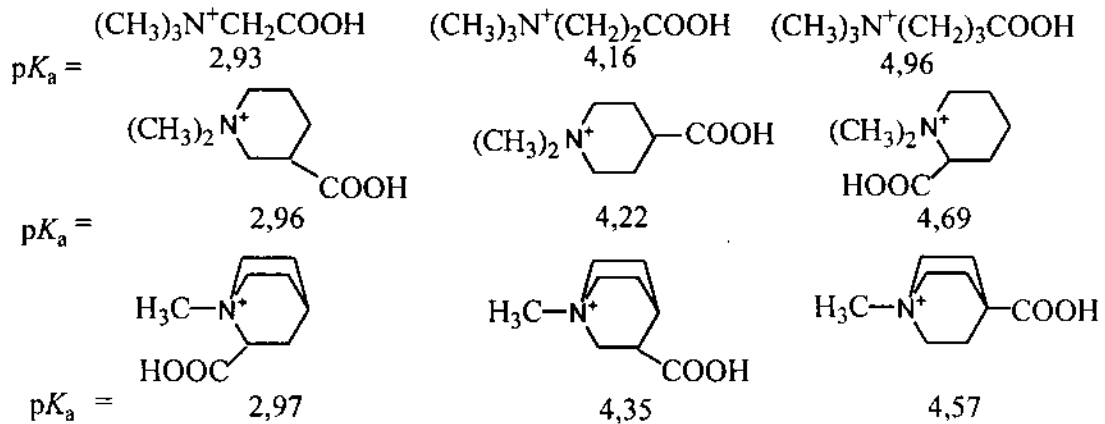


và cặp axit 1,4-bicyclo[2.2.2]octan và 1,4-cubandiacarboxylic:



trong cả hai trường hợp, khoảng cách giữa các nhóm thế về số liên kết là đồng nhất nhưng truyền ảnh hưởng mạch carbon khác nhau. Thực nghiệm cho thấy hiệu ứng chủ yếu là truyền qua không gian (hiệu ứng  $F$ ).

Cũng có thể dùng các giá trị  $pK_a$  của các axit sau:



Thực nghiệm cho thấy, tính axit của  $\beta$ -axit nhỏ hơn  $\alpha$ -axit, còn sự khác nhau giữa các  $\beta$ - và  $\gamma$ -axit phụ thuộc vào tính hình học của phân tử. Chiều dài giữa các nhóm chức  $(CH_3)_3N^+$  và  $COOH$  trong các  $\gamma$ -axit đều bằng nhau, sự phụ thuộc  $pK_a$  vào  $1/r$  ( $r$  là khoảng cách giữa H axit và  $N^+$ ) cho thấy trong  $\gamma$ -axit chỉ xuất hiện hiệu ứng  $F$ , còn hiệu ứng  $I$  nếu có cũng rất yếu.

## 2.2. HIỆU ỨNG LIÊN HỢP

Hiệu ứng liên hợp, ký hiệu là  $C$  (conjugation) hoặc có tài liệu dùng ký hiệu  $M$  (mesomer) hay  $E$  (electromer) hoặc còn gọi là hiệu ứng cộng hưởng  $R$  (resonance), xuất hiện trong những trường hợp khi nhóm thế có liên kết  $\pi$ , cặp electron  $n$  hay orbital  $p$  trống có năng lượng thấp dính trực tiếp với carbon ở trạng thái lai hoá  $sp^2$  hay  $sp$  hoặc carbon nhân thơm. Trong tài liệu này dùng ký hiệu  $C$  gọi là hiệu ứng liên hợp.

Ở đây nhóm thế và phần còn lại của phân tử có sự xen phủ một phần orbital  $p$  của nhóm thế (bị chiếm hoặc trống) với orbital  $\pi$  của phân tử. Nhóm thế liên kết với phần còn lại của phân tử thường bằng liên kết  $\sigma$  nhưng còn có sự xen phủ phụ của các orbital đó.

Chẳng hạn, phân tử etylen thế bằng nhóm thế có khả năng tham gia vào sự liên hợp với electron  $\pi$  thì sẽ xảy ra sự chuyển dịch electron như sau:

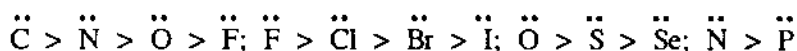


Sự chuyển dịch electron biểu diễn bằng mũi tên cong, đầu mũi tên là electron  $p$  hay  $\pi$  bị chuyển đi, cuối mũi tên là liên kết hay nguyên tử mà electron chuyển tới. Ở hiệu ứng  $I$  có sự phân cực liên kết  $\sigma$  hay  $\pi$ , còn ở hiệu ứng  $C$  thì đám mây electron chuyển một phần vào vùng liên kết  $\pi$  cạnh đó.

Cũng như hiệu ứng  $I$ , hiệu ứng  $C$  là dương nếu nhóm thế cho electron vào mạch cacbon, ký hiệu  $+C$ , là âm nếu nhóm thế hút electron về phía mình, ký hiệu  $-C$ .

### 2.2.1. Hiệu ứng $+C$

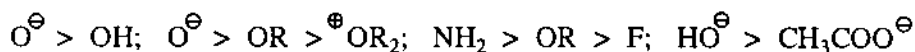
a- Nguyên tố có cặp electron  $n$ :



Hiệu ứng  $+C$  càng mạnh khi nguyên tử cùng chu kỳ có điện tích hạt nhân càng nhỏ ( $+C$  giảm từ trái sang phải của chu kỳ).

Hiệu ứng  $+C$  giảm khi tăng bán kính nguyên tử trong nhóm ( $+C$  giảm từ trên xuống trong một nhóm nguyên tố).

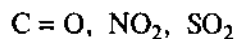
b- Nguyên tử mang điện tích âm:



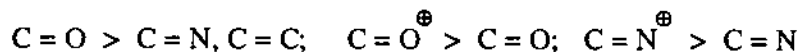
Hiệu ứng  $+C$  của anion lớn hơn nguyên tử trung hoà, càng lớn nếu điện tích hạt nhân càng nhỏ.

### 2.2.2. Hiệu ứng $-C$

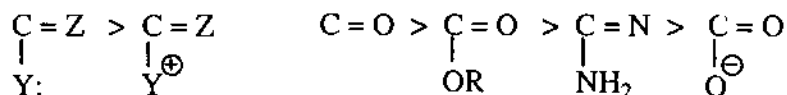
a- Những nhóm không no chứa những nguyên tố có độ âm điện lớn:



Hiệu ứng  $-C$  của những nhóm này càng mạnh nếu nguyên tử có độ âm điện càng lớn và lớn nhất nếu nguyên tử mang điện tích dương:



b- Hiệu ứng  $-C$  giảm nếu nhóm thế liên kết với nhóm hút electron, ngược lại tăng nếu liên kết với nhóm cho electron:



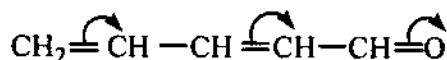


**Bảng 2.2.** Hiệu ứng +C và -C của một số nhóm thế

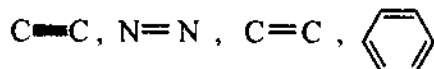
+C		-C	
O <sup>-</sup>	SR	NO <sub>2</sub>	CHO
S <sup>-</sup>	SH	CN	COR
NR <sub>2</sub>	Br	COOH	SO <sub>2</sub> R
NHR	I	COOR	SO <sub>2</sub> OR
NH <sub>2</sub>	Cl	CONH <sub>2</sub>	NO
NHCOR	F	CONHR	Ar
OR	R	CONR <sub>2</sub>	
OH	Ar		
OCOR			

### 2.2.3. Đặc điểm của hiệu ứng C

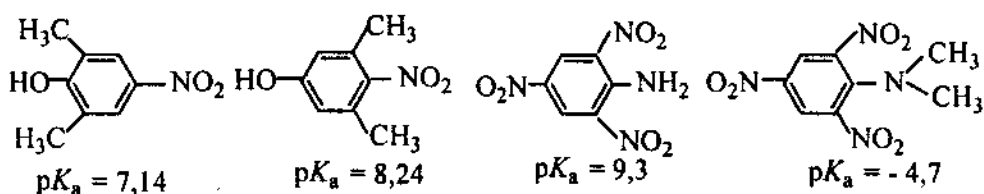
a- Hiệu ứng C không giảm theo mạch cacbon, chỉ truyền theo mạch liên hợp:



b- Những nhóm có liên kết giữa hai nguyên tử giống nhau thì sự truyền electron theo hai hướng khác nhau phụ thuộc vào nhóm bên cạnh, như những nhóm:



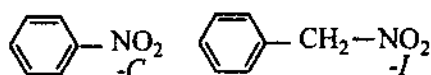
c- Hiệu ứng liên hợp xuất hiện do có sự xen phủ của các obitan *p* hay  $\pi$ , do đó hiệu ứng chỉ có khi obitan trong cùng một mặt phẳng hay góc nhị diện giữa chúng không lớn. Hiệu ứng giảm khi tính song song của obitan giảm:



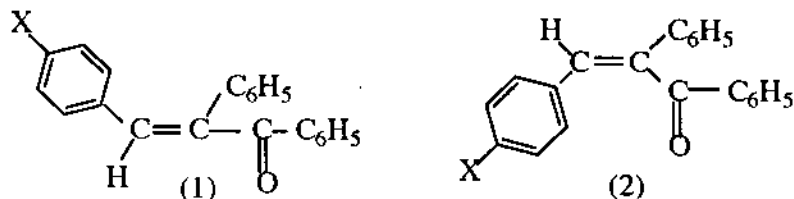
d- Hiệu ứng C lớn khi có sự xen phủ lớn khi các obitan có thể tích giống nhau hay gần giống nhau, do đó hiệu ứng C giảm từ trên xuống trong nhóm bảng hệ thống tuần hoàn.

Nếu sự truyền electron chỉ một phần thì gây ra hiện tượng điện tích phân ở nguyên tử, còn nếu truyền hoàn toàn hay xen phủ hoàn toàn thì tạo nên MO gọi là sự giải toả electron như đã nói trên.

e- Hiệu ứng C bị tắt khi cách một nhóm cacbon no:

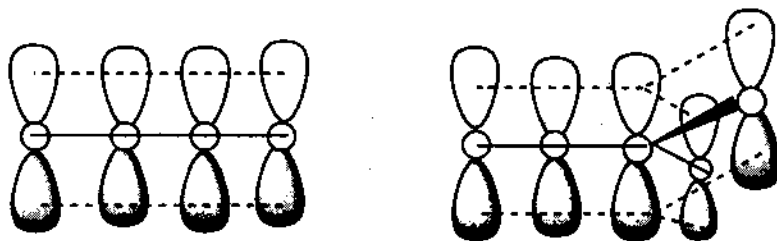
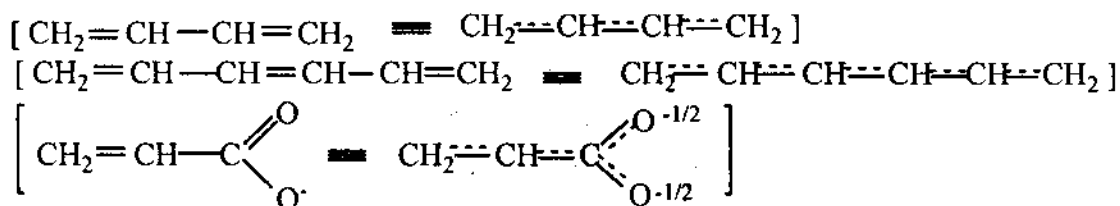


Sự truyền ảnh hưởng của loại béo thơm có thể bị hạn chế bởi nhân tố cấu trúc, chẳng hạn:



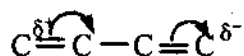
Trong (1) có sự liên hợp của X với CO, còn trong (2) do tương tác lập thể của H ở vị trí *ortho* của benzen và CO làm cho CO và benzen không nằm trên một mặt phẳng, sự liên hợp của X với CO bị phá huỷ.

Như vậy, bản chất của sự liên hợp là tương tác của các obitan *p* hay  $\pi$  ở gần nhau, chẳng hạn, trong phân tử 1,3-butadien và 1,3,5-hexatrien gọi là liên hợp thẳng còn trong axit acrylic  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$  hay  $\text{CH}_2=\text{CHCOO}^-$  là liên hợp chéo:



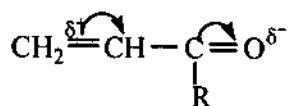
Hình 2.1. Cấu trúc obitan liên hợp  $\pi-\pi$       Hình 2.2. Cấu trúc obitan liên hợp chéo

Sự xen phủ này làm rút ngắn liên kết  $\sigma$   $\text{C}_{sp^2}-\text{C}_{sp^2}$ . Liên kết này có một phần bản chất của liên kết  $\pi$ , nghĩa là một phần electron  $\pi$  được giải toả sang vùng của liên kết  $\sigma$ . Nếu hệ liên hợp này được đặt trong môi trường phân cực thì hệ sẽ được phân cực hoá cho toàn bộ hệ:

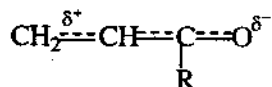


Hiệu ứng liên hợp còn đặc trưng cho những nhóm thế có liên kết  $\pi$  hay electron *p* hay obitan trống, như nguyên tử B, Si hay  $\text{C}^+$  đính trực tiếp với nguyên tử cacbon lai hoá  $sp^2$  hay  $sp$  (cacbon chứa liên kết đôi, ba hay nhân thơm) của gốc phân tử bằng liên kết  $\sigma$ .

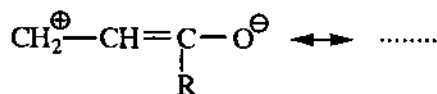
Chẳng hạn, nhóm thế có liên kết  $\pi$ :  $\text{C}=\text{O}$  trong phân tử  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$ :



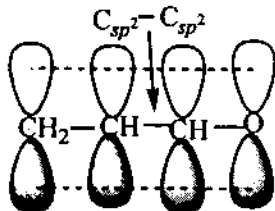
và phân bố mật độ electron sẽ là:



biểu thị bằng công thức cộng hưởng là:

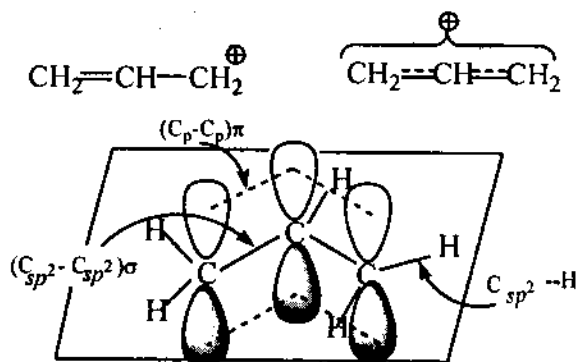


Nhóm C=O có hiệu ứng -C, nói chung những nhóm có liên kết π đều có hiệu ứng -C. Hiệu ứng này gây ra sự giải toả một phần electron π trong hệ, trong đó mật độ electron của nhóm tăng lên còn của nối đôi giảm đi. Hiệu ứng C mạnh khi hai obitan π có tính song song hay tính đồng phẳng của hệ π-π. Hiệu ứng này gọi là hiệu ứng liên hợp π-π.



Hình 2.3. Cấu trúc obitan liên hợp của acrolein

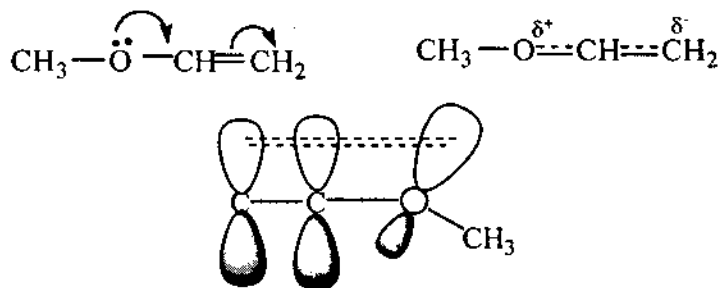
Nếu nhóm thế chứa obitan trống, như ở C<sup>+</sup> thì tương tác của obitan trống này với obitan π mạnh hơn, sự xen phủ hoàn toàn hơn, điện tích giải toả hoàn toàn nên gọi là sự giải toả obitan, nghĩa là có sự liên hợp hoàn toàn như đã nói ở trên về sự giải toả obitan:



Hình 2.4. Cấu trúc obitan của cation allyl

Hiệu ứng này cũng làm giảm nội năng của hệ, hiệu ứng càng lớn, nội năng càng giảm, hệ càng bền.

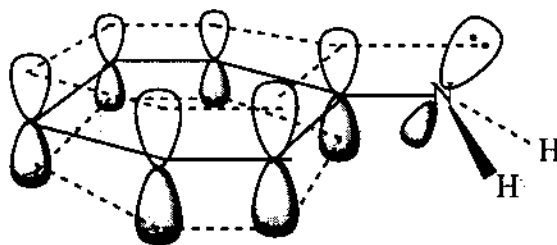
Nếu nhóm thế đính với hệ  $\pi$  có cặp electron  $n$  sẽ có tương tác của obitan của cặp electron  $n$  với obitan  $\pi$  của cacbon trong gốc. Chẳng hạn:



Hình 2.5. Cấu trúc obitan liên hợp của metylvinyl ete

Do sự xen phủ này, liên kết  $\sigma$  của nhóm thế với cacbon có bản chất nối đôi, nghĩa là chiều dài liên kết rút ngắn lại và ở đó có xác suất electron  $\pi$  do sự chuyển cặp electron  $n$  vào vùng liên kết đôi. Như vậy, các nhóm thế có cặp electron  $n$  đính với cacbon lai hoá  $sp^2$  hay  $sp$  chỉ biểu hiện hiệu ứng  $+C$ .

Sự xen phủ của obitan  $n$  với obitan  $\pi$  càng mạnh nếu đảm bảo được tính song song của hai obitan. Mặt khác, thể tích obitan càng giống nhau thì mức độ xen phủ càng lớn, hiệu ứng của nhóm thế càng mạnh, do đó obitan  $n$  là  $2p$  có hiệu ứng liên hợp lớn hơn các obitan khác. Mức độ chuyển electron phụ thuộc vào độ âm điện của nguyên tố. Chẳng hạn như phân tử anilin:



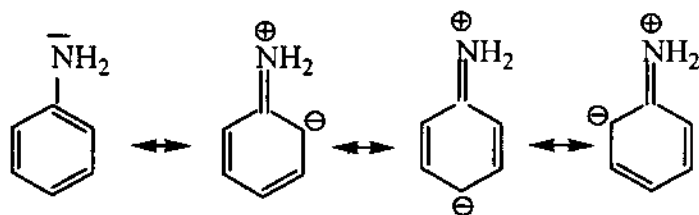
Hình 2.6. Cấu trúc obitan  $p-\pi$  của anilin

Hiệu ứng liên hợp của nhóm thế có cặp electron  $n$  gọi là hiệu ứng liên hợp  $p-\pi$ .

Hiệu ứng liên hợp  $p-\pi$  cũng làm giảm nội năng của phân tử.

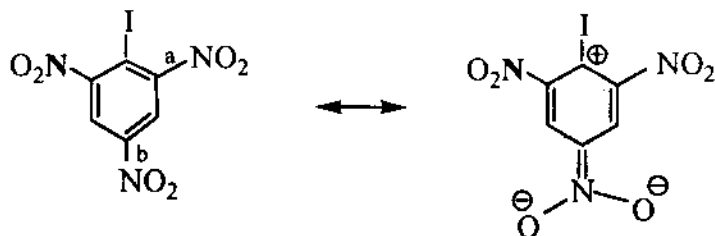
Nếu hệ liên hợp của obitan  $p$  của nhóm thế với hệ có nhiều nối đôi, đặc biệt là trong hệ thơm, khả năng giải toả electron với hệ càng lớn thì hệ càng bền.

Nếu dùng công thức cộng hưởng để biểu thị hiệu ứng này, thường gọi là hiệu ứng cộng hưởng  $R$  hay hiệu ứng mesomer (M). Ở đây sự cộng hưởng là sự phân bố mật độ electron khác nhau so với chất không có cộng hưởng. Chẳng hạn như anilin, hai electron cặp đôi ở N không cố định ở N nên cấu trúc thực không phải là (1) mà là lai hoá của các công thức cộng hưởng đóng góp vào nên mật độ electron phân bố rộng trong vòng:

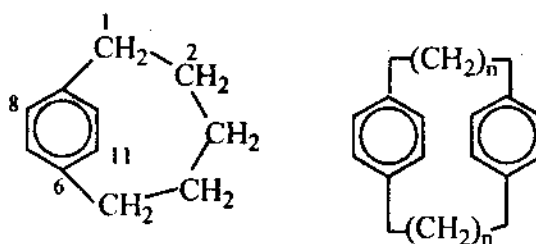


Sự giảm mật độ electron (hay tăng) ở vị trí nào đó gọi là hiệu ứng cộng hưởng hay mesomer. Và cũng có quan niệm về cho và hút electron khi so sánh mật độ electron giữa các công thức cộng hưởng với không có cộng hưởng như trong anilin.

Hiệu ứng cộng hưởng cũng bị kìm hãm bởi lập thể, chẳng hạn các nhóm *o*- và *p*-nitro trong picryl iodua là khác nhau, khoảng cách *a* là 1,45 Å, *b* là 1,35 Å cho thấy oxy của *p*-nitro nằm trong mặt phẳng của vòng và cộng hưởng với vòng nên *b* có bản chất của nối đôi, còn oxy của *o*-nitro bị ép ra khỏi tính phẳng bởi nguyên tử iot thể tích lớn:

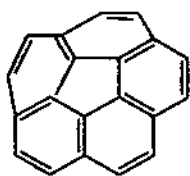


Ngay vòng benzen cũng bị ép về tính phẳng, như trong [5]paraxyclophan có vòng cầu ngắn (vòng cầu *para* ngắn nhất của benzen) ép làm cho vòng benzen trở thành cấu dạng thuyền:



Tuy không bền nhưng phổ UV tìm thấy vòng vẫn thơm mặc dầu vòng bị biến dạng. Dẫn xuất 8,11-điclo của [5]paraxyclophan là chất rắn, phổ tia X tìm thấy cấu dạng thuyền của benzen với một đầu thuyền đi lệch một góc  $27^\circ$  so với mặt phẳng và một đầu  $12^\circ$  nhưng cũng thơm theo NMR. [6]para bị uốn cong, nhưng [7]-paraxyclophan chỉ biến dạng ít, còn loại  $[n,m]$ paraxyclophan với *n* và *m* bằng 3 hay nhỏ hơn thì vòng benzen có cấu dạng thuyền.

Một số hợp chất khác có vòng benzen đi ra khỏi tính phẳng như coranulen hay 5-circulen (1) và 1,3,5-tris(diethylamino)-2,4,6-trinitrobenzen (2):



(1)



(2)

#### 2.2.4. Hiệu ứng liên hợp của các nguyên tố chu kỳ III: S, P, Cl

Các nguyên tố chu kỳ III có thể cho hiệu ứng  $+C$  hay  $-C$ . Hiệu ứng  $+C$  khi chúng sử dụng cặp electron  $n$ ,  $-C$  khi chúng tham gia liên hợp bằng obitan  $d$  trống.

Sự xuất hiện  $+C$  không phụ thuộc đơn giản vào điện tích hạt nhân như ở chu kỳ II mà giảm theo thứ tự:



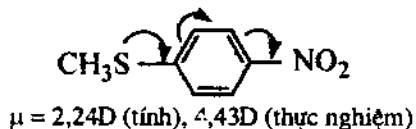
Khả năng xuất hiện hiệu ứng  $+C$  giảm như trên là do độ lớn  $s$  trong obitan lai hoá của cặp electron  $n$  của các nguyên tố này lớn, đặc biệt là ở P hoá trị III. Bản chất lai hoá của cặp electron  $n$  phụ thuộc vào nhóm thế ở nguyên tử P.

Theo NMR, bản chất  $p$  (%) của obitan của các electron  $n$  nhỏ nhất trong photphin và lớn nhất trong triphenylphotphin và sự tham gia của cặp electron  $n$  cũng thấp, biểu hiện trong mômen lưỡng cực:

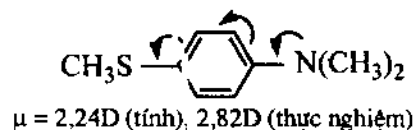
	$p$ , %		$p$ , %
$PH_3$	19	$C_6H_5PH_2$	32
$CH_3PH_2$	26	$(C_6H_5)_2PH$	40
$(CH_3)_2PH$	34	$(C_6H_5)_3P$	55, $\mu = 1,22D$
$(CH_3)_3P$	41, $\mu = 1,19D$		

Các nguyên tố chu kỳ III có obitan  $d$  trống có hiệu ứng  $-C$ , trong trường hợp này thì P có  $-C$  vượt quá  $+C$ .

Nguyên tố S có  $+C$  và  $-C$  phụ thuộc vào bản chất nhóm thế ở vị trí liên hợp với nó. Chẳng hạn:



S có  $+C$  bằng cặp electron  $n$  tương tác với  $\pi$ , tương tác  $2p_\pi - 3p_n$



S có  $-C$  bằng tương tác obitan  $d$  trống với obitan  $\pi$ , tương tác  $2p_\pi - 3d$

Sự xuất hiện hiệu ứng liên hợp  $d-p$  thường thấy trong một số trường hợp gây ra sự thay đổi tính axit bất thường. Chẳng hạn loại allyl thế:

	$p\text{-(CH}_3)_3\text{Si-C}_6\text{H}_4\text{COOH}$	$K_a \cdot 10^5 = 1,1$
	$p\text{-(CH}_3)_3\text{C-C}_6\text{H}_4\text{COOH}$	$= 0,7$
còn	$(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{COOH}$	$= 0,6$
	$\text{sec-C}_4\text{H}_9\text{-CH}_2\text{COOH}$	$= 1,72$

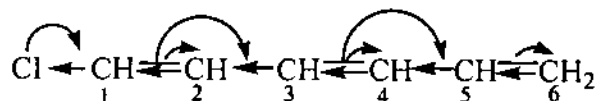
tuy độ âm điện của C (2,5) lớn hơn Si (1,8).

### 2.2.5. Sự truyền ảnh hưởng của hiệu ứng C

Hiệu ứng *I* làm phân cực liên kết  $\sigma$  rất nhanh với khoảng cách, thường mất tác dụng sau 3 đến 4 liên kết, còn hiệu ứng *C* nếu như không do orbital trống hay nguyên tử có chứa điện tích âm tham gia liên hợp thì hiệu ứng *C* cũng tắt sau ba liên kết.

Thông thường hiệu ứng *C* xuất hiện đồng thời với hiệu ứng *I* qua sự kết hợp:  $+I$  và  $+C$ ,  $-I$  và  $-C$ ,  $+I$  và  $-C$  hoặc  $-I$  và  $+C$ .

Khi một nhóm thế vừa có hiệu ứng *I* và *C* cùng dấu thì hiệu ứng là tổng của hai hiệu ứng, còn khác dấu nhau thì bù trừ nhau, như trường hợp sau:



thì sự chuyển electron  $\pi$  của Cl sang liên kết Cl-C gây ra sự chuyển electron  $\pi$  của  $C_1-C_2$  sang  $C_2$  và  $C_2-C_3$ . Sự chuyển này gây ra sự chuyển electron  $\pi$  ở  $C_3-C_4$  sang  $C_4$  và liên kết  $C_4-C_5$ ... Như vậy, điện tích nguyên tử  $C_1$ ,  $C_3$ ,  $C_5$  không thay đổi vì liên hợp nhưng chúng mang điện tích dương và Cl có  $-I$ . Nguyên tử  $C_2$ ,  $C_4$ ,  $C_6$  mang điện tích âm do liên hợp. Vì  $-I$  của Cl lớn hơn  $+C$  nên các nguyên tử đều mang điện tích dương, nhưng  $C_2$ ,  $C_4$  nhỏ hơn  $C_1$ ,  $C_3$ .

Nếu nhóm thế dính vào nhân thơm cũng gây ra sự luân phiên điện tích trong nhân, nếu X là  $+C$  thì liên kết X-C là liên kết đôi một phần, tăng bậc của liên kết  $C_2-C_3$ ;  $C_2$ ,  $C_4$  mang điện tích âm.



Ở đây cũng cần chú ý tới sự đóng góp lớn của hiệu ứng  $I_\pi$ .

Khi trong phân tử có hai nhóm thế trong hệ liên hợp, nếu có hai hiệu ứng khác dấu thì hiệu ứng mỗi nhóm tăng lên, còn cùng dấu thì giảm. Sự tăng hiệu ứng của hai nhóm thế có hiệu ứng khác nhau về hướng sẽ làm tăng mạnh mômen lưỡng cực so với tính toán không tính đến ảnh hưởng này. Hiệu ứng liên hợp các nhóm thế càng lớn thì hiệu ứng của mỗi nhóm trong chúng xuất hiện mạnh hơn. Hiệu ứng  $-C$  của nguyên tử có orbital trống, nói riêng cacbocation, xuất hiện lớn nhất, nhóm thế  $+C$  dính với cacbocation xuất hiện mạnh làm cho cacbocation rất bền.

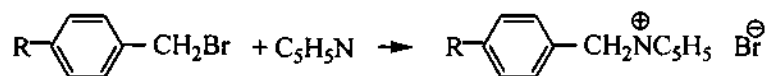
Khi có hai nhóm thế có cùng loại nguyên tử có cặp electron  $n$  liên hợp với hệ liên kết gần thì có sự chia đôi hiệu ứng này.

Để đánh giá hiệu ứng electron, người ta dùng NMR, nhất là hợp chất thơm, trong đó độ chuyển dịch hoá học có sự phụ thuộc vào hiệu ứng electron ở vị trí *para*, phần nào ở vị trí *meta*, còn ở vị trí *ortho* thì nhân tố khác đóng vai trò quan trọng hơn, đó là tính bất đẳng hướng từ, làm cho việc tính toán rất khó khăn.

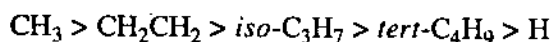
Hiệu ứng electron còn phụ thuộc vào dung môi, chẳng hạn, do tạo liên kết hydro hoặc tạo ion... và cũng làm thay đổi các tín hiệu NMR.

### 2.3. HIỆU ỨNG SIÊU LIÊN HỢP

Khi nghiên cứu ảnh hưởng của nhóm ankyl đến động học tương tác của *p*-ankyl-benzylbromua với pyridin:



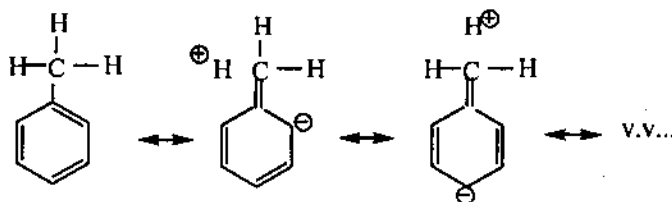
người ta thấy rằng, phản ứng xảy ra nhanh nhất khi R là  $\text{CH}_3$ , chậm nhất khi R là  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ . Ảnh hưởng này tuân theo thứ tự sau:



nghĩa là ngược với hiệu ứng *I*.

Hiệu ứng này gọi là hiệu ứng Baker-Nathan.

Baker Nathan giải thích rằng, các dạng cộng hưởng siêu liên hợp đóng góp vào cấu trúc thực của phân tử như phân tử toluen:



các nhóm ankyl khác có hiệu ứng siêu liên hợp giảm vì số liên kết C-H giảm và *tert*-butyl không có liên kết nào nên hiệu ứng lớn nhất là  $\text{CH}_3$  và nhỏ nhất là *tert*-butyl.

Hiệu ứng này cũng xuất hiện trong hợp chất có carbon liên kết với hydro đính với carbon không no hay không chất đầy, có các cấu trúc cộng hưởng với cấu trúc không có liên kết giữa carbon và hydro:



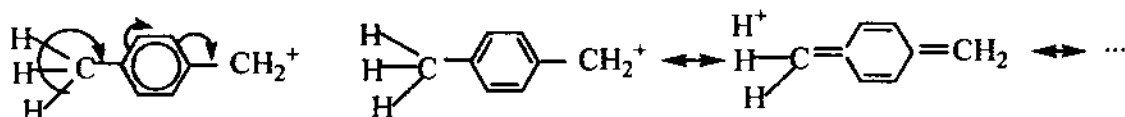
Hiệu ứng trong công thức trên có sự chuyển electron của liên kết C-H tới C. Hiệu ứng được xem như là sự xen phủ của orbital  $\sigma$  của liên kết C-H với orbital  $\pi$  tương tự như xen phủ  $\pi$ - $\pi$ .



Hiệu ứng này cũng quan sát thấy khi nghiên cứu hằng số phân ly axit *p*-alkylbenzoic.

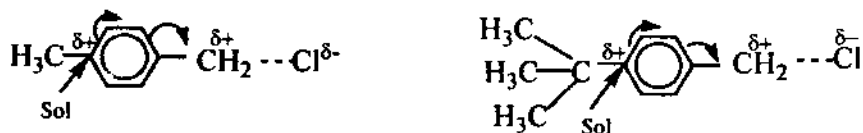
Hiệu ứng siêu liên hợp bắt nguồn từ tính bất thường cho electron của gốc alkyl, vì nếu chỉ có hiệu ứng cảm ứng, thứ tự cho electron của nhóm alkyl đơn giản liên kết với cacbon không no là *tert*-butyl > isopropyl > etyl > metyl và thứ tự này quan sát thấy trong một số hiện tượng như mômen lưỡng cực của toluen, etylbenzen, isopropylbenzen, *tert*-butylbenzen trong pha khí tương ứng là 0,37, 0,58, 0,65 và 0,70D.

Theo Mulliken và Wieland thì electron  $\sigma$  của các liên kết C-H dưới ảnh hưởng phân cực lớn của điện tích dương hình thành trong trạng thái chuyển ở nguyên tử C có khả năng giải toả:



Sự chuyển electron của electron  $\sigma$  này gọi là hiệu ứng siêu liên hợp, ký hiệu là *H* (hyperconjugation). Số nguyên tử hay số liên kết C-H càng lớn, hiệu ứng càng lớn.

Để giải thích hiện tượng trên, Shuber lại cho rằng sự khác nhau trong hiệu ứng này là do sự khác nhau về năng lượng solvat hoá, điện tích dương hình thành trong quá trình phản ứng ở nguyên tử C *para* của nhân benzen làm thay đổi tốc độ phản ứng. Thế tích gốc alkyl càng nhỏ, tương tác solvat càng lớn, sự giải toả điện tích lớn nên tốc độ phản ứng lớn.



Hiệu ứng Baker-Nathan áp dụng trong dung dịch, có thứ tự ngược với trong pha khí và cấu trúc không thay đổi trong pha khí và trong dung dịch, nên cho rằng thứ tự Baker-Nathan trong trường hợp này gây ra không phải do cấu trúc mà do dung môi. Mỗi nhóm alkyl bị solvat hoá khác nhau.

Áp dụng hiệu ứng Baker-Nathan vào nghiên cứu sự thay đổi mômen lưỡng cực của anđehit và nitrin cho thấy, mômen chỉ phụ thuộc vào hiệu ứng *I*:

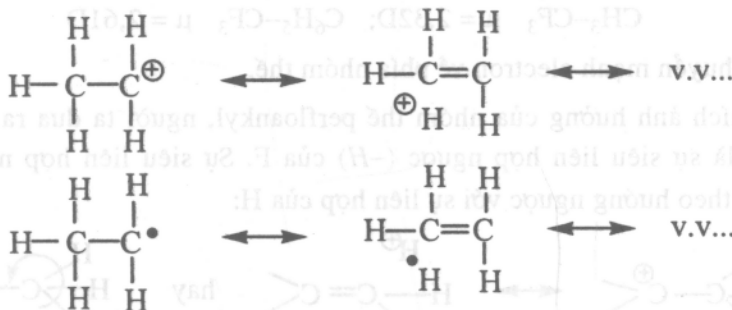
CH <sub>3</sub> CHO	2,40D	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CHO	2,54D	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCHO	2,56D
CH <sub>3</sub> CN	3,51	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CN	3,56D	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCN	3,61D

Cũng như nhiệt hydro hoá etylen thế so với etylen đều không thay đổi:

CH <sub>3</sub> CH=CH <sub>2</sub>	30,3 kcal/mol	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	30,1 kcal/mol
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH=CH <sub>2</sub>	30,2 kcal/mol	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH=CH <sub>2</sub>	30,2 kcal/mol

chứng tỏ hiệu ứng *H* chỉ xuất hiện ở trạng thái động, ở trạng thái tĩnh thì hiệu ứng *H* rất nhỏ hay không xuất hiện. Hiệu ứng siêu liên hợp này quan trọng trong các tiểu phân cacbocation và gốc và những phân tử ở trạng thái kích thích. Trong các phân tử trung hoà Muller và Mulliken gọi hiệu ứng này là siêu liên hợp "hiến tế" (sacrificial hyperconjugation), các dạng

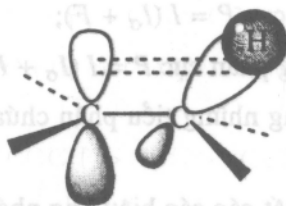
cộng hưởng không chỉ không có cộng hưởng về liên kết mà cũng không có phân chia điện tích như ở dạng chính. Các cacbocation và gốc, các dạng cộng hưởng không có phân chia nhiều điện tích hơn so với dạng chính, Muller và Mulliken gọi là siêu liên hợp đồng hoá trị (isocovalent hyperconjugation).



như vậy dạng chính đóng góp vào lai hoá nhiều hơn các dạng khác.

Theo Mulliken, nhóm methyl của toluen có cấu trúc tứ diện thường là  $sp^3$  với các liên kết  $\sigma$  chồng lên orbital  $p$  của cacbon lai hoá  $sp^2$ , nếu  $p$  phẳng có thể xen phủ với  $\sigma$  làm giảm năng lượng phân tử khoảng 1,5 kcal/mol so với  $sp^3$  thuần túy.

Từ đó theo phương pháp MO, sự ổn định ở đây được thực hiện bằng hiệu ứng  $H$ , nghĩa là do sự xen phủ hay giải tỏa của các orbital liên kết C-H với các orbital trống mà có thể mô tả như sau:



**Hình 2.7.** Cấu trúc orbital của liên hợp  $\sigma$ - $p$

Đối với hợp chất perfloankan có một số tính chất đặc biệt về độ dài liên kết và năng lượng:



$$l = 0,13 \text{ nm}$$

$$E = 107 \text{ kcal/mol}$$



$$l = 0,132 \text{ nm}$$

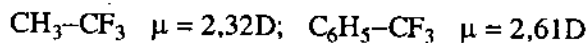
$$E = 116 \text{ kcal/mol}$$

Hiện tượng này trái với hiệu ứng  $-I$  và  $+C$  của F như đã nói trên. Người ta cho rằng, ở đây có sự tương tác phụ tinh điện của những điện tích hình thành trong phân tử. Theo Pauling, hợp chất perflo có các cấu trúc tới hạn:



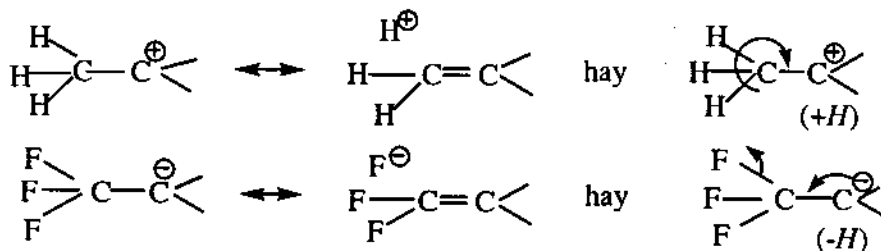
mà theo quan điểm cộng hưởng, các cấu trúc có khác nhau về năng lượng càng lớn thì cấu trúc của hợp chất tạo thành càng có năng lượng cao. Điều này đã giải thích được tính bền cao và hướng phản ứng cộng và thế của hợp chất perflo.

Khi so sánh mômen lưỡng cực:



chứng tỏ có sự chuyển mạnh electron về phía nhóm thế.

Để giải thích ảnh hưởng của nhóm thế perfloankyl, người ta đưa ra khái niệm về sự liên hợp của F là sự siêu liên hợp ngược ( $-H$ ) của F. Sự siêu liên hợp ngược biểu thị sự chuyển electron theo hướng ngược với sự liên hợp của H:



Hiệu ứng này cũng chỉ xuất hiện ở trạng thái động, nghĩa là trong các quá trình hoá học.

Tổng hợp các hiệu ứng trên đối với một nhóm thế có hiệu ứng chung, có thể gọi là hiệu ứng phân cực  $P$  hay hiệu ứng điện (electrical effect) bao gồm các hiệu ứng sau:

Đối với hệ no: hiệu ứng phân cực  $P = I (I_\sigma + F)$ ;

Đối với hệ không no: hiệu ứng phân cực  $P = I (I_\sigma + I_\pi) + C$ .

Hiệu ứng  $H$  thường dùng trong những tiểu phân chứa điện tích như là tiểu phân trung gian của các phản ứng hữu cơ.

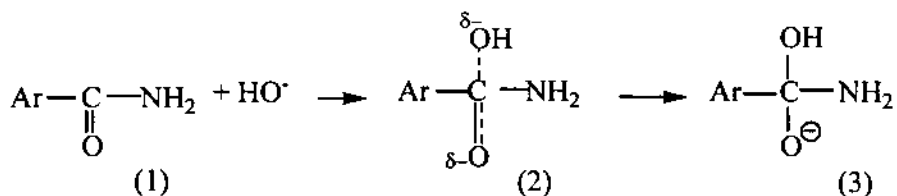
Theo quan điểm thuyết MO, tất cả các hiệu ứng nhóm thế có thể như là sự kích thích các MO do tương tác giữa các nhóm thế với orbital phân tử. Tương tác đó thuận tuý tĩnh điện như hiệu ứng  $I$ , hoặc bằng cách xen phủ các orbital hoặc chuyển dịch orbital của nhóm thế với phần còn lại của phân tử như hiệu ứng liên hợp  $C$ , cho nên có các tương tác liên hợp  $\pi$ ,  $\sigma$ ,  $\sigma$ ,  $d\pi$ ... Điều kiện cần cho sự liên hợp là tính hình học của các orbital.

Ngoài các hiệu ứng trên, còn chú ý tới hiệu ứng phân cực trực tiếp bằng sự chuyển orbital của liên kết  $\pi$  về phía nguyên tử âm điện hơn.

Đối với nhóm thế, chỉ có thể đánh giá chung hiệu ứng phân cực như trên, khó có thể phân tích thành những phần hiệu ứng riêng. Chẳng hạn, nhóm CHO có hiệu ứng  $C$  khi đính với carbon không no, còn hiệu ứng  $I$  khi đính với carbon no thì có thể phân biệt được còn như trong *p*-methoxybenzoic axit thì cả hai hiệu ứng đều đáng kể, hiệu ứng  $I$  đi qua không gian hay dung môi hay bằng liên kết  $\sigma$ , còn hiệu ứng  $C$  bằng electron  $\pi$ .

Cũng cần nhấn mạnh là hiệu ứng cộng hưởng hay cảm ứng có electron đóng vai trò cho hay nhận chỉ là để tiện dùng, chỉ là sự phân bố mật độ electron khi có nhóm thế đó và

quan trọng là so sánh sự phân bố mật độ electron của nhóm đã cho đến trạng thái chuyển và phân tử chưa phản ứng. Chẳng hạn, phản ứng thủy phân kiềm của amit thơm có giai đoạn quyết định tốc độ là sự tấn công của ion hydroxit:



Chất ban đầu (1) đi qua thái chuyển (2) và chất trung gian (3), mật độ electron ở nhóm carbonyl tăng. Nếu nhóm thế ở vòng benzen có  $-I$  hay  $-C$  thì các nhóm này làm giảm năng lượng tự do của trạng thái chuyển (2) (do giải tỏa điện tích âm) nhưng có hiệu ứng thấp hơn ở chất ban đầu (1).  $G$  của trạng thái chuyển thấp hơn nhưng không lớn đối với chất ban đầu (1),  $\Delta G^\ddagger$  giảm và tốc độ phản ứng tăng. Nếu nhóm thế là  $+I$  hay  $+C$  thì giảm tốc độ phản ứng còn nhóm thế vừa có  $-I$  và  $+C$  thì không phải lúc nào cũng tiên đoán chắc chắn được.

## 2.4. HIỆU ỨNG LẬP THỂ

Tốc độ phản ứng có liên quan tới hiệu ứng electron nhưng trong nhiều phản ứng xảy ra chậm hơn hay nhanh hơn không dựa trên cơ sở hiệu ứng electron. Trong các trường hợp này thường tìm thấy sự ảnh hưởng của hiệu ứng lập thể đến tốc độ phản ứng.

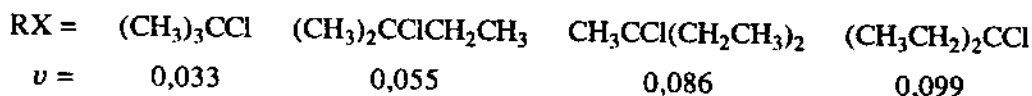
Chẳng hạn trong phản ứng  $S_N2$  ancol phân ankyl halogenua  $RBr$  bằng etanol, tốc độ thay đổi như sau:

R =	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>
$v_{td}$ =	17,6	1	0,28	0,030	$4,2 \cdot 10^{-6}$

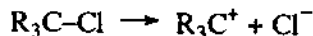
Các phản ứng đều là dẫn xuất bậc nhất, cùng một nhóm đi ra Br nhưng tốc độ khác nhau là do sự phân nhánh ở cacbon  $\beta$ , sự khác nhau về hiệu ứng cảm ứng hay hiệu ứng trường rất nhỏ. Từ kết quả trên cho thấy, tốc độ giảm từ gốc metyl tới neopentyl theo chiều tăng độ phân nhánh ở cacbon  $\beta$ . Phản ứng xảy ra bằng sự tấn công của tác nhân nucleophin vào phía sau của brom, gọi là sự tấn công sau. Sự giảm lớn tốc độ là do sự khó khăn lập thể của các nhóm ankyl thế tích lớn hơn đã cản sự tấn công của nucleophin, có khi gọi là hiệu ứng chắn  $\beta$ . Nếu các nhóm thế lớn ở cacbon  $\alpha$  cũng làm chậm phản ứng  $S_N2$  ở trên gọi là hiệu ứng chắn  $\alpha$ .

Hiệu ứng lập thể này cũng thấy trong phản ứng este hoá của axit benzoic thế 2,6 mà hiệu ứng cộng hưởng hay hiệu ứng cảm ứng giống nhau ở vị trí 2 và 6, nhưng phản ứng thế ở vị trí 2 khó khăn hơn do sự chắn nhóm thế, thường gọi là hiệu ứng *ortho*. Tương tự este của axit benzoic thế 2,6 cũng khó thủy phân hơn este thường.

Tuy nhiên hiệu ứng lập thể không chỉ làm giảm tốc độ như trong phản ứng thủy phân ankyl halogenua theo  $S_N1$ , tốc độ thay đổi như sau:

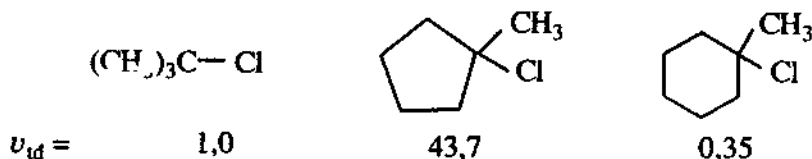


Ở đây phản ứng đi qua chất trung gian cacbocation ở giai đoạn quyết định tốc độ là ion hoá của RX:



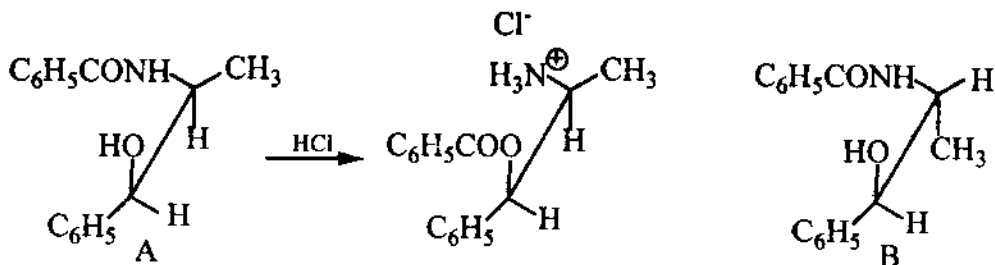
Trung tâm phản ứng có sự thay đổi trạng thái lai hoá từ  $sp^3$  sang  $sp^2$ , có sự thay đổi góc từ  $109,5$  tới  $120^\circ$ . Sự chuyển trạng thái lai hoá làm giảm sức căng cho phân tử. Nếu các gốc bậc ba và ba nhóm thế lớn gây ra một sức căng đẩy lẫn nhau ở cacbon  $sp^3$  phân tử ban đầu, thì sẽ giảm đi khi chuyển sang trạng thái  $sp^2$ , do đó làm tăng sự ion hoá ankyal halogenua và tăng tốc độ. Sức căng này gọi là sức căng *B* (back strain). Phản ứng ở đây xảy ra theo chiều giảm sức căng *B*.

Trong các hợp chất vòng, phản ứng phụ thuộc vào sức căng của vòng, gọi là sức căng *I* (sức căng nội - internal strain). Loại sức căng này gây ra bởi sự thay đổi trạng thái lai hoá của cacbon trong vòng từ tứ diện sang tam giác hay ngược lại. Chẳng hạn, phản ứng thủy phân 1-clo-1-metylxiclopentan trong etanol 80% ở  $25^\circ\text{C}$  nhanh hơn *tert*-butylclorua đến 43,7 lần, điều này có liên quan tới sức căng che khuất của vòng xyclopentan, trong khi đó hợp chất vòng xyclohexyl tương ứng lại có tốc độ thủy phân chỉ bằng 1/3 tốc độ của *tert*-butylclorua:



Tuy nhiên, vòng xyclohexyl không có sức căng che khuất như trong xyclopentyl nên ở đây tốc độ giảm thực tế chưa rõ, nhưng có thể do sự thay đổi từ cacbon lai hoá tam giác sang tứ diện.

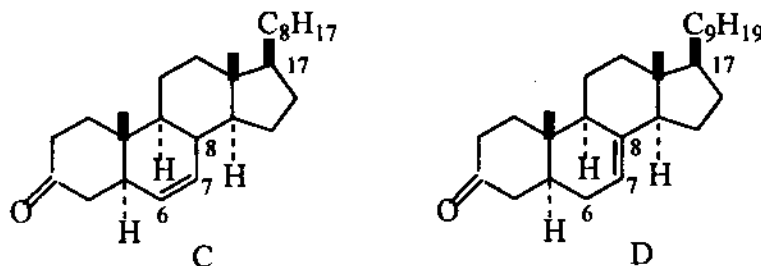
Hiệu ứng cấu dạng cũng ảnh hưởng nhiều đến hoạt tính của chất. Nhiều phản ứng chỉ xảy ra ở cấu dạng thích hợp. Chẳng hạn như phản ứng chuyển vị của *N*-benzoylnorephedrin sau:



Hai đồng phân A và B là hai đồng phân *dia* của nhau, có khả năng phản ứng khác nhau khi tác dụng với HCl trong ancol. Phản ứng xảy ra khi nitơ ở gần kề với oxy nhưng một đồng phân có phản ứng chuyển từ nitơ tới oxy còn đồng phân khác thì không. Đồng phân A

có cấu dạng mà nhóm methyl và phenyl là *anti* với nhau là vị trí thích hợp cho chuyển vị, trong khi đó đồng phân B để có nitơ kề với oxy thì cấu dạng lại có nhóm methyl và phenyl cũng ở vị trí kề với nhau là không thích hợp và phản ứng ở đây không xảy ra.

Hiệu ứng cấu dạng gặp nhiều trong các hợp chất có cấu trúc cứng như trong các steroid tuy có cùng nhóm chức nhưng cấu dạng khác nhau, thường gọi là sự biến đổi cấu dạng (conformational transmission). Chẳng hạn như cholest-6-en-3-on (C) phản ứng với benzandehit nhanh hơn ergost-7-en-3-on (D) đến 15 lần:

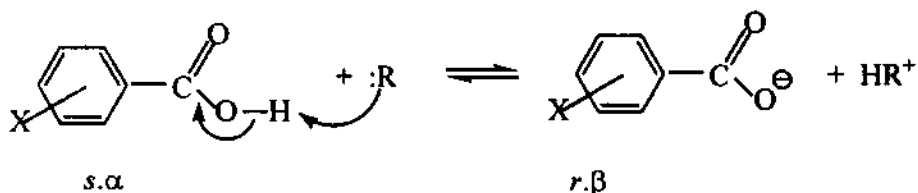


Tuy phản ứng ở hai hợp chất đều là của nhóm cacbonyl, gốc hydrocarbon ở C<sub>17</sub> không ảnh hưởng đến phản ứng nhưng tốc độ tăng do chuyển liên kết đôi ở cacbon 7 sang cacbon 6 gây ra sự thay đổi cấu dạng của nhóm cacbonyl.

Loại hiệu ứng lập thể này cũng gặp nhiều trong phản ứng cộng electrophin A<sub>E</sub> (chương 9) vào liên kết đôi cũng như phản ứng tách E (chương 8), và nhiều phản ứng khác nhau của nhóm thế *axial* và *equatorial* trong hợp chất vòng, cũng được trình bày nhiều ở chương hoá học lập thể và các chương phản ứng cụ thể ở sau.

## 2.5. QUY LUẬT ẢNH HƯỞNG CỦA NHÓM THẾ

Để đánh giá khả năng của nhóm thế trong các phản ứng, người ta dùng phương trình bán định lượng Hammett:



$\lg k_X = s.\alpha \times r.\beta$  với  $s$  là ảnh hưởng của nhóm thế X,  $\alpha$  là độ nhạy biểu hiện cơ chế truyền ảnh hưởng electron và độ nhạy của trung tâm phản ứng với ảnh hưởng electron,  $r$  là ảnh hưởng của tác nhân với độ nhạy  $\beta$ .

$$\lg k_0 = s_0.\alpha \times r_0.\beta$$

$$\lg k_X - \lg k_0 = \lg (k_X/k_0) = r.\beta (s_X - s_0) \alpha \quad \text{với } X = H \text{ thì } s_0 = 0$$

Đặt  $s.\alpha = \sigma$  và  $r.\beta = \rho$ , ta có phương trình  $\lg k_X = \rho.\sigma + \lg k_0$

hay:

$$\lg (k_X/k_0) = \rho.\sigma$$

Điều kiện để có phương trình này là  $k$  là hằng số tốc độ hay cân bằng, ảnh hưởng của nhóm thế H là  $\sigma_H = 0$ , sự phân ly của axit benzoic ở  $25^\circ\text{C}$  có  $\rho = 1$ . Phương trình trên gọi là phương trình Hammett.

$\rho$  là thông số của phản ứng gọi là hằng số phản ứng với dấu dương nếu điện tích dương ở trung tâm phản ứng tăng lên, là dấu hiệu đặc trưng cho phản ứng thế nucleophin, ngược lại,  $\rho$  là âm làm tăng điện tích âm ở trung tâm phản ứng, là dấu hiệu đặc trưng cho phản ứng thế electrophin. Giá trị tuyệt đối  $|\rho|$  nhỏ nếu tác nhân có khả năng phản ứng cao và lớn nếu tác nhân có khả năng phản ứng thấp.

$\sigma$  đặc trưng cho độ nhạy của hiệu ứng electron của nhóm thế gọi là hằng số nhóm thế.  $\sigma$  dương nếu nhóm thế làm tăng điện tích dương ở trung tâm phản ứng, đặc trưng cho nhóm thế  $-I$ ,  $-C$  và âm nếu nhóm thế làm tăng điện tích âm ở trung tâm phản ứng, đặc trưng cho nhóm thế  $+I$ ,  $+C$ .

Hằng số nhóm thế và hằng số phản ứng không hoàn toàn độc lập với nhau, không bao giờ tách riêng nhau, hằng số nhóm thế ảnh hưởng đến độ nhạy  $\beta$ , còn hằng số phản ứng ảnh hưởng đến độ nhạy  $\alpha$ .

Nếu tác nhân rất hoạt động, không đòi hỏi ảnh hưởng của nhóm thế thì  $|\rho|$  nhỏ, ngược lại sẽ lớn, cho nên có thể nói  $\rho$  là mức độ đo nhu cầu electron của phản ứng.

Phương trình chỉ là bán định lượng, chỉ sự phụ thuộc tuyến tính giữa ảnh hưởng của  $\sigma$  của nhóm thế và logarit của tỷ lệ tốc độ hay cân bằng của chất có nhóm thế với chất ban đầu có H.

Phương trình Hammett còn là sự liên quan tuyến tính của nhóm thế với năng lượng tự do hay năng lượng hoạt hoá, nên còn gọi là sự tương quan tuyến tính của năng lượng tự do (LFER).

Giá trị năng lượng tự do  $\Delta G$  liên quan tới sự thay đổi cấu trúc của chất phản ứng, đối với một dãy phản ứng này phụ thuộc vào giá trị năng lượng tự do  $\Delta G_0$  của dãy phản ứng khác có cùng thông số.

Đối với phản ứng khi X là nhóm bất kỳ:  $\Delta G = -RT \ln K$   
và không có nhóm thế:  $\Delta G_0 = -RT \ln K_0$

$$\lg(K/K_0) \text{ hay } \lg(k/k_0) = \frac{-1}{2,303.RT} (\Delta G - \Delta G_0) = \frac{-1}{2,303.RT} \Delta \Delta G$$

với  $\Delta G$  và  $\Delta G_0$  là sự khác nhau giữa tổng năng lượng tự do của sản phẩm phản ứng và trạng thái chuyển, với năng lượng tự do của chất ban đầu thế và không thế.  $\Delta \Delta G$  là sự khác nhau về năng lượng tự do của phản ứng (hay năng lượng hoạt hoá) của hợp chất thế và không thế, nghĩa là hiệu ứng ảnh hưởng của nhóm thế bằng đơn vị năng lượng tự do.

So với phương trình Hammett:  $\lg K - \lg K_0 = \rho \cdot \sigma$  nên:

$$\lg(K/K_0) = \rho \cdot \sigma = \frac{-1}{2,303.RT} \Delta \Delta G \text{ hay } -\Delta G = \rho \cdot \sigma \cdot 2,303.RT - \Delta G_0$$

Do đó phương trình Hammett có thể dùng để phân tích mối tương quan của tất cả những tính chất có liên quan tới năng lượng tự do như những dữ liệu của IR, NMR, UV, quang phổ khối, cực phổ, mômen lưỡng cực và ngay cả mật độ electron.

### 2.5.1. Hằng số $\sigma$

Hằng số  $\sigma$  biểu thị ảnh hưởng electron chung của nhóm thế, có giá trị bằng tổng các hiệu ứng electron, phụ thuộc vào bản chất và vị trí của nhóm thế trong nhân thơm.

Hằng số  $\sigma$  cũng như phương trình Hammett xác định theo hằng số phân ly của axit nên:

$$\sigma_X = \lg(K_{XC_6H_4COOH} / K_{C_6H_5COOH}) = -pK_{a(X)} + pK_{a(H)}$$

ở điều kiện 25°C và dung môi là nước.

Nếu nhóm thế cho electron +I và +C làm tăng mật độ electron ở trung tâm phản ứng thì  $\sigma$  có dấu âm ( $k_X < k_0$ ), ngược lại nhóm thế -I, -C thì  $\sigma$  có dấu dương ( $k_X > k_0$ ). Dấu của  $\sigma$  ngược với dấu của hiệu ứng nhóm thế, còn giá trị tuyệt đối  $|\sigma|$  đặc trưng cho mức độ ảnh hưởng của nhóm thế, giá trị lớn thì ảnh hưởng electron lớn.

Đối với hợp chất thơm, ảnh hưởng của nhóm thế ở các vị trí *o*-, *m*- và *p*- khác nhau nên cần phân biệt  $\sigma_m$  và  $\sigma_p$  ( $\sigma_o$  không tuyến tính).

**Bảng 2.3.** Giá trị  $\sigma_m$  và  $\sigma_p$  của nhóm thế

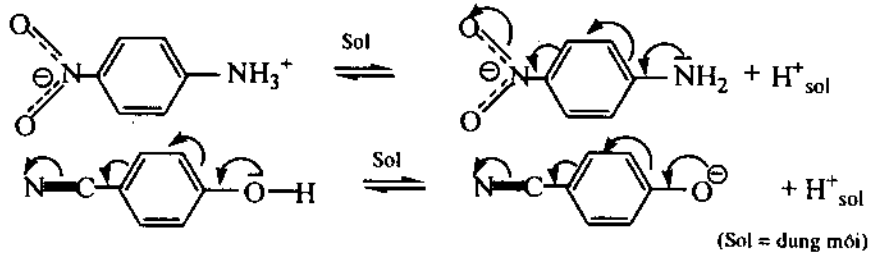
Nhóm thế	$\sigma_m$	$\sigma_p$	Nhóm thế	$\sigma_m$	$\sigma_p$
CH <sub>3</sub>	-0,07	-0,17	F	0,34	0,06
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-0,07	-0,15	Cl	0,37	0,23
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-0,01	-0,20	Br	0,30	0,23
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-0,15	I	0,35	0,18
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,63	-0,83	CHO	0,36	0,44
H	0	0	CN	0,56	0,66
OH	0,12	-0,27	NO <sub>2</sub>	0,71	0,78
OCH <sub>3</sub>	0,12	-0,27	N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,88	0,82
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,06	-0,01	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-	-0,07
COOH	0,37	0,45	SCH <sub>3</sub>	0,15	0,00
CF <sub>3</sub>	0,45	0,54	S <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,0	0,90
NH <sub>2</sub>	-0,09	-0,57	O <sup>-</sup>	-0,47	-0,81
N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	1,65	1,93	N=NC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,28	0,34
COO <sup>-</sup>	0,02	0,05	COOR	0,35	0,44
COCH <sub>3</sub>	0,36	0,47	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,64	0,73

Nếu như nhóm thế truyền ảnh hưởng chỉ bằng hiệu ứng I tới trung tâm phản ứng như trường hợp axit phenylaxetic thế thì dùng hằng số  $\sigma^0$ :



Nhóm thế	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>
$\sigma_m^0$	-0,134	+0,118	-0,076	+0,385	+0,816
$\sigma_p^0$	-0,371	-0,141	-0,138	+0,267	+0,895

Nếu ở nhân có nhóm thế có hiệu ứng  $-C$  hay  $+C$  mạnh gây ra sự tăng mạnh tính axit hơn so với  $\sigma$  thường như các trường hợp:

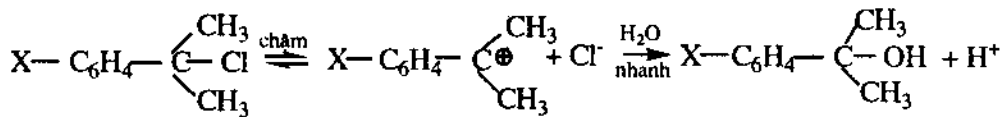


thì dùng hằng số  $\sigma^-$  và  $\sigma^+$ .

Với nhóm thế  $-C$  mạnh,  $\sigma^-$ , còn gọi là hằng số nucleophin,  $\sigma^-$  dương hơn  $\sigma^+$ ,  $\sigma^-$  trùng với  $\sigma^+$  khi ở vị trí  $m$ - hay  $p$ - không có hiệu ứng  $-C$  mạnh:

Nhóm thế	NO <sub>2</sub>	CHO	CN	COCH <sub>3</sub>
$\sigma_p^-$	+1,27	+1,03	+0,88	+0,84
$\sigma_p$	+0,78	+0,43	+0,60	+0,50

Với nhóm thế  $+C$  mạnh, liên hợp trực tiếp với trung tâm phản ứng (thường là obitan trống) dùng hằng số  $\sigma^+$  gọi là hằng số electrophin hay hằng số Brown:



Bảng 2.4. Hằng số  $\sigma^+$  của một số nhóm thế.

Nhóm thế	$\sigma_m^-$	$\sigma_p^+$	Nhóm thế	$\sigma_m^-$	$\sigma_p^+$
CH <sub>3</sub>	-0,066	-0,311	CHO	0,047	-0,778
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-0,059	-0,256	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-1,7	-
CF <sub>3</sub>	0,502	-0,612	F	0,352	-0,073
NO <sub>2</sub>	0,674	0,790	Cl	0,158	0,614
SCH <sub>3</sub>	0,158	-0,6	O <sup>-</sup>	-1,15	-4,27
NH <sub>2</sub>	-0,16	-1,3	OH	-	-0,92
OCH <sub>3</sub>	0,05	-0,78	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0	-0,18
COO <sup>-</sup>	-0,10	-0,41	Br	0,41	0,15
N=NC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	0,17	I	0,36	0,14
COOH	0,32	0,42	COOR	0,37	0,48
CN	0,56	0,66	NO <sub>2</sub>	0,73	0,79
N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,36	0,41	N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-	1,88

Giá trị tuyệt đối của  $\sigma^+$  nói chung lớn hơn của  $\sigma$  (không phải tất cả).

Phương trình chung vẫn là:  $\lg(k/k_0) = \rho\sigma^+$  và  $\lg(k/k_0) = \rho\sigma^-$

Roberto và Moriland khi xác định hằng số nhóm thế trong hợp chất vòng axit 4-bicyclo[2. 2. 2]octacacboxylic, ở đây chỉ xuất hiện hiệu ứng  $I$ , đã dùng  $\sigma'$  thay cho  $\sigma$ :

$$\lg(k/k_0) = \rho.\sigma'$$

Thực chất  $\sigma'$  cũng do ảnh hưởng của hiệu ứng  $I$  nên trùng với  $\sigma^I$ .

Taft khi nghiên cứu hợp chất no chỉ có hiệu ứng  $I$  dùng phương trình:

$$\lg(k/k_0) = \rho.\sigma^*$$

$\sigma^*$  gọi là hằng số Taft.

Tương quan giữa  $\sigma'$  và  $\sigma^*$  như sau:

$$\sigma' = 0,45.\sigma_{\text{CH}_2\text{R}}^*$$

Để xác định  $\sigma^*$ , dùng hằng số thủy phân kiềm và axit của este axit no với các nhóm thế khác nhau ở vị trí  $\alpha$  theo phương trình:

$$\sigma^* = \frac{1}{2,48} [\lg(k/k_0)_{\text{HO}} - \lg(k/k_0)_{\text{H}}]$$

ở đây phương trình Taft lấy  $\sigma^*$  của  $\text{CH}_3 = 0$  (khác Hammett lấy  $\sigma$  của  $\text{H} = 0$ , còn  $\sigma^*$  của  $\text{H} = +0,49$ ).

Giá trị  $\sigma^*$  có thể xác định bằng NMR của  $^{19}\text{F}$  của flobenzen thế, cho thấy sự tương quan tốt giữa  $\sigma'$  và  $\sigma^*$ ;

Thực nghiệm cho thấy sự tương quan với hằng số  $\sigma^I$ :

$$\sigma^I = 0,45.\sigma_{\text{CH}_2\text{R}}^* = (0,45 / 2,8)\sigma_X^* = 0,16\sigma_X^*$$

Giá trị  $1/2,8$  là nhân tố làm yếu hiệu ứng  $I$  khi đưa vào một nhóm  $\text{CH}_2$ ,  $\sigma^*$  của  $\text{CH}_2\text{R}$  đối với  $\text{XCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ , còn  $\sigma_X^*$  đối với hợp chất  $\text{XCH}_2\text{COOH}$ . Phương trình Taft coi  $\sigma^I$  được dùng cho axit béo nhưng không dùng khi có ảnh hưởng của hiệu ứng lập thể và ảnh hưởng của nhóm thế kế.

Nhóm thế:	$\text{CH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$	<i>iso</i> - $\text{C}_3\text{H}_7$	<i>tert</i> - $\text{C}_4\text{H}_9$	$\text{H}$	$\text{OCH}_3$	$\text{Cl}$	$\text{CN}$
$\sigma^*$	0	-0,1	+0,6	-0,19	-0,30	+0,49	+1,45	2,9	3,6

Hằng số  $\sigma$  là tổ hợp của hiệu ứng  $I$  và  $C$ , là tổ hợp tuyến tính của hai hiệu ứng đó. Taft đã tách hai thành phần khi thừa nhận rằng hai hiệu ứng tác dụng độc lập với nhau:

$$\sigma = \sigma^I + \sigma^C$$

đồng thời thừa nhận rằng hiệu ứng  $I$  đồng nhất ở hai vị trí *para* và *meta*. Trong đó  $\sigma^I = \sigma^0$  đối với vị trí *para*, nghĩa là đánh giá đồng đều khoảng cách giữa nhóm  $\text{COOH}$  ở vị trí 4 trong benzen với vị trí 4 trong axit bicyclo[2.2.2]octacacboxylic.

Thực tế, nhóm thế *para* ở xa hơn *meta* song có hướng lưỡng cực thuận lợi hơn vị trí *meta* ( $180^\circ$  so với  $60^\circ$ ) nên thường vị trí *para* tác dụng mạnh hơn một ít so với *meta*:

$$\sigma_p^I = 1,15 \sigma_m^I$$

Vì nhóm thế *meta* xuất hiện hiệu ứng *C* không lớn nên có thể viết:

$$\sigma_m = \sigma^I - \alpha \cdot \sigma^C$$

Giá trị lựa chọn  $\alpha$  là:  $\alpha = (\alpha_m - \alpha^I) / (\alpha_p - \alpha^I)$  có giá trị từ 0,1 ÷ 0,6. Dùng phương pháp thống kê xác định  $\alpha = 0,33$  đối với dãy phản ứng Hammett bình thường, còn với dãy dùng  $\sigma^+$  và  $\sigma^-$  thì  $\alpha = 0,1$ , nghĩa là hiệu ứng *C* truyền ảnh hưởng ở vị trí *meta* yếu hơn ở vị trí *para* đến ba lần. Taft đưa ra các giá trị:

Nhóm thế	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	F	Cl	Br	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>
$\sigma^I$	0,1	0,25	0,38	0,50	0,47	0,45	-0,05	0,63	0,41
$\sigma^C$	-0,76	-0,50	-0,41	-0,44	-0,28	-0,22	-0,18	+0,15	+0,14

Swain và Lupton phân tích ra  $\sigma^I$  và  $\sigma^C$  theo phương trình:

$$\sigma = f.I + r.C \quad \text{hay} \quad \sigma = \alpha \cdot \sigma^I = \beta \cdot \sigma^C$$

với  $f$  = độ nhạy đối với hiệu ứng  $I$ ,  $I$  là hằng số nhóm thế chỉ có hiệu ứng  $I$ ;  $r$  = độ nhạy với hiệu ứng  $C$  và  $C$  là hằng số nhóm thế thuần túy liên hợp.

Phương trình tuyến tính có dạng:  $\lg(k/k_0) = \rho.f.I + \rho.r.C$

Trong hệ Swain và Lupton, hợp chất thế *meta* và *para* xem như là hai dãy riêng với giá trị  $f$  và  $r$  đối với nhóm thế *meta* và *para*, là vì tương tác liên hợp ở *para* mạnh hơn ở *meta*.

Swain và Lupton đã tìm ra vài hằng số sau.

**Bảng 2.5.** Giá trị  $\sigma^I$  và  $\sigma^C$  của một số nhóm

Nhóm thế	$\sigma^I$	$\sigma^C$	Nhóm thế	$\sigma^I$	$\sigma^C$
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-0,07	-0,17	OCH <sub>3</sub>	0,27	-0,42
CH <sub>3</sub>	-0,05	-0,15	OH	0,27	-0,44
H	0	0	I	0,39	-0,12
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	0,04		CF <sub>3</sub>	0,42	0,08
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,06	-0,55	Br	0,44	-0,16
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,10	-0,10	Cl	0,46	-0,16
CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>	0,10		F	0,50	-0,31
NH <sub>2</sub>	0,12	-0,50	CN	0,56	0,08
CH <sub>3</sub> CO	0,20	0,16	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,60	0,12
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,20	0,16	NO <sub>2</sub>	0,65	0,15
NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,26	-0,22	N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,86	-

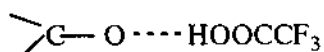
Phương pháp của Swain và Lupton đưa vào chương trình máy tính và bằng cách so sánh giá trị  $f$  và  $r$ , tìm sự đóng góp cộng hưởng hay liên hợp vào hằng số nhóm thế:

$$\%C = 100 \sigma / (\sigma + \beta) \quad \text{hay} \quad C = 100 r / (f + r)$$

Độ ảnh hưởng cộng hưởng hay liên hợp C với các hằng số  $\sigma$ :

$\sigma^I$	$\sigma_m$	$\sigma_p^O$	$\sigma_p$	$\sigma_p^+$	$\sigma_m^+$	$\sigma^C$	$\sigma^+$
%C =	0	25	40	50	62	60	100 ...

Ảnh hưởng lớn nhất là dung môi, nhất là dung môi tạo liên kết hydro. Nếu cặp electron  $n$  của nhóm thế tham gia tạo liên kết hydro thì hiệu ứng +C của nhóm thế giảm, giảm càng mạnh nếu tương tác càng mạnh. Ngược lại, nếu nhóm thế có hiệu ứng -C do có nguyên tử âm điện mạnh đính với liên kết ngắn thì sự tạo liên kết hydro với nguyên tử này làm tăng -C, do đó hằng số tăng. Chẳng hạn,  $\sigma^C$  của  $\text{CH}_3\text{O}$  trong  $\text{CH}_3\text{OH}$  75% là -0,42, trong axit axetic là -0,34, hiệu ứng -C nhóm CO của xeton trong cyclohexan nhỏ hơn trong axit trifloaxetic do tạo liên kết hydro mạnh hơn:



Kết quả trên được xác nhận bằng NMR.

Nếu nhóm thế là cho electron thì tương tác với phân tử dung môi bằng tính bazơ. Trong dung môi này xuất hiện +I lớn hơn trong dung môi trơ, chẳng hạn,  $\sigma^I$  của OH trong  $\text{CCl}_3$  là 0,25, trong  $\text{CH}_3\text{OH}$  là 0,14, trong trimetylamin là 0,12.

Hằng số  $\sigma$  của các nhóm thế như  $\text{CH}_3$  ít phụ thuộc vào dung môi:

$$\sigma_p \text{ của } \text{CH}_3 \text{ trong nước} = -0,17, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} = -0,14, \text{CH}_3\text{OH} = -0,11.$$

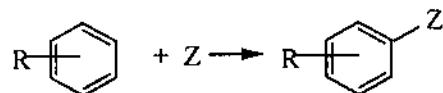
Sự giảm giá trị khi chuyển từ nước tới metanol là do sự giảm hiệu ứng siêu liên hợp:



### 2.5.2. Thông số $\rho$

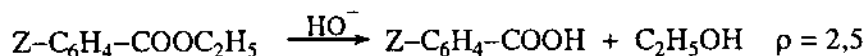
Phương trình Hammett và Taft dùng để nghiên cứu cơ chế phản ứng bằng cách so sánh dấu và giá trị tuyệt đối của hằng số  $\rho$  và  $\rho^*$ . Ý nghĩa vật lý của  $\rho$  là đặc trưng cho độ nhạy tương đối của phản ứng (so với chất chuẩn) hay hằng số cân bằng khi thay đổi cấu trúc của hợp chất phản ứng. Sự thay đổi hằng số phản ứng  $\rho$  khi chuyển từ dãy chất này sang dãy chất khác gây ra bởi cơ chế phản ứng, bởi mức độ ảnh hưởng electron của nhóm thế đến trung tâm phản ứng và bởi điều kiện phản ứng.

Chẳng hạn, xác định cơ chế phản ứng sau bằng xác định  $\rho$ :

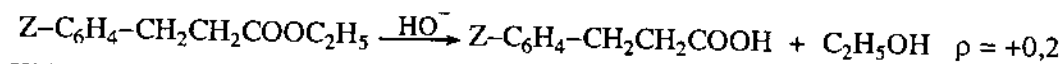


Nếu  $\rho$  dương là phản ứng được xúc tiến bởi nhóm thế -I, -C và bị chậm bởi nhóm thế +I và +C ở trung tâm phản ứng, là dấu hiệu cho phản ứng nucleophin của chất ban đầu.

$\rho$  dương cũng đặc trưng cho phản ứng phân cắt anionit, chẳng hạn phản ứng:

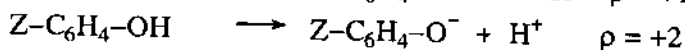
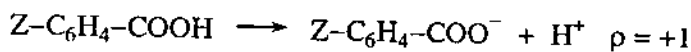


khi  $\text{Z} = \text{NO}_2$ ,  $\lg(k/k_0) = 2,5 \times 1,27 = 3,175$ , phản ứng nhanh gấp 1500 lần so với  $\text{Z} = \text{H}$ .



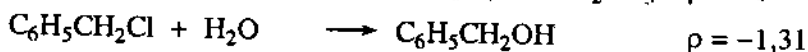
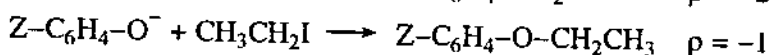
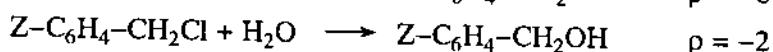
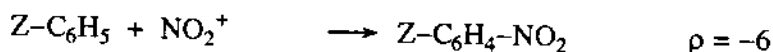
Khi  $Z = NO_2$ ,  $\lg(k/k_0) = 0,2 \times 1,27 = 0,254$ , phản ứng nhanh gấp 2 lần so với  $Z = H$ .

Còn phản ứng:



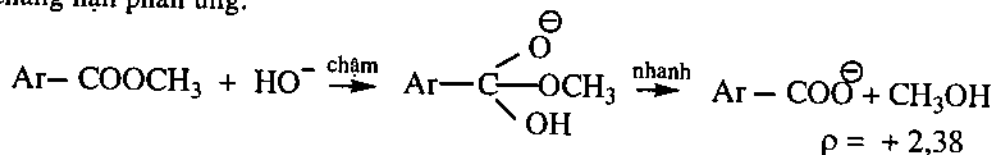
Phản ứng đều là phân cắt cationit.

Nếu  $\rho$  âm đặc trưng cho phản ứng được xúc tiến bằng nhóm thế cho electron  $+I, +C$ , ở trung tâm phản ứng, nghĩa là đặc trưng cho phản ứng electrophin đối với chất ban đầu. Phản ứng là electrophin và phân cắt anionit:

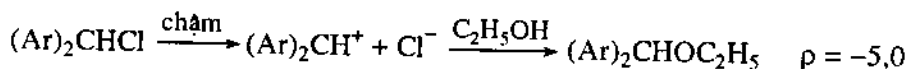


Đối với các phản ứng phức tạp, nhiều giai đoạn, dấu của  $\rho$  xác định giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng.

Chẳng hạn phản ứng:

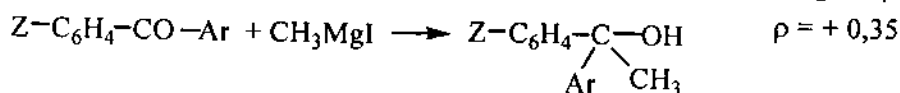
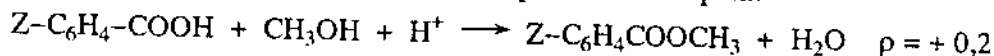


Nhóm thế làm ổn định điện tích dương ở chất trung gian chứa điện tích âm  $O^-$ :

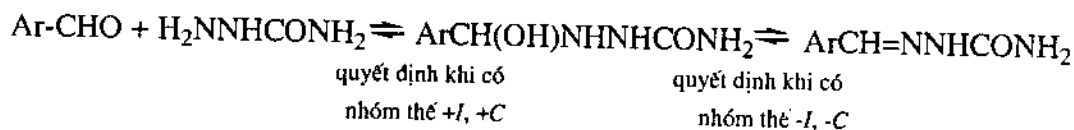


nhóm thế cho electron làm ổn định cation tạo thành.

Nếu  $\rho = 0$  hay  $\rho \approx 0$ , giá trị nhỏ chứng tỏ phản ứng ít nhạy với hiệu ứng electron. Ở đây thường có sự bù trừ của hai quá trình nucleophin và electrophin:



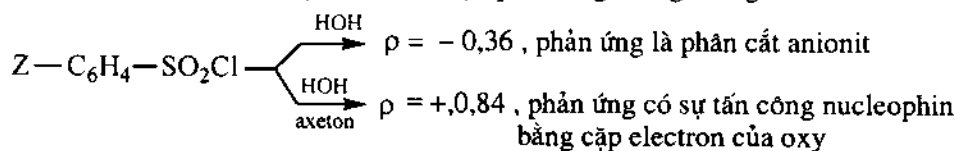
Trong trường hợp  $\rho$  thay đổi phụ thuộc vào nhóm thế, có nghĩa là giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng thay đổi. Chẳng hạn phản ứng sau:



$\rho$  dương,  $\rho = 3,5$  khi có nhóm thế cho electron;

$\rho$  âm,  $\rho = -0,25$  khi có nhóm thế hút electron.

Dấu của  $\rho$  thay đổi khi thay đổi điều kiện phản ứng, cũng có nghĩa là cơ chế thay đổi:



Giá trị tuyệt đối của  $\rho$  có ý nghĩa lớn, thường thay đổi từ 0 đến 11 + 12. Tương tác của nhóm thế với trung tâm phản ứng lớn nhất và ảnh hưởng lớn nhất đến động học là ở những phản ứng ion hay gần ion, cho nên giá trị tuyệt đối của  $\rho$  đặc trưng cho mức độ ion hoá của phản ứng. Giá trị tuyệt đối của  $\rho$  càng cao, trạng thái chuyển càng phân cực. Giá trị cao nhất của  $\rho$  đặc trưng cho phản ứng ion. Giá trị thấp nhất của  $\rho$  đặc trưng cho những phản ứng xảy ra theo cơ chế đồng bộ.

Chẳng hạn, nitro hoá hydrocacbon thơm  $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$  có  $\rho = -7,292$ , thay F bằng  $\text{CH}_3\text{O}$  sẽ có  $\rho = +7,55$ , phản ứng diels Alder của arylbutadien với anhydrit maleic có  $\rho = -0,62$ .

Hàng số  $\rho$  phụ thuộc vào bản chất của dung môi. Thường dùng phương trình:

$$\lg(k_{\text{RX.A}}/k_{\text{RX.B}}) = m(Y_A - Y_B) \text{ hay } \lg(k/k_0) = mY$$

với  $k_{\text{RX.A}}, k_{\text{RX.B}}$  là hằng số ion hoá trong dung môi A và B;

$Y_A$  và  $Y_B$  là khả năng solvat hoá của A và B;

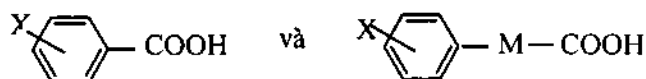
$m$  là độ nhạy do ảnh hưởng của dung môi.

Đặt điều kiện chuẩn để cho  $m = 1$  và  $Y_B = 0$ , thường phản ứng chuẩn là thủy phân *tert*-butylchlorua trong etanol - nước (80 : 20). Nói chung,  $\rho$  giảm với sự tăng tính phân cực của dung môi, đôi khi quan sát được tính tuyến tính của  $\rho$  với thông số dung môi, song chưa có lý thuyết chung.

Hàng số  $\rho$  giảm khi tăng nhiệt độ theo công thức  $\rho = 1/T + C$  nhưng kém tương quan, thực tế không tuyến tính mà có sự phụ thuộc parabol. Từ sự phụ thuộc đó ở nhiệt độ xác định mà  $\rho = 0$ , nghĩa là tốc độ hay cân bằng phản ứng không phụ thuộc vào ảnh hưởng của nhóm thế thì nhiệt độ đó gọi là đẳng động học, có thể xác định bằng độ nghiêng của đường thẳng phụ thuộc  $\Delta H^*$  vào  $\Delta S^*$ .

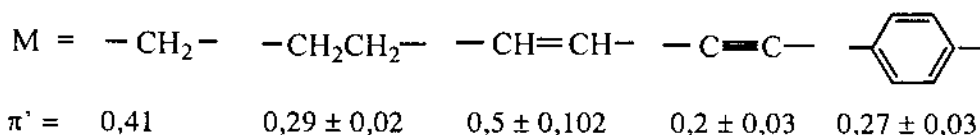
Ở nhiệt độ cao hơn đẳng động học, dấu  $\rho$  thay đổi là do ảnh hưởng của nhóm thế vì thế dùng hàng số  $\rho$  để nghiên cứu cơ chế, cần biết việc đo được tiến hành theo phía nào so với nhiệt độ đẳng động học.

Hàng số  $\rho$  dùng để xác định khả năng truyền ảnh hưởng của nhóm thế qua cầu M nào đó, chẳng hạn giữa:



thì  $\rho_2/\rho_1 = \pi'$  xác định khả năng của M truyền ảnh hưởng của nhóm thế.

Giá trị  $\pi'$  của ảnh hưởng truyền mạch của vài nhóm thế giữa nhân benzen và nhóm COOH:



Tính chất và khả năng phản ứng của nhóm thế, ngoài ảnh hưởng của hiệu ứng electron như đã nói trên, còn chú ý tới tương tác lập thể.

Từ phương trình Taft có thể tách ra được hiệu ứng lập thể. Đối với phản ứng thủy phân este xúc tác axit trong nước-axeton,  $\lg(k/k_0)$  rất nhạy với hiệu ứng phân cực, nhưng khi không có tương tác cộng hưởng, giá trị đó tỷ lệ với hiệu ứng lập thể (không có hiệu ứng cảm ứng và cộng hưởng). Phương trình là:

$$\lg \frac{k}{k_0} = E_s$$

$E_s$  gọi là hằng số lập thể, như trong bảng 2.5, khi hydro là chất chuẩn và có giá trị bằng 0 và đã xét các giá trị đó cho thấy gần như là thứ tự kích thước của nhóm thế.

Chalton đã tìm thấy giá trị  $E_s$  cho các nhóm thế loại  $\text{CH}_2\text{X}$ ,  $\text{CHX}_2$  và  $\text{CX}_3$  là hàm số tuyến tính của bán kính van der Waals của các nhóm đó.

Ngoài ra còn có hai thông số lập thể độc lập với các dữ liệu động học là của Chalton và Meyer. Giá trị Chalton  $v$  từ bán kính van der Waals còn Meyer  $V^0$  từ tỷ lệ thể tích của nhóm thế với 0,3 nm của trung tâm phản ứng. Giá trị  $V^0$  tìm thấy bằng tính toán cơ học phân tử dựa trên cấu trúc phân tử.

**Bảng 2.6.** Các giá trị  $E_s$ ,  $v$  và  $V^0$  của nhóm thế

Nhóm	$E_s$	$v$	$V^0 \cdot 10^2$	Nhóm	$E_s$	$v$	$V^0 \cdot 10^2$
H	0	0		Xyclohexyl	-2,03	0,87	6,25
F	-0,46	0,27	1,22	iso-Butyl	-2,17	0,98	5,26
CN	-0,51			sec-Butyl	-2,37	1,02	6,21
OH	-0,55			$\text{CF}_3$	-2,40	0,91	3,54
$\text{OCH}_3$	-0,55		3,59	tert-Butyl	-2,78	1,24	7,16
$\text{NH}_2$	-0,61			$^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$	-2,84		
Cl	-0,97	0,55	2,54	Neopentyl	-2,98	1,34	5,75
$\text{CH}_3$	-1,24	0,50	2,84	$\text{CCl}_3$	-3,30	1,38	6,43
$\text{C}_2\text{H}_5$	-1,31	0,50	4,31	$\text{CBr}_3$	-3,67	1,56	7,29
I	-1,40	0,78	4,08	$[(\text{CH}_3)_2\text{CCH}_2]_2\text{CH}$	-4,42	2,03	
n-Propyl	-1,60	0,68	4,78	$\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	-5,04	2,38	
iso-Propyl	-1,71	0,76	5,74	$\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	-5,92	2,92	

Các giá trị đó có tính hợp lý nhưng chưa đầy đủ về mối quan hệ giữa  $E_s$ ,  $v$  và  $V^0$ , ngoài ra còn đưa ra các giá trị lập thể khác.

Phương trình Hammett áp dụng cho hiệu ứng của nhóm thế ở vị trí *meta* và *para* nhưng không dùng cho vị trí *ortho*. Hiệu ứng ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng và hằng số cân bằng của nhóm thế ở vị trí *ortho* gọi là hiệu ứng *ortho*. Đã có nhiều định lượng về hiệu ứng *ortho* nhưng chưa có tính chất chung nhưng Hammett có thể áp dụng với nhóm thế ở *ortho* trong các vòng như *o*-XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>COOH có thể có tương quan tốt.

Các thông báo về phản ứng có thể tìm thấy từ giá trị ρ. Chẳng hạn, giá trị ρ âm mạnh chỉ rằng nhu cầu electron ở trung tâm phản ứng lớn, từ đó thấy trung tâm thiếu electron lớn, như là cacbocation; nếu giá trị ρ dương thì liên quan tới sự tăng điện tích âm ở trạng thái chuyển. Mỗi tương quan ρ.σ cũng dùng cho phản ứng gốc tự do vì gốc tự do cũng có bản chất phân cực tuy giá trị ρ thường nhỏ (dưới 1,5) cả dương và âm. Các phản ứng có trạng thái chuyển vòng cũng có giá trị ρ rất nhỏ.

## 2.6. AXIT VÀ BAZƠ HỮU CƠ

Thuật ngữ axit và bazơ được xác định theo nhiều cách khác nhau phụ thuộc vào tính axit và bazơ của chất dùng tương ứng.

Theo Lowry Bronsted, axit là chất cho proton và bazơ là chất nhận proton.

Khi axit sunfuric hoà tan trong nước, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> là chất cho proton tới bazơ H<sub>2</sub>O để hình thành axit mới H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> và bazơ mới HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>:

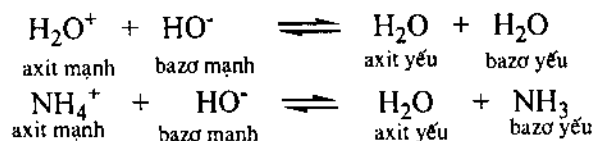


tương tự axit HCl trong bazơ amoniac:



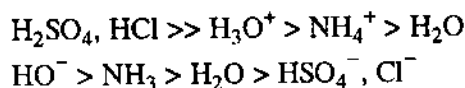
Theo định nghĩa của Lowry Bronsted, tính axit hay lực axit phụ thuộc vào khả năng cho proton, tính bazơ hay lực bazơ phụ thuộc vào khả năng nhận proton. Như H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl dễ dàng cho proton là axit mạnh, ngược lại HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup> là bazơ yếu vì khả năng nhận proton yếu nên là bazơ yếu. Trong mỗi phản ứng, cân bằng chuyển về phía hình thành axit yếu và bazơ yếu.

Nếu cho dung dịch H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> trộn với dung dịch NaOH, axit H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> cho bazơ HO<sup>-</sup> proton để hình thành axit mới H<sub>2</sub>O và bazơ mới H<sub>2</sub>O:



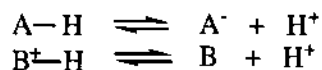
Trong các phản ứng đều tạo nên những cặp axit - bazơ liên hợp như NH<sub>4</sub><sup>+</sup> và NH<sub>3</sub>, HO<sup>-</sup> và H<sub>2</sub>O, nghĩa là NH<sub>3</sub> là bazơ thì NH<sub>4</sub><sup>+</sup> là axit liên hợp của nó.

Có thể sắp xếp tính axit và bazơ như sau:





Axit và bazơ liên quan tới quá trình cộng và tách proton:



AH và BH<sup>+</sup> là axit liên hợp của A và B hay ngược lại, do đó điện tích của axit và bazơ không có ý nghĩa.

Từ mối quan hệ giữa axit và bazơ, rút ra được quy luật quan trọng là tính axit của một axit càng cao thì tính bazơ của bazơ liên hợp càng thấp, nên có thể dùng tính axit của axit liên hợp để đặc trưng cho tính bazơ của nó.

Theo Lewis, axit là những hợp chất thiếu electron hay có khả năng nhận proton, còn bazơ là những hợp chất có cặp electron tự do *n* thường gọi là axit và bazơ Lewis):



Tương tác của axit và bazơ này tạo liên kết cộng hoá trị:



Axit Lewis không liên quan tới sự giải phóng proton mà chỉ proton là axit. Axit và bazơ Lewis là trường hợp riêng của quan niệm axit - bazơ vì có liên quan tới quan niệm electrophin và nucleophin nên được ưu tiên dùng trong phản ứng hữu cơ.

Quan niệm axit - bazơ là tính chất tương đối vì tính chất axit chỉ xuất hiện khi có bazơ và ngược lại.

### 2.6.1. Axit Bronsted hữu cơ

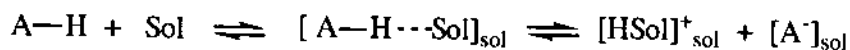
Tương tác axit - bazơ trong hoá hữu cơ là quá trình cân bằng:



Quá trình này là không chế nhiệt động học. Vị trí cân bằng phụ thuộc vào sự khác nhau về năng lượng tự do, dung môi, nhiệt độ. Sự khác nhau về năng lượng tự do của A và B càng lớn, cân bằng chuyển về phía hợp chất có năng lượng tự do thấp càng mạnh. Chiều cao thế năng xác định tốc độ quá trình chuyển hoá giữa A và B, nghĩa là biểu hiện độ linh động của hệ.

Tốc độ chuyển proton từ axit tới bazơ rất lớn, 10<sup>11</sup> // (mol.s), nên tốc độ được xác định bằng tốc độ khuếch tán.

Khi tác dụng một axit với dung môi là một bazơ sẽ có cân bằng:



(Sol - phân tử dung môi, sol- phân tử dung môi tham gia solvat hoá tiểu phân có trong dung dịch).

Trạng thái cân bằng phụ thuộc vào bản chất dung môi và độ thẩm điện môi  $\epsilon$ . Thường axit được xác định trong dung môi là nước với hằng số điện môi lớn là 80, với cân bằng gồm phân tử không phân ly và ion:



Khả năng ion hoá của axit được xác định bằng  $K_a$  (hay  $pK_a$ ) ở nồng độ rất nhỏ:

$$K_a = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[AH]}$$

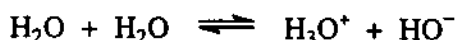
và hằng số bazơ  $K_b$  (hay  $pK_b$ ) tương ứng với phương trình:



$$K_b = \frac{[BH^+][OH^-]}{[B]}$$

Tính bazơ cũng được đánh giá bằng hằng số cân bằng axit của axit liên hợp  $BH^+$ ,  $K_{BH^+}$  hay  $pK_{BH^+}$ , giá trị  $pK_{BH^+}$  càng lớn thì axit càng mạnh.

Dung môi nước có thể tham gia như là axit và bazơ nên có tính chất lưỡng tính và có thể thiết lập cân bằng:



Khả năng chuyển proton từ phân tử này tới phân tử khác gọi là sự tự phân ly hay tự proton phân, đặc trưng bằng  $K_{aup} = [H_3O^+][HO^-]$  hoặc bằng  $pK_{aup}$ .

Từ đó cho thấy tổng giá trị  $pK_a$  của axit và  $pK_b$  của bazơ liên hợp là hằng số tự phân ly:

$$pK_{aup} = pK_a + pK_b$$

Hằng số tự phân ly đặc trưng cho tính lưỡng tính của dung môi:

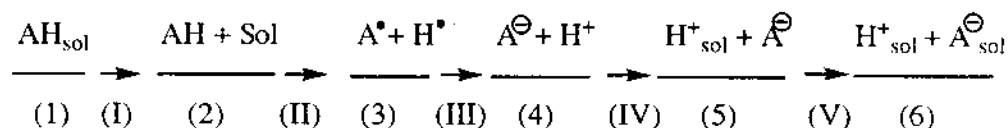
$$K_{aup} = \begin{array}{ccc} H_2O & CH_3OH & C_2H_5OH \\ 14 & 16,7 & 19,1 \end{array}$$

Các axit hữu cơ là những hợp chất có hydro linh động do liên kết với các nguyên tố âm điện mạnh như R-COOH, R-OH, R-SH, Ar-COOH, Ar-OH.

**Bảng 2.7.** Giá trị  $pK_a$  nhiệt động học của một số axit (trong nước, 25°C)

Hợp chất	$pK_a$	Hợp chất	$pK_a$
HCOOH	3,77	CH <sub>3</sub> OH	5,5
CH <sub>3</sub> COOH	4,76	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	15,9
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	4,88	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	10,0
CH <sub>2</sub> =CHCOOH	4,25	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH	4,2
CH <sub>3</sub> C≡CCOOH	2,85	HOOCCH <sub>2</sub> COOH	2,83
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> COOH	4,35		

Tính axit phụ thuộc vào độ phân cực của liên kết, hiệu ứng electron của nhóm thế và nhất là ảnh hưởng của dung môi. Để giải thích các nhân tố ảnh hưởng này, người ta thường dùng chu trình nhiệt động học trên cơ sở khác nhau về năng lượng của chất đầu và chất cuối:



- Giai đoạn (I): chi phí năng lượng để desolvat hoá phân tử AH;

- Giai đoạn (II): chi phí năng lượng để phân cắt liên kết A–H, trong pha khí bằng  $\Delta H^0$ , tính ổn định của gốc chịu ảnh hưởng nhỏ;

- Giai đoạn (III): chuyển electron, phụ thuộc vào ái lực electron của A càng lớn, anion tạo thành càng bền, điện tích âm càng được giải toả,  $\Delta H^0$  ở giai đoạn (III) thay đổi phụ thuộc vào độ bền của anion. Độ bền của anion càng tăng thì mức năng lượng của sản phẩm (4) giảm;

- Giai đoạn (IV) và (V): là giai đoạn phát nhiệt do solvat hoá ion  $\text{H}^+$  và anion. Năng lượng solvat hoá anion lớn hơn phân tử không phân ly, giai đoạn (V) ảnh hưởng lớn hơn (I). Năng lượng solvat hoá càng lớn nếu điện tích càng ít giải toả, do đó chịu ảnh hưởng lớn của nhóm thế. Nếu nhóm thế hút electron, tính ổn định anion tăng, năng lượng solvat hoá giảm.

Quá trình solvat hoá không chỉ làm thay đổi entanpi mà thay đổi cả entropi của hệ. Nếu phân tử dung môi liên kết với phân tử hay anion của nó khi solvat hoá càng lớn, liên kết càng bền hơn, lợi thế về entanpi hoạt hoá càng lớn, nhưng sự mất entropi của hệ lớn.

Sự mất entropi của anion lớn hơn phân tử không phân ly, như trong phương trình:

$$-RT \ln K_a = RT p K_a - \Delta H^0_{\text{int}} - T \Delta S^0_{\text{int}} - \Delta H^0_{\text{ext}} - T \Delta S^0_{\text{ext}}$$

$\Delta H^0_{\text{int}}$  - sự thay đổi entanpi khi chuyển từ axit tới anion, cũng tương tự như  $\Delta S^0_{\text{int}}$ , còn  $\Delta H^0_{\text{ext}}$  - sự thay đổi entanpi do sự khác nhau về entanpi solvat hoá axit và anion, cũng tương tự  $\Delta S^0_{\text{ext}}$ .

Thực tế, entropi của axit không phân ly và anion gần như nhau trong pha khí nên entropi của hệ phụ thuộc vào sự thay đổi entropi của dung môi.

Khi xác định các hàm số nhiệt động học cho thấy, quá trình phân ly luôn luôn có  $T \Delta S^0$  lớn hơn  $\Delta H^0$ . Chẳng hạn ở 298°C, axit  $\text{CH}_3\text{COOH}$  có  $T \Delta S^0$  là 6,57 kcal/mol và  $\Delta H^0$  là 0,12 kcal/mol, axit  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$  có  $T \Delta S^0$  là 5,62 kcal/mol và  $\Delta H^0$  là 0,11 kcal/mol.

Như vậy sự phân ly axit trong dung dịch quyết định bởi nhân tố entropi, song nhân tố entanpi lớn, mà chính là sự thay đổi entanpi ( $\Delta \Delta H^0$ ) khi thay đổi nhóm thế dùng để đánh giá ảnh hưởng của nhóm thế.

Từ chu trình nhiệt động học, có thể so sánh được tính axit của các axit khác nhau.

Khi xét ảnh hưởng của nguyên tử liên kết với phân ly axit, nếu các nguyên tố đó ở trong cùng một nhóm trong bảng hệ thống tuần hoàn thì giai đoạn ảnh hưởng là giai đoạn

(II), tính bền của liên kết càng lớn thì hằng số phân ly càng nhỏ:

Liên kết	O-H	S-H	N-H	P-H
$E$ , kcal/mol	110	87,5	83,7	63,0
$pK_a$	16(H <sub>2</sub> O)	7(H <sub>2</sub> S)	35(NH <sub>3</sub> )	27(PH <sub>3</sub> )

Nếu các nguyên tố trong cùng một chu kỳ thì sự phân ly phụ thuộc vào giai đoạn (III) các nguyên tố có ái lực electron càng lớn nếu điện tích hạt nhân càng lớn nên tính axit H<sub>2</sub>O > NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>S > PH<sub>3</sub> mặc dầu năng lượng liên kết lớn hơn.

Khi so sánh tính axit của một dãy axit, đánh giá bằng sự thay đổi  $K_a$  của axit thế so với axit không thế (trong dung dịch nước 25°C). Khi xét ảnh hưởng của nhóm thế, trước hết phân tích ảnh hưởng của nhóm thế đến  $K_a$  ở trạng thái khí với quan niệm rằng, hiệu ứng electron là sự truyền ảnh hưởng của hiệu ứng này tới trung tâm phản ứng là nguyên nhân nội phân tử làm thay đổi  $K_a$  khi thay đổi nhóm thế, nghĩa là tính đến chi phí năng lượng khi chuyển từ giai đoạn (III) tới giai đoạn (IV) với sự ổn định của anion so với phân tử không phân ly. Sau đó chuyển tới phân tích các hằng số nhiệt động học trong dung môi để tìm nguyên nhân làm thay đổi hằng số  $\Delta H^0_{\text{int}}$ ,  $\Delta H^0_{\text{ext}}$  và  $\Delta S^0$ . Các hiệu ứng electron gồm hiệu ứng phân cực (axit béo), hiệu ứng phân cực và liên hợp phân cực gián tiếp (axit thơm), hiệu ứng phân cực và liên hợp gián tiếp (phenol) và hiệu ứng lập thể, nhất là ở hợp chất thơm ở vị trí *ortho*, chẳng hạn đối với axit hay ancol loại béo như ở bảng 2.8.

**Bảng 2.8.** Hàm số nhiệt động học ion hoá axit béo

Axit	Khí	Dung dịch, 25°C			
	$\Delta G^0$ , kcal/mol	$\Delta G^0$ , kcal/mol	$\Delta H^0$ , kcal/mol	$\Delta S^0$ , cal/mol	$pK_a$
HCOOH	3,3	5,10	-0,05	-17,3	3,75
CH <sub>3</sub> COOH	0	6,50	-0,12	-22,3	4,76
I-CH <sub>2</sub> COOH	-	4,30	-1,41	-19,3	3,17
Br-CH <sub>2</sub> COOH	13,9	3,96	-1,24	-17,4	2,90
Cl-CH <sub>2</sub> COOH	12,8	3,90	-1,12	-16,9	2,87
F-CH <sub>2</sub> COOH	10,8	3,53	-1,38	-16,5	2,59
Cl <sub>2</sub> CHCOOH	19,8	1,77	-0,09	- 0,6	1,30
Cl <sub>3</sub> CCOOH	-	0,87	1,00	+ 2,0	0,64

Nếu xét trong pha khí, tính axit của cloaxetic và bromaxetic lớn hơn floaxetic axit, ở trạng thái khí, sự thay đổi entanpi ở (1) nhỏ, ảnh hưởng của nhóm thế đến (II) cũng nhỏ, ảnh hưởng quyết định là chuyển sang giai đoạn (III). Giá trị  $\Delta G^0$  ion hoá của dẫn xuất brom là lớn nhất còn dẫn xuất flo là nhỏ nhất do tính ổn định của anion ở trạng thái khí là nội phân tử. Độ phân cực gây ra bởi nhóm thế với trung tâm phản ứng càng lớn thì ion càng ổn định (Br > Cl > F). Về entropi, sự khác nhau do ảnh hưởng của nhóm thế không lớn, nhân tố quyết định là  $\Delta G^0$ . Sự giảm năng lượng ở giai đoạn (III) cũng làm giảm cả giai đoạn (IV) và

(V). Nếu trong dung dịch, giá trị entropi lớn hơn giá trị entanpi nhiều. Từ bảng trên cho thấy, axit HCOOH là axit mạnh hơn do mất entropi ít hơn khi phân ly trong nước. Độ âm điện của nhóm thế càng lớn, anion càng ổn định, sự mất entropi càng nhỏ. Anion kém bền hơn, sự mất entropi càng lớn. Do đó tính axit của floaxetic lớn hơn clo và bromaxetic ở trong nước, ngược với trong pha khí.

Tương tự như vậy với ancol:

CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	pK <sub>a</sub> = 15,9	Cl <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> OH	pK <sub>a</sub> = 12,24
CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	14,8	F <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> OH	12,37
ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	14,31	HC≡CCH <sub>2</sub> OH	13,55
Cl <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OH	12,80		

Tính axit của các hợp chất thơm như axit benzoic và phenol, thay đổi rất khác nhau phụ thuộc vào vị trí nhóm thế ảnh hưởng đến axit và anion.




Chẳng hạn, hàm số nhiệt động học của axit X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-COOH trong nước ở 25°C:

X	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	H	<i>m</i> -Cl	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>
ΔG <sup>0</sup> , kcal/mol	6,12	5,95	5,75	5,23	4,72	4,67
ΔH <sup>0</sup> , kcal/mol	0,60	0,23	0,12	0,19	0,38	0,43
ΔS <sup>0</sup> cal/mol.°C	-18,5	-19,12	-18,87	-16,87	-14,56	-14,20
pK <sub>a</sub>	4,47	4,34	4,21	3,83	3,45	3,44

Các số liệu trên cho thấy, entanpi ion hoá dương và nhỏ, giá trị cơ bản vẫn là nhân tố entropi TΔS<sup>0</sup>, càng nhỏ nếu tính chất hút electron của nhóm thế càng lớn. Sự giảm entropi làm giảm pK<sub>a</sub>.

Khi solvat hoá anion và phân tử không phân ly, sự solvat điển hình có giá trị lớn: anion solvat bằng dung môi cho proton của axit bằng dung môi bazơ, tính bazơ của dung môi càng lớn, tính axit càng nhỏ, anion bị solvat ở mức độ nhỏ. Khi dùng quang phổ khối áp suất cao để nghiên cứu ảnh hưởng của nhóm thế axit trong pha khí mạnh gấp 10 lần trong dung dịch, và sự thay đổi năng lượng ion hoá (ΔΔG<sup>0</sup>) tương quan với hằng số σ<sup>0</sup> mà không phải σ Hammett như trong dung dịch.

**Bảng 2.9.** Tính axit của một số hợp chất hữu cơ

Hợp chất	pK <sub>a</sub>	Hợp chất	pK <sub>a</sub>	Hợp chất	pK <sub>a</sub>
CH <sub>4</sub>	40	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	50	CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>	44
	46	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	41	CH≡CH	25
	52	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	34	CH <sub>3</sub> CN	25
	43	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> CH	31,5	CH <sub>2</sub> (CN) <sub>2</sub>	11,2
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>3</sub>	16	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	35
		CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	23	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	30,21
		CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	24,5	CH <sub>2</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	35,7

Ngoài các nhân tố trên, tính axit còn chịu ảnh hưởng của thể tích nhóm thế, tương tác nội phân tử như tương tác liên kết hydro nội. Những hợp chất có liên kết C-H cũng thể hiện tính axit khi tác dụng với bazơ mạnh.

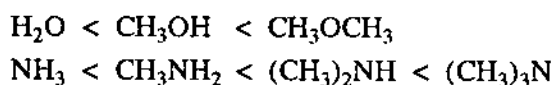
### 2.6.2. Bazơ Bronsted hữu cơ

Bazơ Bronsted được đánh giá bằng ái lực với proton. Tính bazơ tương đối của hai hợp chất được xác định bằng hằng số cân bằng của phản ứng trao đổi:



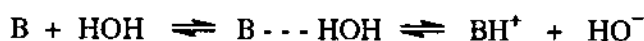
Lực bazơ càng lớn, cân bằng càng chuyển sang phải.

Bằng phương pháp quang phổ áp suất cao đã xác định tính bazơ tương đối của các dãy sau trong pha khí:



Từ đó thấy rằng, tính bazơ tăng khi tăng nhóm methyl.

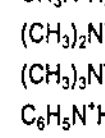
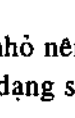
Trong dung dịch nước thiết lập được cân bằng:



Trong dung dịch nước, bazơ là hợp chất chứa oxy có tính bazơ ở oxy rất nhỏ nên tồn tại ở dạng phức liên kết hydro, còn amin có tính bazơ lớn hơn tồn tại chủ yếu ở dạng solvat hoá của dung môi.

Để đặc trưng tính bazơ, dùng hằng số  $pK_b$  nhưng thường dùng hằng số  $pK_a$  của axit liên hợp  $pK_{BH^+}$  với  $pK_b = 14 - pK_{BH^+}$ ;  $pK_a$  càng lớn, lực bazơ của bazơ liên hợp với  $BH^+$  càng lớn.

**Bảng 2.10.** Hằng số  $pK_a$  của một số axit liên hợp của bazơ

Axit	$pK_a$	Axit	$pK_a$	Axit	$pK_a$
$CH_3O^+H_2$	-2,2	$CH_3C=O^+H$   OH	-6,5	$C_6H_5C=O^+H$   OH	-7,3
$C_2H_5O^+H_2$	-2,4	$(CH_3)_3CO^+H_2$	-3,8	$(CH_3)_2CHO^+H_2$	-3,2
$C_6H_5O^+H_2$	-8,7	$C_6H_5CO^+HCH_3$	-6,3	$CH_3N^+H_3$	10,62
$(CH_3CH_2)_2O^+H$	-3,6	$CH_3C \equiv N^+H$	-10,1	$(CH_3)_2N^+H_2$	10,73
$CH_3CH=O^+H$	-8,0	$C_6H_5C \equiv N^+H$	-10,5	$(CH_3)_3N^+H$	9,79
$C_6H_5CH=O^+H$	-7,1	$CH_3P^+H_3$	2,5	$C_6H_5N^+H_3$	4,5
$(CH_3)_2C=O^+H$	-7,3	$(CH_3)_2P^+H_2$	3,91	$(C_6H_5)_2N^+H_2$	0,80
$CH_3C=O^+H$	-6,5	$(CH_3)_3P^+H$	8,65	$C_6H_5C=N^+H_2$   OH	-2,0
$OC_2H_5$   $C_6H_5C=O^+H$   CH <sub>3</sub>		$(CH_3)_2S^+H$	-5,4		7,0
		$CH_3S^+H_2$	-6,8		
			5,29		

Từ các số liệu trong bảng 2.10, có thể rút ra vài trường hợp riêng:

Tính bazơ của amin khi chuyển từ amin bậc nhất đến bậc hai đến bậc ba thay đổi theo

hướng  $\text{RNH}_2 < \text{R}_2\text{NH} > \text{R}_3\text{N}$  được giải thích theo hai hướng:

- Tính bazơ tăng khi tăng gốc ankyl thế ở N nên tính bazơ của  $\text{RNH}_2 < \text{R}_2\text{NH} < \text{R}_3\text{N}$
- Tính bazơ giảm khi giảm khả năng solvat hoá của ion amoni. Nếu dung môi là nước, ion amoni được solvat hoá bằng liên kết hydro:



Tính axit của kiềm amoni càng lớn, liên kết hydro càng bền và năng lượng solvat hoá càng lớn, do đó tính ổn định của kiềm amoni bằng nước giảm  $\text{RNH}_2 > \text{R}_2\text{NH} > \text{R}_3\text{N}$ . Ngoài ra còn do khó khăn lập thể tương tác với phân tử dung môi.

Như vậy, tổng hợp hai hiệu ứng ngược nhau thu được giá trị  $\text{pK}_{\text{BH}^+}$ .

Quan sát thực tế của amin, khi nguyên tử N đính bên cạnh liên kết đôi sẽ xuất hiện hiệu ứng +C thì tính bazơ giảm, như trường hợp tính bazơ của amin thơm nhỏ hơn amin béo. Ảnh hưởng của nhóm thế trong nhân benzen đến tính bazơ tương ứng với hiệu ứng electron.


	$\text{pK}_a$		$\text{pK}_a$
$p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_3^+$	5,29	$p\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_3^+$	3,91
$p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_3^+$	5,12	$m\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_3^+$	3,51
$p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_3^+$	3,98	$p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_3^+$	1,02
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH}_3^+$	4,58	$m\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_3^+$	2,50

Nguyên tử N có cặp electron ở trên orbital lai hoá  $sp^2$  có tính bazơ giảm, như  $\text{pK}_{\text{BH}^+}$  của pyridin là 5,17 so với piperidin là 11,22.

Tính bazơ của các photphin khác với nitơ, P không có hiệu ứng +C với nhóm thế nên amin có tính bazơ cao hơn photphin, còn amin thơm có tính bazơ thấp hơn photphin:

$(\text{CH}_3)_3\text{NH}^+$	$\text{pK}_a = 9,80$	$(\text{CH}_3)_3\text{PH}^+$	$\text{pK}_a = 8,67$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+\text{H}(\text{CH}_3)_2$	5,06	$(\text{C}_6\text{H}_5\text{P}^+\text{H}(\text{CH}_3)_2$	6,49
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{N}^+\text{H}$	0,0	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+\text{H}$	2,73

Khác với quá trình phân ly axit, sự phân ly của ion amoni không làm thay đổi số ion và điện tích nên nhân tố solvat hoá ít quan trọng. Chẳng hạn, hàm số nhiệt động học của ion anilini (anilinium) và quinuclidini (quinuclidinium):

	$\Delta G^0$ , kcal/mol	$\Delta H^0$ , kcal/mol	$T\Delta S^0$ , kcal/mol
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_3^+$	6,26	7,41	1,14
	15,16	11,17	-3,99

Trong cả hai trường hợp, thông số cơ bản xác định tính bazơ là nhân tố entanpi, nhân tố entropi không lớn.

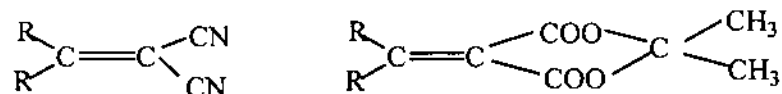
### 2.6.3. Axit - bazơ Lewis hữu cơ

Axit và bazơ Lewis được xác định theo khả năng cho và nhận electron để tạo thành liên kết. Nguyên tố nhận cặp electron là chất nhận, là hợp chất axit, nguyên tử cho cặp electron cặp đôi là chất cho hay là một bazơ. Kết quả tương tác để hình thành liên kết giữa chất cho và chất nhận là sự hình thành điện tích dương ở chất cho và điện tích âm ở chất nhận hay là tạo nên hợp chất phối trí hay phức cho nhận.

Axit Lewis là những tiểu phân sau:

- tiểu phân có orbital trống có năng lượng thấp như  $H^+$ ,  $BF_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $C^+$ , halogenua kim loại chuyển tiếp ( $Ag^+$ ,  $SnCl_4$ )...

- hợp chất có liên kết  $\pi$  luân phiên với nhóm thế có hiệu ứng  $-C$  như tetraxyanetylen, trinitrobenzen và các dạng hợp chất sau:



Bazơ Lewis là những hợp chất chứa nguyên tố có cặp electron  $n$  hay có liên kết  $\pi$  liên kết với nhóm có hiệu ứng  $+C$ .

Tính axit và bazơ Lewis của hợp chất hữu cơ được xác định theo phương pháp axetophenon hay dùng NMR. Tính axit xác định độ chuyển dịch  $\rho$ ic hấp thụ của liên kết  $C=O$  trong phổ IR khi thêm axetophenon dùng làm bazơ vào dung dịch benzen của chất nghiên cứu, còn tính bazơ được xác định bằng sự chuyển dịch tần số liên kết  $O-D$  khi thêm  $CH_3OD$  vào dung dịch benzen của hợp chất bazơ.

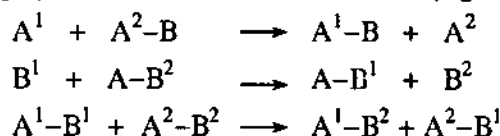
Phương pháp NMR đo độ chuyển dịch hoá học của proton  $CHCl_3$  khi thêm  $CHCl_3$  vào hợp chất nghiên cứu so với tín hiệu trong cyclohexan.

Hiện nay đã xác định được hệ axit - bazơ Lewis, trong đó bazơ Lewis mạnh nhất là các amin (trietylamin) và tính axit rất nhỏ.

Axit mạnh là nitrobenzen và dimetylsunfoxit tạo liên kết phối trí với điện tích dương ở N và S:  $C_6H_5N^+-O_2^-$ ,  $(CH_3)_2S^+-O^-$ .

Dimetylsunfoxit cũng có khả năng cho lớn vì mang điện tích âm ở oxy. Axetonitrin có khả năng cho và nhận rất nhỏ. Axit rất mạnh là các halogenua của nguyên tử nguyên tố  $d$  như  $ZnCl_2$ ,  $SnCl_4$ ,  $SbCl_5$ .

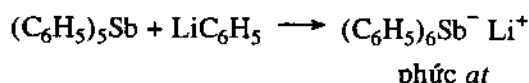
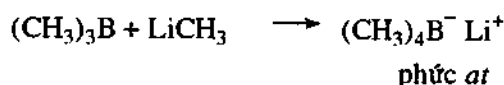
Về mặt phản ứng, phạm vi của axit - bazơ Lewis rất rộng, có các loại:



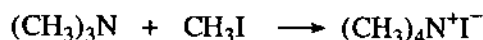
là những phản ứng chung trong hoá hữu cơ. Thực tế là tất cả các phản ứng đều tạo thành liên kết cộng hoá trị với một tiểu phân đóng góp orbital bị chiếm có cặp electron với một tiểu phân có orbital trống được xem như là phản ứng axit - bazơ Lewis.



Khi một axit Lewis tổ hợp với một bazơ cho ion âm trong đó nguyên tử trung tâm có hoá trị cao hơn bình thường, do đó gọi là phức *at* (ate complex). Ví dụ:



Phức *at* tương tự như muối ioni khi bazơ Lewis mở rộng hoá trị của mình:



Phản ứng axit - bazơ phụ thuộc vào lực axit bazơ nhưng còn phụ thuộc vào các tính chất khác, chẳng hạn như tính cứng và mềm của axit và bazơ.

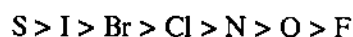
## 2.7. QUAN NIỆM VỀ AXIT – BAZƠ CỨNG MỀM

Axit và bazơ Lewis được chia ra làm hai loại theo ái lực của cation kim loại với á kim mà *pK* không mô tả được.

Loại A:  $\text{Al}^{3+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Na}^+$  có ái lực với á kim theo thứ tự:



Loại B:  $\text{Ag}^+ > \text{Cd}^{2+} > \text{Au}^{2+} > \text{Sn}^{4+}$  có ái lực với á kim theo thứ tự ngược với trên:



Trong loại A, hợp chất tạo thành bền do tương tác với chất âm điện mạnh với độ phân cực hoá nhỏ, còn trong loại B thì ngược lại, phản ứng giữa chất âm điện nhỏ với độ phân cực hoá lớn.

Những axit và bazơ liên quan tới độ phân cực hoá nhỏ gọi là cứng (hard) (loại A) còn với độ phân cực hoá lớn gọi là mềm (soft) (loại B).

Tiêu chuẩn chung để đánh giá như bảng 2.11.

**Bảng 2.11.** Tính chất của axit cứng và mềm

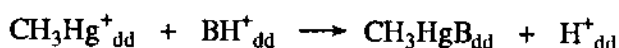
Axit cứng		Axit mềm	
Độ phân cực hoá nhỏ		Độ phân cực hoá lớn	
Độ âm điện cao		Độ âm điện thấp	
Bán kính nguyên tử nhỏ		Bán kính nguyên tử lớn	
Tính cứng tăng khi tăng điện tích		Tính mềm tăng khi giảm điện tích	
Orbitan giới hạn không chất đầy có năng lượng cao (HUO)		Orbitan giới hạn không chất đầy có năng lượng thấp (LUO)	
Axit cứng	Axit trung bình	Axit mềm	
$\text{H}^+, \text{Li}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Mg}^{2+}, \text{Ca}^{2+}, \text{Al}^{3+}, \text{BF}_3, \text{AlCl}_3, \text{RC}^+=\text{O}, \text{N}=\text{C}^+, \text{Cr}^{2+}, \text{Fe}^{3+}, \text{AlH}_3, \text{SO}_3, \text{CO}_2, \text{B}(\text{OR})_3, \text{Al}(\text{CH}_3)_3, \text{HX}$ (phân tử liên kết hydro)	$\text{Zn}^{2+}, \text{Sn}^{2+}, \text{B}(\text{CH}_3)_3, \text{R}_3\text{C}^+, \text{Co}^{2+}, \text{Fe}^{2+}, \text{Cu}^{2+}, \text{Sb}^{3+}, \text{SO}_2, \text{NO}^+, \text{GaH}_2, \text{C}_6\text{H}_5^+, \text{Bi}^{3+}$	$\text{Cu}^+, \text{Ag}^+, \text{Hg}^{2+}, \text{Pd}^{2+}, \text{CH}_3\text{Hg}^+, \text{I}^+, \text{Br}^+, \text{I}_2, \text{Br}_2, \text{ICN}, \text{BH}_3, \text{GaCl}_3, \text{CH}_2, \text{cacben}, \text{gốc}, \text{quinon}, \text{trinitrobenzen}$	

Axit cứng nhất là proton, axit mềm nhất là cation kim loại chuyển tiếp chứa obitan *d* chất đầy hay gần chất đầy có khả năng tạo liên kết phối trí.

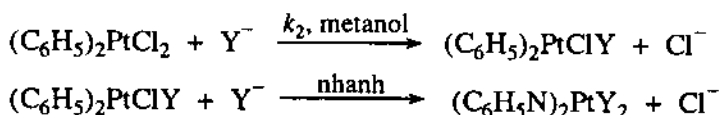
**Bảng 2.12.** Tính chất của bazơ cứng và mềm

Bazơ cứng		Bazơ mềm	
Độ phân cực hoá nhỏ		Độ phân cực hoá lớn	
Độ âm điện lớn		Độ âm điện nhỏ	
Khó oxy hoá		Dễ oxy hoá	
Chất nhận proton tốt		Tính mềm tăng khi giảm điện tích	
Orbitan bị chiếm có năng lượng thấp (LOO)		Orbitan bị chiếm có năng lượng cao (HOO)	
Bazơ cứng	Bazơ trung gian	Bazơ mềm	
H <sub>2</sub> O, HO <sup>-</sup> , CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> , RO <sup>-</sup> , R <sub>2</sub> O, RNH <sub>2</sub> , N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> , Cl <sup>-</sup> , PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup> , NH <sub>3</sub> , ROH, NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub> , C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N, N <sub>3</sub> <sup>-</sup> , Br <sup>-</sup> , NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	R <sub>2</sub> S, RSH, RS <sup>-</sup> , SCN <sup>-</sup> , R <sub>3</sub> P, CN <sup>-</sup> , CO, CN, I <sup>-</sup> , C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>-</sup> , H <sup>-</sup> , (RO) <sub>3</sub> P, RCN	

Để xác định tính cứng và mềm của axit hữu cơ, người ta xác định hằng số cân bằng trong dung dịch nước của hệ:

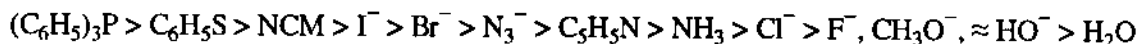


với CH<sub>3</sub>Hg<sup>+</sup> là axit mềm và H<sup>+</sup> là axit cứng. Nếu hằng số cân bằng lớn hơn 1 thì bazơ B là mềm, nhỏ hơn 1 là cứng; hoặc bằng cách so sánh hằng số tốc độ thế các phối tử trong hợp chất phức:

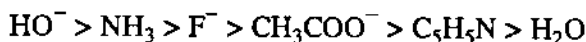


và đã thiết lập được các dãy:

Tính mềm giảm:



Tính cứng giảm:



Tính cứng của axit và bazơ có thể định lượng theo phương trình sau:

$$\eta = \frac{I - A}{2}$$

với  $\eta$  - độ cứng tuyệt đối bằng một nửa sự khác nhau về thế ion hoá *I* và ái lực electron *A*.

Độ mềm  $\sigma$  là nghịch đảo của  $\eta$ . Giá trị  $\eta$  của một vài phân tử và ion ở bảng 2.13. trong đó proton trong các phản ứng axit - bazơ Bronsted là axit cứng nhất với  $\eta = \infty$  (không có thế ion hoá).

Phương trình trên không áp dụng cho anion vì không thể đo được ái lực electron của anion, nên thay vào đó coi  $\eta$  của anion X<sup>-</sup> giống như của gốc X<sup>•</sup>.

**Bảng 2.13. Giá trị độ cứng tuyệt đối bằng electron von (eV)**

Cation		Phân tử		Anion <sup>b</sup>	
Ion	$\eta$	Hợp chất	$\eta$	Ion	$\eta$
H <sup>+</sup>	$\infty$	HF	11,0	F <sup>-</sup>	7,0
Al <sup>3+</sup>	45,8	CH <sub>4</sub>	10,3	H <sup>-</sup>	6,4
Li <sup>+</sup>	35,1	BF <sub>3</sub>	9,7	HO <sup>-</sup>	5,7
Mg <sup>2+</sup>	32,6	H <sub>2</sub> O	9,5	NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	5,3
Na <sup>+</sup>	21,1	NH <sub>3</sub>	8,2	CN <sup>-</sup>	5,1
Ca <sup>2+</sup>	19,5	HCN	8,0	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	4,9
K <sup>+</sup>	13,6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O	8,0	Cl <sup>-</sup>	4,7
Zn <sup>2+</sup>	10,9	CO	7,9	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	4,4
Cr <sup>3+</sup>	9,1	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	7,0	Br <sup>-</sup>	4,2
Cu <sup>2+</sup>	8,3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N	6,3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	4,1
Pt <sup>2+</sup>	8,0	H <sub>2</sub> S	6,2	SH <sup>-</sup>	4,1
Sn <sup>2+</sup>	7,9	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	6,2	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sup>-</sup>	4,0
Hg <sup>2+</sup>	7,7	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S	6,0	I <sup>-</sup>	3,7
Fe <sup>3+</sup>	7,2	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> P	5,9	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sup>-</sup>	3,6
Pd <sup>2+</sup>	6,8	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	5,6		
Cu <sup>+</sup>	6,3	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	5,3		
		HI	5,3		
		C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N	5,0		
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	4,8		
		CH <sub>2</sub> <sup>s</sup> (singlet)	4,7		
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SH	4,6		
		Cl <sub>2</sub>	4,6		
		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	4,4		
		Br <sub>2</sub>	4,0		
		I <sub>2</sub>	3,4		

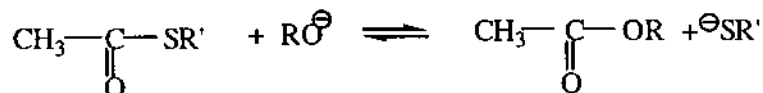
Anion <sup>b</sup> giống như gốc tương ứng.

Trong bazơ, quan trọng là nguyên tử hay phân tử ngoài có orbital có cặp electron khi phản ứng với axit có sự chuyển hai electron sang orbital mới, còn axit có orbital giới hạn không chất đầy hay trống. Có thể hình thành quy tắc chung: Axit cứng kết hợp với bazơ cứng thuận lợi hơn và axit mềm liên kết với bazơ mềm thuận lợi hơn, gọi là quy tắc HSAB. Phản ứng giữa axit cứng (mềm) với bazơ cứng (mềm) xảy ra nhanh hơn, với cân bằng thuận lợi hơn so với phản ứng axit cứng (mềm) với bazơ mềm (cứng). Các trường hợp này còn gọi là sự cộng sinh (symbiosis).

Quy tắc trên không liên quan tới lực axit và bazơ nhưng chỉ ra sản phẩm A-B đặc biệt ổn định nếu A và B là cứng hay cả hai là mềm. Quy tắc khác là axit Lewis mềm và bazơ Lewis mềm hướng tới hình thành liên kết cộng hoá trị, còn axit cứng và bazơ cứng hướng tới liên kết ion.

Áp dụng quy tắc trên tìm thấy trong các phức giữa anken hay hợp chất thơm và ion kim loại. Anken và vòng thơm là bazơ mềm và dễ tạo phức với axit mềm như phức với  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Pt}^{2+}$  và  $\text{Hg}^{2+}$  là phổ biến, còn phức của  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  hay  $\text{Al}^{3+}$  rất hiếm.

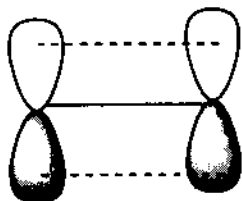
Cũng như trong phản ứng:



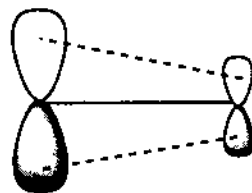
Quy tắc HSAB cho thấy cân bằng sẽ chuyển về bên phải vì axit cứng  $\text{CH}_3\text{CO}^+$  có ái lực lớn đối với bazơ cứng  $\text{RO}^-$  hơn là bazơ  $\text{RS}^-$  mềm. Tương tự cũng thấy tại sao thiol este dễ bị phân cắt bởi  $\text{RO}^-$  hay thủy phân bởi bazơ loãng ( $\text{HO}^-$  cũng là bazơ cứng).

Trong những phản ứng có tương tác giữa các orbital giới hạn có năng lượng khác nhau nhiều, phản ứng thực tế chỉ được thực hiện bằng lực Coulomb gọi là phản ứng không chế điện tích. Chẳng hạn phản ứng giữa axit cứng nhiều điện tích với bazơ cứng.

Trong những phản ứng có tương tác giữa các orbital giới hạn có năng lượng gần giống nhau, phản ứng được quyết định bằng sự chuyển electron, nghĩa là quá trình phân cực, phản ứng gọi là không chế orbital.



**Hình 2.8.** Tương tác orbital cứng - cứng  
(mềm - mềm)



**Hình 2.9.** Tương tác orbital cứng - mềm  
(mềm - cứng)

Như vậy những hợp chất mềm như  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cu}^+$  được ổn định tốt bằng những hợp chất mềm như axetonitrin, những phức  $\text{Pt}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$  phối trí được với nguyên tử S trong dimethylsunfoaxit, nghĩa là giữa axit mềm với bazơ mềm. Các dung môi cứng như  $\text{H}_2\text{O}$ , ROH solvat hoá ưu tiên proton và cation cứng, cation nhỏ.

Nếu bazơ tạo được liên kết hydro với dung môi nước, rượu, axit cacboxylic, thì tính cứng của bazơ giảm. Dung môi solvat hoá tốt anion cứng, nghĩa là anion có kích thước nhỏ, hoạt tính của anion giảm và tính cứng giảm. Do đó, anion nhỏ như  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$  trong rượu xuất hiện tính bazơ yếu hơn trong dimethylsunfoxit. Các gốc tự do là mềm được ổn định bằng dung môi mềm như hydrocarbon thơm hay sunfua cacbon. Olefin là bazơ mềm tạo được phức với kim loại mềm. Cacben có khả năng phản ứng rất cao, là axit mềm dễ tạo phức với oxit cacbon mềm.

Khi axit Lewis tác dụng với một bazơ Lewis sẽ tạo thành hợp chất phối trí hay hợp chất phức, còn một axit Bronsted phản ứng với bazơ Lewis thì chỉ tạo được phức có liên kết hydro.

Quan niệm về tính cứng và mềm của axit và bazơ được giải thích sâu hơn trên cơ sở cơ học lượng tử, cho phép biểu được sâu hơn những phản ứng hữu cơ phức tạp.

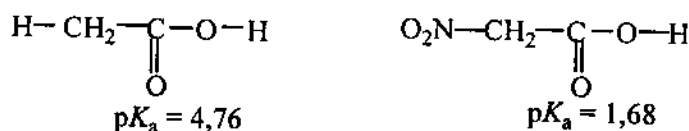
## 2.8. HIỆU ỨNG CẤU TRÚC ĐẾN LỰC AXIT - BAZƠ

Cấu trúc phân tử ảnh hưởng đến tính axit và bazơ bằng các hiệu ứng khác nhau mà khó có thể phân tách riêng ra được mỗi hiệu ứng đóng góp như thế nào vào tính axit và bazơ.

Tuy nhiên cũng có thể xét các hiệu ứng riêng.

### 1- Hiệu ứng cảm ứng

Khi so sánh tính axit của axit axetic và nitroaxetic:



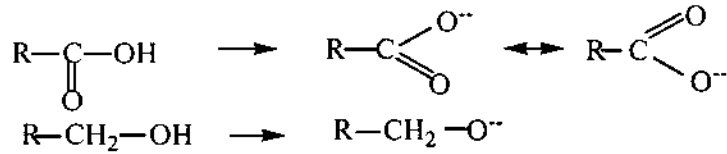
Sự thay đổi tính axit là do nhóm thế  $\text{NO}_2$  thay cho H, là nhóm hút electron từ điện tích âm  $\text{COO}^-$ . Giá trị  $\text{p}K_a$  của nitroaxetic axit gấp hàng nghìn lần axit axetic. Nhóm hút electron làm tính axit của axit không mang điện tích do giải toả điện tích âm ở anion, nhưng nếu mang điện tích dương thì hiệu ứng  $-I$  làm mất ổn định trung tâm điện tích dương. Nói chung, các nhóm thế có hiệu ứng  $-I$  làm tăng tính axit còn  $+I$  thì ngược lại.

Bảng 2.14. Giá trị  $\text{p}K$  của một số axit

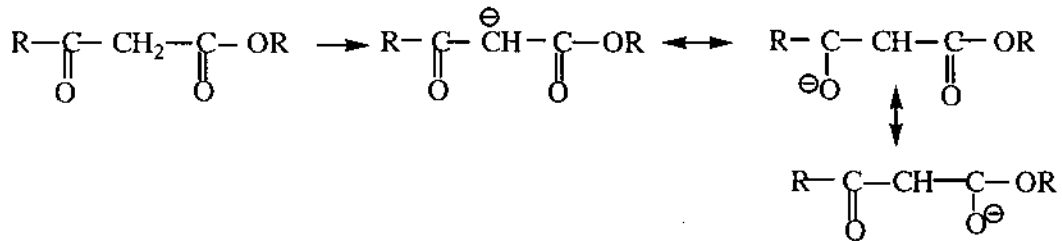
Axit	$\text{p}K$	Axit	$\text{p}K$
$\text{HCOOH}$	3,77	$\text{ClCH}_2\text{COOH}$	2,86
$\text{CH}_3\text{COOH}$	4,76	$\text{Cl}_2\text{CHCOOH}$	1,29
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	4,88	$\text{Cl}_3\text{CCOOH}$	0,65
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ( $n = 2$ tới 7)	$4,82 \div 4,95$	$\text{O}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$	1,68
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCOOH}$	4,86	$(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COOH}$	1,83
$(\text{CH}_3)_3\text{CCOOH}$	5,05	$\text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	2,83
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COOH}$	4,31	$^-\text{OOCCH}_2\text{COOH}$	5,69
$\text{FCH}_2\text{COOH}$	2,66	$^-\text{O}_3\text{SCH}_2\text{COOH}$	4,05
$\text{ClCH}_2\text{COOH}$	2,86		
$\text{BrCH}_2\text{COOH}$	2,86		
$\text{ICH}_2\text{COOH}$	3,12		
$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	4,52	$\text{HOCH}_2\text{COOH}$	3,83
$\text{CH}_3\text{CHClCH}_2\text{COOH}$	4,06	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{COOH}$	4,35
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHClCOOH}$	2,84		

## 2- Hiệu ứng liên hợp hay cộng hưởng

Sự cộng hưởng làm ổn định bazơ nhưng không làm ổn định axit liên hợp của nó, chẳng hạn tính axit của axit với ancol:

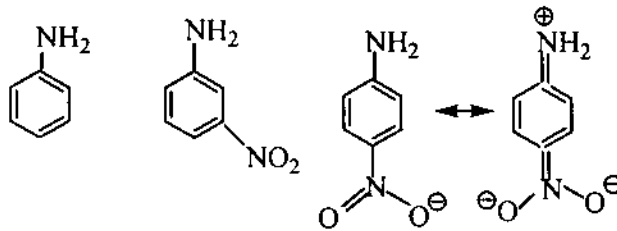


$\text{RCOO}^-$  ổn định không phải chỉ vì có hai công thức cộng hưởng mà do điện tích âm được giải tỏa ở hai oxy. Hiệu ứng tương tự ở hợp chất cacbonyl, nitrin như amit axit hơn amin, este axit hơn ete, xeton axit hơn ankan. Hợp chất có hai cacbonyl ở một carbon làm tăng tính axit như  $\beta$ -xeto este axit hơn axit và xeton đơn giản;



Đặc biệt như trixyanometan có  $\text{p}K_a = -5$ , 2-(dixyanometylen)-1,1,3,3,-tetraxyanopropen có  $\text{p}K_a = -8,5$  ở nấc đầu và  $-2,5$  ở nấc thứ hai.

Hiệu ứng cộng hưởng cũng làm giảm tính bazơ như *m*-nitroanilin có tính bazơ cao hơn *p*-nitroanilin:



Nói chung, hiệu ứng cộng hưởng cũng cho kết quả tương tự hiệu ứng *I*, nhóm hút electron làm tăng tính axit, giảm tính bazơ, nhóm cho electron thì ngược lại.

**Bảng 2.15.** Giá trị  $\text{p}K_a$  của axit

Axit	Bazơ	$\text{p}K_a$ (so với nước)
Siêu axit	$\text{SbF}_6^-$	
$\left\{ \begin{array}{l} \text{HF}\cdot\text{SbF}_5 \\ \text{FSO}_3\text{H}\cdot\text{SbF}_5\text{-SO}_3 \\ \text{FSO}_3\text{H}\cdot\text{SbF}_5 \\ \text{FSO}_3\text{H} \end{array} \right.$		
$\text{RNO}_2\text{H}^+$	$\text{FSO}_3^-$ $\text{RNO}_2$	-12

**Bảng 2.15 (tiếp theo)**



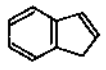

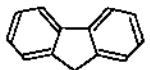
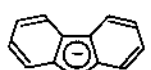
Axit	Bazơ	pK <sub>a</sub> (so với nước)
Ar-NO <sub>2</sub> H <sup>+</sup>	Ar-NO <sub>2</sub>	-11
HClO <sub>4</sub>	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-10
HI	I <sup>-</sup>	-10
RCNH <sup>+</sup>	RCN	-10
R-C-H   OH <sup>+</sup>	R-C-H    O	-10
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	
HBr	Br <sup>-</sup>	-9
Ar-C-OR    OOH <sup>+</sup>	Ar-C-OH    O	-7,4
HCl	Cl <sup>-</sup>	-7
RSH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	RSH	-7
Ar-C-OR    OH <sup>+</sup>	Ar-C-OH    O	-7
R-C-R    OH <sup>+</sup>	R-C-R    O <sup>-</sup>	-6,5
Ar-SO <sub>3</sub> H	Ar-SO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	-6,5
R-C-OR    OH <sup>+</sup>	R-C-OR    O	-6,5
Ar-OH <sup>+</sup>	Ar-OH	-6,4
R-C-OH    OH <sup>+</sup>	R-C-OH    O	-6
Ar-C-R    OH <sup>+</sup>	Ar-C-R    O	-6
Ar-O-R   H <sup>+</sup>	Ar-O-R	-6
CH(CN) <sub>3</sub>	<sup>-</sup> C(CN) <sub>3</sub>	-5
Ar <sub>3</sub> NH <sup>+</sup>	Ar <sub>3</sub> N	-5
H-C-H    OH <sup>+</sup>	H-C-H    O	-4
R-O-R    H	R-O-R    O	-3,5
R <sub>3</sub> COH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	R <sub>3</sub> COH	-2
R <sub>2</sub> CHOH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	R <sub>2</sub> CHOH	-2
RCH <sub>2</sub> OH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	RCH <sub>2</sub> OH	-2

**Bảng 2.15 (tiếp theo)**

Axit	Bazơ	pK <sub>a</sub> (so với nước)
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	H <sub>2</sub> O	-1,74
Ar-C(=O)-NH <sub>2</sub> OH <sup>+</sup>	R-C(=O)-NH <sub>2</sub> O	-1,5
HNO <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	-1,4
R-C(=O)-NH <sub>2</sub> OH <sup>+</sup>	R-C(=O)-NH <sub>2</sub> O	-0,5
Ar <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	Ar <sub>2</sub> NH	1
HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1,99
HF	F <sup>-</sup>	3,17
HONO	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	3,29
ArNH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	Ar <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3 ÷ 5
ArNR <sub>2</sub> H <sup>+</sup>	Ar <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3 ÷ 5
RCOOH	RCOO <sup>-</sup>	4 ÷ 5
HCOCH <sub>2</sub> CHO	HCOCH <sup>-</sup> CHO	5
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	6,35
H <sub>2</sub> S	HS <sup>-</sup>	7,0
ArSH	ArS <sup>-</sup>	6 ÷ 8
CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sup>-</sup> COCH <sub>3</sub>	9
HCN	CN <sup>-</sup>	9,2
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	NH <sub>3</sub>	9,24
ArOH	ArO <sup>-</sup>	8 ÷ 11
RCH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	RCH <sup>-</sup> NO <sub>2</sub>	10
R <sub>3</sub> NH <sup>+</sup>	R <sub>3</sub> N	10 ÷ 11
RNH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	RNH <sub>2</sub>	10 ÷ 11
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	10,30
RSH	RS <sup>-</sup>	10 ÷ 11
R <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	R <sub>2</sub> NH	11
NCCH <sub>2</sub> CN	NCCH <sup>-</sup> CN	11
CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> COOR	CH <sub>3</sub> COCH <sup>-</sup> COOR	11
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> CH <sup>-</sup> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	12,5
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC(=O)CH <sub>2</sub> C(=O)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC(=O)CH <sup>-</sup> C(=O)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	13
CH <sub>3</sub> OH	CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	15,2
H <sub>2</sub> O	HO <sup>-</sup>	15,74
RCH <sub>2</sub> OH	RCH <sub>2</sub> O <sup>-</sup>	16



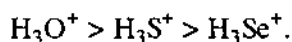
**Bảng 2.15 (tiếp theo)**

Axit	Bazơ	pK <sub>a</sub> (so với nước)
		16
RCH <sub>2</sub> CHO	RCH <sup>-</sup> CHO	16
R <sub>2</sub> CHOH	R <sub>2</sub> CHO <sup>-</sup>	16,5
R <sub>3</sub> COH	R <sub>3</sub> CO <sup>-</sup>	17
RCONH <sub>2</sub>	RCONH <sup>-</sup>	17
RCOCH <sub>2</sub> R	RCOCH <sup>-</sup> R	19 ÷ 20
		20
		23
ROOCCH <sub>2</sub> R	ROOCCH <sup>-</sup> R	24,5
RCH <sub>2</sub> CN	RCH <sup>-</sup> CN	25
HC≡CH	HC≡C <sup>-</sup>	25
Ar <sub>3</sub> CH	Ar <sub>3</sub> C <sup>-</sup>	31,5
Ar <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Ar <sub>2</sub> CH <sup>-</sup>	33,5
H <sub>2</sub>	H <sup>-</sup>	35
NH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	38
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>	40
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>3</sub>	[CH <sub>2</sub> =CH=CH <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	43
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	43
CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CH <sup>-</sup>	44
xyclo-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>	xyclo-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	46
CH <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	48
C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	50
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sup>-</sup>	51
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sup>-</sup>	-

**3- Mối tương quan với bảng hệ thống tuần hoàn**

- Tính axit tăng và bazơ giảm từ trái sang phải của chu kỳ. Tính axit tăng CH<sub>4</sub> < NH<sub>3</sub> < H<sub>2</sub>O < HF, còn tính bazơ giảm CH<sub>3</sub><sup>-</sup> > NH<sub>2</sub><sup>-</sup> > HO<sup>-</sup> > F<sup>-</sup>, lý do là do tăng độ âm điện.

- Tính axit tăng và bazơ giảm trong một nhóm. Điều này liên quan tới kích thước tiểu phân, chẳng hạn F<sup>-</sup> nhỏ hơn I<sup>-</sup> nhưng hút electron nhiều hơn vì điện tích âm chiếm một thể tích nhỏ hơn và tập trung hơn (F<sup>-</sup> cũng là bazơ cứng dễ hút proton cứng). Tuy nhiên, thứ tự axit của các hydrua như H<sub>2</sub>O < H<sub>2</sub>S < H<sub>2</sub>Se nhưng tiểu phân chứa điện tích dương thì



- Axit có một cặp electron ở lớp electron ngoài cùng mạnh hơn có hai cặp electron, như  $\text{GaCl}_2$  mạnh hơn  $\text{ZnCl}_2$ .

- Tính axit của  $\text{MX}_n$  giảm khi đi xuống bảng hệ thống tuần hoàn do thể tích phân tử tăng, lực hút giữa hạt nhân và cặp electron yếu, như  $\text{BCl}_3$  mạnh hơn  $\text{AlCl}_3$ .

#### 4- Hiệu ứng thống kê

Trong các điaxit đối xứng, hằng số phân ly thứ nhất của hai hydro tương tự nhau lớn gấp đôi và hằng số thứ hai chỉ bằng một nửa vì bazơ liên hợp có thể nhận một proton ở hai phía tương đương nhau, cho nên tỷ lệ  $K_1/K_2$  bằng 4 và giá trị gần đúng này tìm thấy từ axit dicarboxylic có hai nhóm đủ xa trong phân tử không ảnh hưởng lẫn nhau. Điều đó cũng tương tự trong phân tử có hai nhóm bazơ tương tự nhau.

#### 5- Liên kết hydro

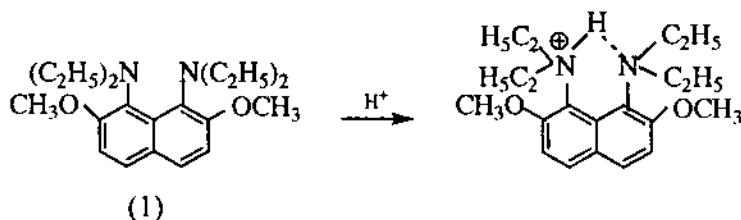
Liên kết hydro nội phân tử có ảnh hưởng lớn đến tính axit - bazơ như *o*-hydroxybenzoic axit có  $pK_a$  là 2,98, còn *p*-hydroxybenzoic là 4,58. Liên kết hydro nội giữa OH và  $\text{COO}^-$  của bazơ liên hợp của đồng phân *ortho* làm ổn định nó nên tính axit tăng.

#### 6- Hiệu ứng lập thể

Proton có thể tích nhỏ nên không có khó khăn lập thể trong quá trình chuyển proton. Hiệu ứng lập thể trong phản ứng axit - bazơ Lewis là thể tích lớn của axit. Trong bazơ như amin, tính bazơ cũng thay đổi khi dùng axit lớn. Sức căng gây ra bởi sự hình thành liên kết cộng hoá trị khi hai nguyên tử đi vào có nhóm thể lớn gọi là sức căng diện *F* (face strain).

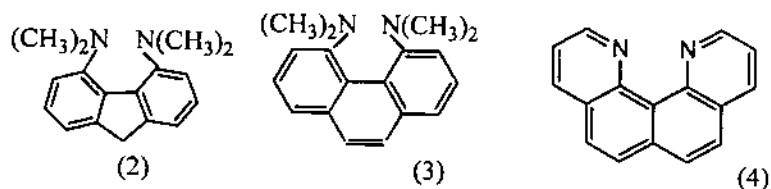
Hiệu ứng lập thể gián tiếp ảnh hưởng đến tính axit- bazơ là sự cộng hưởng, như *o*-*tert*-butylbenzoic axit mạnh gấp 10 lần đồng phân *para* vì nhóm cacboxyl bị đẩy ra khỏi mặt phẳng do nhóm *tert*-butyl. Hầu như các *ortho*-benzoic axit đều mạnh hơn đồng phân *para* khi nhóm là cho hay hút electron.

Hiệu ứng lập thể cũng gây ra bằng loại sức căng khác như 1,8-bis(diethylamino)2,7-dimetoxynaphthalen là axit đặc biệt mạnh ( $pK_a$  của axit liên hợp là 16,3) so với *N,N*-dimetylamin ( $pK_a = 5,1$ ):

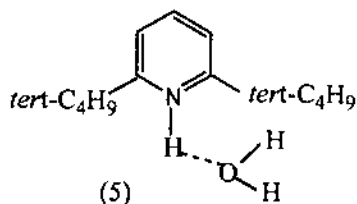


nhưng sự chuyển proton tới hay tách proton ở nitơ rất chậm. Hợp chất (1) có sức căng của hai cặp electron  $n$  của hai N ở gần nhau, sự proton hoá làm mất sức căng này, một cặp liên kết với hydro còn một cặp tạo liên kết hydro. Hiệu ứng tương tự cũng tìm thấy ở 4,5-bis(diethylamino)fluoren (2), 4,5-bis(diethylamino)phenantren (3). Các hợp chất trên đều tìm thấy cấu proton (proton sponges). Hợp chất loại quino[7.8.9]quinolin (4) có  $pK_a = 12,8$

so với quinolin là 4,9, cho ion monoprotone tương tự như (1) nhưng không có khó khăn lập thể như ở 2,3,4 nhưng sự chuyển proton một cách rất bất thường.

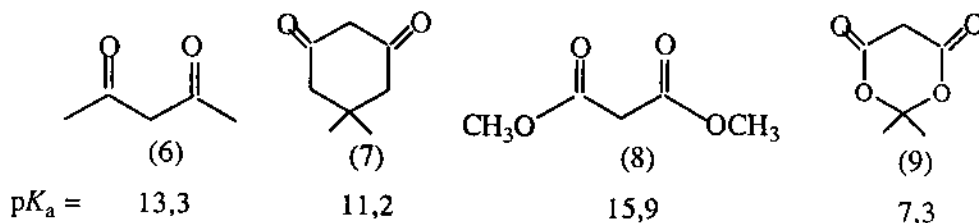


Hiệu ứng lập thể khác do hiệu ứng entropi như hợp chất 2,6-di-*tert*-butylpyridin (5) là bazơ yếu hơn pyridin hay 2,6-dimethylpyridin:

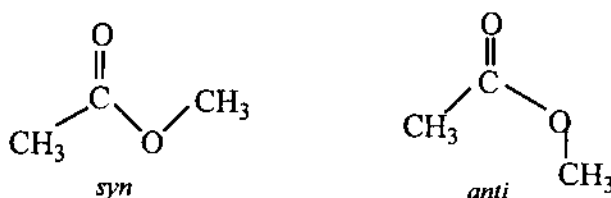


Lý do ở đây là axit liên hợp (5) kém bền hơn axit liên hợp của pyridin không có khó khăn lập thể. Nói chung, các axit liên hợp đều tạo liên kết hydro với nước, nhưng trong (5) thì nhóm *tert*-butyl lớn kìm hãm sự quay trong phân tử nước, làm giảm entropi.

Cấu dạng cũng ảnh hưởng tới tính axit như các giá trị  $pK_a$  của các hợp chất sau:



Xeton có tính axit cao hơn este nên (6) > (8) nhưng hợp chất vòng hoá thì (6) chỉ hơn (7) là 2,1 đơn vị  $pK_a$ , còn vòng hoá từ (8) tới (9) tính axit tăng 8,6 đơn vị  $pK_a$ . Tính axit của (9), gọi là axit Meldrum, cao bất thường so với este 1,3. Từ tính toán orbital phân tử, như methyl axetat có hai cấu dạng của methyl axetat và của ion enolat:



Cả hai đều mất proton nhưng cấu dạng este *syn* mất dễ hơn cấu dạng este *anti* đến 5 kcal/mol (21 kJ/mol). Trong phân tử mạch hở như (8) thì cấu dạng ưu tiên là *anti*, nhưng axit Meldrum (9) thì cấu dạng ưu tiên là *syn*.

### 7- Sự lai hoá

Orbitan  $s$  có năng lượng thấp hơn orbitan  $p$ . Orbitan có bản chất  $s$  càng lớn thì năng lượng càng thấp, nên cacbanion từ cacbon  $sp$  bền hơn cacbon  $sp^2$ . Do đó,  $\text{HC}\equiv\text{C}-$  có cặp electron có bản chất  $s$  lớn hơn  $\text{CH}_2=\text{CH}-$  và  $\text{CH}_3\text{CH}_2-$  là bazơ yếu hơn. Điều đó giải thích tính axit cao của axetylen và HCN, tương tự như cặp electron trong ancol và ete là bazơ mạnh hơn oxy cacbonyl.

### 8- Hiệu ứng dung môi

Tính axit - bazơ thay đổi theo điều kiện khác nhau. Chẳng hạn như nhiệt độ, ở  $50^\circ\text{C}$  thì thứ tự tính axit là  $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH} > (\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{O} > \text{H}_2\text{O}$ ; nhưng ở  $1^\circ\text{C}$  thì thứ tự là  $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{O} > \text{C}_4\text{H}_9\text{OH} > \text{H}_2\text{O}$ . Nhưng quan trọng hơn là ảnh hưởng của dung môi, chẳng hạn trong pha khí không có solvat hoá, toluen là axit mạnh hơn nước, và ion *tert*-butoxit là bazơ yếu hơn ion metoxit.

Khi giải thích tính bazơ của các amin thế, cho thấy có hai hiệu ứng cảm ứng và hydrat hoá là ngược nhau, trong pha khí không có solvat hoá thì tính bazơ  $\text{R}_3\text{N} > \text{R}_2\text{NH} > \text{RNH}_2 > \text{NH}_3$  do chỉ có hiệu ứng cảm ứng, anilin trong pha khí là bazơ mạnh hơn  $\text{NH}_3$ , nhưng trong dung dịch nước là bazơ thấp hơn gây ra do hiệu ứng solvat hoá không phải hiệu ứng cảm ứng hay liên hợp. Pyridin và pyrol là bazơ yếu hơn  $\text{NH}_3$  trong dung dịch nước nhưng là bazơ mạnh hơn trong pha khí.

Ancol trong dung dịch nước có tính axit là  $\text{H}_2\text{O} > \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} > (\text{CH}_3)_2\text{CHOH} > (\text{CH}_3)_3\text{COH}$  nhưng trong pha khí thì ngược lại, để giải thích cũng dùng hiệu ứng solvat hoá, như  $\text{H}_2\text{O}$  và  $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ , ion  $\text{HO}^-$  bị solvat tốt bởi nước, còn ion  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$  solvat kém hơn do thể tích lớn làm cho nước khó có thể tiếp cận tới oxy, nên trong dung dịch  $\text{H}_2\text{O}$  cho proton nhanh hơn. Khi không có solvat dung môi, tính axit nội tại bộc lộ ra và  $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$  axit hơn  $\text{H}_2\text{O}$ .

Mặt khác, hiệu ứng dung môi còn phụ thuộc sự định hướng của phân tử dung môi, khi axit hay bazơ chuyển thành tiểu phân liên hợp. Chẳng hạn,  $\text{RCOOH}$  chuyển tới  $\text{RCOO}^-$  trong dung dịch nước, phân tử dung môi bằng liên kết hydro bao vây xung quanh nhóm  $\text{COO}^-$  theo một trật tự xác định hơn là xung quanh nhóm  $\text{COOH}$  (do tính hút mạnh của điện tích âm). Điều này biểu hiện ở sự mất độ tự do nên entropi giảm. Do nhiệt động học cho thấy các axit béo đơn giản và halogen hoá trong dung dịch nước ở nhiệt độ phòng có entropi đóng góp lớn vào sự thay đổi năng lượng tự do  $\Delta G^0$  nhiều hơn là entanpi  $\Delta H^0$ .

	$pK_a$	$\Delta G$	$\Delta H$	$T\Delta S$
$\text{CH}_3\text{COOH}$	4,7	+6,5	-0,1	-6,6 (kcal/mol)
$\text{ClCH}_2\text{COOH}$	2,86	+3,9	-1,1	-5,0
$\text{Cl}_3\text{CCOOH}$	0,65	+0,9	+1,5	+0,6

Hiệu ứng cảm ứng và cộng hưởng ảnh hưởng tới tính axit theo hai cách khác nhau. Chúng ảnh hưởng đến entanpi (nhóm hút electron tăng tính axit do ổn định  $\text{RCOO}^-$  bằng điện tích khuếch tán), nhưng cũng ảnh hưởng tới entropi (do điện tích thấp ở nhóm  $\text{COO}^-$  và

do thay đổi mật độ electron phân bố trong nhóm COOH, nhóm hút electron sau khi định hướng dung môi quanh cả hai axit và ion, làm thay đổi entropi).

Ảnh hưởng của dung môi proton và aprotôn tới tính axit - bazơ cũng khác nhau, có sự khác nhau về solvat anion bằng dung môi proton và aprotôn. Chẳng hạn, axit picric trong DMF là axit mạnh hơn HBr, trong nước thì HBr mạnh hơn. Điều này có thể cho là do thể tích ion  $(\text{NO}_2)_3\text{C}_6\text{H}_3\text{O}^-$  bị solvat tốt hơn bằng DMF hơn ion nhỏ  $\text{Br}^-$ .

Tóm lại, sự solvat hoá có hiệu ứng mạnh đến tính axit - bazơ. Trong pha khí, hiệu ứng cảm ứng và cộng hưởng đều tác động, các nhóm hút electron làm tăng tính axit (giảm tính bazơ), nhóm cho electron ảnh hưởng ngược lại. Trong dung dịch, đặc biệt trong nước, hiệu ứng dung môi nói chung là lớn trừ trường hợp đặc biệt.

## 2.9. TÍNH AXIT CỦA DUNG MÔI

Khi chất tan thêm vào dung môi axit thì sẽ bị proton hoá bởi dung môi. Nếu dung môi là nước và nồng độ chất tan không quá lớn thì pH của dung dịch là thước đo tốt cho ái lực cho proton của dung môi. Đáng tiếc là điều đó không dùng cho dung dịch đặc vì hệ số hoạt độ không lớn hơn đơn vị. Việc đo tính axit của dung môi khi làm việc với dung dịch đặc và dùng hỗn hợp dung môi. Hàm số axit Hammett là phép đo khi dùng dung môi axit có hằng số điện môi cao.

Đối với bất kỳ dung môi nào, bao gồm cả hỗn hợp dung môi (nhưng tỷ lệ hỗn hợp xác định), giá trị  $H_0$  được xác định là:

$$H_0 = K'_{\text{BH}^+} - \lg \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

$H_0$  là số đo cho chất chỉ thị dùng khi có bazơ yếu (B) và chuyển một phần trong dung môi axit thành axit liên hợp  $\text{BH}^+$ . Chất chỉ thị điển hình là ion *o*-nitroanilini có pK trong nước là -0,29 và ion 2,4-dinitroanilini với pK trong nước là -4,53. Đối với dung môi đã cho,  $[\text{BH}^+]/[\text{B}]$  là số đo của một chất chỉ thị dùng theo phương pháp quang phổ.

Khi biết pK trong nước ( $\text{pK}'_{\text{BH}^+}$ ) cho chất chỉ thị,  $H_0$  có thể tính được cho một hệ dung môi. Trong thực tế, chất chỉ thị chung đã được dùng với giá trị  $H_0$  trung bình. Khi biết  $H_0$  cho hệ dung môi, giá trị  $\text{pK}_a$  được tính cho bất kỳ cặp dung môi nào.

Ký hiệu  $h_0$  được xác định là:

$$h_0 = \frac{a_{\text{H}^+} \cdot f_1}{f_{\text{H}^+}}$$

với  $a_{\text{H}^+}$  là hoạt độ của proton;  $f_1$  và  $f_{\text{H}^+}$  là hệ số hoạt độ của chất chỉ thị và axit liên hợp của chất chỉ thị tương ứng,  $H_0$  có quan hệ với  $h_0$  bởi:

$$H_0 = -\lg h_0$$

Do đó,  $H_0$  tương tự pH và  $h_0$  tương tự  $[\text{H}^+]$  và trong dung dịch loãng thì  $H_0 = \text{pH}$ .

$H_0$  phản ánh ái lực của dung môi cho proton nhưng chỉ áp dụng cho dung dịch axit có hằng số điện môi cao như hỗn hợp nước với axit nitric, sunfuric, peclorat...  $H_0$  chỉ chính xác khi  $f_1 / f_{H^+}$  độc lập với bản chất của bazơ (chất chỉ thị). Điều đó chỉ có khi các bazơ có cùng cấu trúc nên cách này bị hạn chế và khi so sánh giữa các dung môi tìm thấy có nhiều chênh lệch.

Phương pháp gần đúng cho hàm số axit do Bunnett và Olsen đưa ra là:

$$\lg \frac{[BH^+]}{[B]} + H_0 = \phi (H_0 + \lg[H^+]) + pK_{SH^+}$$

với S là bazơ bị proton hoá bởi dung môi axit. Độ nghiêng của  $\lg([SH^+] / [S]) + H_0$  đối với  $H_0 + \lg[H^+]$  là thông số  $\phi$ , trong khi đó đường chắn là  $pK_a$  của ion lyoni  $SH^+$  (ngoại suy đến độ loãng vô hạn trong nước). Giá trị  $\phi$  biểu thị độ nhạy của cân bằng  $S + H^+ = SH^+$  khi thay đổi nồng độ axit. Giá trị  $\phi$  âm chỉ rằng  $\lg$  của tỷ lệ ion hoá  $[SH^+]/[S]$  tăng, cũng như nồng độ axit tăng, nhanh hơn  $H_0$ , còn  $\phi$  dương thì ngược lại.

Phương trình Bunnett và Olsen ở trên là tương quan tuyến tính với năng lượng tự do, liên quan tới cân bằng axit-bazơ.

Phương trình tương ứng dùng cho động học là:

$$\lg k_\phi + H_0 = \phi(H_0 + \lg[H^+]) + \lg k^0_2$$

với  $k_\phi$  là hằng số tốc độ giả bậc nhất của phản ứng của chất bazơ yếu trong dung dịch axit và  $k^0_2$  là hằng số tốc độ bậc hai của dung dịch nước loãng vô hạn. Trong trường hợp này,  $\phi$  là độ nhạy của tốc độ phản ứng khi thay đổi nồng độ axit của dung môi.

Trên cơ sở của Bunnett và Olsen, Bagno, Scoran đã công thức hoá hiệu ứng dung môi (sự thay đổi tính axit của dung môi) vào cân bằng axit. Cân bằng gần đúng được chọn làm so sánh và tính axit phụ thuộc vào phản ứng khác so sánh với nó khi dùng phương trình tuyến tính:

$$\lg \frac{K'}{K'_0} = m^* \lg \frac{K}{K_0}$$

với  $K$  là các giá trị hằng số cân bằng theo:

$K$  cho phản ứng nghiên cứu trong dung môi riêng nào đó;

$K'$  cho phản ứng so sánh đối chiếu ở trong cùng dung môi;

$K_0$  cho phản ứng nghiên cứu trong dung môi đối chiếu;

$K'_0$  cho phản ứng đối chiếu ở trong dung môi đối chiếu;

và  $m^*$  là độ nghiêng của hệ thức (tương ứng với  $1 - \phi$  của Bunnett Olsen).

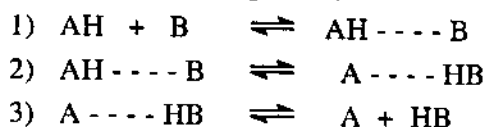
Phương trình này đã áp dụng cho nhiều phản ứng axit - bazơ.

## 2.10. CƠ CHẾ PHẢN ỨNG CHUYỂN PROTON

Sự chuyển proton của axit hay bazơ chứa oxy và nitơ thường đặc biệt nhanh. Hướng nhiệt động học thích hợp là sự không chế khuếch tán. Thực tế một axit bình thường được xác

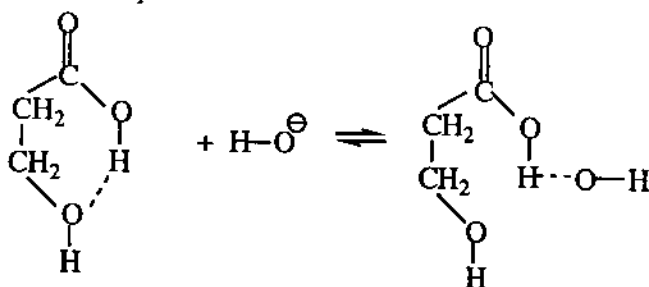
định khi có phản ứng chuyển proton bằng không chế khuếch tán hoàn toàn, trừ khi axit liên hợp của bazơ chuyển proton có giá trị pK rất gần nhau (khác nhau dưới 2 đơn vị pK) so với axit.

Cơ chế phản ứng axit - bazơ có ba giai đoạn:



Sự chuyển proton thực xảy ra ở giai đoạn hai. Giai đoạn đầu là sự hình thành phức liên kết hydro. Sản phẩm ở giai đoạn hai là phức hydro khác để phân ly ở giai đoạn ba.

Không phải tất cả các phản ứng chuyển proton là không chế khuếch tán. Chẳng hạn nếu có liên kết hydro nội phân tử trong phân tử, phản ứng của axit hay bazơ giữa các phân tử là rất chậm, chẳng hạn như:



ở đây, ion  $\text{HO}^-$  có thể hình thành liên kết hydro với hydro axit chỉ khi liên kết hydro nội bị phân cắt, nên chỉ có một số kết hợp giữa  $\text{OH}^-$  với phân tử 3-hydroxypropanoic do chuyển proton. Trong nhiều kết hợp, ion  $\text{HO}^-$  đi tới phía trống nên tốc độ chậm. Chú ý là điều này chỉ ảnh hưởng đến tốc độ, không ảnh hưởng tới cân bằng. Nhân tố khác cũng ảnh hưởng tới tốc độ là cấu trúc phân tử của phân tử cho proton được bảo vệ trong các khoang phân tử (chẳng hạn như đồng phân trong - trong (in - in) hay ngoài - trong (out - in)). Cũng có trường hợp do tạo cấu proton.

Sự chuyển proton giữa axit và bazơ ở trong cùng phân tử cũng xảy ra chậm nếu hai nhóm ở xa nhau. Trong một số trường hợp sự tham gia của dung môi là rất cần thiết.

Sự chuyển proton đi hay tới nguyên tử cacbon luôn xảy ra chậm hơn giữa nguyên tử oxy và nitơ.

Sự chuyển proton ở cacbon xảy ra ở một số trường hợp sau:

- 1- Liên kết hydro rất yếu hay không có ở cacbon.
- 2- Nhiều cacbon axit mất proton hình thành cacbanion được ổn định bằng cộng hưởng. Sự cấu trúc hoá có thể kèm theo (như chuyển nguyên tử từ vị trí này tới vị trí khác). Clorofom, HCN, 1-ankyn không hình thành cacbanion ổn định bằng cộng hưởng là axit động học bình thường.
- 3- Có sự cấu trúc hoá lại các phân tử dung môi xung quanh ion so với phân tử trung hoà.

Liên quan tới nhân tố 1 và 2, đề nghị rằng, bất kỳ nhân tố nào làm ổn định sản phẩm (nghĩa là bởi cộng hưởng hay solvat hoá) đều hạ thấp hằng số tốc độ, nên nó phát triển chậm trên trục toạ độ phản ứng nhưng tăng hằng số tốc độ nếu sự phát triển dễ. Điều này gọi là quy tắc đồng bộ chưa hoàn hảo (principle of imperfect synchronization).

## 2.11. XÚC TÁC AXIT BAZƠ

Phản ứng hữu cơ thường được xúc tác bằng axit hay bazơ hoặc cả hai. Trong mỗi trường hợp xúc tác có liên quan tới cơ chế mà thường có sự chuyển proton ở giai đoạn đầu giữa proton và chất ban đầu.

Phản ứng được xúc tác axit hay bazơ theo hai cách khác nhau: xúc tác chung (hay tổng quát - general) và đặc thù (hay điển hình - special).

Nếu tốc độ phản ứng xúc tác axit xảy ra trong dung môi S mà tỷ lệ với  $[SH^+]$  thì phản ứng là xúc tác axit đặc thù, axit là ion  $SH^+$ . Axit có trong dung môi có thể mạnh hơn hay yếu hơn nhưng tốc độ chỉ tỷ lệ với  $[SH^+]$  có trong dung dịch bởi tương tác:



Nếu tốc độ phản ứng xúc tác axit tăng không chỉ do tăng  $[SH^+]$  mà còn do tăng nồng độ của axit khác (chẳng hạn như trong nước có phenol hay axit axetic) gọi là xúc tác axit chung. Các axit khác làm tăng tốc độ trong khi đó  $[SH^+]$  là không đổi.

Quan hệ giữa lực axit của xúc tác và ái lực xúc tác có thể biểu thị bằng phương trình xúc tác Bronsted:

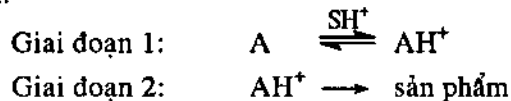
$$\log k = \alpha \log K_a + C$$

với  $k$  là hằng số tốc độ cho phản ứng xúc tác axit có hằng số ion hoá  $K_a$ . Theo phương trình này, vẽ giản đồ phụ thuộc  $\log k$  vào  $\log K_a$  của phản ứng một dãy axit sẽ tìm được giá trị  $\alpha$  và  $C$ .

Tương tự như vậy khi có xúc tác bazơ chung và đặc thù và phương trình Bronsted như sau:

$$\log k = \beta \log K_B + C$$

Phản ứng xúc tác axit - bazơ chung hay đặc thù cho thông báo về cơ chế, chẳng hạn xúc tác axit:



Nếu phản ứng xúc tác axit đặc thù  $SH^+$ , giai đoạn 1 là nhanh, giai đoạn 2 là quyết định tốc độ phản ứng, và cân bằng được thiết lập nhanh giữa chất A và axit mạnh có trong dung dịch  $SH^+$ . Mặt khác, nếu giai đoạn 2 là nhanh, không có thời gian để thiết lập cân bằng và giai đoạn 1 quyết định tốc độ. Giai đoạn này có ảnh hưởng đến tất cả các axit có trong dung dịch và tốc độ phản ứng tổng hiệu ứng của mỗi axit (xúc tác axit chung). Phản ứng xúc tác axit chung cũng quan sát thấy khi giai đoạn chậm là phản ứng của phức liên kết hydro  $A \cdots HB$ , mà mỗi phức phản ứng với bazơ với tốc độ khác nhau. Tương tự cũng có thể dùng xúc tác bazơ chung và đặc thù.



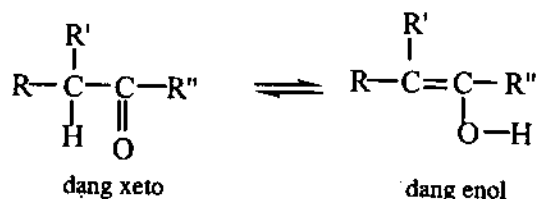
Hơn nữa, đã có nhiều thông báo cho biết các giá trị  $\alpha$  và  $\beta$  trong phương trình xúc tác Bronsted từ khi do được gán đúng đại lượng chuyển proton trong trạng thái chuyển. Trong nhiều trường hợp, giá trị  $\alpha$  và  $\beta$  nằm giữa 1 và 0. Nếu giá trị  $\alpha$  và  $\beta$  gần tới 0 thì nói chung là trạng thái chuyển gắn với tác nhân, nghĩa là proton chuyển rất nhỏ khi trạng thái chuyển đã đủ. Nếu giá trị  $\alpha$  và  $\beta$  gần về phía 1 thì ngược lại, nghĩa là proton đã chuyển hoàn toàn trong trạng thái chuyển. Tuy nhiên, nhiều trường hợp đã biết lại không tuân theo quy tắc chung này và cơ sở lý thuyết còn nhiều điều chưa sáng tỏ. Nói chung, proton trong trạng thái chuyển liên quan chặt chẽ với bazơ yếu.

## 2.12. HIỆN TƯỢNG TAUTOME

Trong hoá hữu cơ có nhiều hợp chất là hỗn hợp của hai hay nhiều chất khác nhau về cấu trúc mà là ở trạng thái cân bằng nhanh. Hiện tượng này gọi là sự tautome hoá.

### 1-Tautome hoá xeto - enol

Dạng chung tautome hoá giữa nhóm cacbonyl chứa hydro  $\alpha$  và dạng enol:



Trong trường hợp đơn giản, R'' là H, anky, OR... cân bằng chuyển về bên trái tốt hơn do năng lượng liên kết như trong bảng 2.16.

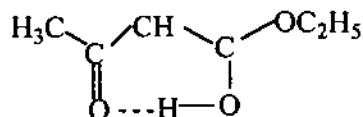
Dạng xeton có liên kết C-H, C-C, C=O, dạng enol có C=C, C-O và H-O. Tổng của ba liên kết đầu là 359 kcal/mol (1500 kJ/mol), còn ba liên kết sau là 347 kcal/mol (1452 kJ/mol) nên dạng xeton bền hơn dạng enol là 12 kcal/mol (48 kJ/mol).

**Bảng 2.16.** Hàm lượng enol của một số hợp chất cacbonyl

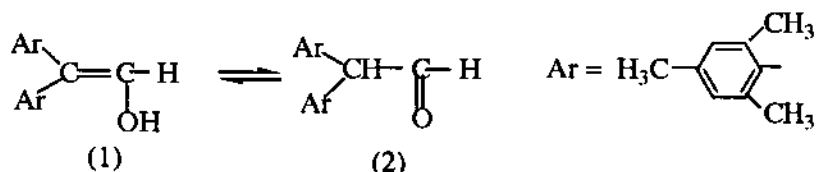
Hợp chất	Hàm lượng enol, %	Hợp chất	Hàm lượng enol, %
Axeton	$6 \cdot 10^{-7}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$	$1,1 \cdot 10^{-6}$
Xyclopentanon	$1 \cdot 10^{-6}$	$\text{CH}_3\text{CHO}$	$6 \cdot 10^{-5}$
Xyclohexanon	$4 \cdot 10^{-5}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCHO}$	$1,4 \cdot 10^{-2}$
Butanal	$5,5 \cdot 10^{-4}$	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCHO}$	9,1
$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$	không tìm thấy dạng enol	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	8,4
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$	80	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{COCH}_3$	89,2
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	$7,7 \cdot 10^{-3}$	$\text{NCCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	$2,5 \cdot 10^{-1}$

Dạng xeton bền nhiệt động học hơn dạng enol và bình thường không tách dạng enol ra được trừ một số trường hợp bền sau đây:

a- Phân tử có liên kết đôi enol liên hợp được với các nối đôi khác. Như trong bảng 2.16, este cacboxylic có hàm lượng enol rất nhỏ nhưng trong phân tử este axetoaxetic thì dạng enol ổn định bằng liên kết hydro nên bền:

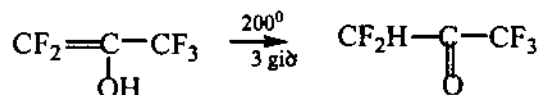


b- Phân tử có chứa hai hay ba nhóm aryl, chẳng hạn như 2,2-dimesitylenol chỉ có 5% dạng xeto trong cân bằng:



Dạng xeto mất ổn định do khó khăn lập thể. Trong dạng enol hai nhóm phenyl ở cách nhau  $120^\circ$  còn trong dạng xeton bị đẩy nhiều hơn ( $109,5^\circ$ ). Những hợp chất này gọi là enol loại Fusion.

c- Enol của xeton flo hoá cao. Chẳng hạn:



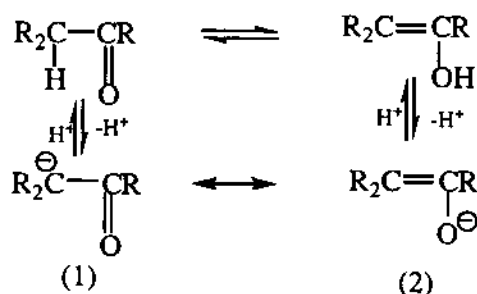
Trong trường hợp này, dạng enol không bền hơn dạng xeton nhiều, giữ được lâu ở nhiệt độ phòng vì phản ứng tautome hoá rất chậm do tính hút electron của flo. Khi đun nóng dạng enol dần chuyển sang dạng xeto.

Khi hàm lượng enol cao có thể tách ra cả hai dạng, chẳng hạn dạng xeto của axetoaxetic nóng chảy ở  $-39^\circ$  thì dạng enol là lỏng ở  $-78^\circ\text{C}$ .

Enol đơn giản nhất là vinyl ancol  $\text{CH}_2=\text{CHOH}$  điều chế pha khí ở nhiệt độ phòng có thời gian bán huỷ là 30 phút. Enol  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CCHOH}$  bền ở dạng rắn ở  $-78^\circ\text{C}$  và chu kỳ bán huỷ là 14 giờ ở trạng thái lỏng ở  $25^\circ\text{C}$ .

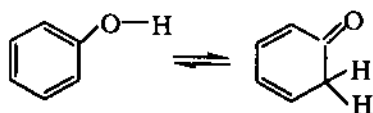
Hàm lượng enol hoá phụ thuộc vào dung môi, nồng độ và nhiệt độ. Chẳng hạn trong nước hàm lượng enol của axetoaxetic là 0,4%, trong toluen là 19,8%, do nước đã làm mất liên kết hydro với nhóm carbonyl làm cho nhóm này khó thực hiện được liên kết hydro ngoại phân tử. Hàm lượng của pentan-2,4-dion ( $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$ ) có 95, 68 và 44% tương ứng ở nhiệt độ 22, 180 và  $275^\circ\text{C}$ .

Khi có bazơ mạnh, cả hai dạng enol và xeton đều mất proton tạo nên ion enolat như nhau nhưng khác nhau về vị trí electron:



chúng không phải là tautome của nhau nhưng là hai dạng cộng hưởng. Cấu trúc thực của enolat là lai hoá của (1) và (2), trong đó (2) đóng góp nhiều vào cấu trúc lai hoá hơn vì điện tích âm ở nguyên tử âm điện hơn.

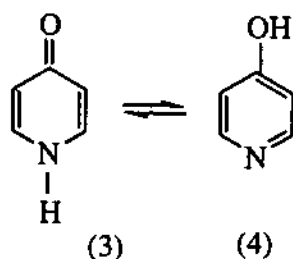
### 2- Tautome phenol - xeto



Cân bằng trên luôn luôn chuyển về bên trái vì phenol có tính thơm. Bản thân phenol không có xuất hiện dạng xeto, song dạng xeto trở nên ưu tiên hơn trong các trường hợp:

- 1- trong phân tử có nhóm OH hay N=O;
- 2- trong hệ vòng thơm ngưng tụ;
- 3- trong hệ dị vòng.

Trong nhiều hệ dị vòng, trong pha lỏng hay trong dung dịch dạng xeto bền hơn còn trong pha khí thì ngược lại. Chẳng hạn, trong cân bằng giữa 4-pyridon (3) và 4-hydroxypyridin (4) thì (3) là dạng bền phát hiện ra trong etanol, còn (4) là dạng ưu tiên trong pha khí:



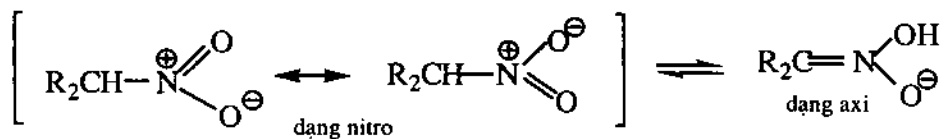
### 3- Tautome nitroso - oxim



Cân bằng này luôn chuyển về bên phải và đã có quy tắc là hợp chất nitrozo chỉ bền khi không có hydro  $\alpha$ .

#### 4- Tautome nitro-axinitro

Dạng nitro có cân bằng với dạng axi:



Dạng nitro bền hơn dạng axi, ngược với trường hợp nitrozo - oxim vì dạng nitro có cộng hưởng mà không tìm thấy trong nitrozo. Dạng axi của hợp chất nitro cũng gọi là axit nitronic và axit azinic.

#### 5- Tautome imin - enamin



Dạng enamin chỉ bền khi không có hydro  $\alpha$  ở nitơ ( $\text{R}_2\text{C}=\text{CR}-\text{NR}_2$ ), như vậy dạng imin ưu tiên hơn.

Các dạng tautome trên là do sự chuyển proton, ngoài ra còn có tautome của mạch nhánh - vòng và tautome hoá trị (xem chương Chuyển vị).

## HOÁ HỌC LẬP THỂ

Các hợp chất hữu cơ có sự phân bố xác định các nguyên tử trong phân tử. Sự phân bố khác nhau trong không gian sinh ra đồng phân lập thể. Các đồng phân lập thể có cùng công thức phân tử nhưng có sự sắp xếp khác nhau trong không gian ba chiều không thể trao đổi thay thế cho nhau. Cấu trúc không gian ba chiều có thể gọi là cấu hình. Đồng phân lập thể hình thành do những nguyên nhân sau:

1- Các phân tử có sự phân bố khác nhau của các nguyên tử đối với bộ khung cacbon hay đối với mặt phẳng của một liên kết đã cho nào đó gọi là đồng phân cấu hình:

- Nếu do sự phân bố đối với mặt phẳng của nối đôi hay vòng thì đồng phân cấu hình là đồng phân hình học.

- Nếu do sự phân bố đối với một trung tâm đối xứng nào đó của phân tử, liên quan tới sự có mặt hay không có những yếu tố đối xứng trong phân tử, liên quan tới sự định hướng và hình dạng các MO trong phân tử thì đồng phân cấu hình là đồng phân quang học.

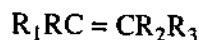
2- Những hợp chất có từ hai cacbon trở lên có khả năng quay xung quanh liên kết đơn C-C, nghĩa là có khả năng thay đổi góc nhị diện liên quan tới sự phân bố khác nhau của nhóm thế do sự quay xung quanh liên kết đơn cho những đồng phân khác nhau gọi là đồng phân cấu dạng.

### 3.1. ĐỒNG PHÂN HÌNH HỌC

#### 3.1.1. Cấu trúc

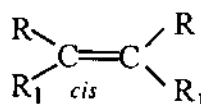
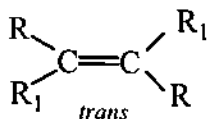
##### 1- Đồng phân hình học của liên kết đôi

Đối với hợp chất có nối đôi có sự kìm hãm quay xung quanh liên kết đôi nên có sự phân bố khác nhau của các nhóm thế đối với mặt phẳng cứng  $\pi$  của nối đôi cho đồng phân hình học:

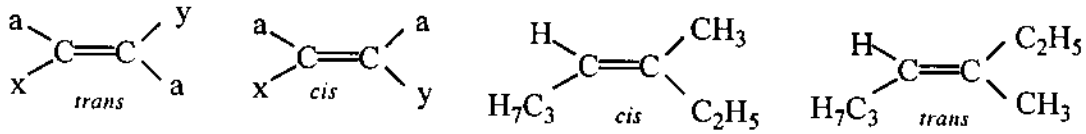


với điều kiện là  $R \neq R_1, R_2 \neq R_3$ .

Loại đồng phân này gọi là đồng phân *cis-trans*:



Danh pháp *cis-trans* dùng cho những hợp chất có cấu trúc loại  $aXC = Cay$  (a cùng phía là *cis*, khác phía là *trans*) hoặc hợp chất có các nhóm thế là hydrocarbon nhưng khác nhau về thể tích thì có thể xét theo thể tích:



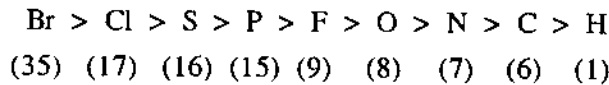
Đồng phân *cis-trans* là đồng phân *địa* của nhau.

Đối với loại hợp chất  $aXC = Cby$  thì dùng danh pháp IUPAC của hệ Cahn-Ingold-Prelog, gọi là danh pháp *E-Z* theo tính hơn cấp của nhóm thế.

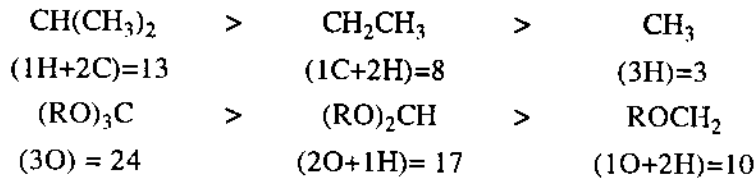
Nội dung của danh pháp Cahn-Ingold-Prelog như sau:

1- Tính hơn cấp của nhóm thế được xác định theo số thứ tự nguyên tử hay điện tích hạt nhân của nguyên tử đính trực tiếp với cacbon (cacbon  $sp^2$  hay cacbon bất đối xứng).

Nhóm thế có nguyên tử đính với  $C_{sp^2}$  có số thứ tự hay điện tích hạt nhân lớn hơn sẽ hơn cấp hơn:

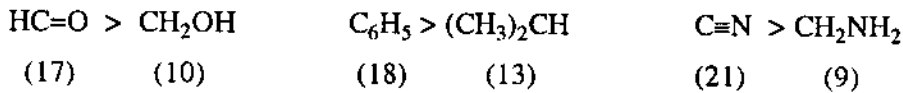


2- Nếu các nguyên tử liên kết trực tiếp giống nhau thì xét lớp thứ hai:

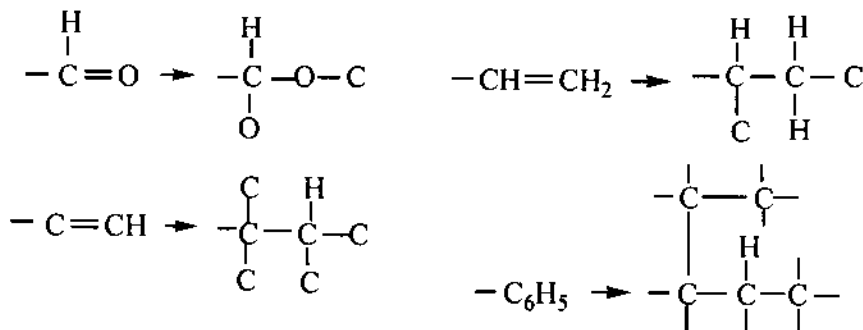


Nếu trong nhóm có nguyên tố âm điện hơn thì sẽ ưu tiên hơn, như  $\text{CH}_2\text{OH}$  hơn cấp hơn  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$  mặc dù nhóm sau có hai C, nên khi có hai hay nhiều nguyên tử liên kết với cacbon nối đôi là như nhau thì nguyên tử thứ ba quyết định tính hơn cấp.

3- Các nguyên tử chứa liên kết bội được tính bội lần (nối đôi tính gấp đôi):



Chẳng hạn sự tương ứng của một số nhóm như sau:



4- Tất cả các nguyên tử, trừ hydro, đều có hoá trị 4. Khi hoá trị thực của nguyên tố kém hơn, như oxy, nitơ hay cacbanion, hoá trị thứ tư, thường là cặp electron không liên kết như cặp electron  $n$ , được đánh số thứ tự bằng 0.

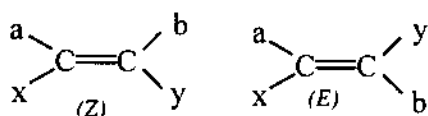
5- Trong các đồng vị, nguyên tử có số khối lớn hơn sẽ hơn cấp hơn:



Áp dụng quy tắc trên, thứ tự của các nhóm giảm như sau:  $\text{COOH}$ ,  $\text{COC}_6\text{H}_5$ ,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CH}(\text{OH})_2$ , *o*-tolyl, *m*-tolyl, *p*-tolyl, phenyl,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ , *tert*-butyl, xyclohexyl, vinyl, isopropyl, benzyl, neopentyl, allyl, *n*-pentyl, etyl, metyl, deutri và hydro.

Trong danh pháp *E-Z* của đồng phân hình học, nếu hai nhóm thế hơn cấp hơn ở hai cacbon nối đôi ở cùng phía là đồng phân *Z* (zusammen - cùng) và ngược phía nhau là đồng phân *E* (entgegen - ngược):

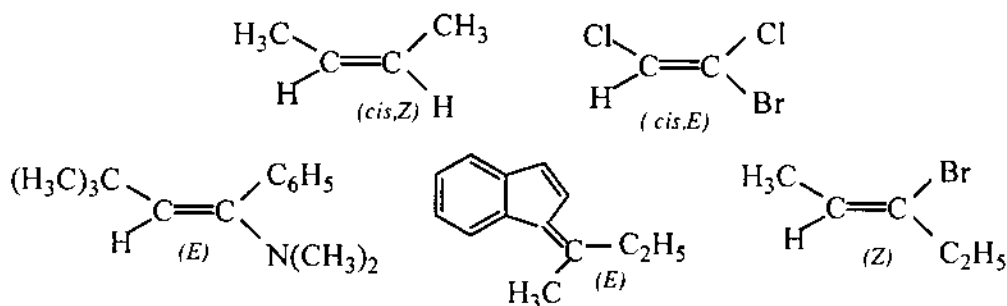
$a\text{x}\text{C} = \text{C}\text{by}$  với  $a > x$  và  $b > y$  thì:



(*Z* tương ứng với *cis*, *E* tương ứng với *trans*).

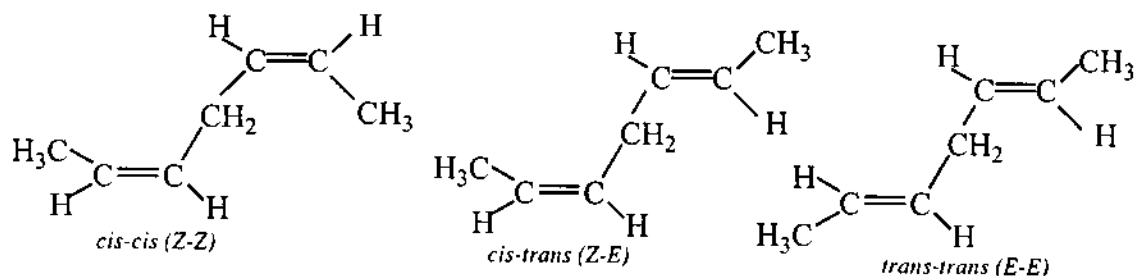
Cũng giống như danh pháp *cis-trans*, danh pháp *E-Z* chỉ dùng làm tiếp đầu ngữ.

Danh pháp *cis-trans* có khi trùng với *E-Z*, có khi khác nhau:

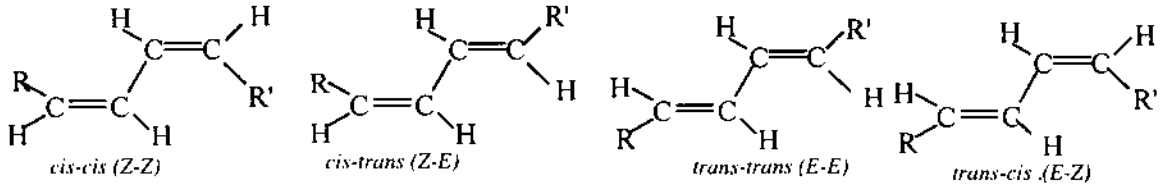


Những hợp chất có hai hay nhiều nối đôi trong phân tử, nếu mỗi cacbon có hai nhóm thế khác nhau thì số đồng phân hình học là  $2^n$ , nếu có nhóm thế giống nhau thì số đồng phân giảm.

Đối với hệ có nhiều nối đôi riêng rẽ:

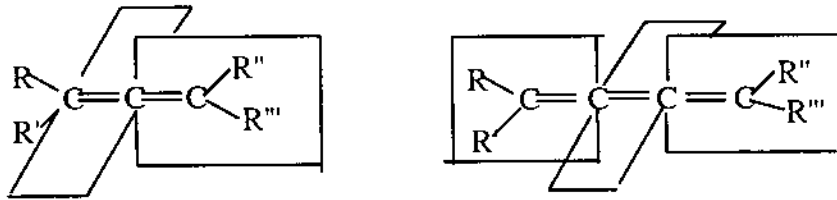


Đối với hệ liên hợp:



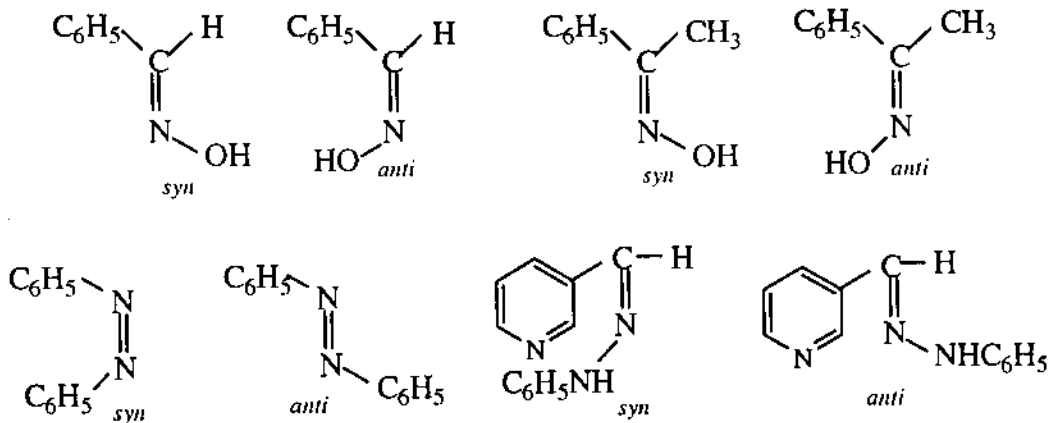
nếu  $R=R'$  thì số đồng phân giảm vì đồng phân *trans-cis* tương đương với *cis-trans*.

Hợp chất loại allen không có đồng phân hình học vì các nhóm thế nằm trong hai mặt phẳng khác nhau, song nếu có số nối đôi liên là lẻ như trong cumulen thì có đồng phân hình học vì các nhóm thế nằm trong một mặt phẳng:



Thực tế người ta đã tách được hai đồng phân.

Đối với loại hợp chất andoxim, xetoxim không đối xứng, hydrazon, hợp chất azo có liên kết C=N, N=N và ngay cả C=S cũng có đồng phân hình học nhưng thường dùng danh pháp *syn-anti* (*syn* tương ứng với *cis*, *anti* tương ứng với *trans*), tuy nhiên vẫn có thể dùng danh pháp *E-Z*.

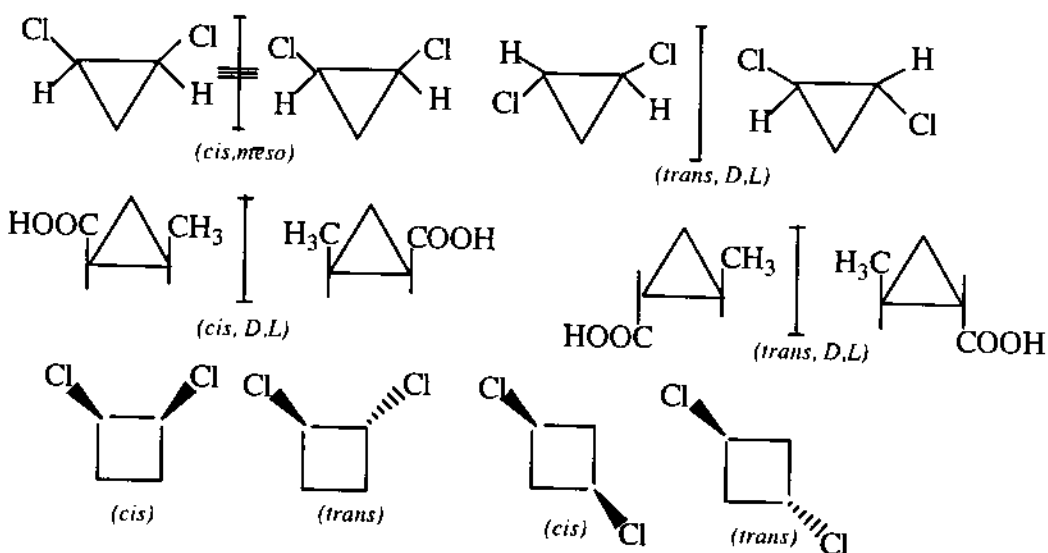


trong trường hợp xetoxim thì phải chỉ rõ nhóm nào *syn* hay *anti* với nhóm OH.

## 2- Đồng phân hình học của các hợp chất vòng

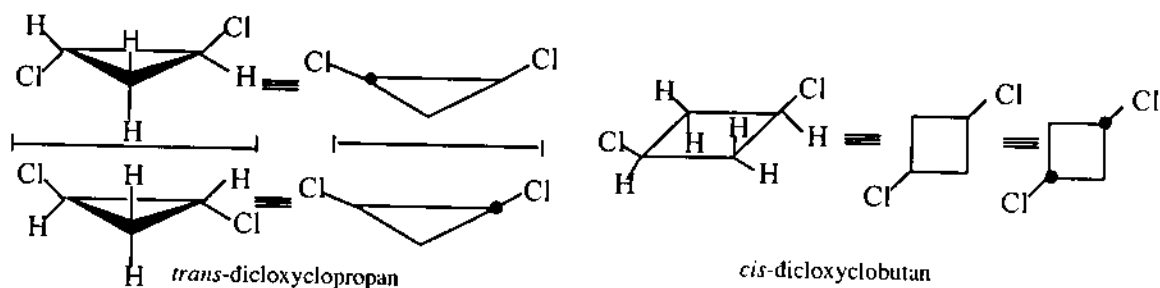
Các hợp chất vòng cũng có đồng phân hình học. Xyclopropan có hai lần thế có đồng phân *cis-trans* đối với mặt phẳng vòng, đồng thời cũng xuất hiện đồng phân quang học:



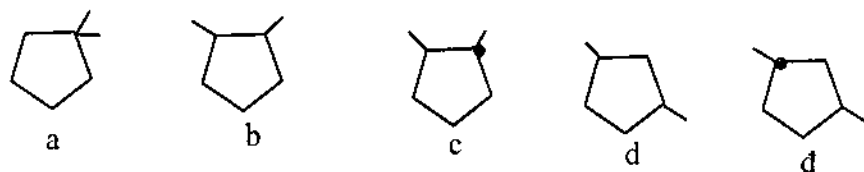


Để rút ngắn sự mô tả, người ta dùng phương pháp sau:

Vòng có tính hình học đều. Hydro ở carbon có nhóm thế biểu diễn bằng dấu chấm nếu nó hướng về người quan sát, nghĩa là ở phía trước mặt phẳng, còn nhóm thế nằm ở phía sau mặt phẳng có liên kết thì biểu diễn bằng đường liền. Nếu hydro ở phía sau mặt phẳng thì không biểu diễn, còn liên kết của nhóm thế vẫn biểu diễn bằng đường liền, đa số các hydro khác bỏ qua.

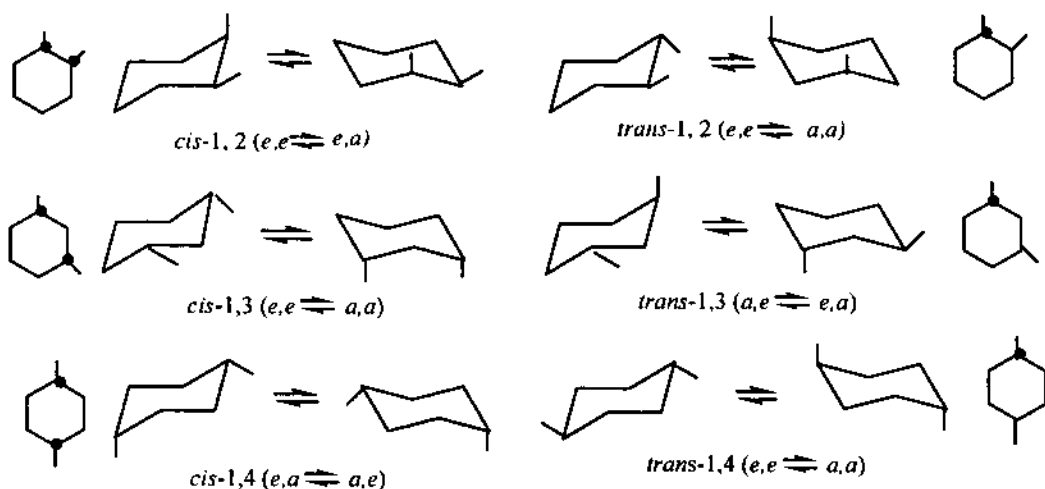


Xyclopentan hai lần thế có năm cấu trúc:



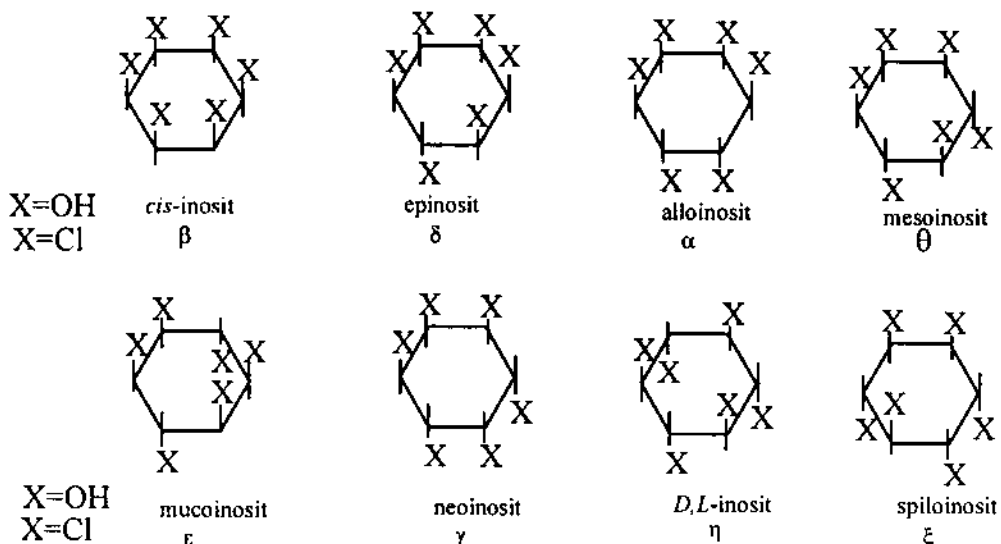
trong đó b, c, d, d là đồng phân hình học, đồng thời nếu hai nhóm thế giống nhau thì e và d là hoạt động quang học, còn nếu khác nhau thì cả b, c, d, d đều là hoạt động quang học.

Xyclohexan hai lần thế có đồng phân hình học: *cis-trans* của 1,2-, 1,3- và 1,4:

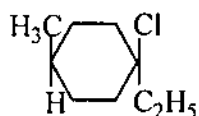


Những hợp chất có nhiều cạnh và không phẳng có số đồng phân hình học tăng lên nhiều vì tăng số đồng phân vị trí và số nhóm thế có thể có.

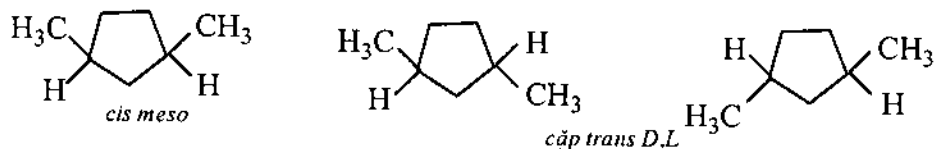
Quan trọng là loại hợp chất hexaclorocyclohexan và loại inosit có 8 đồng phân *cis-trans* trong đó có 7 dạng *meso* và một nghịch quang:



Như vậy, ở đây có sự khác nhau với liên kết đôi là carbon thế có thể là không trùng ảnh vật hay *chiral*. Nói chung, trong trường hợp bốn nhóm thế là khác nhau có bốn đồng phân mà đồng phân *cis* hay *trans* không thể chồng khít lên ảnh gương của nó, trừ trường hợp vòng chẵn có nhóm thế ở góc đối diện nhau thì không *chiral*, trong trường hợp này carbon là trùng ảnh vật hay *achiral* như hợp chất sau:



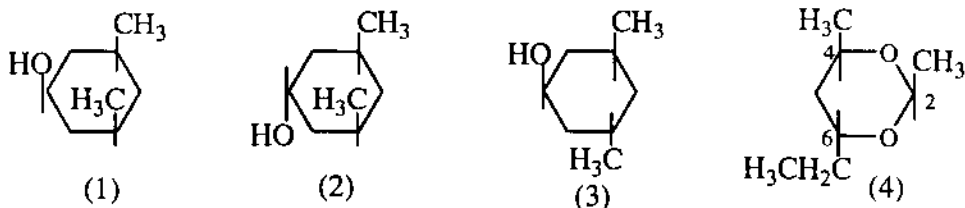
Hợp chất này có mặt phẳng đối xứng, còn khi có nhóm thế ở hai cacbon giống nhau thì đồng phân *cis* chổng khít lên đồng phân gương nên là hợp chất *meso*, còn đồng phân *trans* là một cặp *D,L* (trừ trường hợp trên) do đồng phân *cis* có mặt phẳng đối xứng còn *trans* thì không.



Đối với vòng có nhiều hơn hai nhóm thế khác nhau cũng có thể dùng quy tắc trên nhưng trong nhiều trường hợp không dễ gì tìm thấy số đồng phân. Phương pháp tốt nhất là vẽ tất cả  $2^n$  đồng phân của vòng có  $n$  cacbon có nhóm thế khác nhau (thường cacbon bất đối) rồi so sánh và thử chổng khít các đồng phân với nhau hay dễ hơn là phân tích tính đối xứng. Bằng phương pháp đó đã tìm thấy 1,2,3-xyclohexatriol có hai đồng phân *meso* và cặp *D,L*, 1,2,3,4,5,6-hexaclorocyclohexan có 7 đồng phân *meso* và cặp *D,L*.

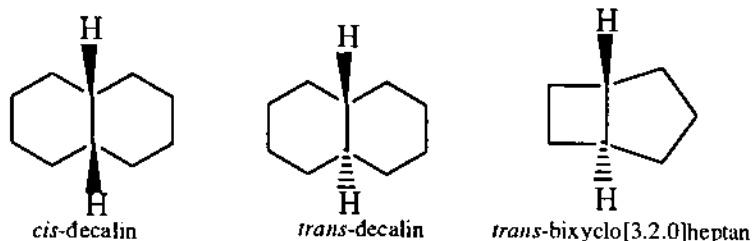
Quy tắc này cũng áp dụng cho hợp chất dị vòng có cacbon chứa hai nhóm thế khác nhau.

Hợp chất vòng có hai cacbon có nhóm thế khác nhau thì dùng tiếp đầu ngữ *cis-trans*. Hệ *E-Z* không dùng cho hợp chất vòng. Song hợp chất có hơn hai cacbon có nhóm thế khác nhau thì không thể dùng tiếp đầu ngữ *cis-trans*. Đối với hợp chất này, hệ được chỉ rõ cấu hình của mỗi nhóm so với nhóm chuẩn đã chọn thường ký hiệu là *r* (reference group) có số thứ tự nhỏ nhất trong vòng, chẳng hạn như hợp chất (1) là *c*-3, *c*-5-dimethylxyclohexan-*r*-1-ol, (2)-*t*-3, *t*-5-dimethylxyclohexan-*r*-1-ol, (3) *c*-3, *t*-5-dimethylxyclohexan-*r*-1-ol. Trong trường hợp như hợp chất (4) có hai cách đánh số tương đương nhau, chọn lấy một cách để chỉ *cis* cho nhóm thế đầu tiên so với nhóm chuẩn nên gọi (4) là *r*-2-*c*-4-dimetyl-*t*-6-etyl-1,3-dioxan:



### 3- Đồng phân hình học loại vòng ngưng tụ

Hệ vòng ngưng tụ bicyclo có một cạnh chung hai cacbon không có quy tắc gì mới. Sự kết hợp có thể là *cis* hay *trans*, điển hình là *trans-cis* decalin. Đối với các vòng nhỏ, cấu hình *trans* quan trọng hơn và có thể có dạng *cis*. Vòng đã tổng hợp được là vòng kết hợp vòng 4 và 5 cạnh là *trans*-bicyclo[3.2.0]heptan:

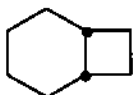


- Vòng 3 cạnh ngưng tụ với vòng 4, 5, 6 chỉ có đồng phân *cis*:

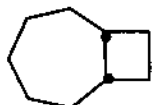


*cis*-bicyclo[2.1.0]pentan

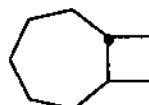
- Vòng 4 cạnh ngưng tụ với vòng 5, 6 cạnh chỉ cho đồng phân *cis*, còn ngưng tụ với vòng 7 cạnh cho đồng phân *cis-trans*:



*cis*-bicyclo[4.2.0]octan

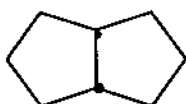


*cis*-bicyclo[5.2.0]nonan

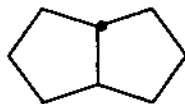


*trans*-bicyclo[5.2.0]nonan

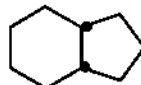
- Vòng 5 cạnh ngưng tụ với nhau hay với vòng 6 cạnh cho đồng phân *cis-trans*:



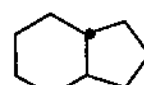
*cis*-bicyclo[3.3.0]octan



*trans*-bicyclo[3.3.0]octan

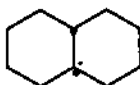


*cis*-hydrindan

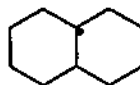


*trans*-hydrindan

- Vòng 6 cạnh ngưng tụ với nhau cho đồng phân *cis-trans*:



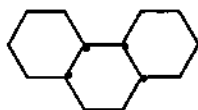
*cis*-decalin



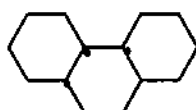
*trans*-decalin

Những hợp chất vòng ngưng tụ rất quan trọng trong tự nhiên không chỉ ở đồng phân *cis-trans* mà còn là đồng phân quang học và nhất là đồng phân cấu dạng.

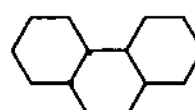
Với những vòng ngưng tụ lớn hơn cũng có đồng phân *cis-trans*, thường dùng ký hiệu *cis-trans* của những vòng ngoài đối với vòng trung tâm, còn dùng ký hiệu *syn-anti* của những vòng ngoài với nhau:



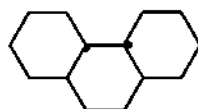
*cis-syn-cis-(meso)-*



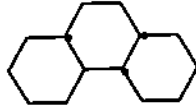
*cis-syn-trans-(D,L)*



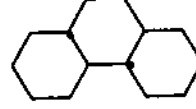
*cis-anti-cis-(D,L)*-pehydroantraxen



*trans-syn-trans-(meso)-*



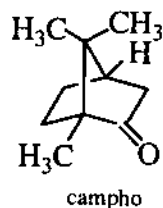
*trans-anti-cis-(D,L)*



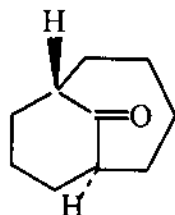
*trans-anti-trans-(D,L)*-pehydroantraxen

#### 4- Đồng phân của hệ vòng cầu

Các vòng bicyclo cầu có hai vòng nối với nhau nhiều hơn hai cacbon nên số đồng phân ít hơn  $2^n$  do cấu trúc của hệ. Chẳng hạn như campho chỉ có hai đồng phân (một cặp *enantiome*) tuy có hai trung tâm *chiral*. Trong cả hai đồng phân nhóm methyl và hydro là *cis*. Trong trường hợp này, cặp *enantiome trans* không thể hình thành do khi đó cấu có thể là *cis*:

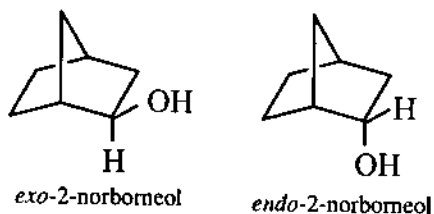


Các cấu nhỏ hơn, đã tổng hợp được khi cấu là *trans* như xeton của hệ [4.3.1]:

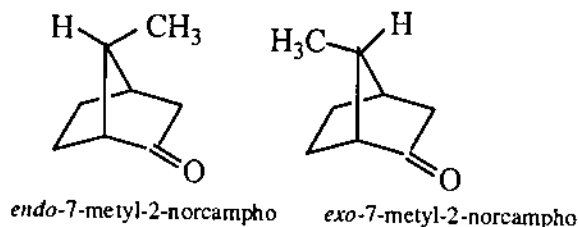


có bốn đồng phân, đã thu được cả hai cặp *enantiome trans* và *cis*.

Khi một trong các cấu chứa nhóm thế gây ra cách gọi các đồng phân khác nhau. Khi hai cấu không chứa nhóm thế ở khoảng cách khác nhau, quy tắc chung là dùng tiếp đầu ngữ *endo* và *exo*. Đồng phân *endo* dùng khi nhóm thế nằm gần về phía hai cấu không thế dài, còn *exo* về phía cấu ngắn hơn:



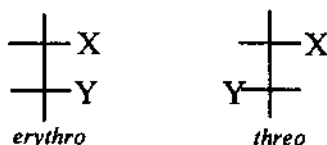
Khi hai cấu không chứa nhóm thế ở khoảng cách bằng nhau, quy ước này không áp dụng nhưng trong trường hợp một trong hai cấu có nhóm chức, đồng phân *endo* là đồng phân có nhóm thế nằm gần với nhóm chức (cùng phía), đồng phân *exo* có nhóm thế nằm xa hơn nhóm chức (khác phía):



### 5- Đồng phân erythro và threo

Đồng phân *erythro* và *threo* cũng là đồng phân hình học của hai nhóm thế ở hai carbon liền nhau, thường là những hợp chất có hai trung tâm bất đối xứng.

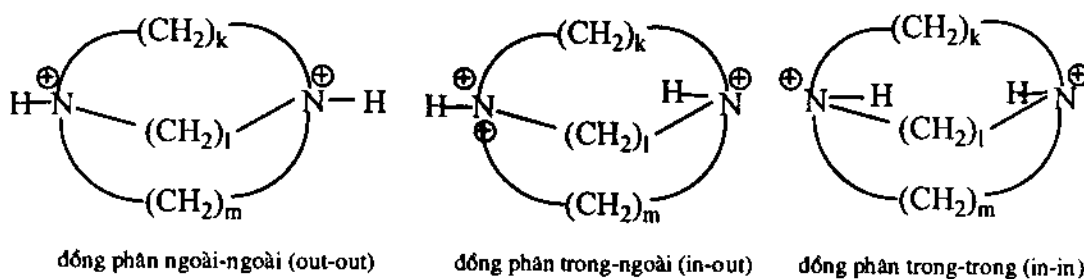
Đồng phân *erythro* có hai nhóm thế phân bố cùng phía với trục liên kết C-C, còn *threo* có hai nhóm thế ở hai phía của trục liên kết C-C:



Những đồng phân này thường được biểu diễn bằng công thức phối cảnh, Fischer hay Newmann. Những đồng phân này là cấu hình tương đối bắt nguồn từ cấu trúc của đường erytrozơ và treozơ.

### 6- Đồng phân ngoài - trong (out - in isomerism)

Một loại đồng phân lập thể khác gọi là đồng phân trong-ngoài (in-out) tìm thấy trong các muối của diamin ba vòng mà nitơ ở đầu cầu:

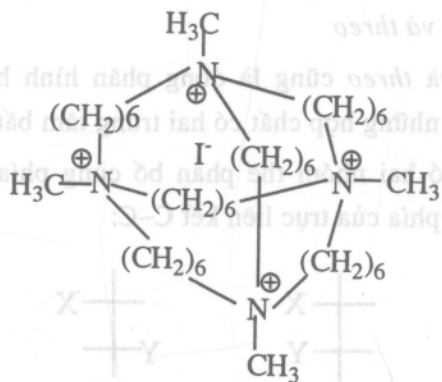


Trong trường hợp mà  $k$ ,  $l$  và  $m > 6$ , liên kết N-H có thể hướng vào trong trung tâm vòng hay ra ngoài trung tâm vòng nên cho ba đồng phân. Simmon và Park đã tách được các đồng phân với  $k$ ,  $l$  và  $m$  thay đổi từ 6 đến 10.

Trong hợp chất (9.9.9), khoảng không gian của đồng phân trong-trong lớn có thể nhận ion clo ở giữa vòng gọi là các cryptat chứa điện tích âm để hơn điện tích dương.

Đối với các hợp chất vòng nhỏ như loại (4.4.4) tìm thấy sản phẩm monoprotone hoá phía trong. Các đồng phân ngoài-trong hay trong-trong cũng tổng hợp được tương tự như hệ ba vòng chỉ gồm có cacbon.

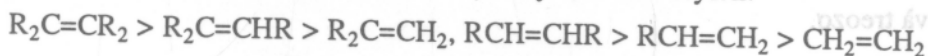
Còn có loại hợp chất có bốn nitơ bậc bốn, ion clo có thể thâm nhập vào mà không cần có hydro đính với nitơ. Những đồng phân loại này không phải là đồng phân ngoài - trong.



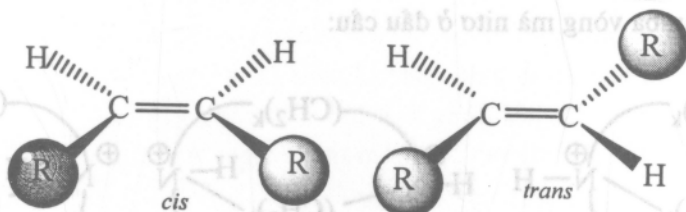
### 3.1.2. Tính chất của đồng phân hình học

#### 3.1.2.1. Độ bền tương đối

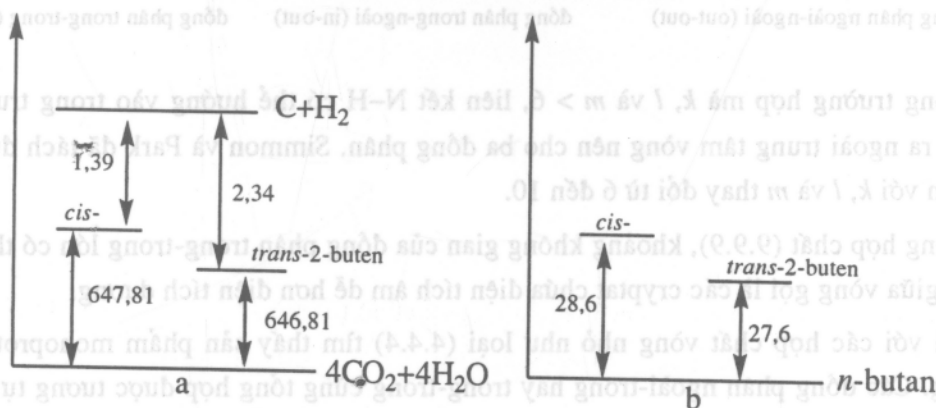
Tính bền của các anken tăng theo mức độ ankyl hoá của etylen:



Còn đồng phân hình học thì nói chung đồng phân *trans* bền hơn *cis* do đồng phân *cis* có sự đẩy van der Waals lớn của các nhóm thế ở gần nhau hơn.





Người ta xác định độ bền tương đối của đồng phân *cis-trans* bằng nhiệt đốt cháy hay nhiệt hydro hoá hai đồng phân của một hợp chất chứa nối đôi:



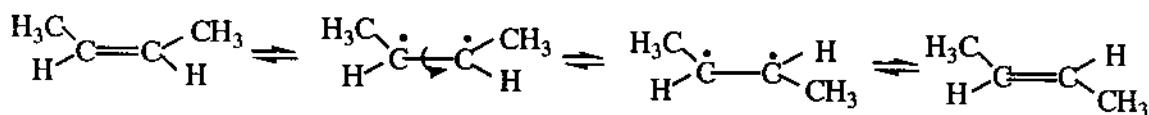
**Hình 3.1.** Nhiệt đốt cháy (a) và hydro hoá (b) của *cis-trans*-2-buten

Khi đốt cháy *cis*-2-buten, nhiệt đốt cháy (hay thiếu nhiệt) là 647,81 kcal/mol, còn *trans* là 646,8 kcal/mol, khác nhau 1 kcal/mol. Nhiệt hydro hoá của *cis*-2-buten là 28,6 kcal/mol và *trans* là 27,6 kcal/mol, cũng khác nhau 1 kcal/mol.

**Bảng 3.1. Nhiệt hydro hoá một số anken**

Anken	Nhiệt hydro hoá $-\Delta H$ , kcal/mol	Anken	Nhiệt hydro hoá $-\Delta H$ , kcal/mol
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$	30,1	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	30,3
<i>cis</i> - $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$	28,6	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}=\text{CH}_2$	28,4
<i>trans</i> - $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$	27,6	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_3$	26,9
	28,6		26,9

Khả năng chuyển hoá giữa hai đồng phân *cis-trans* xảy ra khó khăn, chỉ xảy ra khi có ánh sáng tím hay nhiệt độ khi đun nóng hoặc khi có tác dụng nào đó của vật lý hay hoá học khác:



Hàng rào năng lượng thường cao hơn vì phải phân cắt nối đôi. Năng lượng này giảm khi có nhóm thế có khả năng liên hợp với nối đôi bằng liên hợp  $\pi-\pi^*$  hay  $n-\pi^*$  hay làm phân cực hoá nối đôi như các halogen...

Năng lượng quay của 2-buten là  $10,18 \div 10,19$  kcal/mol.

Năng lượng quay của  $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_5$  là 399 kcal/mol, giảm xuống 306 kcal/mol đối với  $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-p$  và đến 137 kcal/mol đối với  $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{C}=\text{CHC}_6\text{H}_4\text{Cl}-p$ .

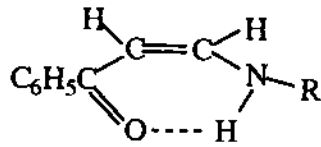
Năng lượng nghịch đảo của liên kết C=N trong các xetoxim thực hiện dễ dàng vì chỉ nghịch đảo cặp electron  $n$  của nguyên tử N:



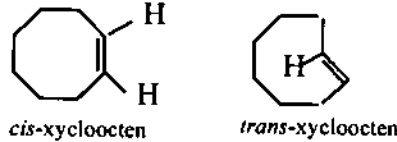
dễ dàng hơn nghịch đảo của liên kết đôi bằng phân cắt liên kết. Nói chung, tính bền của *trans* cao hơn *cis* nhưng cũng có những trường hợp ngược lại. Chẳng hạn *cis*-1,2-dibrometylen bền hơn *trans* đến 0,28 kcal/mol, ở đây giải thích bằng tương tác trao đổi của hai obitan của brom làm giảm năng lượng chung của phân tử.

Sự ổn định của dạng *cis* trong dung môi có khả năng tạo liên kết hydro thì dạng *cis* thường bền hơn dạng *trans*. Chẳng hạn, enamin  $\text{ArCOCH}=\text{CHNHR}$  có dạng *cis* bền hơn *trans* do tạo được liên kết hydro nội phân tử trong dung môi không phân cực:

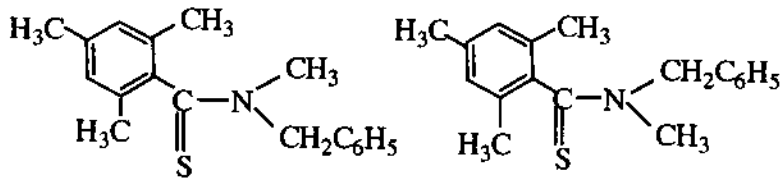




Các cyclohexen thường biết nhiều ở dạng *cis* hoặc chỉ biết ở dạng *cis*. Từ xyclopropen tới xyclohepten, liên kết đôi không có trong vòng bên ở dạng *trans*. Tuy nhiên, xycloocten có đến 10 ÷ 11 cạnh là vòng rộng hơn cho phép tồn tại được ở đồng phân *trans* tuy kém bền hơn đồng phân *cis* của nó với sự khác nhau về nhiệt hydro hoá đến 10 kcal/mol:



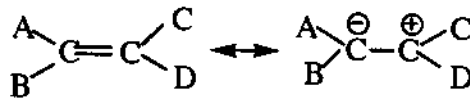
Chú ý rằng, sự quay xung quanh liên kết đơn có thể rất chậm và trong trường hợp này cũng có thể tách ra đồng phân *cis-trans*. Chẳng hạn như, N-metyl-N-benzylthioamit có tính bền trong dạng tinh thể nhưng có thời gian bán huỷ trong  $\text{CDCl}_3$  trong 25 giờ ở  $50^\circ\text{C}$ .



Loại đồng phân này rất hiếm, tìm thấy trong một số amit và thioamit vì sự cộng hưởng của liên kết đôi làm chậm sự quay, như:

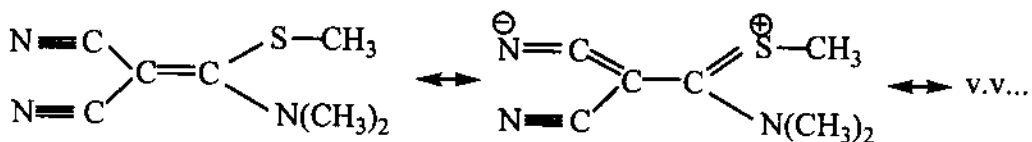


Cũng có những hợp chất có liên kết đôi nhưng hầu như quay tự do khi một cacbon của liên kết đôi dính với hai nhóm hút electron còn cacbon kia có hai nhóm cho electron:



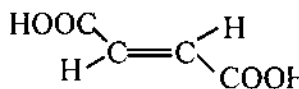
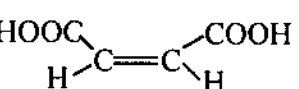
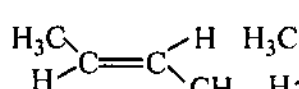
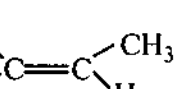
A, B = nhóm hút electron  
C, D = nhóm cho electron

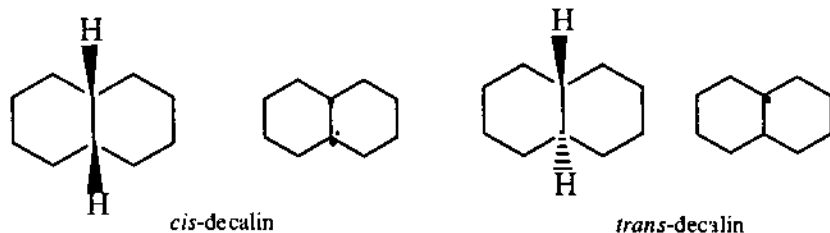
Những hợp chất này gọi là etylen hút đẩy hay etylen push-pull (etylen captodative). Sự đóng góp của dạng cộng hưởng đion làm giảm bản chất liên kết đôi và tăng sự quay. Chẳng hạn như hợp chất sau có hàng rào quay là 13 kcal/mol (55 kJ/mol) so với hàng rào quay của etylen đơn giản là 62 ÷ 65 kcal/mol (260 ÷ 270 kJ/mol).



### 3.1.2.2. Tính chất vật lý và hoá học

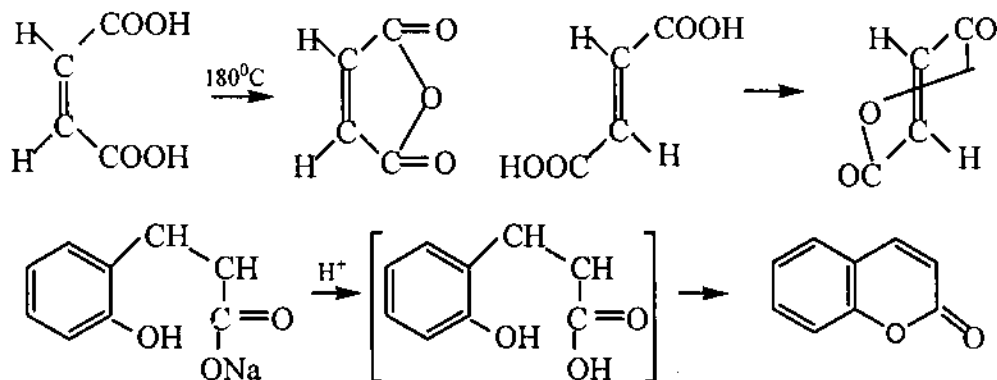
Các đồng phân hình học là đồng phân *địa* nên tính chất luôn luôn khác nhau và vì khoảng cách giữa các nguyên tử và tương tác giữa các MO trong phân tử của đồng phân *cis-trans* khác nhau, do đó tính chất vật lý và hoá học khác nhau:

				
$t_{nc}^{\circ}, ^{\circ}\text{C}$	300 ÷ 302	130 ÷ 139	-105	-139
$t_{s}^{\circ}, ^{\circ}\text{C}$	-	-	0,96	3,73
Độ tan, 25°				
g/l nước	7	788		
pK <sub>1</sub>	3,02	1,92		
pK <sub>2</sub>	4,38	6,24		



$t_{s}^{\circ}, ^{\circ}\text{C}$	196	185
$t_{nxc}^{\circ}, ^{\circ}\text{C}$	-4,3	-31,9

Axit maleic ở dạng *cis* có khả năng tạo anhydrit, còn ở dạng *trans* không có khả năng đó, cũng như *cis*-hydroxyxinnamic chuyển được thành dạng cumarin, còn *trans* thì không. Nguyên nhân là do tính lập thể của *cis* cho phép vòng hoá được.



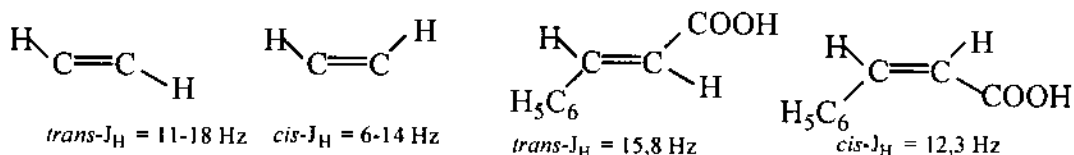
Các tính chất vật lý của *cis-trans* gần giống nhau nên không dùng được các phương pháp như chung cấu. kết tinh, sắc ký để phân tích các đồng phân đó. Thường phân biệt các đồng phân *cis-trans* bằng mômen lưỡng cực vì mômen lưỡng cực của *trans* thường bằng 0,

còn *cis* khác 0, cũng có thể dùng phương pháp so sánh giữa tính toán và thực nghiệm để phân biệt đồng phân.

Trong trường hợp đồng phân  $RCH=CHR'$  có thể dùng IR và NMR.

Trong IR, đồng phân *trans* có pic hấp thụ ở  $965\text{ cm}^{-1}$  mà *cis* không có.

Trong NMR, proton trong *trans*-vinyl tương tác giữa chúng mạnh hơn proton *cis*-vinyl, hằng số tương tác spin-spin trong *trans* lớn hơn trong *cis*:

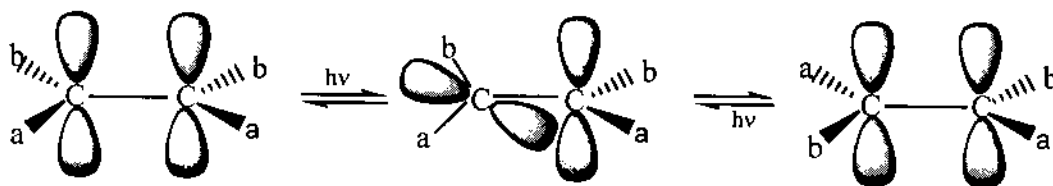


### 3.1.2.3. Sự đồng phân hoá hay chuyển hoá giữa *cis*-*trans*

Phản ứng cổ điển để chuyển hoá giữa đồng phân *cis*-*trans* là phản ứng quang hoá. Khi chiếu sáng, nồng độ đồng phân *cis* ở trạng thái dừng quang hoá lớn hơn ở trạng thái cơ bản. Như vậy, sự chiếu sáng là phương pháp chuyển đồng phân *trans*-anken thành *cis*-anken.

Thành phần trạng thái dừng phụ thuộc vào phổ hấp thụ của hai đồng phân. Đồng phân *trans* có pic hấp thụ sóng dài hơn và hệ số tắt lớn hơn nên nó hấp thụ được phần lớn ánh sáng khi hai hợp chất có nồng độ bằng nhau. Hiệu suất lượng tử của hai quá trình chuyển hoá *cis*-*trans* và *trans*-*cis* đều như nhau, nhưng sự chuyển hoá hợp chất *trans* thành *cis* xảy ra nhanh hơn là quá trình ngược lại, nên ở trạng thái dừng  $[cis] > [trans]$ .

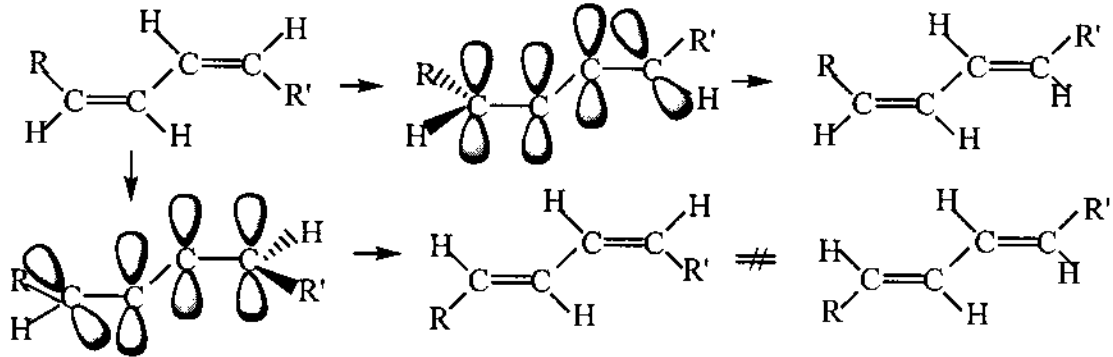
Sự đồng phân hoá xảy ra qua trạng thái kích thích, gọi là trạng thái cấu dạng *p*, trong đó hai cacbon lai hoá  $sp^2$  quay với nhau một góc  $90^\circ$  so với trạng thái cơ bản:



Từ những số liệu quang phổ khi nghiên cứu cơ chế phản ứng đồng phân hoá cấu dạng của *cis*- và *trans*-styloben cho thấy trạng thái singlet và triplet của *cis*- và *trans*-styloben và trạng thái kích thích quay đều tạo thành ở cả hai đồng phân. Sự chiếu sáng trực tiếp đưa tới sự đồng phân hoá qua chất trung gian singlet với năng lượng hoạt hoá không lớn để tạo thành đồng phân *cis* cũng như *trans*. Phản ứng đồng phân hoá trong hệ cảm quang với năng lượng trong giới hạn  $52 \div 58\text{ kcal/mol}$  (triplet) kích thích mạnh đồng phân *trans*, nên tốc độ chuyển hoá *trans*  $\rightarrow$  *cis* tăng và trạng thái dừng quang học giàu đồng phân *cis*. Phản ứng đồng phân hoá thường bị cạnh tranh bởi phản ứng vòng hoá nên thường tiến hành trong dung dịch loãng của hydrocarbon trơ.

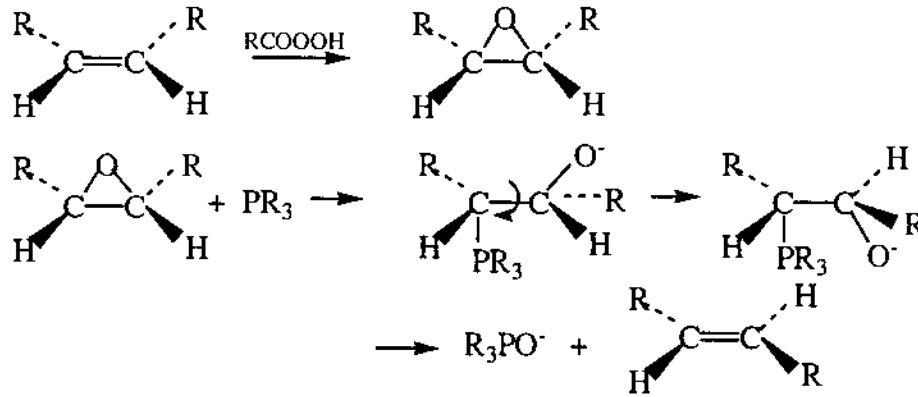
Các dien liên hợp, chẳng hạn 1,3-butadien, cũng chịu sự đồng phân hoá từ hai dạng *s-trans* và *s-cis* đi qua trạng thái kích thích để đồng phân hoá *cis*-*trans*. Trạng thái kích

thích là gốc kép allylmetylen nhưng chỉ một trong hai nối đôi đồng phân hoá khi có kích thích triplet hay singlet:



Phản ứng đồng phân hoá chỉ xảy ra ở một nối đôi, không có khả năng quay xung quanh liên kết C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, nghĩa là cấu trúc của hệ allyl luôn luôn được bảo toàn.

Phản ứng chuyển hoá *cis-trans* có thể thực hiện bằng phản ứng hoá học qua nhiều giai đoạn phản ứng:



Giai đoạn đầu là phản ứng epoxy hoá, sau đó là phản ứng thế S<sub>N</sub>2 với sự tách-cộng của photphin. Để có phản ứng tách *cis*, tác nhân thế S<sub>N</sub>2 phải quay xung quanh liên kết C-C.

Nếu xuất phát ban đầu từ *trans* qua quá trình sẽ thu được *cis* và ngược lại.

Phản ứng dùng để chuyển hoá giữa đồng phân *cis-trans* của anken.

### 3.2. ĐỒNG PHÂN QUANG HỌC

Đồng phân quang học cũng là đồng phân cấu hình do sự sắp xếp khác nhau của nhóm thế đối với một hay nhiều trung tâm bất đối xứng trong phân tử, hay nói chung những phân tử có cấu trúc bất đối xứng gây ra tính hoạt động quang học của chất.

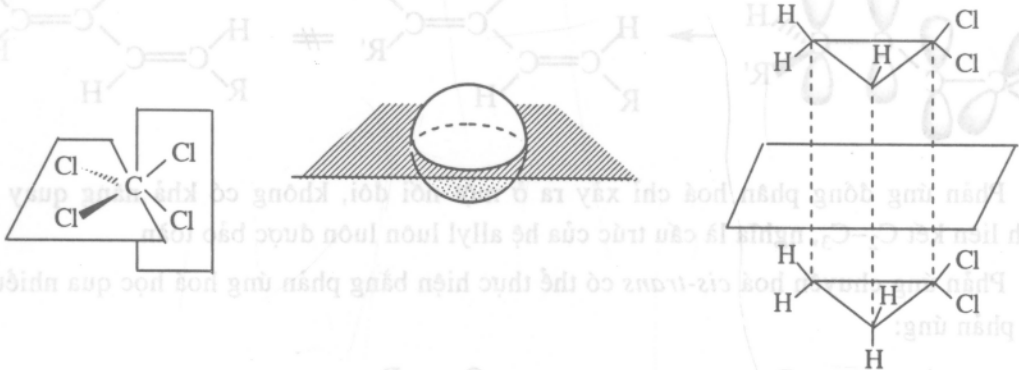
Những đồng phân này chỉ khác nhau về tính hoạt động quang học, nghĩa là về khả năng quay mặt phẳng ánh sáng phân cực khác nhau.

### 3.2.1. Các yếu tố đối xứng phân tử

Tính chất của một phân tử nào đó có thể được xác định bằng sự có mặt hay không có những yếu tố đối xứng cơ bản. Quan trọng nhất là những yếu tố đối xứng sau:

#### 1- Mặt phẳng đối xứng

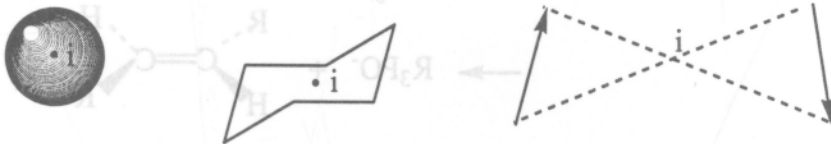
Mặt phẳng đối xứng, thường ký hiệu  $m$ , là mặt phẳng chia vật ra làm hai phần mà phần này là ảnh của phần kia trong gương. Phân tử có mặt phẳng đối xứng nếu sau khi chiếu vào mặt phẳng thì ảnh trùng với nó:



#### 2- Tâm đối xứng

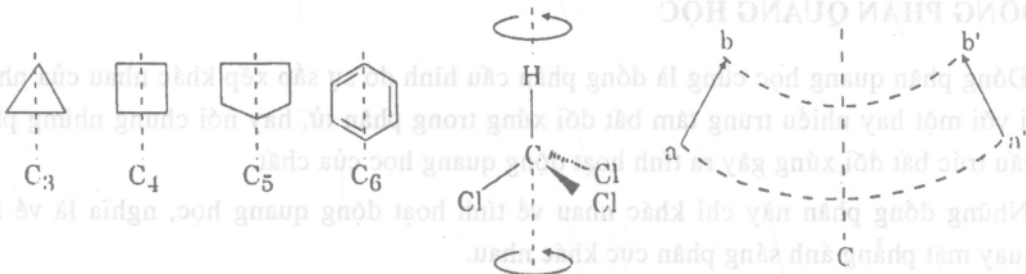
Tâm đối xứng, thường ký hiệu là  $i$ , là điểm mà trên đường thẳng đi qua điểm đó có thể gặp được những điểm tương đương ở khoảng cách như nhau, hoặc là điểm mà khi quay phân tử đối với điểm đó thu được ảnh trùng với vật ban đầu.

Thường một vật có thể có nhiều mặt phẳng đối xứng nhưng thường chỉ có một tâm đối xứng:

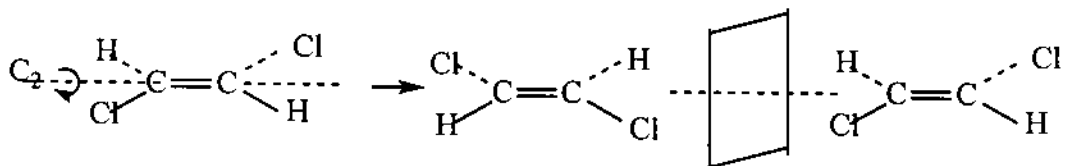


#### 3- Trục đối xứng

Trục đối xứng, thường gọi là trục  $C$ , là trục đi qua vật mà nếu quay xung quanh trục một góc xác định bằng  $360^\circ/n$  thì thu được cấu trúc trùng với cấu trúc ban đầu. Bậc của trục phụ thuộc vào giá trị  $n$ . Trục bậc  $C_1$  khi quay  $360^\circ$  với  $n = 1$ , trục  $C_2$  khi quay  $180^\circ$  với  $n = 2, \dots$



Trong phân tử có trục liên hợp  $C$  nếu khi quay xung quanh trục rồi chiếu vào mặt phẳng thẳng góc với trục thì thu được vật trùng với chất ban đầu:



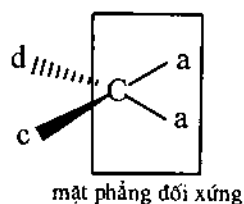
Ngoài các yếu tố đối xứng trên còn dùng nhóm đối xứng, trong 15 nhóm đối xứng có ba nhóm quan trọng có tính không trùng ảnh vật gọi là nhóm  $C_1$ ,  $C_n$  và  $D_2$ . Ta hay gặp nhóm  $C_1$ , trong đó phân tử không có yếu tố đối xứng nào, chẳng hạn đối với cacbon liên kết với bốn nhóm thế khác nhau, không có yếu tố đối xứng nào gọi là cacbon bất đối hoặc nhóm  $C_n$  khi trong phân tử có trục  $n$  lẻ hoặc một trục bậc  $n$  với vài trục  $C_2$  và nhóm  $D_2$  dùng trong tính quang học của các đồng phân cấu dạng.

### 3.2.2. Tính hoạt động quang học và không trùng ảnh vật

Một vật liệu có khả năng làm quay mặt phẳng ánh sáng phân cực là hoạt động quang học. Nếu một hợp chất tinh khiết là quang hoạt thì phân tử không chồng khít với ảnh của nó trong gương. Nếu phân tử chồng khít với ảnh gương thì không làm quay ánh sáng phân cực và không hoạt động quang học. Tính không chồng khít của vật lên ảnh gương gọi là tính không trùng ảnh vật (chirality). Nếu phân tử không chồng khít lên ảnh gương của nó gọi là không trùng ảnh vật hay gọi là *chiral*, ngược lại là trùng ảnh vật hay *achiral*. Mối quan hệ giữa tính hoạt động quang học và tính không trùng ảnh vật là tuyệt đối. Tiêu chuẩn cao nhất đối với tính hoạt động quang học là tính không trùng ảnh vật, đó là điều cần và đủ.

Tính không trùng ảnh vật là sự không chồng khít của ảnh và vật của nó trong mặt phẳng gương. Hai chất không trùng ảnh vật khi hai chất đó ở dạng cặp *enantiome* với nhau. Tính không trùng ảnh vật là điều kiện cần và đủ cho sự tồn tại của *enantiome*.

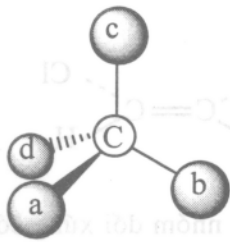
Phân tử không trùng ảnh vật (*chiral*) khi phân tử đó không có yếu tố đối xứng nào nên còn gọi là phân tử bất đối xứng, ngược lại, phân tử có một yếu tố đối xứng nào đó gọi là trùng ảnh vật (*achiral*) hay đối xứng.



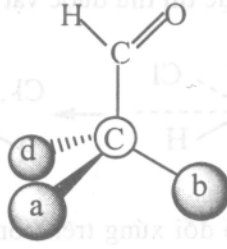
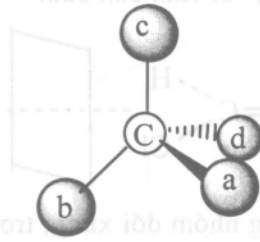
Trong mỗi trường hợp quang hoạt của chất tinh khiết, có hai đồng phân gọi là đối quang (nghịch quang) hay *enantiome* khác nhau về cấu trúc chỉ ở hướng quay trái và phải.

Hai phân tử có cấu hình khác nhau mà chất này là ảnh của chất kia trong mặt phẳng gương gọi là một cặp đối quang (nghịch quang) hay *enantiome*. Hai chất này không chồng khít lên nhau được tuy có chung tính chất vật lý và hoá học giống nhau. Hai chất này chỉ

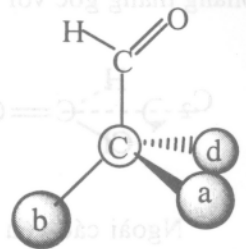
khác nhau về cấu hình, hai cấu hình này ngược nhau:



khác nhau về cấu hình là *enantiome*



khác nhau về cấu dạng, giống nhau về cấu hình không phải là *enantiome*



Hai *enantiome* hay đối quang là hai đồng phân lập thể của nhau, có cấu hình ngược nhau nên hướng quay mặt phẳng ánh sáng phân cực ngược nhau nhưng có cùng giá trị tuyệt đối góc quay cực (vì cùng cấu trúc của trung tâm bất đối xứng). Còn những đồng phân lập thể khác có cấu hình khác nhau về ảnh và vật trong gương là đồng phân quang học của nhau, có trị số góc quay cực khác nhau không phải là *enantiome* của nhau mà gọi là đồng phân *dia* của nhau, thường gặp trong những phân tử có hai hay nhiều trung tâm bất đối xứng.

Các *enantiome* có tính chất vật lý và hoá học giống nhau trừ hai đặc tính:

1- Sự quay mặt phẳng ánh sáng phân cực theo hướng ngược nhau nhưng giá trị tuyệt đối bằng nhau. Đồng phân quay mặt phẳng sang trái gọi là đồng phân quay trái (*levo isomer*) ký hiệu (-) còn đồng phân quay sang phải gọi là đồng phân quay phải (*dextro isomer*) ký hiệu (+). Từ đó có tên là đối quang hay nghịch quang.

2- Đồng phân *enantiome* tham gia phản ứng với hợp chất *chiral* với tốc độ khác nhau mà có thể dùng để phân biệt trong thực tế. Vì lý do đó mà nhiều hợp chất là quang hoạt sinh học tuy chúng không phải là *enantiome*. Các *enantiome* phản ứng với hợp chất *achiral* với cùng một tốc độ.

Nói chung các *enantiome* có tính chất giống nhau trong môi trường đối xứng và khác nhau trong môi trường bất đối xứng, phản ứng với phân tử *achiral* với tốc độ khác nhau nếu dùng xúc tác hoạt động quang học, chúng có tính tan khác nhau trong dung môi hoạt động quang học có chỉ số khúc xạ và phổ hấp thụ khi thử với ánh sáng phân cực tròn. Hợp chất tinh khiết luôn là chất quang hoạt nếu chỉ gồm có phân tử *chiral*, còn hỗn hợp của hai *enantiome* với lượng bằng nhau do sự bù trừ quay cực ngược nhau gọi là hỗn hợp *raxemic* hay *raxemat*. Tính chất của chúng không phải luôn luôn giống với *enantiome*. Tính chất trong trạng thái khí và lỏng hay trong dung dịch thường giống nhau như gần lý tưởng nhưng tính chất trong trạng thái rắn như nhiệt độ nóng chảy, tính tan thường khác nhau. Chẳng hạn, axit tartaric có nhiệt độ nóng chảy  $204 \pm 206^\circ\text{C}$  và tính tan trong nước ở  $20^\circ\text{C}$  là  $206 \text{ g/l}$ , còn *enantiome* (+) hay (-) nóng chảy ở  $170^\circ\text{C}$  và  $1390 \text{ g/l}$ . Sự phân tích hỗn hợp *raxemic* thành cấu tử riêng gọi là sự phân giải. Do đó, một hợp chất quang hoạt phải là *chiral*, còn hợp chất không quang hoạt có thể là *achiral* hay hỗn hợp *raxemic*.

Đồng phân lập thể bao gồm đồng phân *enantiome* và *dia*.

Đồng phân cấu trúc có thành phần và khối lượng phân tử như nhau nhưng khác nhau về liên kết của các nguyên tử chung quanh, do đó có cấu trúc khác nhau như chiều dài liên kết, góc liên kết... khác nhau, tính chất vật lý khác nhau như  $t^{\circ}_s$ ,  $t^{\circ}_{nc}$ ,  $[\alpha]_D$ ,  $[n]$ ,... tính chất hoá học khác nhau như các chuyển hoá khác nhau, tốc độ phản ứng khác nhau... Có thể coi các đồng phân cấu trúc là những đồng phân bất đẳng hình (*anisometric*).

Đồng phân *enantiome* không chồng khít lên nhau giữa ảnh và vật nhưng có cấu trúc hoàn toàn như nhau như chiều dài liên kết, góc liên kết... các tính chất vật lý như nhau nên thường gọi là những cặp đồng phân đẳng hình (*isometric*).

Còn đồng phân *dia* giống như đồng phân cấu trúc, khác nhau về tính hình học, tính chất vật lý và hoá học nên thuộc loại đồng phân bất đẳng hình.

Người ta có thể dùng tính đẳng hình và bất đẳng hình để phân loại các đồng phân.

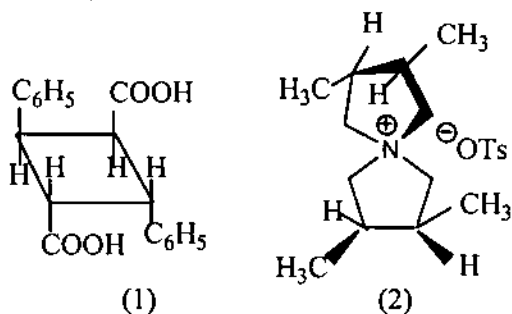
Hằng số đặc trưng cho sự quay cực là độ quay cực  $\alpha$  phụ thuộc vào chiều dài bình đo, nhiệt độ đo, dung môi và nồng độ chất tan, áp suất nếu là thể khí và chiều dài sóng ánh sáng. Độ quay cực của cùng một chất trong cùng điều kiện là như nhau. Chiều dài bình đo và nồng độ hay áp suất xác định số phân tử trong mẫu và độ quay cực  $\alpha$  tuyến tính với chúng nên dùng độ quay cực đặc trưng  $[\alpha]$ :

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l.c} \text{ đối với dung dịch và } [\alpha] = \frac{\alpha}{l.d} \text{ đối với chất tinh khiết}$$

với  $\alpha$  là độ quay cực quan sát được,  $l$  là chiều dài bình bằng cm,  $c$  nồng độ g/ml,  $d$  là tỷ khối trong một đơn vị. Độ quay cực cần chưa thêm nhiệt độ và chiều dài sóng như  $[\alpha]_{589}^{20}$  hay  $[\alpha]_D^{20}$ . Giá trị  $\alpha$  thay đổi khi thay đổi điều kiện, cấu trúc không đối và sự thay đổi điều kiện không chỉ làm thay đổi giá trị quay cực mà cả hướng quay.

### 3.2.3. Các loại phân tử quang hoạt

Tiêu chuẩn để xác định tính quang hoạt là sự chồng khít của ảnh và vật, nghĩa là tính không trùng ảnh vật mà thường xác định mặt phẳng đối xứng. Hợp chất có mặt phẳng đối xứng thì không quang hoạt hay ngược lại, nhưng cũng có phân tử không có mặt phẳng đối xứng nhưng lại không quang hoạt như axit  $\alpha$ -trixullic (1) hay có trục đối xứng biến đổi (*alternating axis*) như hợp chất (2):



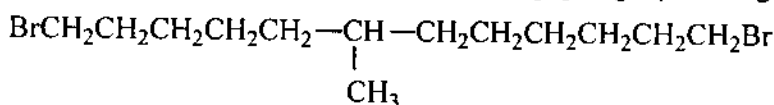
Các hợp chất không có trục đối xứng biến đổi luôn là *chiral*.



Các phân tử có một trung tâm *chiral* như cacbon nối với 4 nhóm thế khác nhau gọi là cacbon bất đối là *chiral* và quang hoạt. Tuy nhiên khi có một trung tâm *chiral* là điều kiện cần nhưng chưa đủ cho tính quang hoạt, vì tính quang hoạt có thể có trong chất không có nguyên tử *chiral* và một số phân tử có hai hay nhiều nguyên tử *chiral* có thể chống khít vật lên ảnh của nó và không quang hoạt.

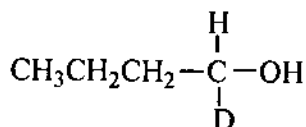
### 1- Hợp chất có cacbon *chiral*

Phân tử có một cacbon bất đối là *chiral* và hoạt động quang học, chẳng hạn:

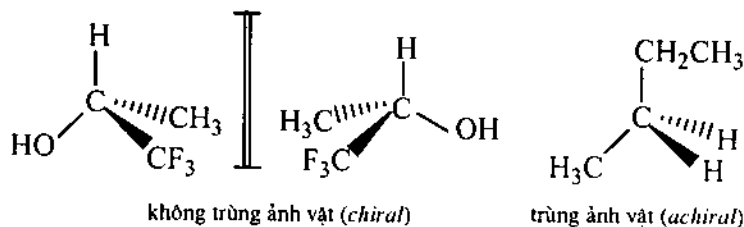


và độ quay cực phụ thuộc vào sự khác nhau của bốn nhóm thế và nói chung giảm khi sự khác nhau về độ phân cực của các nhóm giảm. Nhóm ankyll có độ phân cực thấp như 5-ethyl-5-propylundecan nhưng có thể đo ở chiều dài sóng giữa 280 và 580 nm.

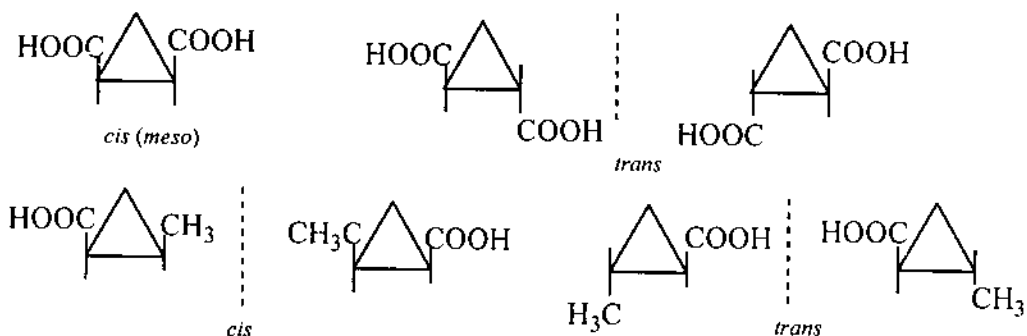
Tính quang hoạt phát hiện thấy trong trường hợp của 1-butanol-1-deutri với một nhóm là H và nhóm khác là D:



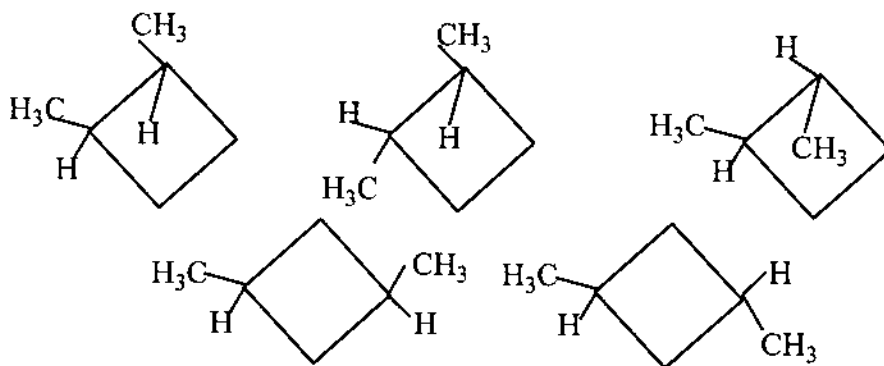
Nguyên tử cacbon lai hoá  $sp^3$  liên kết với bốn nhóm nguyên tử khác nhau thì sẽ có đối quang, phân tử không còn yếu tố đối xứng nào nên cacbon là trung tâm không trùng ảnh vật (*chiral* còn gọi là cacbon bất đối ( $C^*$ )). Khi có hai hay nhiều nhóm thế giống nhau, phân tử có yếu tố đối xứng là trùng ảnh vật (*achiral*):



Đối với các hợp chất vòng no, cyclopropan có hai nhóm thế giống nhau, *cis* không hoạt động quang học, còn *trans* cho cặp *enantiome*. Nếu hai nhóm thế khác nhau đều cho cặp *enantiome*:



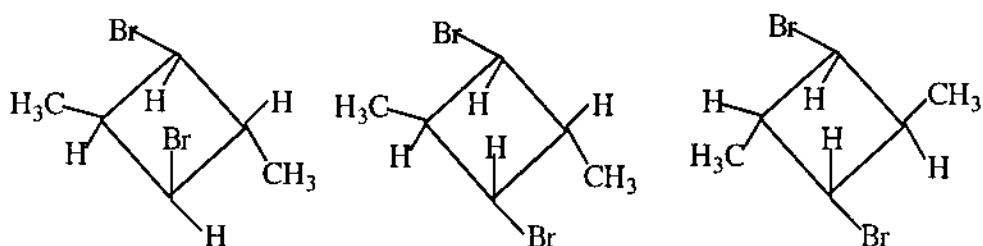
Xyclobutan có hai nhóm thế 1,2 giống nhau, nếu là *cis* thì không quang hoạt, nếu là *trans* thì quang hoạt, còn nếu hai nhóm khác nhau thì đều quang hoạt:



Hai nhóm thế 1,3 giống nhau là *cis* không quang hoạt vì có hai mặt phẳng đối xứng của  $C_1-C_3$  và  $C_2-C_4$ , đồng phân *trans* cũng không quang hoạt vì có một mặt phẳng đối xứng đi qua  $C_1-C_3$ .

Nói chung, các đồng phân *cis*-xycloankan với hai nhóm thế giống nhau đều là *achiral*, còn *trans*-xycloankan là *chiral* nếu số vòng lẻ, còn nếu số vòng chẵn là *chiral* hay *achiral* tùy theo bản chất nhóm thế.

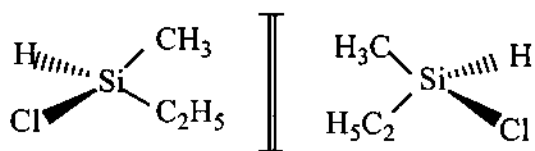
Trong trường hợp *trans*-1,3-xyclobutan, nếu thêm hai nhóm thế giống nhau ở vị trí  $C_2$  và  $C_4$  thì có những tính chất đặc biệt. Nếu hai nhóm là *cis* thì tính đối xứng của phân tử được bảo toàn. Nếu hai nhóm thế là *trans* thì sẽ mất đi tính đối xứng nhưng phân tử lại trùng với ảnh trong gương của nó. Phân tử có tâm đối xứng trùng với tâm của vòng xyclobutan. Ví dụ đó chứng tỏ quan hệ giữa tính đối xứng và tính không trùng ảnh vật: "Các phân tử có trung tâm bất đối xứng trùng với ảnh trong gương của nó là *achiral*".



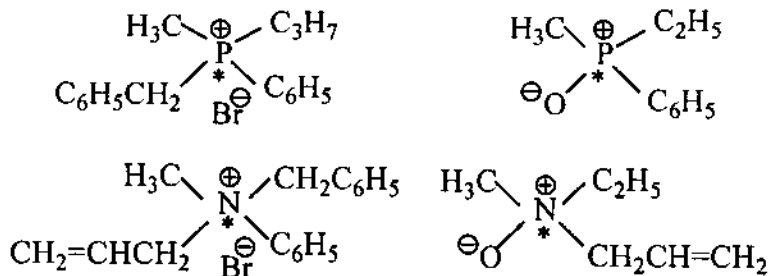
## 2- Các hợp chất có nguyên tử bốn hoá trị khác

Các phân tử có nguyên tố đỉnh với bốn nhóm thế ở đỉnh hình tứ diện cũng hoạt động quang học nếu bốn nhóm thế đó khác nhau, các nguyên tố đó là Si, Ge, Sn, N ở dạng muối bậc bốn hay oxit.

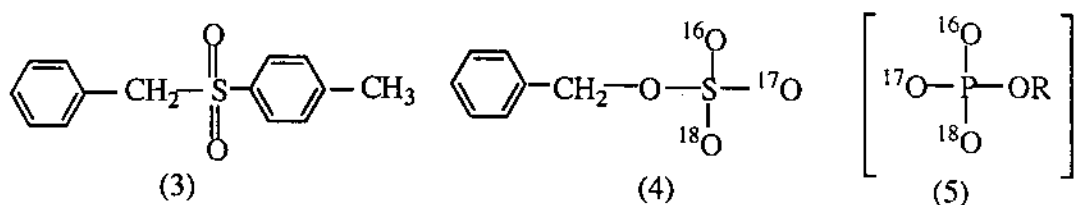
Chẳng hạn, nguyên tử Si trở thành trung tâm không trùng ảnh vật khi Si liên kết với bốn nhóm thế khác nhau:



Tương tự muối amoni, muối hoá trị IV của P cũng là trung tâm không trùng ảnh vật:

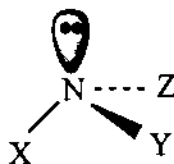


Nguyên tử S trong các sunfonat tứ diện (3) nhưng có hai nhóm là oxy nên không phải là *chiral*, nhưng cũng đã tổng hợp được các sunfon chứa oxy đồng vị khác nhau  $^{16}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ , như hợp chất (4) đã tổng hợp được cả hai *enantiome*. Các photphat (5) quang hoạt cũng tổng hợp được:



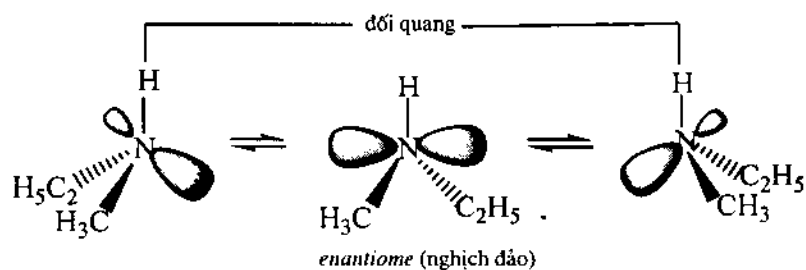
### 3- Những hợp chất có nguyên tử hoá trị ba

Các nguyên tử có liên kết hình tháp cũng có tính quang hoạt nếu chúng dính với ba nhóm thế khác nhau, còn cặp electron  $n$  là nhóm thứ tư.



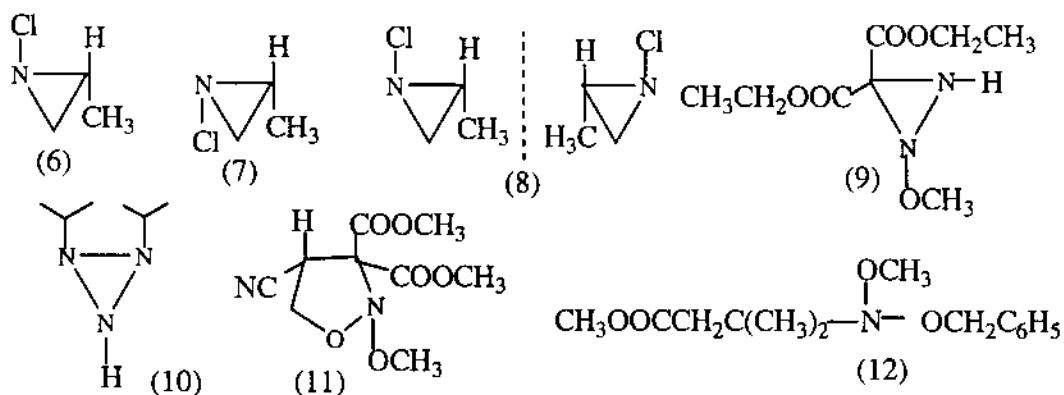
N cũng là trung tâm *chiral* nhưng không phân giải được hai đồng phân này do có nghịch đảo pyramit, với dao động rất nhanh của cặp electron  $n$  của mặt phẳng XYZ sang mặt phẳng khác để chuyển thành *enantiome*.

Nguyên tử nitơ ba hoá trị có cấu trúc tứ diện lệch chuyển hoá cho nhau qua hợp chất trung gian phẳng với tốc độ rất nhanh, đến nỗi người ta không thể tách biệt được các đối quang của nhau nên chúng tồn tại ở dạng hỗn hợp raxemic của hai đối quang:

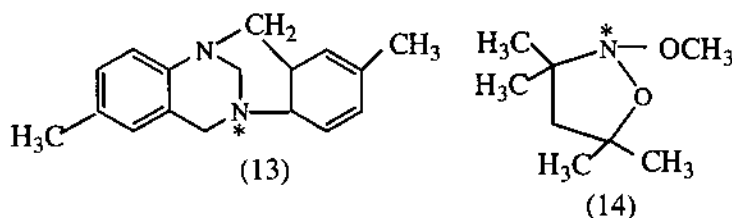


Nhưng sự nghịch đảo chậm hơn khi amoniac bị thế như trong amin, amit. Những loại nitơ có nghịch đảo rất chậm là nitơ ở trên vòng ba cạnh và nguyên tử nitơ kết hợp với nguyên tử khác có cặp electron  $n$ . Chẳng hạn, hai đồng phân của 1-clo-2-metylaziridin (6), (7) không chuyển hoá cho nhau ở nhiệt độ phòng hay 1-clo-2,2-dimetylaziridin (8) cũng tách ra hai *enantiome*. Các diaziridin (9), triaziridin (10), 1,2-oxalidin (11) cũng có cấu dạng bền.

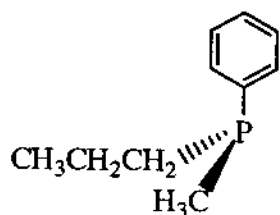
Còn hợp chất có N đính với hai oxy như (12) cũng phân giải ra được hai *enantiome* (+) và (-) với  $[\alpha]_D^{20} \approx \pm 3^\circ$  là hợp chất đặc biệt của nitơ ba hoá trị quang hoạt, tuy nhiên (12) không bền và raxemic hoá ở  $25^\circ\text{C}$  với thời gian bán huỷ là 1,22 giờ, nếu thay thế  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$  trong (12) bằng  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$  thì thời gian bán huỷ là 37,5 giờ.



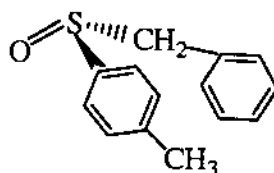
Những hợp chất có N ba hoá trị ở những bazơ cứng, có N ở đầu cầu không có khả năng nghịch đảo cấu hình cũng là trung tâm *chiral* như hợp chất (13) bazơ Troger và (14):



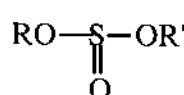
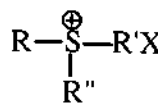
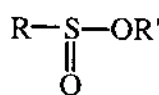
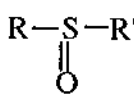
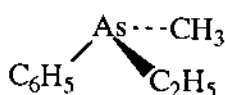
Các hợp chất photpho nghịch đảo rất chậm, ngay các photpho không ở đầu cầu, hợp chất asen, antimon cũng phân giải được, tương tự như các sunfoxit, este sunfinic, muối sunfonic và sunfit có liên kết hình tháp cũng phân giải được:



( $[\alpha] = +35^{\circ}$  trong metanol)

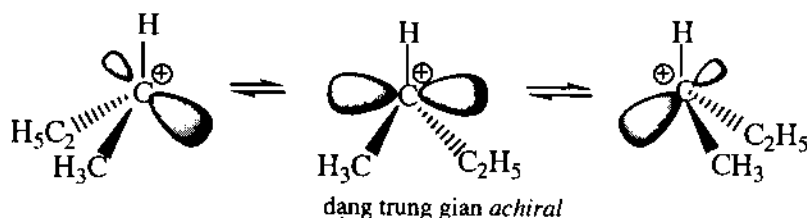


( $[\alpha] = +252^{\circ}$  trong axeton)



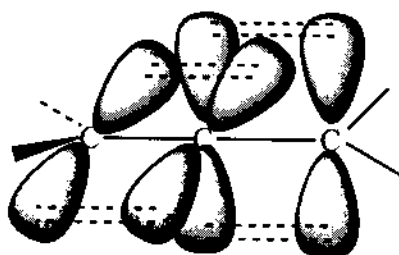
Điện hình là hợp chất (+)- $C_6H_5^{12}CH_2SO^{13}CH_2C_6H_5$  và sunfoxit có hai nhóm ankyll chỉ khác nhau cacbon đồng vị có  $[\alpha]_{280} = +0,71$ .

Tương tự như amin trên, cacbocation với ba nhóm thế khác nhau cũng là *enantiome* của nhau mà chuyển hoá cho nhau tồn tại như là hỗn hợp *enantiome* thành hợp chất raxemic:

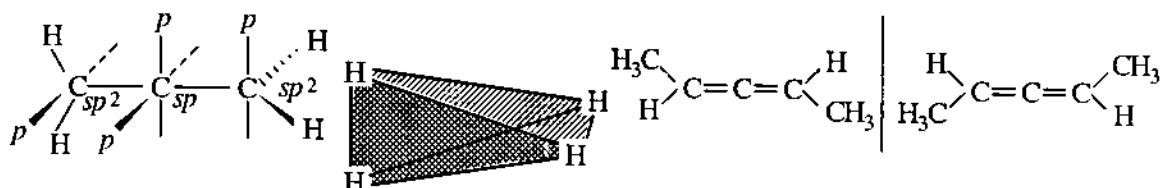


#### 4- Đồng phân loại allen

Hợp chất loại allen có hai nối đôi liên  $CH_2=C=CH_2$  có cacbon lai hoá  $sp$ . Hai obitan  $p$  của cacbon này nằm thẳng góc với obitan  $p$  của mỗi cacbon bên cạnh nên có xen phủ với nhau tạo nên hai liên kết nằm trên hai mặt phẳng thẳng góc với nhau:



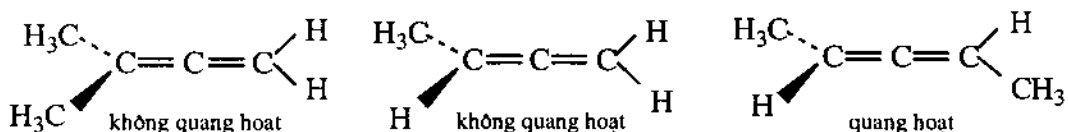
Trong phân tử allen, bốn hydro phân bố trên đỉnh của hình tứ diện. Bản thân allen là trùng ảnh vật, nhưng nếu mỗi cacbon  $sp^2$  đính với hai nhóm thế khác nhau thì hình thành cặp *enantiome* và không trùng ảnh vật, cũng như khi đính với bốn nhóm thế khác nhau:



Như vậy allen là *chiral* chỉ khi hai phía có nhóm thế bất đối xứng, như:

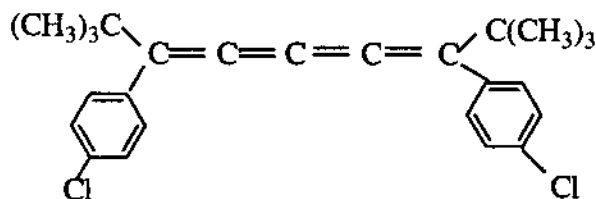


Khác với hợp chất nối đôi, bốn nhóm thế nối đôi nằm trong một mặt phẳng nên là *achiral*, còn trong allen có bốn nhóm thế nằm trên hai mặt phẳng thẳng góc và đồng phân là một cặp đối quang:

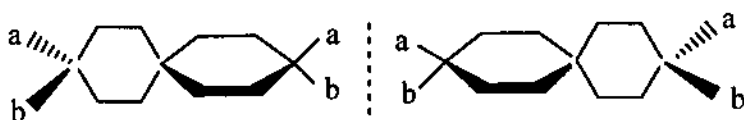


Như vậy bản thân allen có trục đối xứng, khi thế bằng hai nhóm thế khác nhau ở mỗi cacbon hay có bốn nhóm thế khác nhau ở hai cacbon thì có thể phân tích thành *enantiome*.

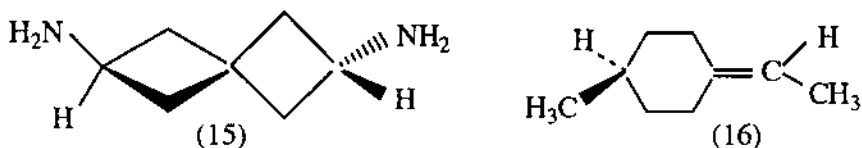
Khi trong phân tử có số liên kết đôi là 3, 5 hay số lẻ, sự xen phủ obitan của bốn nhóm nằm trong một mặt phẳng nên quan sát thấy đồng phân hình học, còn khi là 4, 6, hay số chẵn thì tương tự như allen và hoạt động quang học.



Tương tự như allen, các hợp chất loại spiran là *chiral* nếu hai phía là bất đối xứng:

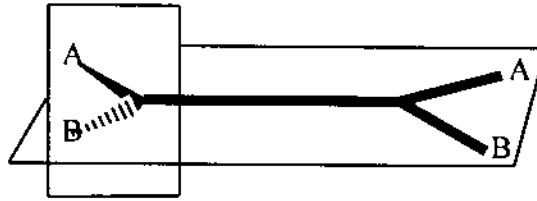


như đã phân tách được hydroclorua của 1,5-diaminospiroheptan (15) thành đối quang với  $[\alpha]_D = \pm 30^\circ$  và các hợp chất vòng có liên kết đôi *exo* (16) cũng quang hoạt:

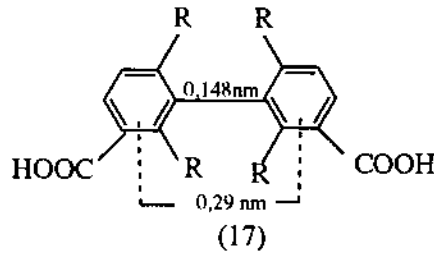


### 5- Đồng phân cân quay có mặt phẳng bất đối thẳng góc

Một số hợp chất tuy không có nguyên tử bất đối xứng nhưng là *chiral* do có cấu trúc của hai mặt phẳng thẳng góc với nhau được chia ra làm hai phần bởi một mặt phẳng đối xứng:

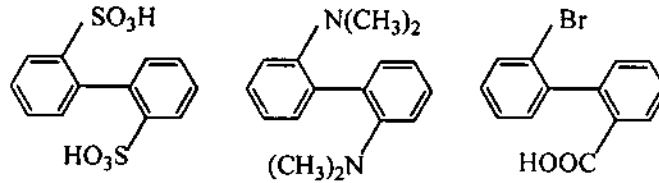


Hợp chất biphenyl có bốn nhóm thế lớn ở vị trí *ortho* nên làm giảm khả năng quay tự do xung quanh liên kết trung tâm do khó khăn lập thể:

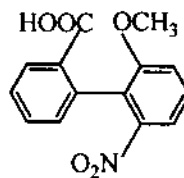


Như hợp chất (17) trên nếu R là F (bán kính 0,13 nm) hợp chất không có nghịch quang, khi R là OCH<sub>3</sub> (bán kính 0,145 nm) có thể tách ra thành đối quang nhưng dễ *racemic* hoá, khi R là Cl (bán kính 0,169 nm) có nghịch quang không *racemic* hoá.

Các *o*-biphenyl thế không tách ra được nghịch quang vì dễ *racemic* hoá, *o, o*-biphenyl có thể tách ra thành nghịch quang dễ *racemic* hoá khi đun nóng:

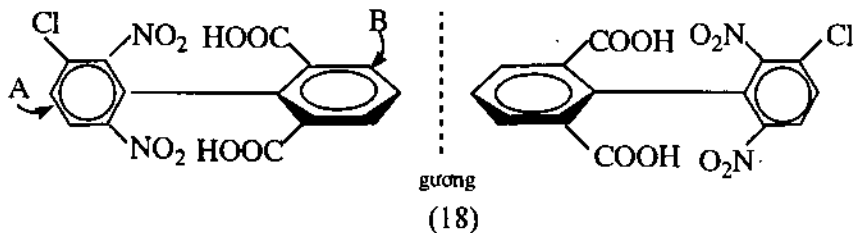


còn một vài dẫn xuất *o, o, o'*-biphenyl như:



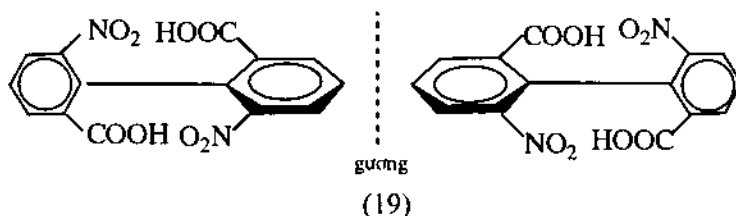
có hoạt tính quang hoạt với thời gian bán huỷ là 9,4 phút trong etanol ở 25°C có thể tách ra thành nghịch quang. Các đồng phân này gọi là đồng phân *atropo* (*atropisomer*).

Nói chung, hợp chất biphenyl có hai vòng là hai mặt phẳng thẳng góc với nhau. Nếu một vòng có nhóm thế đối xứng thì phân tử có mặt phẳng đối xứng như hợp chất (18):

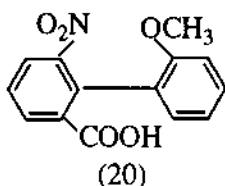


Trong đó vòng B có nhóm thế đối xứng, mặt phẳng A thẳng góc với B chứa tất cả các nhóm thế của vòng A và là mặt phẳng đối xứng nên phân tử là *achiral*.

Nếu không có nhóm thế đối xứng, không có mặt phẳng đối xứng và phân tử là *chiral* và có thể phân giải được như phân tử (19):



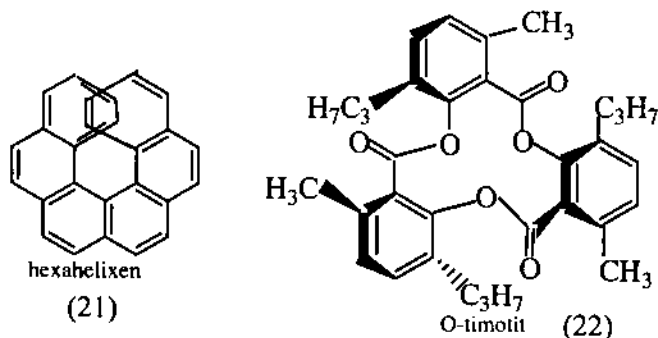
Nói chung, không nhất thiết là có bốn nhóm thế mà có thể chỉ có ba hay thậm chí hai nhóm thế, nếu đủ lớn gây ra khó khăn lập thể kìm hãm sự quay như hợp chất biphenyl-2,2'-bisulfonic axit (20). Một số hợp chất có nhóm thế lớn làm chậm lớn sự quay nhưng không kìm hãm hoàn toàn, như hợp chất sau có thể tổng hợp được tuy racemic rất chậm với thời gian bán hủy trong etanol ở 25°C là 9,4 phút:



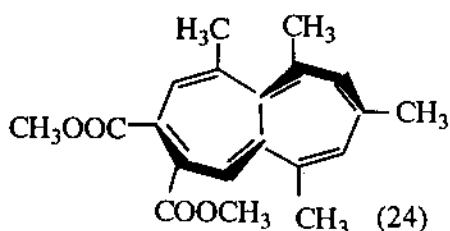
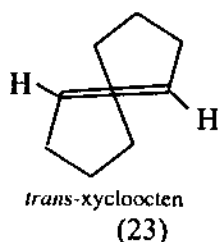
Hoạt tính quang hoạt loại này cũng có trong các hợp chất binaphthyl, bipyryl...

#### 6- Đồng phân của hợp chất vòng xoắn (helical shape)

Một số hợp chất có tính bất đối xứng xoắn, thường quay phải theo kim đồng hồ ký hiệu là *P* (cộng) và ngược kim đồng hồ quay trái ký hiệu là *M* (trừ). Chẳng hạn như hợp chất hexahelixen (21) có nghịch quang, một cạnh của phân tử nằm trên cạnh khác vì phân tử bị xoắn chéo, hợp chất tri-O-timotit (22) có cấu trúc xoắn quay trái và phải do các vòng phenyl đi ra khỏi mặt phẳng, cũng như *trans*-xycloocten (23) và dẫn xuất thế của heptalen không phẳng nhưng cấu trúc xoắn làm cho phân tử trở thành *chiral*, nhưng các *enantiome* dễ chuyển hoá cho nhau trừ khi có nhóm thế lớn kìm hãm sự quay nội phân tử như (24) đã được phân giải đối quang:





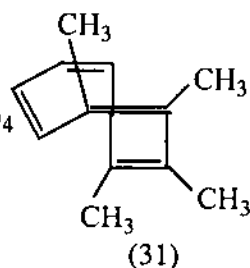
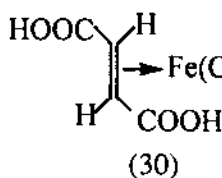
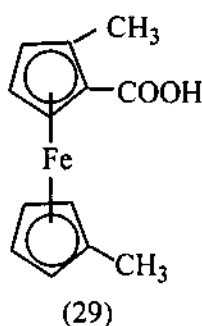
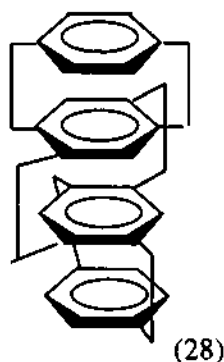
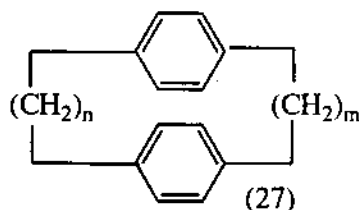
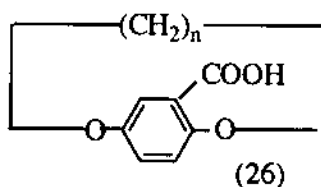
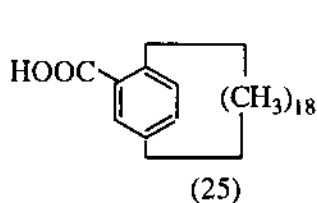


### 7- Hợp chất cân quay khác

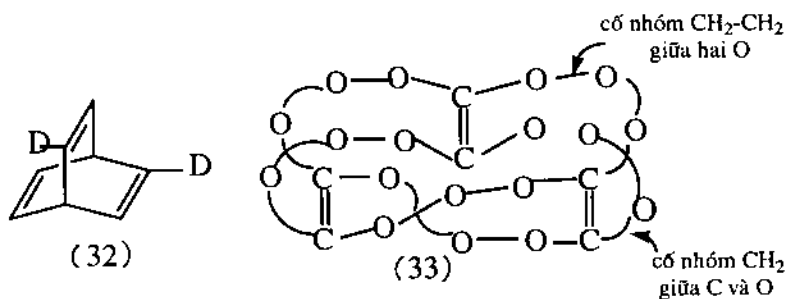
Một số hợp chất vòng như loại anka và paracyclophan cũng có tính không trùng ảnh vật, do sự sắp xếp khác nhau của các nguyên tử hay nhóm nguyên tử khác nhau đối với mặt phẳng gọi là tính không trùng ảnh vật phẳng. Như hợp chất (25, 26, 27) có vòng benzen bị cân quay hoặc xếp thành lớp như (28) đều là *chiral*.

Hợp chất anka không có cacbon bất đối do không có khả năng quay vòng benzen trong vòng alicyclic do khó khăn không gian. Tính quang hoạt phụ thuộc vào kích thước vòng nên  $n = 10$  thì không quang hoạt, nếu  $n = 9$  thì thu được hợp chất raxemic, còn nếu  $n = 8$  thì thu được cặp nghịch quang bền.

Hợp chất paracyclophan là đối quang bền khi  $n = m = 2$ , khi  $m = 3$  và  $n = 4$  thì thu được sản phẩm *raxemic* hoá ở  $180^\circ\text{C}$ , khi  $n = m = 4$  thì không phân tách ra được nghịch quang.

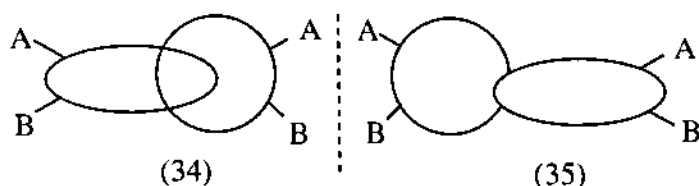


Một số metaloxen có hai nhóm thế khác nhau ở một vòng cũng là *chiral* như đã tách ra được đối quang của (29) và phức axit maleic-tetracacbonyl sắt (30). Dẫn xuất 1,2,3,4-tetrametylcyclooctatetraen (31) cũng là *chiral* tuy không có mặt phẳng hay trục đối xứng liên hợp. Dẫn xuất 2,5-dideutri (32) của barelen là *chiral* đã tổng hợp được dạng quang hoạt và trong mỗi trường hợp tính không trùng ảnh vật là sự thế đồng vị.



Phân tử có mạch xoắn như (33) có dạng tấm Mobius, không có carbon *chiral* cũng không có bộ khung cứng, không có mặt phẳng hay trục đối xứng liên hợp nhưng đã tổng hợp được và có tính quang hoạt.

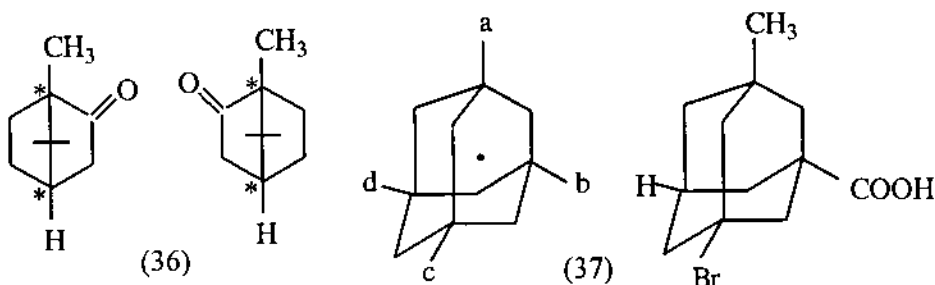
Các hợp chất catenan và rotaxan là *chiral* nếu có nhóm thế, như hai hợp chất (34) và (35) là không chồng khít lên nhau:



Như vậy, điều kiện để cho một hợp chất có tính quang hoạt hay có đối quang là khi phân tử có trung tâm hay yếu tố không trùng ảnh vật và có cấu hình bền. Tính trùng ảnh vật gây ra tính không hoạt động quang học nhưng tính không hoạt động quang học còn là hỗn hợp đương lượng của hai đối quang có tính không trùng ảnh vật.

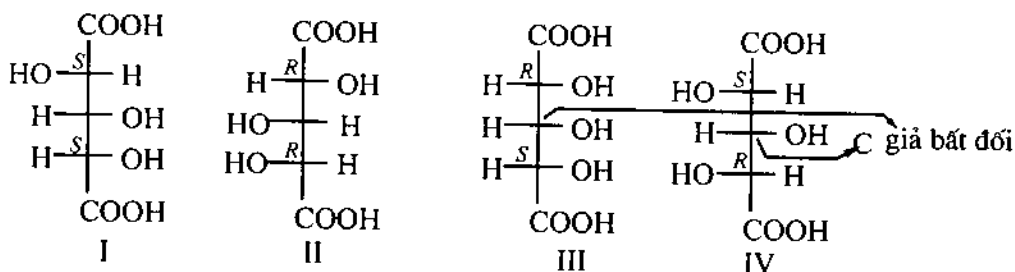
### 8- Hợp chất adamantan thế

Trong các hợp chất vòng cầu có hai carbon bất đối ở đầu cầu, loại hợp chất này có đặc tính riêng của hệ cứng không có khả năng nghịch đảo các trung tâm bất đối. Chẳng hạn như campho (36) có hai carbon bất đối nhưng chỉ có hai đồng phân *enantiome* mà không có đồng phân *dia*:



Adamantan có bốn nhóm thế khác nhau, không có nguyên tử nào là trung tâm không trùng ảnh vật, nhưng lại có trung tâm không trùng ảnh vật nằm ở trung tâm của phân tử. Như đã phân giải được dẫn xuất (37), hợp chất này có dạng như là hình tứ diện dẫn và có tính chất hoàn toàn như bất kỳ một tứ diện nào.

Nguyên tử cacbon liên kết với bốn nhóm thế khác nhau là cacbon bất đối, nhưng nếu nguyên tử cacbon liên kết với hai nhóm thế khác nhau và hai nhóm thế giống nhau nhưng khác nhau về cấu hình gọi là cacbon “giả bất đối” (pseudoasymmetric carbon), còn nếu có cấu hình giống nhau thì không phải là giả bất đối. Như hợp chất I và II là hoạt động quang học, còn III và IV là dạng *meso* không hoạt động quang học:



Như vậy sự khác nhau về cấu hình nhóm thế không gây ra tính hoạt động quang học, tính chất của các đồng phân có cacbon giả bất đối khác nhau.

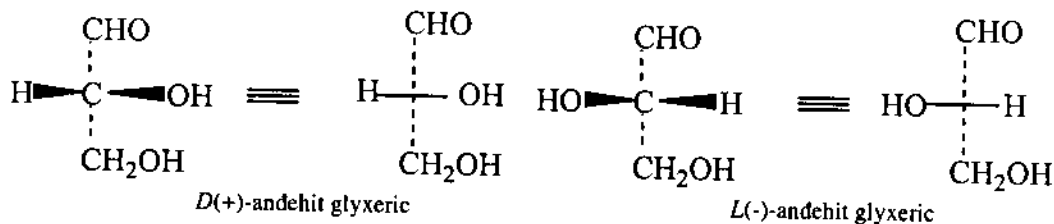
### 3.2.4. Cấu hình tương đối và tuyệt đối

Một chất hoạt động quang học có một trị số quay cực riêng, chiều quay trái ký hiệu bằng dấu (-), quay phải bằng dấu (+). Dấu không có liên quan tới cấu hình của chất, chẳng hạn axit lactic có góc quay +3,82, khi este hoá nó là metyllactat có góc quay cực là -8,25 mặc dù cấu hình không đổi.

Có thể biểu diễn tính không trùng ảnh vật bằng cấu hình của chính nó: cấu hình tương đối và cấu hình tuyệt đối.

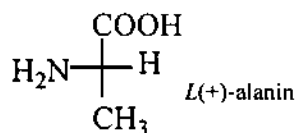
Cấu hình tương đối được xác định theo quy tắc Fischer. Quy tắc Fischer đã chọn andehit glyxeric làm chất chuẩn.

(+)-Andehit glyxeric có cấu hình *D*, còn đối quang của nó (-)-andehit glyxeric có cấu hình *L*:



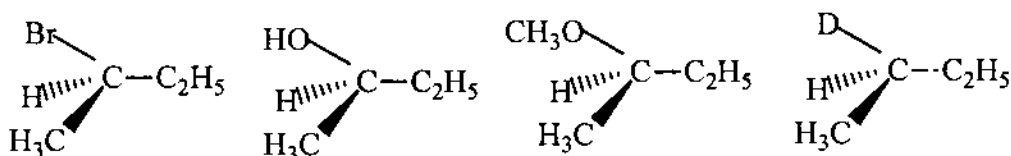
Cấu hình tương đối của các hợp chất khác dựa vào chất chuẩn andehit glyxeric.

Hợp chất dãy *D* có cấu hình giống andehit glyxeric, còn dãy *L* giống cấu hình của *L*-andehit glyxeric. Quy tắc Fischer dùng nhiều cho hợp chất đường và lipid. Các aminoaxit tự nhiên có cấu hình *L* và quay cực sang phải:



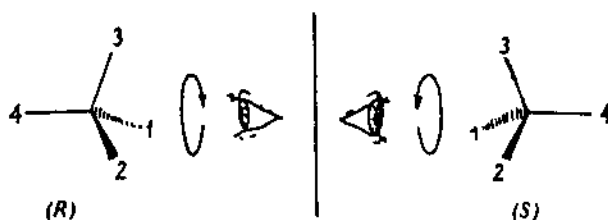
do đó không có liên quan trực tiếp giữa dấu quay cực và cấu hình.

Khi dùng quy tắc Fischer cho các hợp chất đường và protit có các nhóm thế tương tự nhau thì không có khó khăn, nhưng với những hợp chất có nhóm thế khác nhiều với andehit glyceric thì áp dụng quy tắc Fischer không được rõ ràng. Chẳng hạn loại hợp chất Cabxy và Cabxz có ba nhóm thế abx xung quanh trung tâm *chiral* định hướng giống nhau đối với nhóm thế thứ tư thì cùng một cấu hình Fischer:



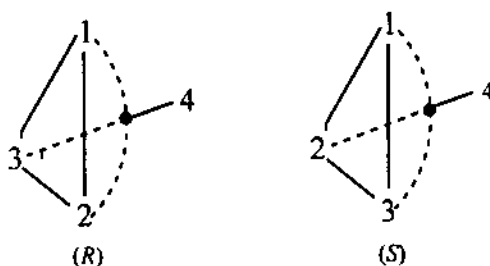
Thay cho cấu hình tương đối, người ta dùng cấu hình tuyệt đối theo quy tắc tính hơn cấp Cahn-Ingold-Prelog như đã dùng cho hệ *E-Z* ở trên.

Nếu trung tâm bất đối có bốn nhóm thế 1, 2, 3 và 4 có tính hơn cấp là  $1 > 2 > 3 > 4$ , sự phân bố các nhóm thế như thế nào để cho nhóm thế nhỏ nhất (nhóm 4) nằm ở xa người quan sát thì thứ tự phân bố ba nhóm thế còn lại (1, 2, 3) xác định cấu hình:

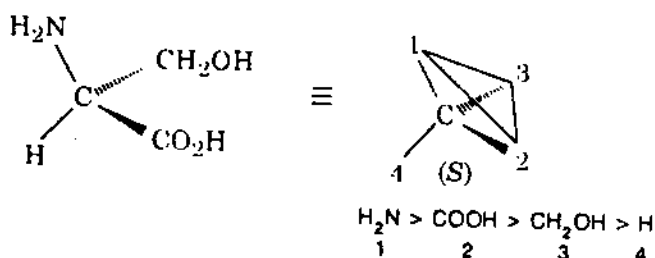
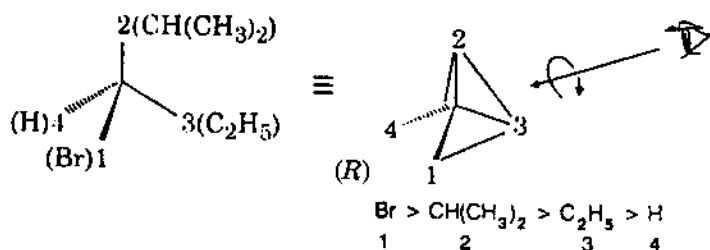


Nếu sự giảm tính hơn cấp ( $1 > 2 > 3$ ) của các nhóm thế đó theo chiều kim đồng hồ thì trung tâm *chiral* đó có cấu hình *R* (*rectus* - quay phải), nếu theo chiều ngược kim đồng hồ thì trung tâm đó có cấu hình *S* (*sinister* - quay trái).

Có thể hình dung các nhóm thế 1, 2, 3 tạo nên hình tam giác và nhóm thứ tư nhỏ nhất nằm ở phía sau hình tam giác đó:

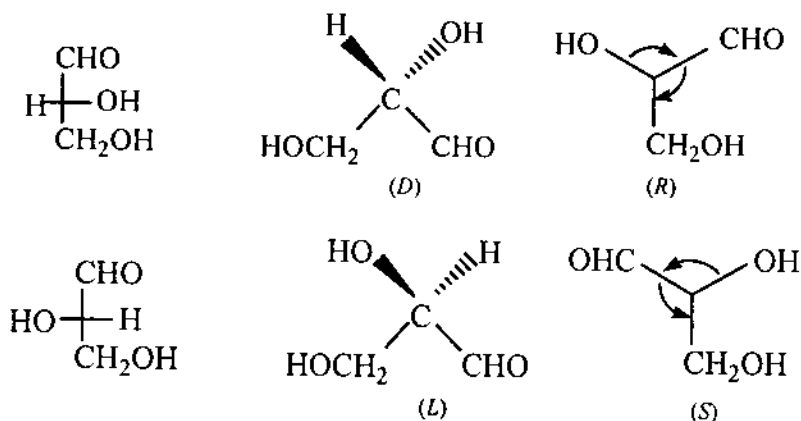


Nếu chiều giảm tính hơn cấp của các nhóm thế từ lớn đến nhỏ  $1 > 2 > 3$  theo chiều kim đồng hồ xung quanh trục nối trung tâm với nhóm 4 là có cấu hình *R*, ngược lại là cấu hình *S*:

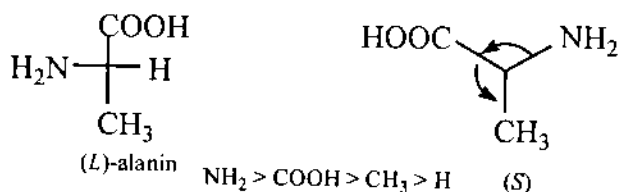


Các ký hiệu cấu hình tuyệt đối được đặt trong dấu ngoặc trước tên hợp chất là (*R*) hay (*S*), còn racemic là (*R, S*). Cấu hình *R-S* không cho biết góc quay cực, cần phải xác định theo thực nghiệm. Danh pháp *R-S* và Fischer không có tương quan trực tiếp.

Trong các hợp chất loại andehit glyceric có sự trùng hợp cấu hình *D*-andehit glyceric là (*R*)-andehit glyceric, còn *L*-andehit là (*S*)-andehit glyceric:

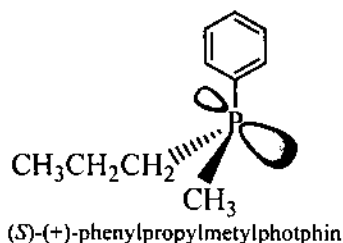
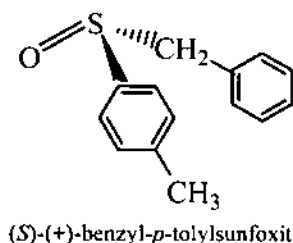


Trong dãy aminoaxit cũng áp dụng quy tắc *R-S*, chẳng hạn *L*-alanin là (*S*)-alanin:

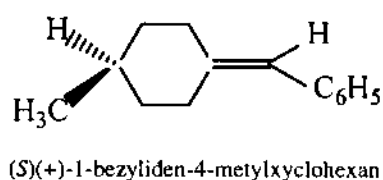
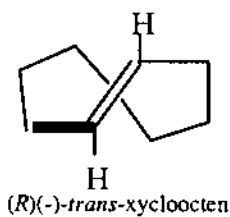
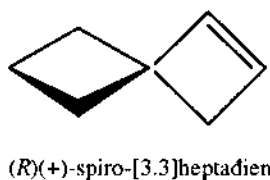
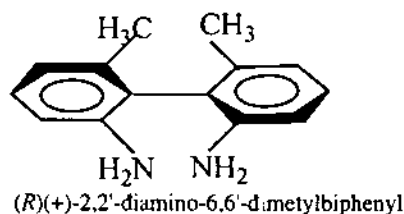
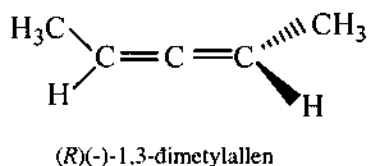


Cần chú ý rằng, sự lựa chọn ký hiệu để mô tả cấu hình theo quy tắc đó không có liên quan tới quá trình hoá học, bởi vì các quá trình có thể có hướng phản ứng hay vị trí tấn công như nhau nhưng cấu hình theo quy tắc nào đó có thể giống nhau hay khác nhau.

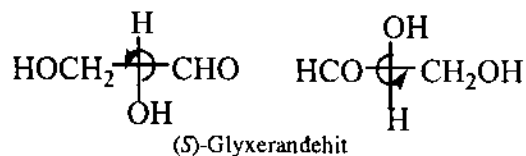
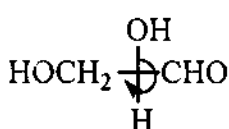
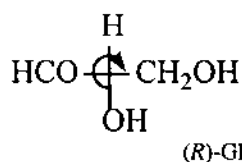
Quy tắc *R-S* cũng áp dụng cho những trung tâm bất đối ba hoá trị, trong đó hoá trị thứ tư trống có số thứ tự bằng 0 hoặc là cặp electron *n* có thứ tự nhỏ hơn H:



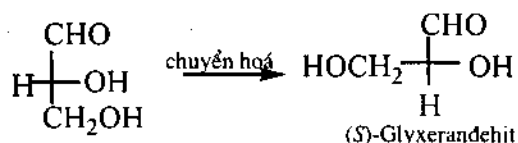
Những hợp chất có tính bất đối trục như loại allen, biphenyl, ankyldenxyclohexan, spiran cũng như một số hợp chất bất đối phẳng như *trans*-xycloankan cũng áp dụng quy tắc *R-S* nhưng thường có quy tắc riêng, chỉ đưa ra đây vài ví dụ:



Khi biểu diễn bằng công thức Fischer, xác định cấu hình tuyệt đối khi thứ tự nhóm thấp nhất nằm ở trên một đầu hay đỉnh (có hai vị trí từ phía quan sát), cấu hình *R* nếu ba nhóm thế khác giảm theo chiều kim đồng hồ:



Nếu nhóm thấp nhất không ở đầu hay đỉnh thì thay đổi đơn giản để cho nhóm đó ở đầu hay đỉnh:



### 3.2.5. Hợp chất có hai hay nhiều trung tâm không trùng ảnh vật

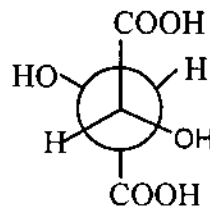
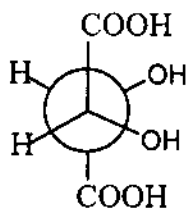
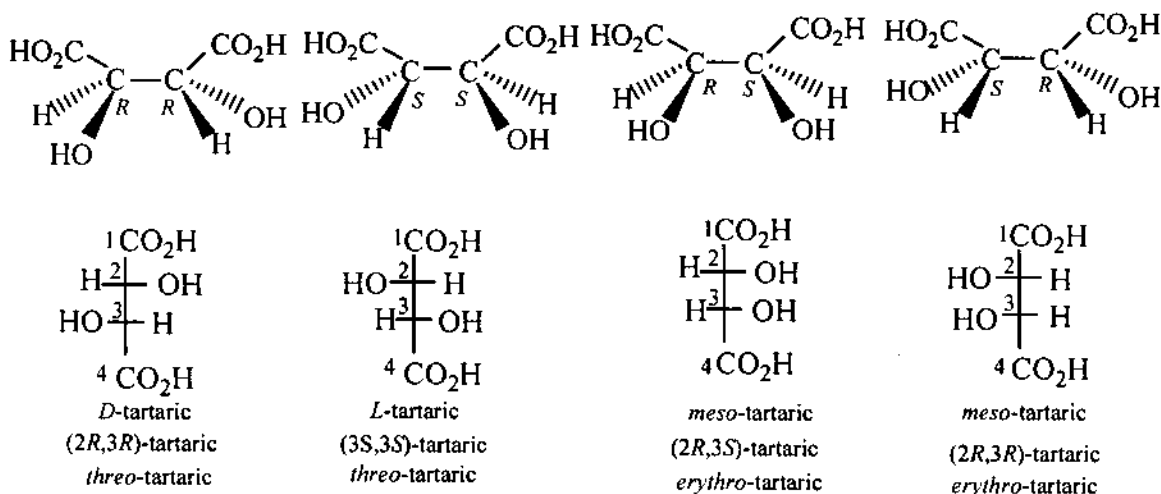
Hợp chất có hai trung tâm không trùng ảnh vật có 4 đồng phân ( $2^2 = 4$ ) theo quy tắc chung  $2^n$  với  $n$  là số trung tâm *chiral*.

Chẳng hạn, loại Cabx-Cabx, mỗi trung tâm có cấu hình  $G_R$  và  $G_S$  sẽ có các tổ hợp:

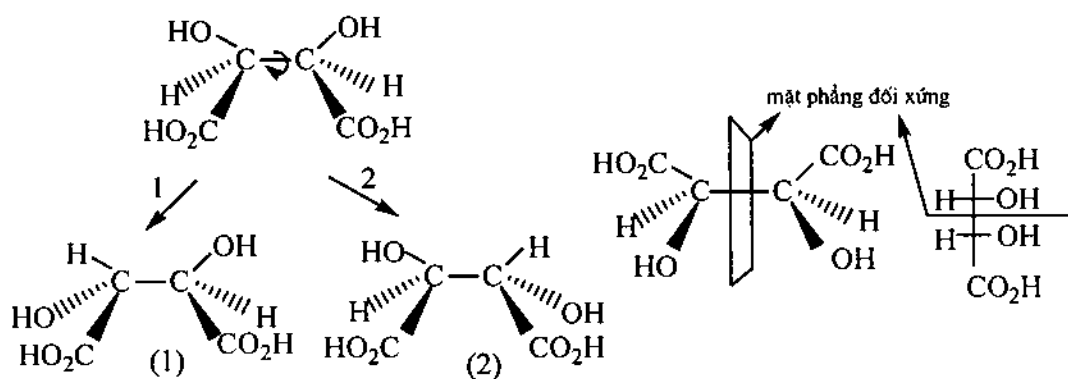


Cặp I-II là cặp đối quang (*enantiome*) hay dạng *D, L*, đồng phân III giống IV là đồng phân *meso*, các cặp khác (I-III, I-IV...) là đồng phân *dia*.

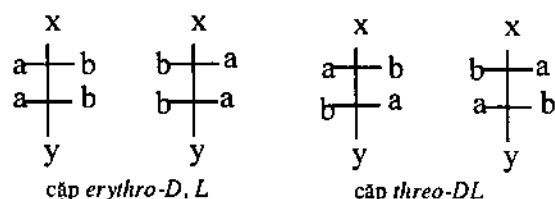
Đồng phân *dia* là đồng phân lập thể có vài trung tâm *chiral* nhưng chỉ có một phân trung tâm giống nhau về cấu hình. Đồng phân *dia* có những tính chất khác với cặp đối quang. Chẳng hạn axit tartaric:



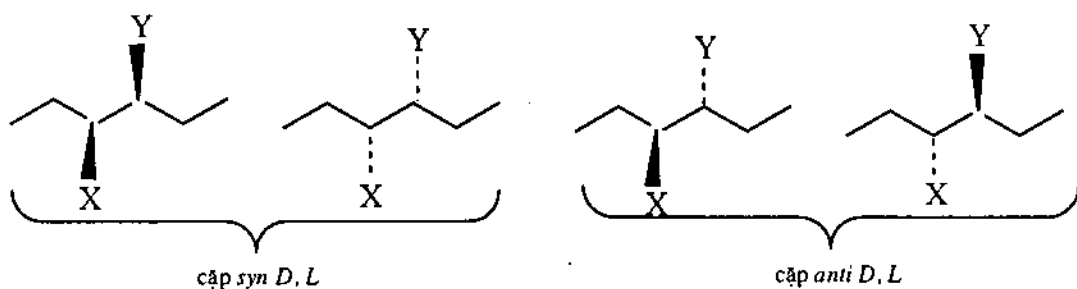
Đối với axit tartaric có hai trung tâm không trùng ảnh vật có cấu trúc giống nhau, cùng đính với ba nhóm thế như nhau thì số đồng phân giảm vì có hai đồng phân cùng là *meso*, không hoạt động quang học. Tính không hoạt động quang học của *meso* có thể giải thích bằng sự tồn tại mặt phẳng đối xứng trong phân tử hoặc cấu hình của hai trung tâm giống nhau này có cấu hình tuyệt đối ngược nhau, nên tính quay cực bù trừ cho nhau hoặc có thể xem như là hỗn hợp của hai đồng phân cấu dạng của hai đối quang trong dung dịch.



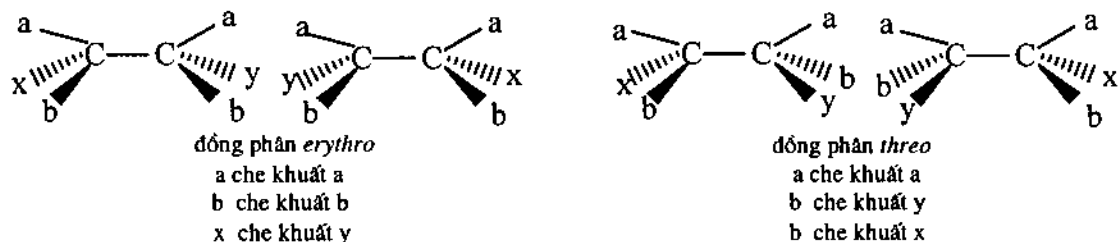
Đồng phân *threo* và *erythro* dùng trong danh pháp Fischer. Đồng phân *threo* có các nhóm thế ở hai phía khác nhau của trục liên kết C-C hay có cấu dạng *trans* hoặc *anti*, còn đồng phân *erythro* có hai nhóm thế ở cùng phía của trục C-C hay có cấu dạng *kề* hay *gòs*:



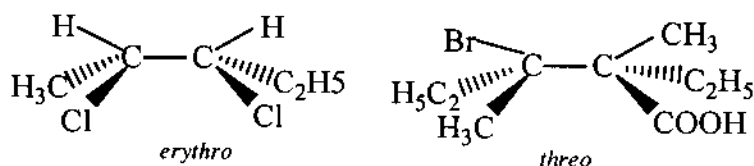
Ngoài ra còn có thể dùng hệ khác là hệ dùng danh pháp *syn* và *anti*. Trong hệ này, mạch chính được biểu thị bằng đường zigzác, nếu các nhóm thế không phải hydro ở cùng phía của mặt phẳng xác định bởi mạch chính gọi là *syn*, khác phía là *anti*:



Trong công thức Newman hay khai triển, danh pháp *threo-erythro* dùng cho những hợp chất Cabx-Caby, nếu các nhóm thế giống nhau che khuất nhau (loại Cabx-Cabx) hay hai nhóm thế giống nhau che khuất nhau và nhóm thứ ba khác nhau cũng che khuất nhau (loại Cabx-Caby) là đồng phân *erythro*, nếu chỉ có một nhóm thế giống nhau che khuất nhau là đồng phân *threo*:







Khi hợp chất có đồng phân *meso* thì số đồng phân là:

$$(2^{n/2} - 1)(2^{n/2} + 1) \text{ nếu } n \text{ chẵn}$$

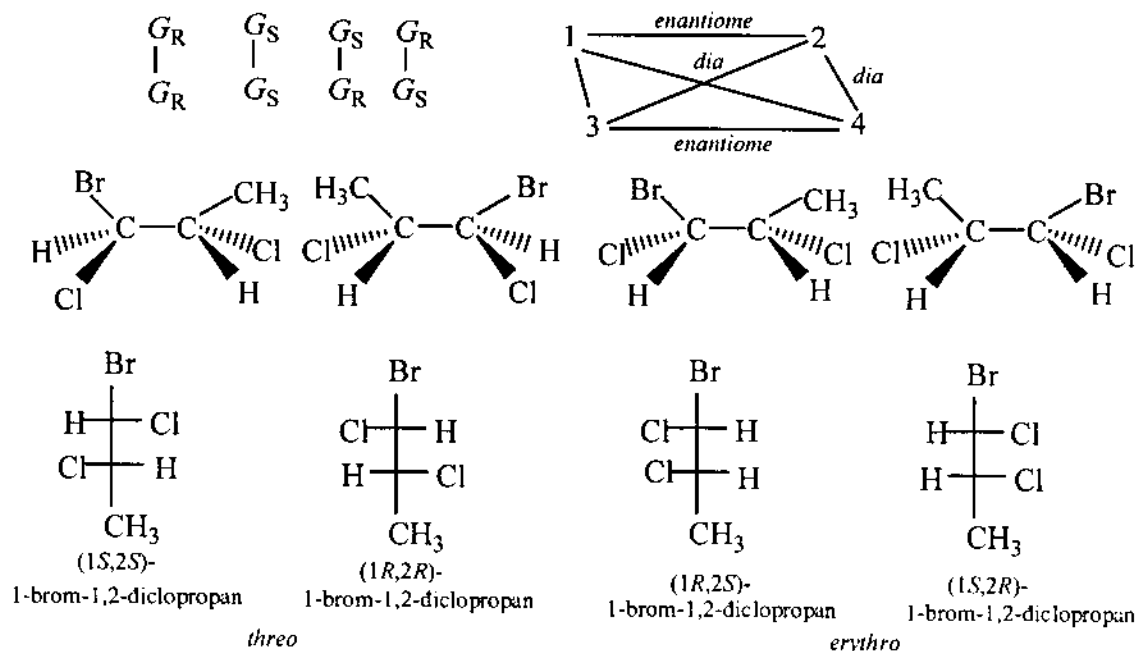
$$(2^{n-1}) \text{ nếu } n \text{ lẻ}$$

Đối với trường hợp số nguyên tử hay trung tâm không trùng ảnh vật lẻ thì cần phải chú ý tới nguyên tử cacbon giả bất đối vì tính chất của chúng khác nhau.

**Bảng 3.1.** Tính chất của các đồng phân của axit tartaric

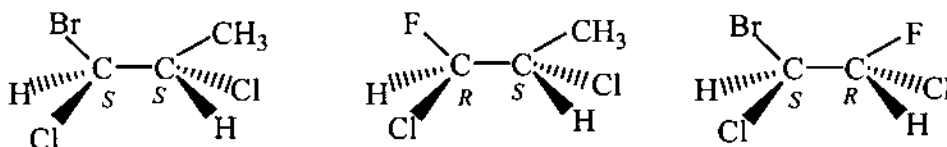
	$[\alpha]_D^{20}$	$f_{nc}^0$	$K_{a1} \cdot 10^{-3}$	$K_{a2} \cdot 10^{-5}$	Tính tan, g/100g H <sub>2</sub> O
(+)-tartaric	+11,98	170	1,3	6,0	139,4
(-)-tartaric	-11,98	170	1,3	6,9	139,4
Raxemat	0	205	10,2	4,0	20,6
<i>Meso</i>	0	146	0,6	1,4	125,0

Hợp chất có hai trung tâm *chiral* khác nhau, như trường hợp Cabx-Caby thì cũng giống như trường hợp Cabx-Cabx, có hai cặp *enantiome* và không có *meso*, có cặp *threo* và *erythro* nhưng tương ứng với *R-S* thì không chắc chắn, ta có các tổ hợp:

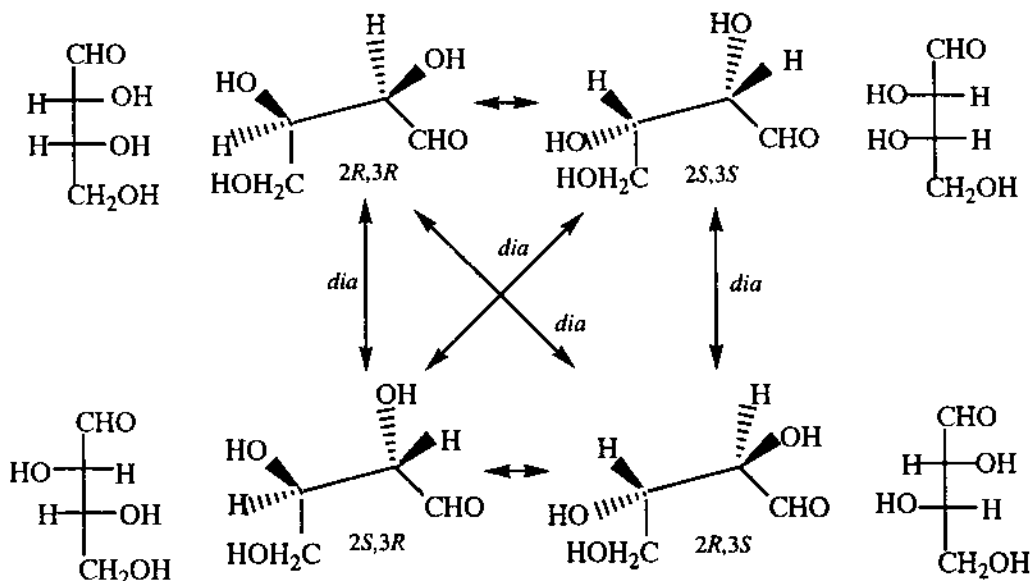


Nếu từ (1*S*,2*S*)-1-brom-1,2-diclopropan trên, thế một nhóm thế bảo toàn được dạng

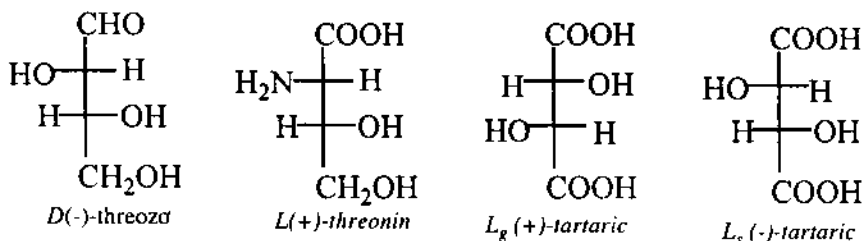
*threo* nhưng không bảo toàn được cấu hình tuyệt đối theo *R-S*. Chẳng hạn, các dạng có cấu hình tuyệt đối sau đều là *threo*:



Tương tự như vậy, đối với *D,L*-erythrozo và *D,L*-threozo:

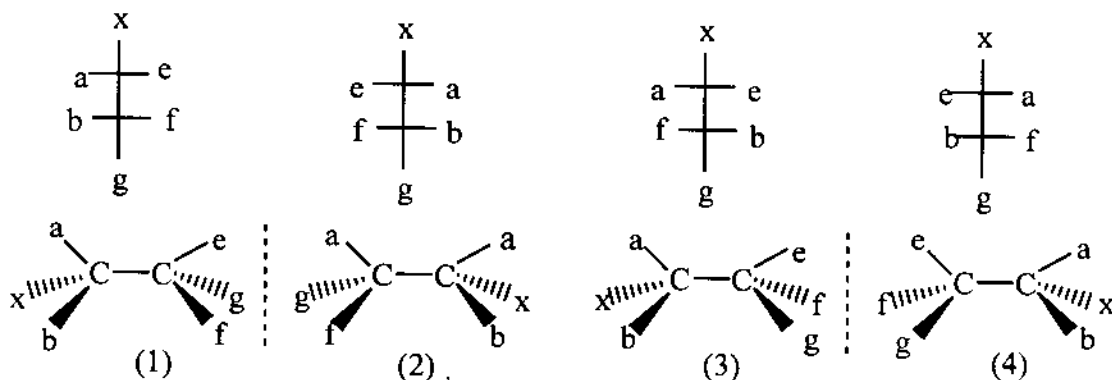


Đối với andozo, theo quy tắc Fischer, dạng *D* và *L* xác định theo sự giống nhau của các cấu hình trung tâm bất đối xa nhất đối với nhóm andehit, do đó cấu hình  $C_3$  trông *threo*zo và *erythro*zo thuộc dãy *enantiome* khác nhau. Nhưng trong các  $\alpha$ -aminoaxit, dãy *enantiome* được xác định theo cấu hình carbon  $\alpha$ . Chẳng hạn, *L*-threonin:



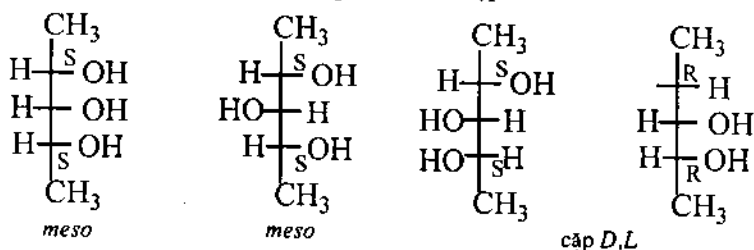
Như vậy, hệ andozo dùng  $C^*$  có số lớn nhất, còn aminoaxit dùng  $C^*$  có số nhỏ nhất. Do đó, có trường hợp người ta phân biệt dãy *D,L* theo hệ nào, thường thêm *g* vào hệ andozo và *s* vào hệ aminoaxit, như  $L_s(-)$ -tartaric và  $L_g(+)$ -tartaric axit.

Trong trường hợp chất Caby-Cefg tồn tại ở bốn dạng đồng phân, có hai cặp đồng phân gương, trong đó có hai cặp *enantiome* (1,2 và 3,4) và bốn cặp đồng phân *dia* (1,3; 1,4; 3,3; 2,4):



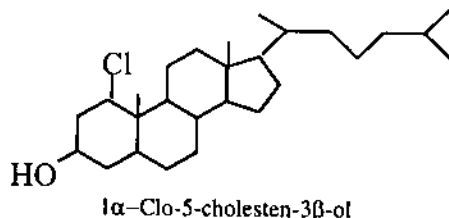
Khác với các hệ trên, hệ này không có tên gì đặc biệt.

Đối với hệ nhiều trung tâm bất đối, số đồng phân tính theo công thức  $2^n$  với  $n$  là số trung tâm bất đối và nhiều trường hợp thấp hơn do có dạng *meso*. Trong trường hợp 2,3,4-pentantriol có cacbon giữa không phải bất đối khi cacbon 2 và 4 cùng cấu hình *R* hay *S* nhưng là bất đối khi một là *R* và một khác là *S*. Cacbon này gọi là cacbon giả bất đối. Trong trường hợp này có bốn đồng phân: hai dạng *meso* và cặp *D,L*:



Hai dạng *meso* không chồng khít với ảnh của nó và cũng không phải là đồng phân lập thể khác. Hai đồng phân *đĩa* này khác nhau chỉ một trung tâm bất đối gọi là đồng phân *epime*.

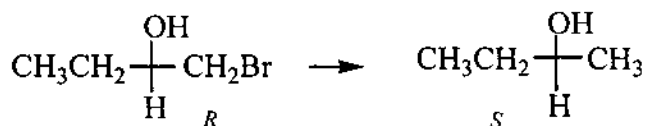
Tên gọi các đồng phân lập thể, đối với cặp *enantiome* dùng cấu hình *R* hay *S* hoặc *D* và *L* hay (+), (-) nên có các cặp *enantiome* khác nhau, có khi người ta dùng tiếp đầu ngữ khác nhau như *epi*, *peri*... và trong các hợp chất steroid dùng ký hiệu  $\beta$  nếu nằm trên mặt phẳng của hệ vòng và  $\alpha$  nếu dưới mặt phẳng của hệ vòng, chẳng hạn:



### 3.2.5. Phương pháp xác định cấu hình

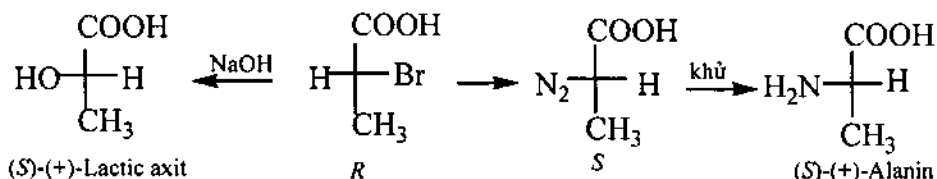
Tất cả các phương pháp đều cần thiết phải biết mối tương quan giữa cấu hình chưa biết của chất với cấu hình đã biết của chất khác. Thường dùng các phương pháp sau:

1- Chuyển hoá chất chưa biết thành chất đã biết cấu hình mà không làm thay đổi trung tâm không trùng ảnh vật, chẳng hạn như glyxerandehit và axit glyxeric ở trên. Vì trung tâm *chiral* không thay đổi, chất chưa biết hiển nhiên có cùng cấu hình với chất đã biết. Điều đó không nhất thiết là nếu cấu hình là *R* thì chất chưa biết là *R* vì chỉ trùng nhau khi không thay đổi trung tâm và không khác chiều, chẳng hạn khi khử (*R*)-1-brom-2-butanol thành 2-butanol mà không thay đổi trung tâm *chiral*, sản phẩm là *S*:



Cấu hình thay đổi vì  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  có thứ tự nhỏ hơn  $\text{BrCH}_2$  nhưng cao hơn  $\text{CH}_3$ .

2- Chuyển hoá trung tâm *chiral* nếu đã biết cơ chế phản ứng. Chẳng hạn, phản ứng  $S_N2$  là quay cấu hình ở cacbon bất đối. Điều đó có thể thực hiện bằng một dãy chuyển hoá, chẳng hạn như chuyển hoá axit lactic thành alanin sau:



3- Phương pháp sinh học: Trong dãy các hợp chất tương tự nhau, như aminoaxit và steroid, một enzym thường chỉ tấn công vào phân tử chỉ ở một cấu hình xác định. Nếu enzym chỉ tấn công vào dạng *L* của 8 aminoaxit thì ở aminoaxit thứ chín cũng chỉ tấn công vào dạng *L*.

4- So sánh quang hoạt: Trong một số trường hợp có thể, dùng dấu và mức độ quay để xác định cấu hình của chất. Trong dãy đồng đẳng, sự quay thường chỉ thay đổi về góc và trong một hướng. Nếu cấu hình của một thành phần đã biết trong dãy thì cấu hình của thành phần khác còn thiếu có thể xác định bằng phương pháp nội suy. Các nhóm có thể đóng góp nhiều hay ít vào mức độ quay của chất chính hay chất gốc, đặc biệt khi chất gốc là cứng như loại steroid.

5- Phương pháp tia  $-X$ , đặc biệt của Bijvoet cho câu trả lời trực tiếp và đã dùng trong nhiều trường hợp.

Ngoài ra cũng dùng các phương pháp khác như khuếch tán quang học, tính lưỡng sắc tròn, NMR, và tổng hợp bất đối xứng.

### 3.2.6. Tổng hợp bất đối xứng

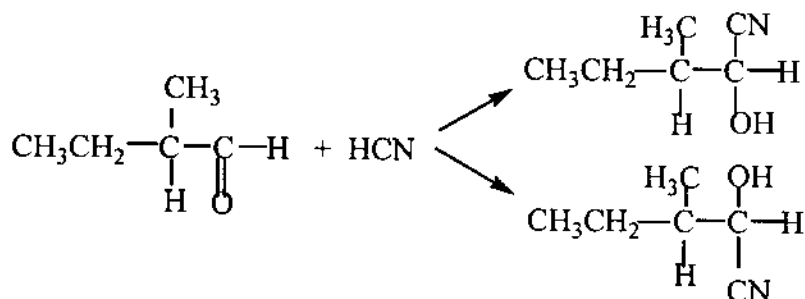
Trong hoá học hữu cơ thường tổng hợp được dưới dạng đồng phân *enantiome* riêng hay là hỗn hợp raxemic rồi phân giải, nhưng phương pháp đơn giản là bắt nguồn từ bản chất của chất ban đầu như là chất nền *chiral*.

Một phương pháp khác gọi là tổng hợp bất đối xứng hay tổng hợp chọn lọc lập thể. Thường theo phương pháp này thì sự tạo thành một trung tâm bất đối thường tạo hai khả

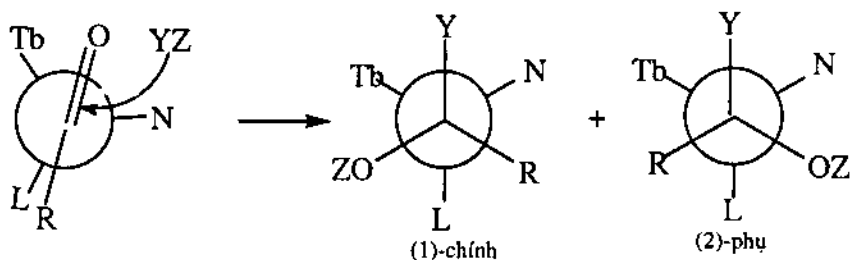
năng về cấu hình với hàm lượng bằng nhau. Thường đi từ các loại sau đây:

### 1- Chất ban đầu hoạt động quang học

Nếu trong phân tử chất ban đầu tạo ra trung tâm không trùng ảnh vật mới thì hai đồng phân *đĩa* tạo thành với lượng không bằng nhau (trừ một số trường hợp riêng) do hướng tấn công của tác nhân đã được xác định trong cấu trúc của nhóm chức. Chẳng hạn như liên kết carbon-oxy của xeton chứa cacbon  $\alpha$  bất đối xứng:

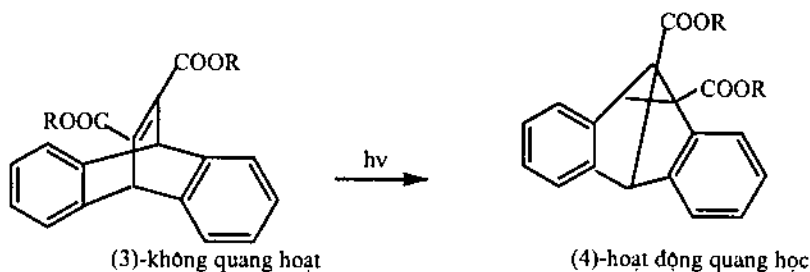


Quy tắc Cram đã xác định đồng phân nào là ưu tiên. Nếu quan sát phân tử dọc theo trục của nó, các nhóm thế N (nhỏ-small), Tb (trung bình (medium)) và L (lớn - large) được biểu thị tương ứng, bản thân nguyên tử oxy nằm giữa nhóm nhỏ và trung bình thì nhóm đi vào ưu tiên tấn công vào phía của mặt phẳng chứa nhóm nhỏ. Bởi quy tắc đó, sản phẩm (1) hình thành nhiều hơn sản phẩm (2):



Nhiều phản ứng thuộc loại này đã thu được sản phẩm ưu tiên gần 100%.

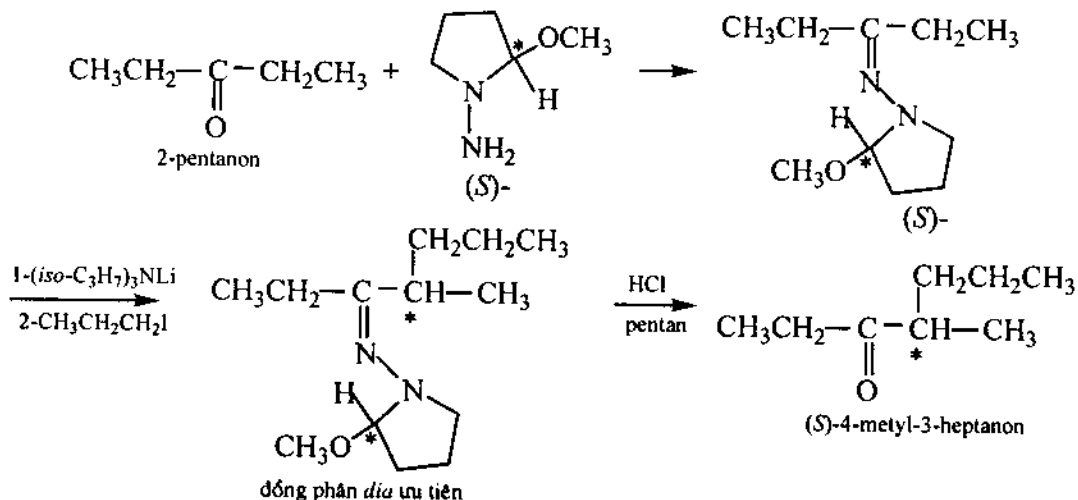
Trong nhiều trường hợp của tổng hợp bất đối xứng, phân tử như (3) là *achiral* nhưng tinh thể là *chiral* có thể chuyển thành *enantiome* là sản phẩm *chiral* (4) khi có tác dụng của ánh sáng:



Cũng có thể chuyển hợp chất *achiral* thành *chiral* bằng phản ứng ba giai đoạn:

- 1- cộng với nhóm *chiral*;
- 2- tiến hành tổng hợp bất đối xứng;
- 3- loại bỏ tác nhân *chiral* ban đầu.

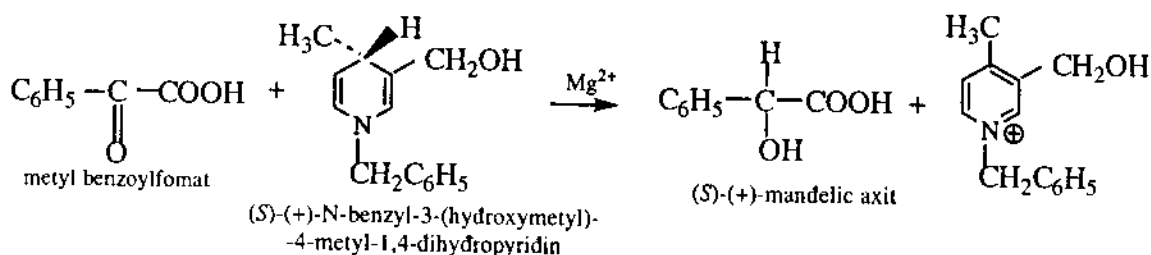
Chẳng hạn như phản ứng chuyển hoá 2-pentanon không quang hoạt thành 4-metyl-3-heptanon quang hoạt đã thu được 99% đồng phân *S*:



Tác nhân *chiral* đã dùng thường gọi là tác nhân *chiral* hỗ trợ vì chỉ dùng cho sự bất đối xứng cảm ứng rồi sau đó loại đi.

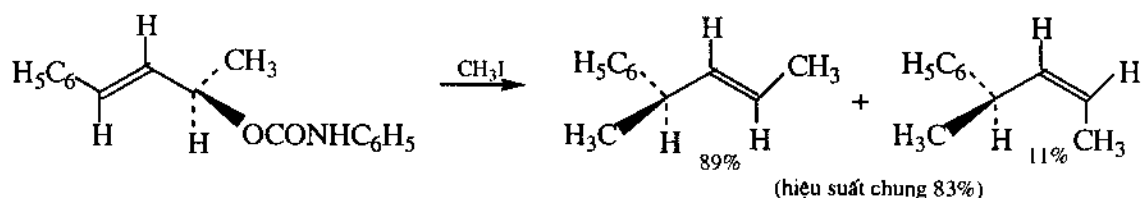
## 2- Tác nhân hoạt động quang học

Cặp *enantiome* có thể được phân giải bằng một tác nhân quang hoạt nếu nó phản ứng với đồng phân này nhanh hơn đồng phân khác. Nếu đã biết cấu hình tuyệt đối của tác nhân, cấu hình của *enantiome* có thể được xác định bằng kiến thức về cơ chế và bởi đồng phân *dia* tạo thành ưu tiên. Sự tạo thành một trung tâm *chiral* trong một phân tử không hoạt động quang học cũng có thể thực hiện được bằng tác nhân quang hoạt nhưng thường không đạt được 100%. Chẳng hạn như khử methyl benzoylfomat bằng tác nhân quang hoạt N-benzyl-3-(hydroxymetyl)-4-metyl-1,4-dihydropyridin cho axit mandelic với 97,5% đồng phân *S*(+) và 2,5% đồng phân *R*(-):



Phản ứng như là một tác nhân này cho tác nhân khác tính không trùng ảnh vật có khi gọi là phản ứng tự hy sinh (self-immolative).

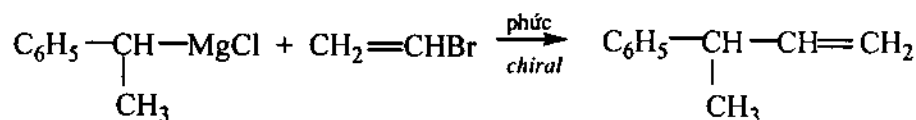
Tính không trùng ảnh vật cũng có thể chuyển từ nguyên tử này sang nguyên tử khác trong nội bộ phân tử, như phản ứng:



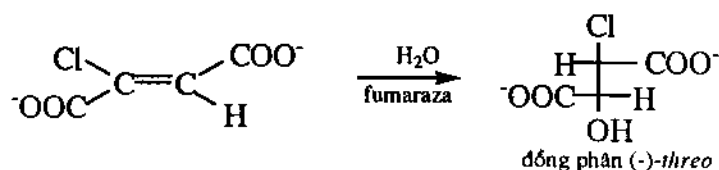
Một phản ứng của chất ban đầu không quang hoạt chuyển thành một đồng phân chọn lọc trong hai *enantiome* gọi là phản ứng chọn lọc lập thể (enantioselective reaction) và quá trình gọi là sự cảm ứng bất đối xứng (asymmetric induction). Khi một chất ban đầu quang hoạt phản ứng với tác nhân quang hoạt khác hình thành hai trung tâm *chiral* mới mà có thể hai trung tâm mới này tạo nên theo một hướng đã xác định. Quá trình này gọi là sự tổng hợp bất đối kép (double asymmetric synthesis).

### 3- Dung môi hay xúc tác quang hoạt

Một số phản ứng đã thực hiện được theo mục đích này như phản ứng khử xeton và anken thế thành ancol bậc hai và ankan thế quang hoạt khi tác dụng hydro với xúc tác hydro hoá đồng thể quang hoạt, tác dụng andehit hay xeton với tác nhân Grignard khi có xúc tác quang hoạt và chuyển hoá anken thành epoxit quang hoạt khi dùng hydroperoxit và xúc tác quang hoạt. Cũng như phản ứng giữa tác nhân Grignard với vinyl halogenua khi có phức kim loại chuyển tiếp quang hoạt:



như chuyển hoá axit clofumaric ở dạng diion thành đồng phân (-)-*threo* khi tác dụng với nước và enzym fumaraza:



### 4- Phản ứng dùng ánh sáng phân cực tròn

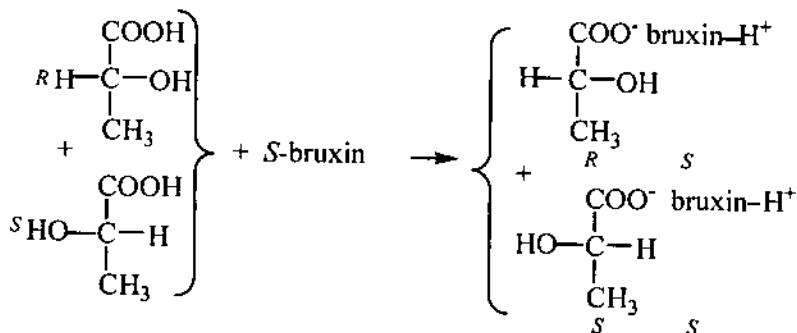
Đã có một số phản ứng quang hoá khi dùng ánh sáng phân cực tròn đối với chất ban đầu thì về lý thuyết sẽ thu được một đồng phân ưu tiên hơn đồng phân khác, nhưng thực nghiệm chưa đạt được kết quả mà cho đến nay chưa đạt được 1%.

### 3.2.7. Phương pháp phân giải đồng phân

Phương pháp thường dùng để phân giải cặp *enantiome* là chuyển hoá thành đồng phân *dia* và phân tách bằng kết tinh phân đoạn, nhưng cũng còn có nhiều phương pháp khác cần lựa chọn để thu được cả hai *enantiome* và tránh phân huỷ chất.

### 1- Chuyển thành đồng phân *dia*

Nếu hỗn hợp raxemic được phân giải có chứa nhóm axit cacboxylic (nhưng không phải bazơ mạnh) thì có thể hình thành muối với bazơ hoạt động quang học. Chẳng hạn muối dùng là dạng *S* thì tạo thành muối dạng *RS* và *SS*. Axit là *enantiome*, muối là đồng phân *dia* có tính chất khác nhau mà thường dùng là tính tan khác nhau:



Hỗn hợp đồng phân *dia* có thể kết tinh từ dung môi thích hợp và vì tính tan khác nhau nên tinh thể tạo ra đầu tiên sẽ giàu một đồng phân *dia*, lọc và phân tách. Sự khác nhau về tính tan của đồng phân *dia* là hiếm nên dùng phân tích bằng kết tinh phân đoạn.

Các bazơ quang hoạt tự nhiên thường dùng là bruxin, ephedrin, strichnin và morphin.

Nếu dùng phương pháp này với các đồng phân không có nhóm cacboxyl thì chuyển thành axit cacboxylic trước khi phân giải, nhưng phương pháp này rất hạn chế. Các bazơ raxemic chuyển thành đồng phân *dia* bằng axit quang hoạt như ancol chuyển thành este quang hoạt, andehit thành hydrazon quang hoạt... hydrocacbon chuyển thành hợp chất bọc quang hoạt với ure, tuy ure không quang hoạt nhưng cấu trúc lỏng lẻo lại quang hoạt. Ete crown dùng để phân giải hỗn hợp của ion *enantiome* ankyl và arylamoni do hình thành phức *dia*, *trans*-xycloocten dùng phân giải bằng chuyển hoá thành phức platin chứa amin quang hoạt.

Phương pháp kết tinh phân đoạn cũng dùng để phân giải đồng phân *dia* nhưng cũng rất hạn chế. Phương pháp chưng cất phân đoạn rất giới hạn nhưng sắc ký khí và sắc ký lỏng được dùng trong nhiều trường hợp nhất là khi có dùng kết tinh phân đoạn bổ sung.

### 2- Sự hấp thụ riêng phần

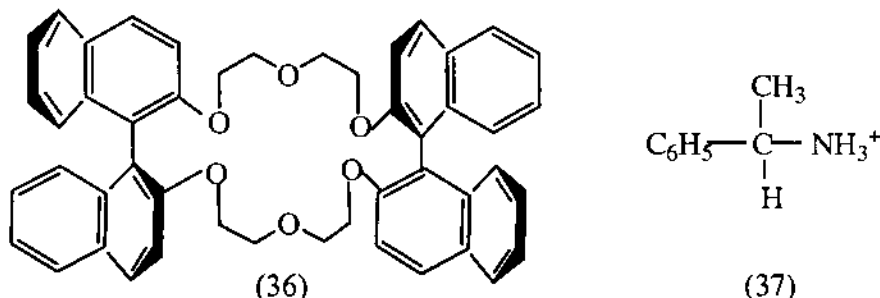
Khi đặt hỗn hợp raxemic trong cột sắc ký chứa chất hấp phụ quang hoạt theo nguyên tắc, các *enantiome* chuyển động với tốc độ khác nhau mà phân giải ra khi không chuyển thành đồng phân *dia*. Quá trình này có thể thực hiện bằng sắc ký giấy, cột, bản mỏng, khí hay lỏng. Chẳng hạn đã phân giải được axit mandelic hoàn toàn bằng sắc ký cột tinh bột. Nhiều công trình đã phân giải bằng sắc ký khí và lỏng khi dùng cột chất đầy chất hấp phụ *chiral*. Cột chất hấp phụ *chiral* có bán trên thị trường cho khả năng phân giải *enantiome* của nhiều loại hợp chất.

### 3- Sự đoán nhận *chiral*

Quá trình dùng chất chủ *chiral* để hình thành hợp chất bọc *dia* đã nói ở trên nhưng



trong vài trường hợp có thể dùng chất chủ để hình thành hợp chất bọc *dia* với một *enantiome* của chất khách *raxemic*. Quá trình này gọi là sự đoán nhận *chiral* (chiral recognition). Một *enantiome* có thể vừa chứa khớp trong lồng chất chủ *chiral* còn chất khác thì không, thường cả hai đồng phân *dia* đều hình thành nhưng một hình thành nhanh hơn nên nếu lấy chất khách ra thì coi như phân giải được một phần (như là phân giải động học). Chẳng hạn như ete crown (36) đã tách được muối *raxemic* amin (37) của hỗn hợp của dung dịch nước của (36) với dung dịch quang hoạt (37) trong clorofom và để tách lớp, lớp clorofom ở trên chứa gấp đôi của phức giữa (36) và đồng phân *R*-(37) là phức đồng phân *dia*:



Các ete crown khác, các cryptand, xyclodextrin, axit cholic và nhiều chất khác dùng làm chất chủ. Enzym cũng dùng tốt để đoán nhận *chiral*.

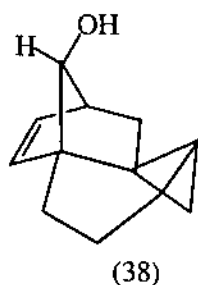
#### 4- Quá trình sinh hoá học

Trong cơ thể sống, hợp chất quang hoạt phản ứng với hai *enantiome* với tốc độ khác nhau. Một vi khuẩn nào đó có thể tiêu hoá được *enantiome* này nhưng không tiêu hoá được *enantiome* khác. Quá trình này bị hạn chế nhiều vì phải tìm cơ chế thích hợp và *enantiome* bị phân huỷ trong quá trình đó, nhưng khi đã tìm được cơ chế thích hợp thì phương pháp này cho hàm lượng phân giải rất cao vì quá trình sinh hoá học thường rất chọn lọc lập thể.

#### 5- Sự phân tích cơ học

Phương pháp này dựa trên thí nghiệm của Pasteur phân tích hỗn hợp *raxemic* axit gồm (+) và (-)-tartaric. Trong trường hợp này, muối tartrat amoni natri của *enantiome* kết tinh riêng rẽ, tất cả (+) đi về một tinh thể, còn (-) đi về một tinh thể khác. Các tinh thể này không chồng khít lên nhau, xuất hiện khác nhau và nhà tinh thể học lành nghề có thể tách ra bằng nhíp. Phương pháp này đã dùng phân giải nhiều hợp chất khác, như phân giải heptahelixen, một *enantiome* có độ quay cực cao  $[\alpha]_D^{20} = +6200^\circ$  kết tinh tức thời trong benzen, còn trong trường hợp 1,1'-binaphtyl tạo thành tinh thể quang hoạt bằng cách đun nóng đơn giản mẫu tinh thể *raxemic* ở  $76 + 150^\circ\text{C}$  và tách ra bằng thay đổi pha. Một vài trường hợp phân giải bằng kết tinh chọn lọc khi thêm cấu tử *chiral*.

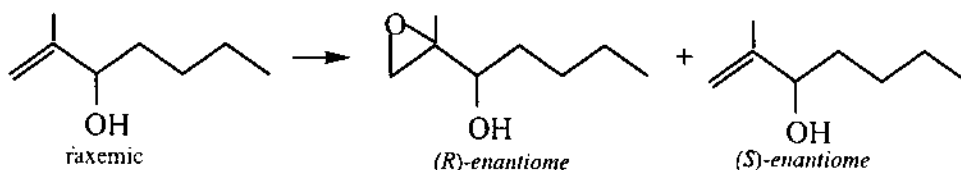
Một số trường hợp phân giải bằng thăng hoa, như dẫn xuất norborneol (38) ở *raxemic* rắn thăng hoa với phân tử (+) ngưng tụ thành một loại tinh thể, còn phân tử (-) ngưng tụ thành tinh thể khác.



### 6- Sự phân giải đồng học

Một số *enantiome* phản ứng với hợp chất *chiral* với tốc độ khác nhau mà có thể tách ra bằng phân tách phân đoạn bằng cách dùng phản ứng trước khi hoàn thành phản ứng.

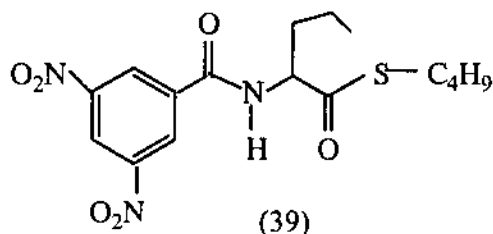
Phương pháp này dùng để phân giải anken raxemic khi tác dụng với diisopinocampheylboran quang hoạt vì anken rất khó chuyển thành đồng phân *dia* khi không có nhóm chức khác. Chẳng hạn, phân giải *raxemic* allylic bằng cách một *enantiome* chuyển hoá thành hợp chất epoxy *chiral*, còn một *enantiome* thì không với tỷ lệ tốc độ 100:



Theo phương pháp này thì chỉ thu được một *enantiome*, còn *enantiome* khác có thể thu lấy bằng hai cách: dùng tác nhân *chiral* khác hay chuyển sản phẩm trở lại chất ban đầu bằng phản ứng hoá học mà bảo toàn tính hoá học lập thể. Ngoài ra có thể dùng phản ứng enzym để phân giải.

### 7- Sự deraxemic hoá (deracemization)

Quá trình chuyển hoá một *enantiome* này thành *enantiome* khác nên hỗn hợp raxemic cũng chuyển thành *enantiome* tinh khiết hay hỗn hợp giàu một *enantiome* hơn. Chẳng hạn hỗn hợp raxemic thioeste (39) cho tiếp xúc với amit quang hoạt, sau 28 ngày, dung dịch chứa 89% một *enantiome* và 11% *enantiome* khác:



Quá trình deraxemic hoá cần hai điều kiện:

- 1- *enantiome* tạo phức khác nhau với chất quang hoạt;
- 2- có thể chuyển hoá cho nhau ở điều kiện thực nghiệm.

Quá trình này thường có sự tham gia của bazơ như  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ .

### 3.2.8. Độ tinh khiết quang học

Sau khi phân giải hỗn hợp *racemic* thành *enantiome*, cần biết độ tinh khiết của *enantiome* bằng cách xác định độ tinh khiết quang học dựa trên độ quay cực của chất tinh khiết với độ quay cực của chất tìm được. Chẳng hạn độ quay cực của *enantiome* tinh khiết là  $[\alpha]_{\max}$  và độ quay cực của chất đo được là  $[\alpha]_{qs}$  thì:

$$\text{Độ tinh khiết quang học } \% = \frac{[\alpha]_{qs}}{[\alpha]_{\max}}$$

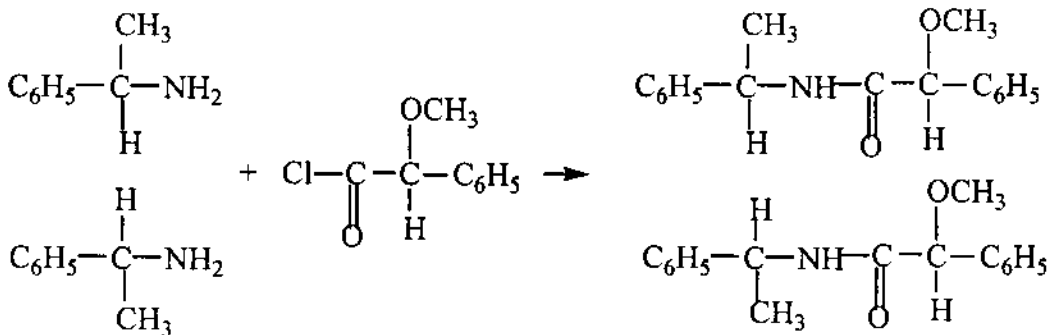
Độ quay cực  $\alpha$  có quan hệ với nồng độ cho nên trong nhiều trường hợp có thể tính độ tinh khiết quang học bằng % *enantiome* dư:

$$\text{Độ tinh khiết quang học} = \% \text{ enantiome dư} = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} = \% R - \% S$$

Để xác định  $[\alpha]_{\max}$  có thể dùng cách sau:

#### 1- Phương pháp dùng NMR

Chuyển hỗn hợp thành hỗn hợp đồng phân *dia* và quan sát phổ của hỗn hợp. Chẳng hạn như hỗn hợp sau:



do phổ NMR của hỗn hợp ban đầu, tìm thấy *pic* proton của  $\text{CH}_3$  (ở dạng doublet) và *enantiome* cho NMR giống nhau, nhưng hai amit không phải là *enantiome* và mỗi  $\text{CH}_3$  có một doublet. Từ cường độ của hai *pic* này, xác định tỷ lệ tương đối của hai đồng phân *dia* (và *enantiome* ban đầu). Cũng có thể dùng *pic*  $\text{OCH}_3$ .

Phổ  $^{13}\text{C}$ NMR cũng dùng tương tự và cũng có thể dùng phổ này để xác định cấu hình tuyệt đối của *enantiome* khi so sánh phổ của các đồng phân *dia* từ *enantiome* ban đầu. Từ kết quả thực nghiệm một dãy hợp chất đã biết cấu hình, có thể xác định hướng của một hay nhiều *pic* của  $^1\text{H}$  hay  $^{13}\text{C}$  đã dịch chuyển như thế nào để hình thành đồng phân *dia*. Từ đó, từ *pic* của *enantiome* chưa biết cấu hình dịch chuyển như thế nào so với chất đã biết để suy đoán cấu hình.

Một cách khác là không chuyển thành đồng phân *dia*, các *enantiome* có phổ NMR khác nhau trong dung môi quang hoạt hay khi trộn với phân tử *chiral* mà trong nhiều trường hợp các *pic* này phân tách ra để có thể xác định tỷ lệ *enantiome* từ cường độ *pic*.

Một cách khác là dùng thêm tác nhân chuyển dịch lanthanit quang hoạt, chẳng hạn như tris[3-trifloaxetyl-*d*-camphorato]europium(III). Tác nhân chuyển dịch lanthanit quang hoạt có tính chất mở rộng *pic* NMR của hợp chất do hình thành hợp chất phối trí như ancol, hợp chất cacbonyl, amin ... Tác nhân chuyển dịch lanthanit quang hoạt chuyển dịch *pic* của hai *enantiome* của nhiều hợp chất rất khác nhau.

## 2- Phương pháp sắc ký khí

Phương pháp sắc ký khí cũng dùng tương tự như NMR bằng chuyển tác nhân tinh khiết quang hoạt thành hỗn hợp hai đồng phân *đĩa*, các đồng phân *đĩa* này được phân tích bằng sắc ký khí và tỷ lệ được xác định bằng diện tích *pic*. Tỷ lệ của đồng phân *đĩa* giống *enantiome* ban đầu. Sắc ký lỏng áp suất cao cũng được dùng tương tự và được dùng nhiều hơn. Cũng dùng sắc ký khí và lỏng để phân tách trực tiếp *enantiome* trên cột *chiral* để xác định độ tinh khiết.

## 3.3. ĐỒNG PHÂN CẤU DẠNG (CONFORMATION)

Những cấu trúc của một chất có sự phân bố khác nhau của các nguyên tử trong không gian do sự quay xung quanh liên kết đơn C-C gọi là đồng phân cấu dạng hay *conforme*. Có thể nói sự phân bố tức thời các nguyên tử trong không gian của một chất gọi là cấu dạng.

Chất đồng phân gọi là đồng phân cấu dạng hay *conforme* hoặc đồng phân quay hay *rotame*, là những đồng phân có cấu dạng bền nhất (có năng lượng cực tiểu) khi các nguyên tử hay nhóm nguyên tử đi lệch ra khỏi vị trí ban đầu bằng cách quay. Có nhiều phương pháp để xác định đồng phân cấu dạng như khúc xạ electron, IR, Raman UV, NMR, phổ vi sóng, phổ quang electron, phổ phân tử siêu âm (supersonic molecular jet spectroscopy) và đo sự phân tán quay quang học (optical rotary dispersion) và sự lưỡng sắc vòng (circular dichroism).

Cấu dạng cũng có thể dùng phương pháp tính toán như phương pháp cơ học phân tử.

Phân tử bao giờ cũng có xu hướng nhận cấu dạng có năng lượng cực tiểu. Sức căng hay ứng suất của cấu dạng phụ thuộc vào các thông số cấu trúc đi lệch ra khỏi các giá trị lý tưởng. Năng lượng của tính hình học lệch khỏi lý tưởng được xác định như là tích số của độ lớn lệch với lực tác dụng về phía giảm sức căng đó.

Cơ học phân tử (molecular mechanics, cũng có khi gọi là sự tính toán trường lực) là phương pháp tính tính hình học của cấu dạng, dùng để tính góc và chiều dài liên kết cũng như tổng thế năng của cấu dạng phân tử. Sự tính toán obitan phân tử cũng cho những thông tin này nhưng cơ học phân tử dễ dùng hơn, rẻ và ít thời gian hơn. Trong tính toán MO vị trí hạt nhân được thừa nhận và hàm số sóng chỉ đựng đến electron. Sự tính toán cơ học phân tử bỏ qua electron và chỉ nghiên cứu vị trí hạt nhân. Sự khác nhau còn ở chỗ, trong tính toán MO, mỗi phân tử là một cá thể riêng, còn trong cơ học phân tử thì những thông số tìm thấy cho các chất đơn giản nhỏ thì cũng dùng cho phân tử lớn và phức tạp.

Cơ học phân tử dùng phương trình thực nghiệm tính thế năng chung của phân tử bao gồm nhiều thành phần đóng góp vào:

$$V = \sum V(r) + \sum V(\theta) + \sum V(\tau) + \sum V(d)$$

với  $V(r)$  - thế năng do sự thay đổi chiều dài liên kết  $r$ :  $V(r) = 0,5.k_r(r - r_0)^2$  với  $k_r$  là hằng số lực kéo dài,  $r$  = chiều dài liên kết,  $r_0$  = chiều dài liên kết bình thường;

$V(\theta)$  - thế năng do sự thay đổi góc,  $V(\theta) = 0,5.k_\theta(\Delta\theta)^2$  với  $k_\theta$  - hằng số lực nén hay ép,  $\Delta\theta$  = độ lệch của góc so với bình thường;

$V(\tau)$  - sức căng quay, là hàm số của góc quay hay góc nhị diện,  $V(\tau) = 0,5.V_0.(1 + \cos 3\tau)$  với  $V_0$  = hàng rào năng lượng chuẩn, thường lấy etan làm chuẩn,  $V_0 = 2,8 \div 3,0$  kcal/mol;

$V(d)$  - năng lượng do các tương tác không liên kết giữa các nguyên tử hay nhóm nguyên tử. Tương tác này rất khó đánh giá, nếu tương tác là đẩy hay hút thì bao gồm tương tác đẩy hay hút van der Waals và lực khuếch tán London. Lực London thường nhỏ và tỷ lệ nghịch với căn bậc sáu của khoảng cách giữa các nhân.

Thế năng quay có thể tính theo cơ học phân tử hay theo phương pháp MO, trong đó thế năng chung của phân tử là tổng năng lượng của bốn thành phần:

$$V_t = V_{ne} + V_{nn} + V_{ee} + T$$

với  $V_t$  - thế năng chung của phân tử;  $V_{ne}$  - thế năng hút giữa nhân và electron;  $V_{nn}$  - thế năng đẩy giữa nhân và nhân;  $V_{ee}$  - thế năng đẩy giữa electron và electron,  $T$  - năng lượng động học của electron.

Như vậy, chỉ có thế năng giữa nhân và electron là hút, ba thành phần còn lại là đẩy. Bằng cách quan sát sự thay đổi năng lượng hút và đẩy theo mức độ quay của nhân, có thể mô tả hàng rào năng lượng quay như là hàng rào năng lượng với lực hút và đẩy ưu tiên hơn.

Hàng rào năng lượng quay đặc trưng bằng lực hút hay đẩy ưu tiên hơn phù hợp với sự thay đổi tuyệt đối nhất trong thời gian quay mà các cấu tử nào đó đã thực hiện. Phân tích sự thay đổi thành phần riêng cho phép hiểu được chi tiết hơn bản chất vật lý và hiệu ứng thế hơn là dùng năng lượng chung.

Chẳng hạn, phân tử etan có hàng rào quay là 2,58 kcal/mol tương ứng với các thành phần sau:

$$\text{Lực hút: } V_{ne} = -20,07 \text{ kcal/mol}$$

$$\text{Lực đẩy: } V_{nn} = +4,68 \text{ kcal/mol; } V_{ee} = 9,53; T = 8,43$$

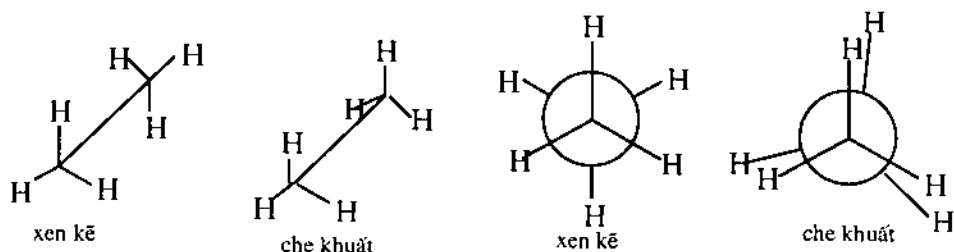
$$\text{Tổng lực đẩy: } +22,65$$

$$\text{Sự thay đổi năng lượng chung: } 22,65 - 20,076 = 2,58 \text{ kcal/mol.}$$

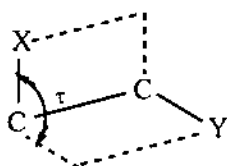
### 3.3.1. Cấu dạng của hợp chất mạch hở (không vòng)

Khả năng quay xung quanh liên kết đơn giữa hai  $C_{sp^3}$  cho vô số cấu dạng mà mỗi cấu

dạng có một giá trị năng lượng tương ứng với nó nhưng chỉ chú ý tới hai cấu dạng giới hạn bền và không bền. Như etan có hai cấu dạng giới hạn là cấu dạng có năng lượng thấp hơn là xen kẽ và cao hơn là che khuất:



Khi quay liên kết từ cấu dạng xen kẽ sang cấu dạng che khuất thì năng lượng tăng, ngược lại là giảm. Góc quay gọi là góc nhị diện  $\tau$ , là góc giữa hai mặt phẳng liên kết XCC và CCY:



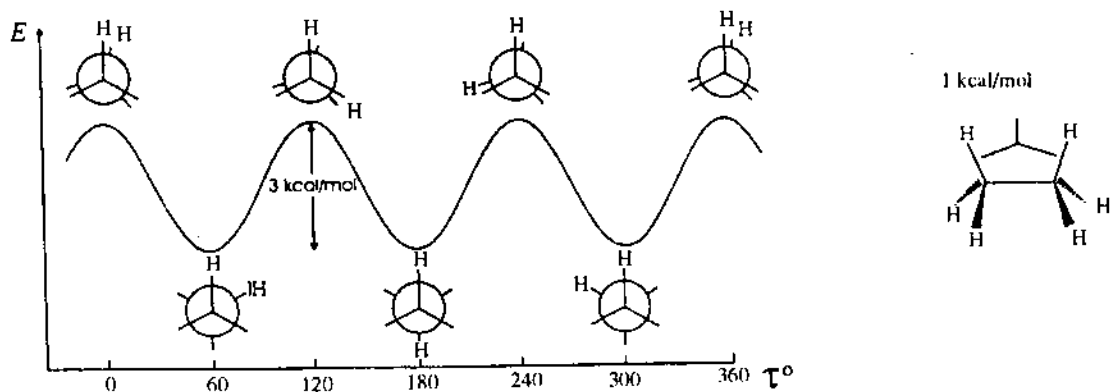
Sự khác nhau về năng lượng này là 2,58 kcal/mol (có tài liệu là 2,9 kcal/mol hay 12 kJ/mol) gọi là hàng rào năng lượng quay. Thực nghiệm xác định là  $2,67 \pm 0,12$  kcal/mol. Theo cơ học phân tử thì hàng rào năng lượng gây ra do sự đẩy giữa các obitan phân tử liên kết xen phủ lẫn nhau. Như trong phân tử etan, cấu dạng xen kẽ có năng lượng thấp hơn vì các obitan C-H có mức độ xen phủ với obitan C-H của cacbon bên cạnh nhỏ hơn.

Nói chung hàng rào năng lượng quay không lớn, khoảng  $3,0 \div 9,8$  kcal/mol, vì thế theo nguyên tắc không thể tách được các đồng phân cấu dạng vì muốn tách hai chất thì năng lượng phải lớn hơn  $16 \div 20,2$  kcal/mol.

Năng lượng quay thay đổi theo góc quay, biểu diễn trên giản đồ thế năng. Chẳng hạn, etan có ba cực đại với năng lượng phân tử cao nhất gọi là cấu dạng che khuất hay cấu dạng chẵn (độ bội của góc  $60^\circ$  là 2, 4, 6), còn ba cực tiểu năng lượng thấp nhất là cấu dạng xen kẽ hay kim hãm (*transoit*) hay lẻ.

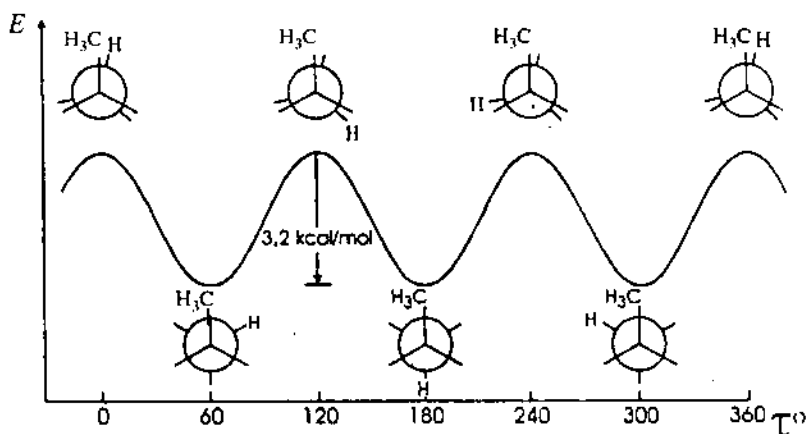
Hàng rào năng lượng quay là 3 kcal/mol, do đó có thể coi sự quay là hoàn toàn tự do. Bản chất của hàng rào năng lượng quay trong phân tử etan cho đến nay còn tranh luận vì nguyên nhân là chỉ tính đến sự đẩy và va chạm của các nguyên tử kề nhau (*vicinal*) ở hai cacbon cạnh nhau ở trong cấu dạng có năng lượng cao.

Tương tác che khuất này không lớn vì ngay trong cấu dạng năng lượng cao thì các hydro kề nhau có ở khoảng cách lớn đối với nhau (so với bán kính van der Waals). Hiện nay, thừa nhận hàng rào năng lượng là sự đẩy electron giữa các liên kết C-H ở thời điểm nó đi qua nhau. Như vậy, trong etan ở dạng che khuất có ba liên kết C-H với năng lượng 3 kcal/mol thì năng lượng tương tác che khuất của H-H là 1 kcal/mol.



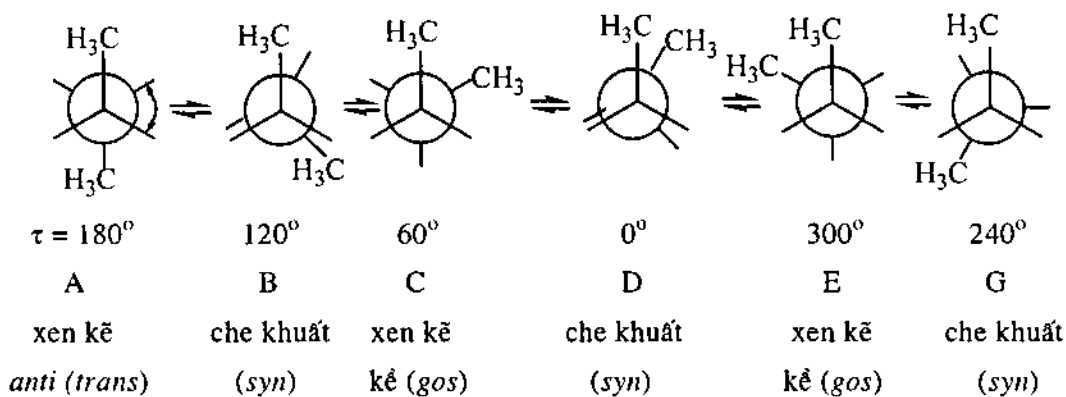
Hình 3.2. Giản đồ năng lượng quay của etan

Đối với propan, giản đồ tương tự như etan, chứng tỏ năng lượng tương tác H-H ở cấu dạng che khuất cũng bằng tương tác H-CH<sub>3</sub> cũng là 1 kcal/mol.



Hình 3.3. Giản đồ năng lượng quay của propan

Đối với *n*-butan, các tương tác sẽ khác nhau trên giản đồ:



Theo giản đồ năng lượng quay của butan và lấy năng lượng quay của etan là 2,8 kcal/mol có thể suy ra được tương đối các tương tác sau:

Năng lượng của cấu dạng ở  $60^\circ$ ,  $300^\circ$  là xen kẽ kể C, so với năng lượng cấu dạng *anti* A (hay *trans*) ở  $180^\circ$  khác nhau 0,8 kcal/mol là do lực đẩy van der Waals của hai nhóm  $\text{CH}_3$ , năng lượng của xen kẽ kể *anti* A thấp hơn che khuất *syn* B, G do che khuất  $\text{H}-\text{CH}_3$  ( $120^\circ$ ,  $240^\circ$ ) là 6 kcal/mol, bao gồm cả tương tác quay và van der Waals, so với sức căng quay của etan là 2,8 kcal/mol thì sự đẩy van der Waals là 3,2 kcal/mol của hai nhóm che khuất  $\text{CH}_3-\text{CH}_\#$  (ở  $0^\circ$ ,  $360^\circ$ ), cấu dạng che khuất B, E ở  $120^\circ \div 240^\circ$  lớn hơn sức căng quay là 0,8 kcal/mol ( $3,4 \div 2,8$ ) là năng lượng đẩy van der Waals của hai nhóm  $\text{CH}_3-\text{H}$  nên sức đẩy van der Waals của một nhóm  $\text{CH}_3-\text{H}$  là 3 kcal/mol.

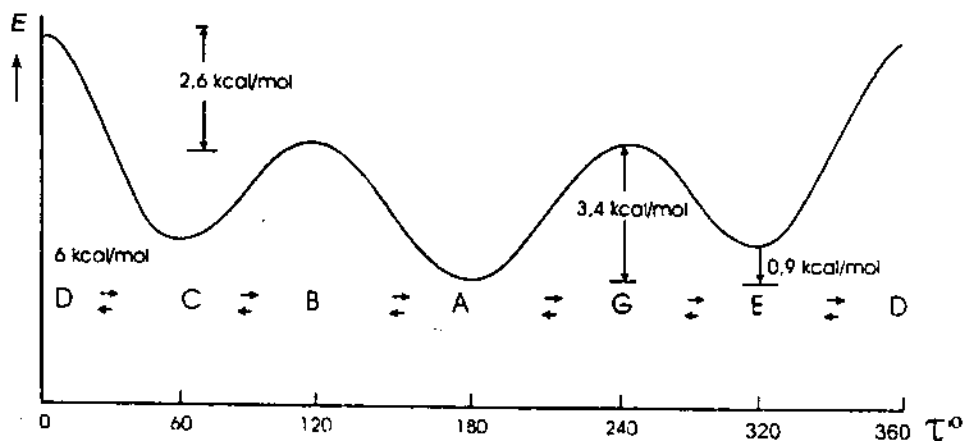
Khi tính toán tỷ lệ của hai cấu dạng, dùng phương trình liên quan tới sự khác nhau về năng lượng của hai cấu dạng đó:  $\Delta G^0 = -RT \ln K$ .

Trong *n*-butan có cân bằng giữa cấu dạng *anti* A và kể C với  $\Delta H = -0,8$  kcal/mol và có hai cấu dạng xen kẽ kể nên  $\Delta S^0 = -R \ln 2$ .

$$\Delta G^0 = -\Delta H^0 - T\Delta S^0 = -0,8 \text{ kcal/mol} - (-RT \ln 2)$$

Ở 298K,  $\Delta G^0 = -0,8 \text{ kcal/mol} + 0,41 - 0,39 \text{ kcal/mol}$ , từ đó tính được:

$K = [\textit{anti}] / [\textit{kê}] = 1,9$ , tương ứng với 66% *anti* và 34% xen kẽ kể.



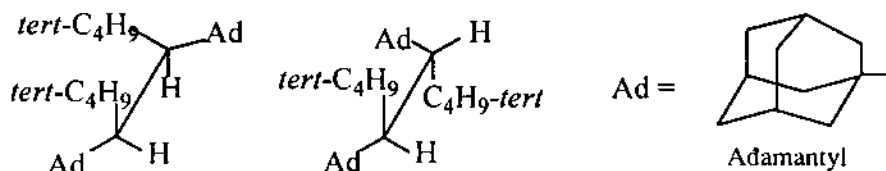
Hình 3.4. Giản đồ năng lượng của *n*-butan

Đối với dẫn xuất có dạng  $\text{XCH}_2-\text{CH}_2\text{X}$  hay  $\text{XCH}_2-\text{CH}_2\text{Y}$ , thường dạng *anti* bền hơn trừ một số trường hợp đã biết. Chẳng hạn như do độ âm điện nhỏ, đặc biệt là flo và oxy. Chẳng hạn 2-floetanol, 1,2-dicloetan, 2-floetyl tricloaxetat ưu tiên tồn tại ở cấu dạng xen kẽ kể cũng như 2-cloetanol và 2-brometanol ưu tiên cấu dạng xen kẽ kể (*gao*, *gauche*), những cấu dạng bền này còn có liên quan tới sự tạo thành liên kết hydro. Phân tử 1,1,2,2-tetracloetan và 1,1,2,2-tetrabrometan thích hợp dạng xen kẽ kể, còn 1,1,2,2-tetrafloetan ưu tiên cấu dạng *anti*.



Chú ý rằng dung môi cũng có ảnh hưởng lớn đến cấu dạng. Chẳng hạn 2,3-dinitro-2,3-dietylbutan tồn tại ở cấu dạng xen kẽ ở trạng thái rắn, nhưng trong benzen có tỷ lệ xen kẽ *kề / anti* là 79 / 21, trong CCl<sub>4</sub> dạng *anti* thích hợp hơn (tỷ lệ xen kẽ *kề-anti* là 42 / 58).

Cũng có trường hợp đã tách được hai đồng phân cấu dạng loại hydrocacbon aliphatic là 3,4-di(1-adamantyl)-2,2,5,5-tetrametylhexan bên khi tách ra ở nhiệt độ phòng, mà cấu trúc đã được xác định bằng tia X:



### 3.3.2. Giá trị năng lượng sức căng quay

Giá trị năng lượng sức căng quay phụ thuộc vào các yếu tố sau:

1- Hàng rào năng lượng tăng khi tăng thể tích nhóm thế. Chẳng hạn:

	CH <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> SiCH <sub>3</sub>
<i>E</i> =	2,88	3,4	3,9	4,7	17 kcal/mol

Khi thế H bằng CH<sub>3</sub>, hàng rào năng lượng tăng 0,6 kcal/mol, từ etan đến propan tăng 0,6 kcal/mol do che khuất của H-CH<sub>3</sub>, từ propan đến 2-metylpropan tăng thêm 0,6 kcal/mol do tăng thêm một che khuất CH<sub>3</sub>-H, tương tự tăng 1,8 ở 2,2-dimetylpropan do có ba che khuất CH<sub>3</sub>-H.

Silic có cấu trúc tương tự cacbon, năng lượng giảm do chiều dài liên kết Si-C (1,7) lớn hơn C-C (1,454) nên năng lượng giảm.

2- Hàng rào năng lượng phụ thuộc vào bản chất nguyên tử tạo liên kết. Thường hàng rào quay của liên kết cacbon - dị tố giảm:

	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> F	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> Br	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> I
<i>E</i> , kcal/mol	3,2	3,7	3,7	3,2

Các halogenankan có năng lượng quay gần giống nhau so với etan, năng lượng tăng do tăng lực đẩy van der Waals nhưng chiều dài liên kết lớn hơn nhiều nên hiệu ứng chung có giá trị gần như không đổi.

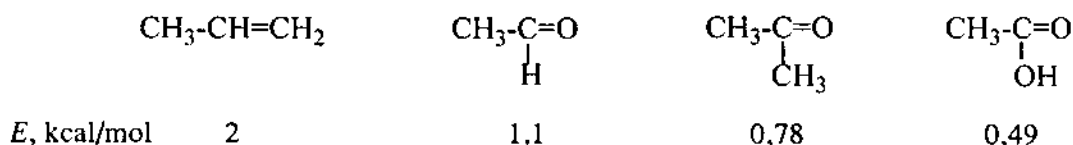
Năng lượng quay của C - dị tố giảm, chẳng hạn:

	CH <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -NH-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -OH	CH <sub>3</sub> -O-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -SH
<i>E</i> , kcal/mol	1,98	3,62	1,07	2,7	0,006	1,26

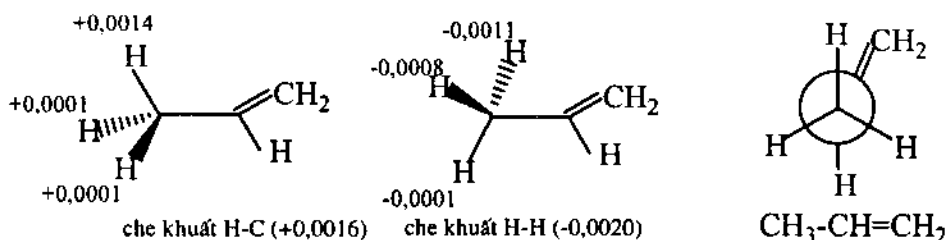
Năng lượng giảm từ etan đến metylamin và metanol trực tiếp liên quan tới số tương tác không liên kết H-H trong cấu dạng che khuất. Năng lượng của dimetylamin và dimetyl-ete so với propan cho thấy tương tác đẩy CH<sub>3</sub>-H trong propan là 0,6, trong dimetylamin và

dimetylete là 1,6 lớn hơn do sự tăng lực đẩy van der Waals vì chiều dài liên kết giảm (chiều dài C-O, C-N, nhỏ hơn C-C).

3- Năng lượng phụ thuộc vào trạng thái lai hoá của liên kết tạo thành. Năng lượng quay giảm khi chuyển từ liên kết  $C_{sp^3} - C_{sp^3}$  tới  $C_{sp^3} - C_{sp^2}$ :

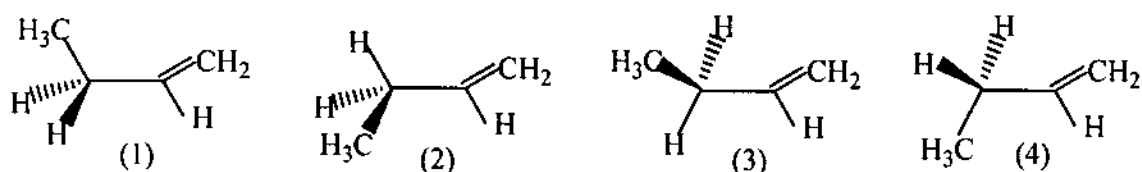


Đối với propen, cấu dạng bền là cấu dạng che khuất của H với CH<sub>2</sub> hơn là dạng xen kẽ kề. Để giải thích hiện tượng này, người ta dựa vào thuyết MO bằng quan niệm siêu liên hợp:



Cấu dạng che khuất H-C với mức độ xen phủ dương theo thuyết MO là tương tác liên kết, còn cấu dạng che khuất H-H với độ xen phủ âm là tương tác với sự đẩy không liên kết. Như vậy, cấu dạng che khuất H-C bền hơn cấu dạng che khuất H-H nhưng độ lớn xen phủ nhỏ nhiều thì thành phần hút nhỏ và hàng rào năng lượng xác định bằng cấu tử đẩy, nghĩa là hàng rào quay quyết định bằng lực đẩy tương ứng với giá trị xen phủ dương nhưng độ lớn rất nhỏ. Trường hợp này trở thành giống etan.

Đối với 1-buten hay nói chung 1-anken có nối đôi cuối mạch, có thể có các cấu dạng khi quay xung quanh liên kết C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>:

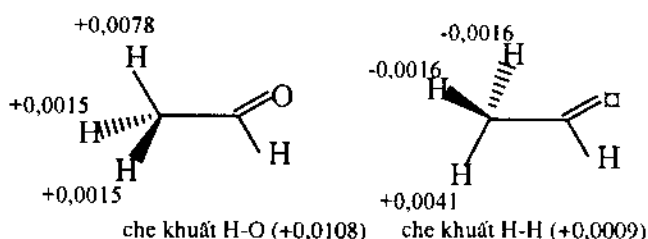


Cấu dạng (1) và (2) là che khuất, cấu dạng (3) và (4) là xen kẽ kề. Phương pháp phổ vi sóng cho thấy, cấu dạng che khuất bền hơn cấu dạng xen kẽ. Cấu dạng che khuất (2) có hydro che khuất với nối đôi có bền hơn một ít cấu dạng che khuất (1) có nhóm CH<sub>3</sub> che khuất với nối đôi. Năng lượng khác nhau giữa hai cấu dạng (1) và (2) chỉ 0,15 kcal/mol. Tính ưu tiên của cấu dạng che khuất khi quay xung quanh liên kết  $C_{sp^2}-C_{sp^3}$  trong anken là định luật chung được giải thích bằng hiệu ứng siêu liên hợp trên cơ sở thuyết MO.

Khi tăng thể tích của nhóm thế ở C<sub>3</sub>, cấu dạng che khuất của nối đôi với hydro càng chiếm ưu thế hơn, chẳng hạn 3,4-dimetyl-1-penten tồn tại chủ yếu ở cấu dạng che khuất với hydro.

Khi thế nhóm thế ở C<sub>2</sub>, chẳng hạn trong phân tử 2-metyl-1-buten, cấu dạng che khuất của nối đôi với hydro có thêm tương tác đẩy CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub> nên năng lượng của hai cấu dạng loại (1) và (2) tương đương nhau.

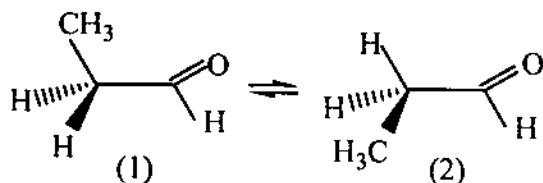
Tương tự như 1-anken, các hợp chất cacbonyl cũng có cấu dạng che khuất bền hơn cấu dạng xen kẽ. Chẳng hạn, axetandehit có hai cấu dạng che khuất với độ lớn xen phủ như sau:



Cấu dạng che khuất H-O giữa hydro của nhóm methyl với oxy của nhóm cacbonyl có tổng xen phủ dương lớn hơn tổng xen phủ của cấu dạng che khuất hydro nhóm methyl với hydro của nhóm andehit.

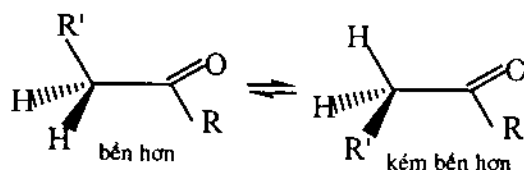
Cấu dạng che khuất H-O bền hơn cấu dạng che khuất H-H, tương tác liên kết này đánh giá bằng độ lớn xen phủ đủ để cho lực hút quyết định năng lượng quay của axetandehit (1,1 kcal/mol).

Các andehit cao hơn có cấu dạng che khuất của nhóm ankyl với nhóm cacbonyl bền hơn. Chẳng hạn, andehit propionic có hai cấu dạng che khuất như ở hình dưới thì cấu dạng (1) bền hơn cấu dạng (2) khoảng 0,9 kcal/mol.

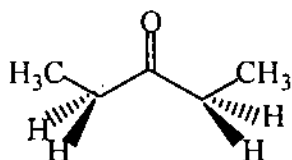


Quang phổ NMR cũng cho thấy, chỉ có những andehit có gốc R lớn, chẳng hạn như (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>CHO thì cấu dạng che khuất của nhóm cacbonyl với hydro bền hơn.

Giống như andehit, các xeton có cấu dạng che khuất của gốc ankyl với nhóm cacbonyl bền hơn. Tính chất này ở xeton biểu hiện rõ ràng hơn trong andehit vì cấu dạng che khuất của gốc R với oxy cacbonyl có hai gốc R ở vị trí *transoit*, còn cấu dạng che khuất của hydro với oxy của cacbonyl có hai gốc R ở vị trí che khuất nên càng làm tăng tính bền của cấu dạng che khuất với gốc ankyl:

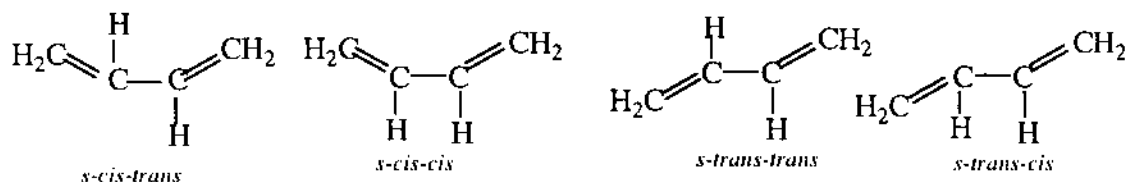


Khúc xạ electron khi nghiên cứu 3-pentanon cũng cho thấy cấu dạng bên là cấu dạng che khuất với góc ankyl của oxy cacbonyl như sau:



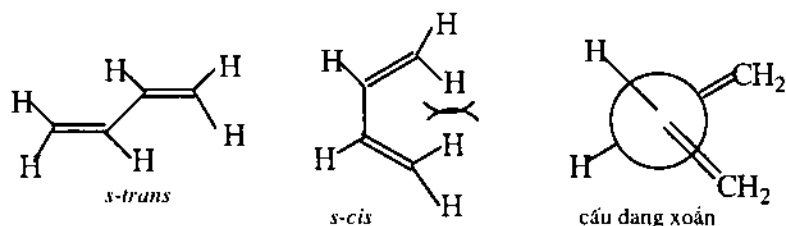
Các dien liên hợp, chẳng hạn 1,3-butadien có hai cấu dạng của liên kết  $C_2-C_3$  là *s-cis* và *s-trans* nhưng cả hai cấu dạng đều có các liên kết đôi phẳng để có xen phủ cực đại obitan. Năng lượng của hai cấu dạng này khác nhau 2,3 kcal/mol do phân bố khác nhau của liên kết đôi.

Cấu dạng bên hơn là cấu dạng *trans*. Cấu dạng kém bên *cis* là do có tương tác che khuất giữa H ở  $C_1$  và  $C_3$  cũng như lực đẩy van der Waals giữa hai H ở  $C_1$  và  $C_4$ :



Theo NMR, giữa hai cấu dạng trên còn có cấu dạng trung gian là cấu dạng xoắn kém bên hơn dạng *trans* là 2,1 kcal/mol, rút ra từ hằng số phân tích *spin-spin* của  $H_{C_2}-H_{C_3}$ . Theo MO cũng cho thấy năng lượng cấu dạng butadien phụ thuộc vào góc quay ở  $C_2-C_3$  với dạng *trans* có góc quay  $180^\circ$ . Hàng rào năng lượng quay  $C_2-C_3$  theo thực nghiệm là 4,9 kcal/mol.

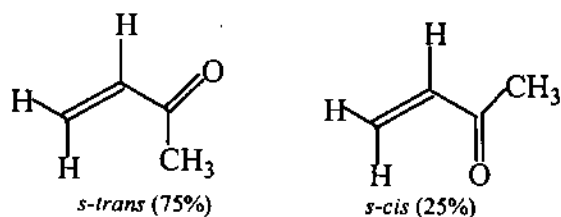
Theo MO, thế năng cực đại của butadien tương ứng với góc quay  $100^\circ$  phù hợp với sự tăng hàng rào do mất năng lượng giải tỏa:



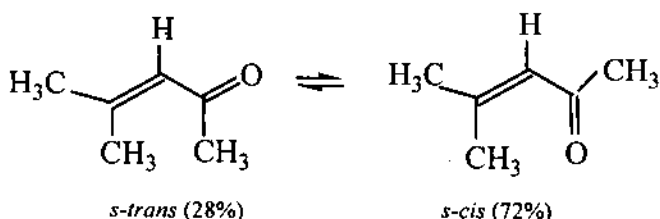
Các hợp chất cacbonyl  $\alpha, \beta$ - không no cũng có cấu dạng tương tự 1,3-butadien do cũng có tính phẳng của hệ nối đôi  $C=C-C=O$  thuận lợi cho sự phân bố electron.

Quan trọng là cấu dạng *s-trans* và *s-cis*, còn dạng xoắn không phù hợp với cực tiểu thế năng. Trong cấu dạng *cis*- của cacbonyl  $\alpha, \beta$  không no tương tác quay và đẩy van der Waals biểu hiện kém hơn trong *cis*-1,3-butadien nhiều. Theo tài liệu quang phổ vi sóng, acrolein có độc nhất ưu tiên là cấu dạng *trans*. Cân bằng giữa *s-trans* và *s-cis* trong cacbonyl không no này phụ thuộc vào lực đẩy van der Waals giữa các nhóm thế.

Metylvinyloxeton không no có lực đẩy van der Waals lớn nên ưu tiên dạng *s-trans*:



nhưng trong mesityloxit thì có tương tác giữa hai nhóm  $\text{CH}_3$  nên dạng *trans* không thuận lợi mà chuyển sang cấu dạng *cis*:



### 3.3.3. Cấu dạng của những hợp chất vòng

Các hợp chất vòng no có sức căng của vòng như sau:

Xycloankan	<i>E</i>	Xycloankan	<i>E</i>
Xyclopropan	26,8	Xycloheptan	6,2
Xyclobutan	25,6	Xyclooctan	9,6
Xyclopentan	6,1	Xyclononan	12,5
Xyclohexan	(0)	Xyclodecan	8,5

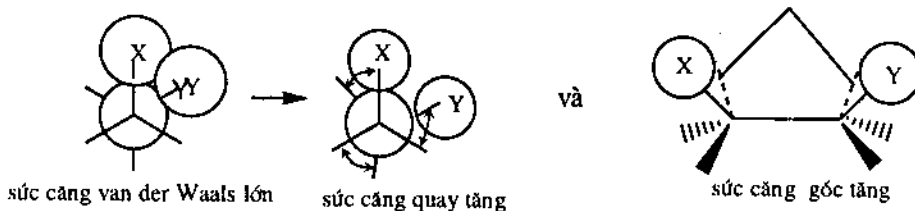
Tính bền của vòng được xác định theo các tương tác sau:

1- Sức căng Bayer là sự thay đổi năng lượng của vòng khi tăng hay giảm góc hoá trị so với góc bình thường, tức là năng lượng biến dạng của góc hóa trị.

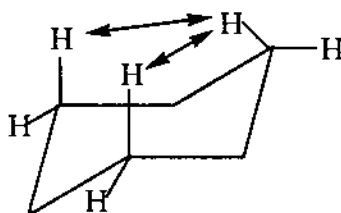
2- Sức căng Pitzer gây ra do sự phân bố che khuất các liên kết C-H giữa hai cacbon gần nhau, tức là năng lượng do thay đổi góc nhị diện.

3- Sức căng van der Waals do sự đẩy giữa các nhóm thế ở cacbon gần nhau. Sức căng này tăng khi tăng thể tích nhóm thế và khi giảm khoảng cách so với tổng bán kính van der Waals. Sức căng giảm khi giảm độ lệch góc nhị diện.

Sức căng van der Waals có liên quan tới sức căng quay và góc:



4- Sức căng Prelog, còn gọi là sức căng qua nhân khi có các nhóm thế ở khác phía nhưng gần nhau đến mức có tương tác với nhau cũng bằng lực đẩy van der Waals:



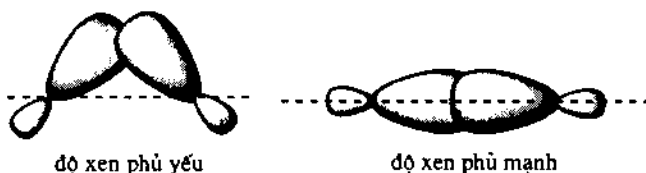
Ngoài ra cũng còn có sức căng do thay đổi chiều dài liên kết, do kéo dài hay rút ngắn liên kết so với giá trị bình thường, còn gọi là sức căng liên kết.

Năng lượng căng của vòng nhỏ (3, 4 cạnh) chủ yếu là do sức căng góc và quay, vòng bình thường (5, 6, 7 cạnh) có sức căng nhỏ mà chủ yếu là sức căng quay, vòng lớn (8 đến 12 cạnh) chủ yếu do tương tác qua nhân của nhóm thế (sức căng Prolog).

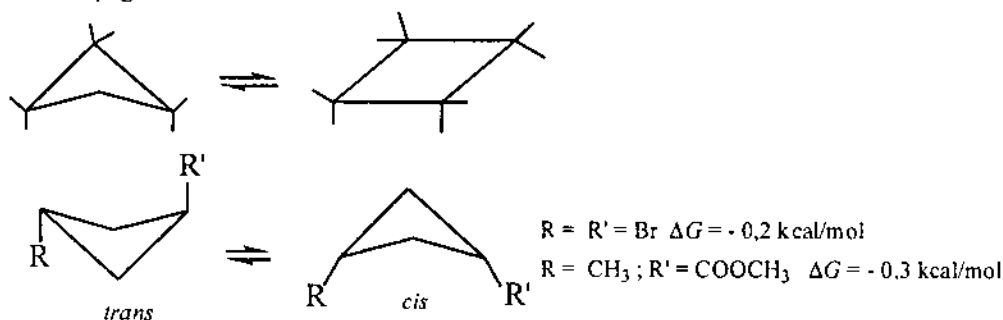
Năng lượng căng giảm từ vòng nhỏ đến cyclohexan, sau đó tăng đến cực đại cyclodecan rồi lại giảm dần đến vòng lớn có tính chất như ankan mạch hở.

#### 1- Cấu dạng của các vòng nhỏ

Xyclopropan về tính hình học là phẳng, chiều dài liên kết là 0,151 nm ngắn hơn 0,154 nm, góc HCH là  $115^\circ$  lớn hơn góc cyclohexan, tương tác orbital liên kết yếu (cấu trúc xem chương 2):

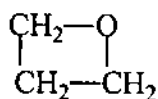


Xyclobutan có cấu hình không phẳng, tồn tại ở dạng phẳng và gấp. Chẳng hạn theo khúc xạ electron, như axit *trans*-1,3-butan dicarboxylic ở trạng thái tinh thể là phẳng. Một số dẫn xuất thế, chẳng hạn, muối natri của axit dicarboxylic rắn tồn tại ở dạng cân bằng giữa dạng gấp *trans* và *cis*, dạng *cis* bền hơn dạng *trans* phù hợp với sự định hướng *e* của các nhóm thế của dạng *cis*:



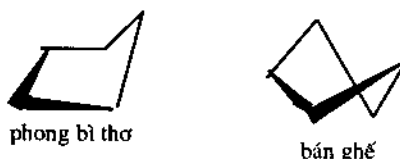
Sự khác nhau giữa dạng phẳng và gấp của xyclobutan là không lớn.

Oxetan kém che khuất hơn, thiếu tính phẳng với góc giữa các mặt phẳng là  $10^\circ$ .

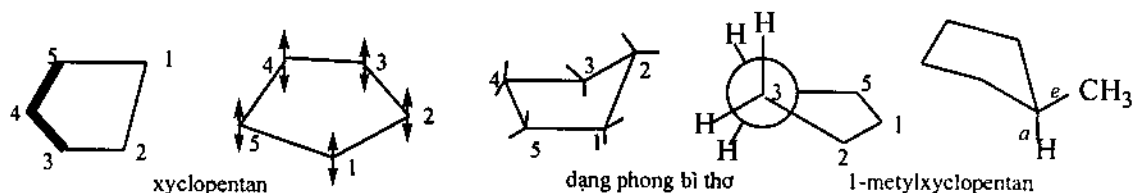


Xyclopentan không phẳng, có góc  $106^\circ$  so với góc tứ diện, do đó sức căng nhỏ, song nếu là phẳng thì có 5 lần che khuất của H-H như ở etan với sức căng quay là  $10 + 17,39$  kcal/mol.

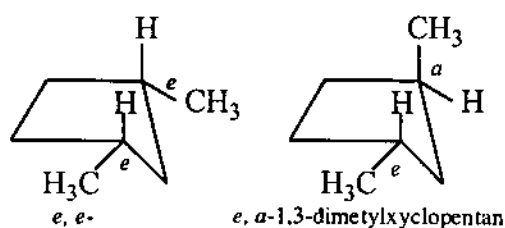
Xylopentan không phẳng tồn tại ở dạng phong bì thơ hay bán ghế có sức căng góc tăng 4,4 kcal/mol, nhưng sức căng che khuất giảm 7,79 kcal/mol, do vậy phân tử không phẳng có năng lượng giảm 3,39 kcal/mol.



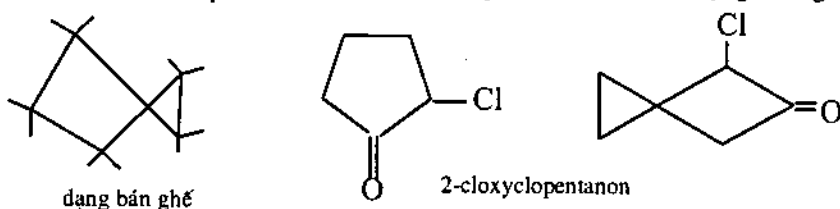
Dạng phong bì thơ có 1C ra khỏi mặt phẳng của 4C kia với khoảng cách 0,047 nm, các nguyên tử thay đổi vị trí đi ra khỏi mặt phẳng cho nhau trong các chuyển hoá với năng lượng nhỏ, thường gọi là sự giả chuyển hoá. Các dạng chuyển hoá này có năng lượng như nhau không có dạng ưu tiên, gọi là cấu dạng đẳng năng lượng.



Dẫn xuất 1-metylxyclopentan, dạng bền là dạng phong bì thơ, có liên kết *e* bền hơn *a*. Dẫn xuất 1,3-dimetylxyclopentan có dạng phong bì thơ, dẫn xuất *e, e* bền hơn *e, a* là 0,528 kcal/mol:



Dạng bán ghế có một nguyên tử nằm trên và một nguyên tử cacbon nằm dưới mặt phẳng của ba nguyên tử kia, các dạng chuyển hoá cho nhau với năng lượng nhỏ và không có dạng ưu tiên. Dẫn xuất có  $C_{sp^2}$  như 2-halogenxyclopentanon có cấu dạng bán ghế:



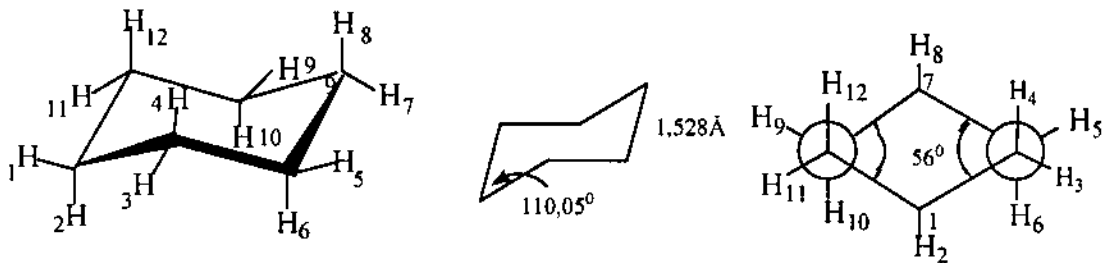
## 2- Cấu dạng của cyclohexan

Phân tử cyclohexan có khả năng nhận nhiều cấu dạng nhưng hai dạng giới hạn có tất cả các góc tứ diện là cấu dạng ghế và thuyền. Cấu dạng ghế có cấu trúc cứng còn cấu dạng thuyền uốn dẻo hơn và có thể đi qua những cấu dạng trung gian bền hơn là cấu dạng xoắn:

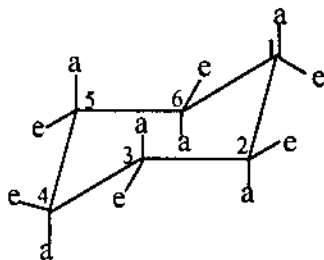


### - Cấu dạng ghế của cyclohexan

Dạng ghế là cấu dạng bền nhất với nhiệt đốt cháy 945,5 kcal/mol, tương ứng với giá trị tính toán 945 kcal/mol, chứng minh tính bền của dạng ghế. Dạng ghế lý tưởng là  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_4$  và  $C_5$  nằm trong một mặt phẳng,  $C_3$ ,  $C_6$  ở hai phía của mặt phẳng với góc nhị diện bằng nhau. Cấu dạng này có trục đối xứng bậc ba, góc quay  $55,9^\circ$  thay cho  $60^\circ$ , là ghế lý tưởng, liên kết trục C-H không chính xác song song với trục mà định hướng ra ngoài khoảng  $7^\circ$ , chiều dài liên kết C-C là 0,152 nm, C-H là 1,119 Å, góc CCC là  $111,05^\circ$ :



Sáu liên kết C-H trục (a) hướng trên và dưới mặt phẳng và sáu liên kết C-H biên (e). Vị trí *cis-trans* theo vị trí *e* và *a* đối với H ở  $C_1$ :



<i>cis</i> khi:	$H_1^a$	$H_2^e$	$H_3^a$	$H_4^e$	$H_5^a$	$H_6^e$
<i>trans</i> khi:	$H_1^a$	$H_2^a$	$H_3^e$	$H_4^a$	$H_5^e$	$H_6^a$
<i>cis</i> khi:	$H_1^e$	$H_2^a$	$H_3^e$	$H_4^a$	$H_5^e$	$H_6^a$
<i>trans</i> khi:	$H_1^e$	$H_2^e$	$H_3^a$	$H_4^e$	$H_5^a$	$H_6^e$

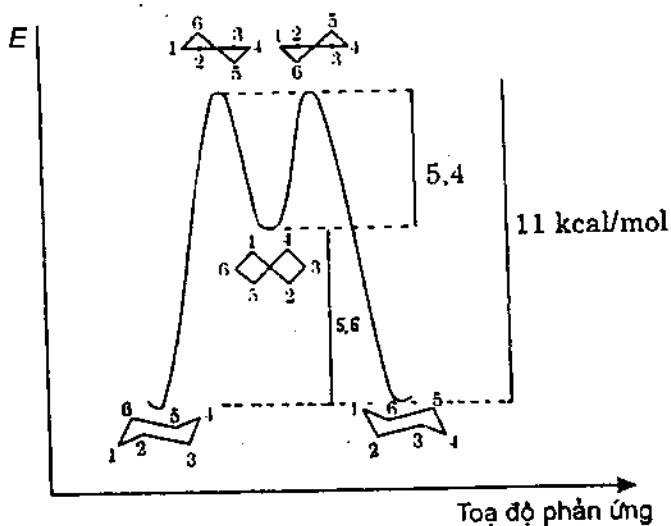
Từ công thức chiếu Newman, dạng ghế có các hydro cạnh nhau không che khuất, mỗi thành phần bốn cacbon giống butan, các cacbon liên kết với  $H_2$ ,  $H_4$ ,  $H_6$ ,  $H_8$  đều có H ở cấu dạng kìm hãm, chứng tỏ dạng ghế bền hơn các dạng khác.

Dạng ghế tồn tại ở hai dạng nghịch đảo chuyển hoá cho nhau với hằng số tốc độ nghịch đảo là  $10^4 + 10^5 \cdot s^{-1}$  ở 300K. Năng lượng chuyển hoá là 11 kcal/mol qua trạng thái trung gian là bán ghế và xoắn. Dạng bán ghế có năng lượng cao hơn dạng ghế là 11 kcal/mol



mà theo phương pháp cơ học phân tử tính toán là 12 kcal/mol, trong đó năng lượng biến dạng liên kết là 0,2 kcal/mol, năng lượng sức căng góc liên kết là 2 kcal/mol, năng lượng tương tác van der Waals là 4,4 kcal/mol và năng lượng quay là 5,5 kcal/mol.

Năng lượng cấu dạng bán ghế cao hơn dạng xoắn 5,4 kcal/mol.

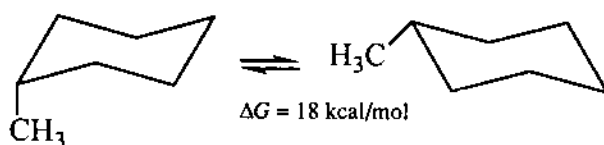


Hình 3.5. Giảm độ năng lượng nghịch đảo của xyclohexan

Sự thế trong vòng không ảnh hưởng đến tốc độ nghịch đảo nhưng ảnh hưởng đến cân bằng của dạng ghế liên hợp và liên kết *a* trở thành *e* khi nghịch đảo. Chẳng hạn khi thế bằng nhóm  $\text{CH}_3$ , ưu tiên là dạng *e* do dạng *a* kém bền hơn bởi lực đẩy giữa  $\text{CH}_3$  liên kết *a* với H ở  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$  và một tương tác giữa H ở  $\text{C}_3$  và  $\text{C}_5$ , còn trong cấu dạng *e* có một tương tác yếu giữa H ở  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$  do đó dạng *e* bền hơn dạng *a* là 1,8 kcal/mol.

Tương tác giữa  $\text{CH}_3$  ở  $\text{C}_1$  với H ở  $\text{C}_3$  và  $\text{C}_5$  gọi là tương tác 1,3-*diaxial*, còn tương tác của các nhóm thế ở 1,3-*diaxial* đối với nhau gọi là tương tác *syn-axial*. Sự đẩy van der Waals này làm nén vòng lại nên góc quay trong *a* nhỏ hơn trong *e*.

Từ công thức chiếu Newman, cấu dạng của metylxyclohexan ở dạng *a* có hai tương tác tương tự như tương tác trong cấu dạng kế của butan, trong khi đó dạng *e* không có.

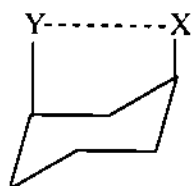


Từ đó thấy rằng, dạng *e* ổn định hơn dạng *a* một giá trị bằng  $2 \times 0,9 = 1,8$  kcal/mol, tương ứng với 95% dạng *e*-metylxclohexan. Thực nghiệm xác định được là 1,7 kcal/mol.

**Bảng 3.3.** Sự khác nhau về năng lượng tự do của hai dạng *e* và *a* phụ thuộc nhóm thế

Nhóm thế	- ΔG		Nhóm thế	- ΔG	
	kcal/mol	kJ/mol		kcal/mol	kJ/mol
HgCl	-0,25	-1,0	NO <sub>2</sub>	1,1	4,6
HgBr	0	0	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,1 ÷ 1,2	4,6 ÷ 5,0
D	0,008	0,03	COOCH <sub>3</sub>	1,27 ÷ 1,32	5,3 ÷ 5,5
CN	0,15 ÷ 0,25	0,6 ÷ 1,0	COOH	1,36 ÷ 1,46	5,7 ÷ 6,1
F	0,25	1,0	NH <sub>2</sub>	1,4	5,9
C≡CH	0,41	1,7	CH=CH <sub>2</sub>	1,7	7,1
I	0,40	1,9	CH <sub>3</sub>	1,74	7,28
Br	0,48 ÷ 0,62	2,0-2,6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-1,75	-7,5
Ots	0,515	2,15	<i>iso</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-2,15	-9,0
Cl	0,52	2,2	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	2,15	9,0
OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,71	3,0	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2,4 ÷ 2,6	10 ÷ 11
OCH <sub>3</sub>	0,75	3,1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,7	11
OH	0,92 ÷ 0,97	3,8 ÷ 4,1	<i>tert</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4,9	21
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,3	9,6			

Tương tác 1,3-*diaxial* là tương tác mạnh cũng phụ thuộc vào nhóm thế:



X	Y	ΔG	X	Y	ΔG
OH	OH	7,95	OH	CH <sub>3</sub>	10,04
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	13,48	OCOCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	8,37

Tương tác này tăng khi tăng thể tích của nhóm thế, chẳng hạn *tert*-butylxyclohexan luôn chỉ chiếm vị trí *e*:



Nếu biết được ΔG của cân bằng giữa hai dẫn xuất *a* và *e* thì có thể tính được cấu dạng *a* và *e* trong hỗn hợp theo phương trình Boltzmann:

$$n_e = n_a e^{-\Delta G / RT}$$

Chẳng hạn, 1-clo-2metylxyclohexan có ΔG = 1,53 kcal/mol có tỷ lệ *a/e* = 8/9 và 1-clo-3-metoxycyclohexan có ΔG = 0,11 kcal/mol có tỷ lệ *a/e* = 43/50.

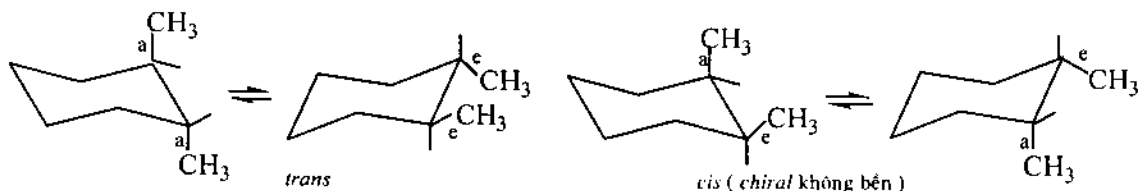
Trong các hợp chất trên, các nhóm methyl và nhất là *tert*-butyl thường chiếm vị trí *e* không phụ thuộc vào: ự định hướng của các nhóm thế khác.

Ngay ở nhiệt độ thấp, Jensen và Bushweller đã tách được cấu dạng *e* của cloxyclohexan và trideutrimetoxycyclohexan ở dạng tinh khiết hay trong dung dịch. Các cloxyclohexan

*equatorial* có thời gian bán huỷ là 22 năm trong dung dịch ở  $-160^{\circ}\text{C}$ .

Dẫn xuất hai lần thế có hai nhóm thế giống nhau, chẳng hạn, đimetylxyclohexan có năng lượng khác nhau của nhóm thế *a* và *e* cũng như tương tác 1,3-*diaxial* nên có tính ưu tiên của cấu dạng *cis* và *trans* cũng như tính quang hoạt.

Trường hợp dẫn xuất 1,2 có *cis*-1,2 và *trans*-1,2-đimetylxyclohexan:

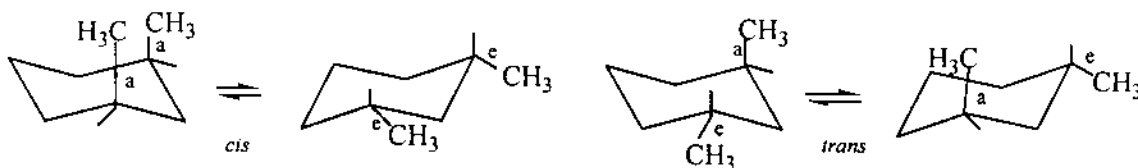


*trans*-Đimetylxyclohexan có hai nhóm thế định hướng *a-a* hoặc *e-e*, ưu tiên là *e-e*, còn *cis*-1,2-đimetylxyclohexan có hai nhóm định hướng *a-e* hoặc *e-a* nên hai cấu dạng này đồng nhất.

Sự chuyển hoá giữa *cis-trans*-đimetylxyclohexan đòi hỏi năng lượng là 1,87 kcal/mol. Hai đồng phân *cis*-1,2 là hai đối quang nghĩa là *chiral*, nhưng nhanh chuyển hoá cho nhau, dễ racemic hoá nên không thể tách riêng hai cấu dạng này được. Hai đồng phân *trans*-1,2 lại là đồng phân *dia*, không có khả năng chuyển thành đối quang bằng cách nghịch đảo vòng và có thể phân tích được.

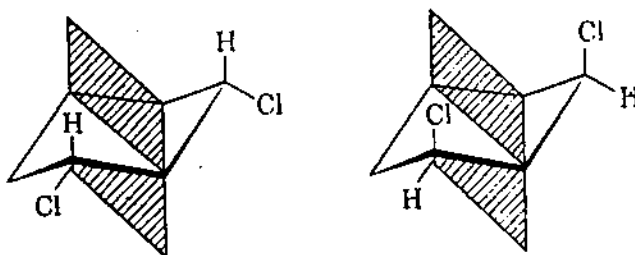
Đồng phân *trans-e-e* có tính ổn định lớn hơn đồng phân *trans-a-a* vì đồng phân *trans-a-a* có số tương tác của cấu dạng kế butan nhiều hơn là dạng *trans-e-e*.

Trường hợp dẫn xuất 1,3- có *cis*-1,3 và *trans*-1,3-đimetylxyclohexan:

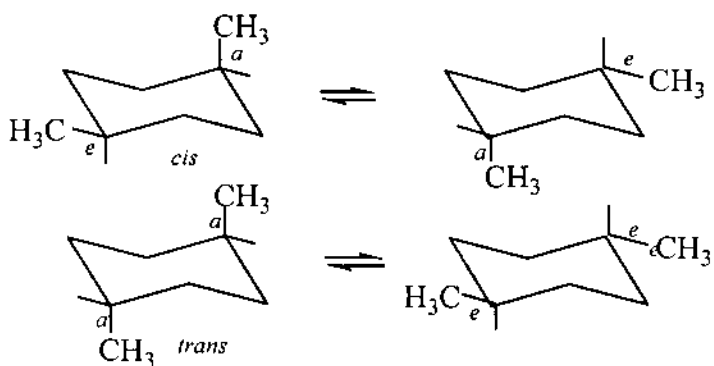


Dạng *cis* có dạng *e-e* hay *a-a*, trong đó dạng *e-e* bền hơn, còn dạng *trans* chỉ có *e-a* hay *a-e*. Dạng đồng phân *cis*-1,3 tồn tại ở dạng hỗn hợp cấu dạng *dia*. Dạng đồng phân *cis-a-a* đặc biệt không bền vì có sức đẩy giữa các nhóm thế 1,3-*diaxial* với năng lượng tương tác là 3,7 kcal/mol.

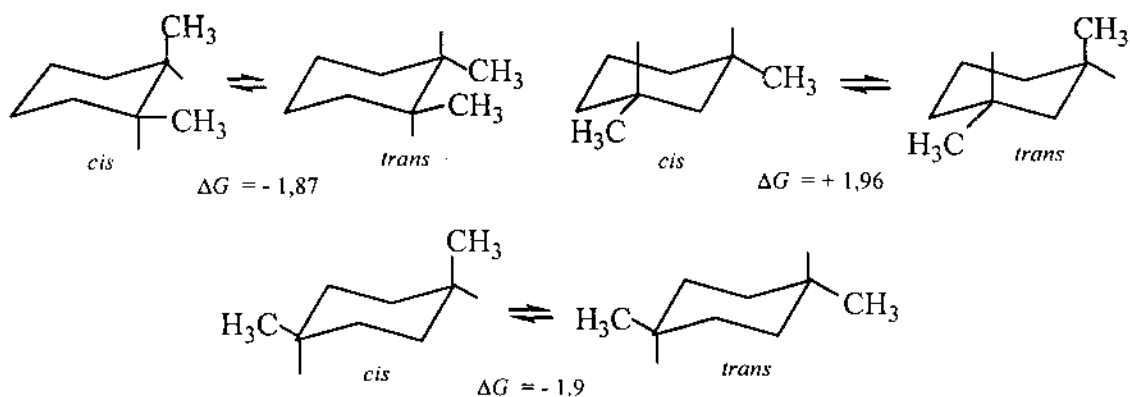
Cả hai đồng phân cấu dạng *cis*-1,3 không tồn tại ở dạng cặp đối quang vì có mặt phẳng đối xứng trong phân tử:



Trường hợp dẫn xuất 1,4-dimethylcyclohexan có dạng *cis*-1,4 là cặp đồng phân cấu dạng đồng nhất, còn *trans*-1,4 là cặp đồng phân cấu dạng khác nhau.

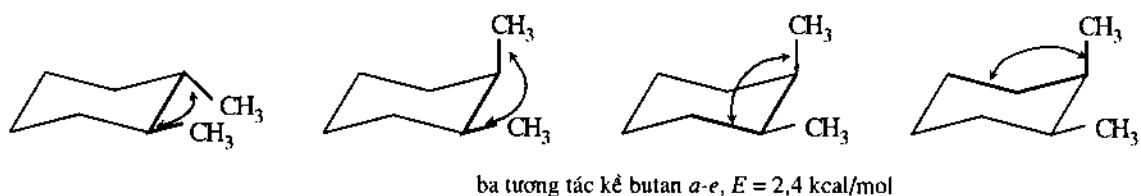


Cả hai đồng phân 1,4 có mặt phẳng đối xứng nên không có tính quang hoạt. Năng lượng chuyển hoá *cis-trans* của các dẫn xuất như sau:

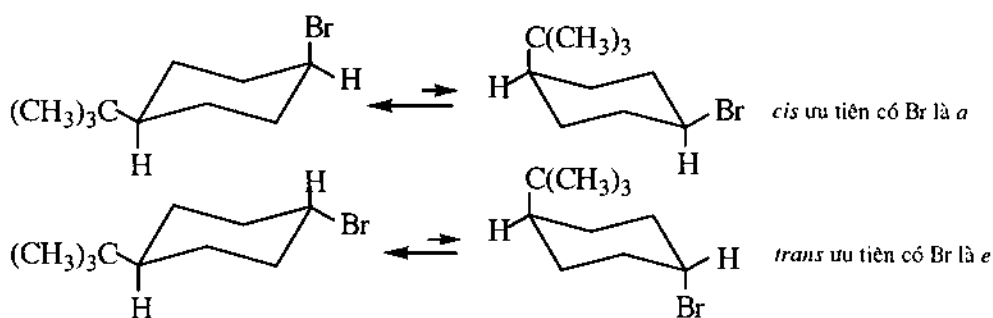


Sự khác nhau về năng lượng trong chuyển hoá giữa *cis-trans* trong các dẫn xuất như nhau (khoảng 1,9 kcal/mol) gần với cân bằng giữa *a* và *e* của dẫn xuất một lần thế (khoảng 1,8 kcal/mol).

Có thể xác định sự khác nhau giữa đồng phân *e-e* và *a-e* bằng số tương tác kế butan, trong đó đồng phân *e-e* chỉ có một tương tác, còn đồng phân *a-e* có ba tương tác kế butan:



Đồng phân 1,4 thường được dùng để nghiên cứu tính chất của một nhóm nào đó ở vị trí *a* hay *e* với nhóm thế đã chọn là *tert*-butyl, bởi vì *tert*-butyl luôn chiếm vị trí *e* nên có thể thu được hỗn hợp *cis* và *trans*-1,4. Chẳng hạn như *cis* và *trans*-4-brom-1-*tert*-butylcyclohexan đã phân tách ra được các đồng phân *dia* đó. Đồng phân *cis* sẽ có brom ở vị trí *a* còn đồng phân *trans* có brom ở vị trí *e*:



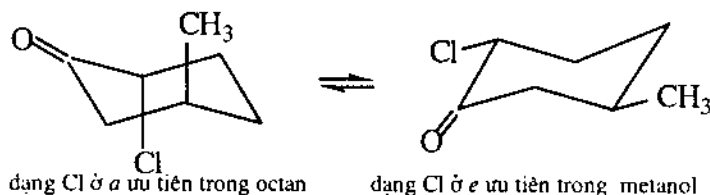
Khi đưa trung tâm  $C_{sp^2}$  vào vòng, năng lượng tự do hoạt hoá giảm vì hàng rào quay xung quanh liên kết  $C_{sp^3}-C_{sp^2}$  thấp hơn và nhu cầu không gian của nhóm thế (CO,  $CH_2...$ ) nhỏ.

Xyclohexan có năng lượng hoạt hoá nghịch đảo là 11 kcal/mol, methylxyclohexan có năng lượng nghịch đảo là 7,7 kcal/mol, còn xyclohexanon là 4,0 kcal/mol. Các nhóm ankyl chiếm vị trí *e* bền hơn *a* vì che khuất với nhóm chứa no cacbonyl. Nhóm methyl ở  $C_3$  ở vị trí *e* bền hơn ở *a* là 1,3 + 1,4 kcal/mol.

Năng lượng nhóm thế ankyl ở  $C_3$  trong xyclohexanon nhỏ hơn trong xyclohexan là do giảm được tương tác 1,3-*diaxial*.

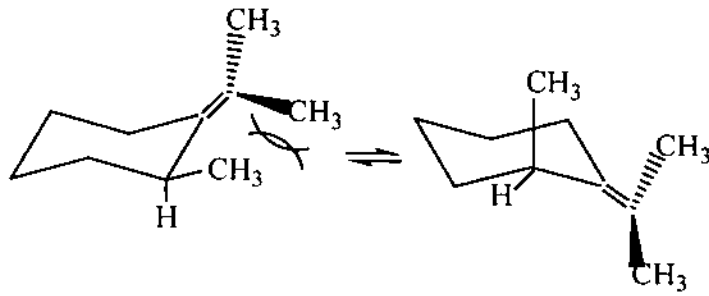
Cũng có trường hợp bất thường là hợp chất 1,2,3,4,5,6-hexaisopropyl có tất cả là *trans*, trong đó tất cả các nhóm isopropyl đều chiếm vị trí *a* trong khi đó hexaetylxyclohexan thì tất cả các nhóm etyl đều chiếm vị trí *e* thích hợp hơn. Các nhóm ankyl trong các hợp chất này chỉ tất cả là *a* hay *e* là thích hợp do không có những sức căng lập thể có trong các đồng phân khác.

Trường hợp các  $\alpha$ -halogenxeton, chẳng hạn 2-brom hay 2-clo-xyclohexanon, tính ưu tiên cấu dạng phụ thuộc vào dung môi, còn gọi là hiệu ứng của  $\alpha$ -halogenxeton. Hiệu ứng này do tương tác giữa lưỡng cực nhóm CO với lưỡng cực của liên kết  $\alpha-C-X$ . Cấu dạng có halogen ở vị trí *a* có mômen lưỡng cực nhỏ hơn, nên ưu tiên tồn tại trong dung môi có độ thẩm điện môi thấp. Chẳng hạn, 2-bromxyclohexanon trong  $CCl_4$ , cấu dạng *a* so với cấu dạng *e* là 3:1.

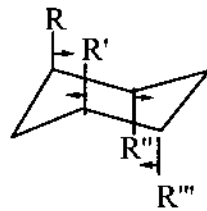


Các ankyldenxyclohexan có nhóm ankyl thế ở  $C_2$  thì nhóm này luôn luôn chiếm vị trí *a* để giảm tương tác van der Waals của nhóm ankyl, nghĩa là dạng *a* bền hơn dạng *e*. Hiệu ứng này có khi gọi là “sức căng allyl”, trong metyldenxyclohexan là cực tiểu.

Chẳng hạn, 1,2-metylisopropylidenxyclohexan có dạng *a* bền hơn dạng *e* là 2,6 kcal/mol:



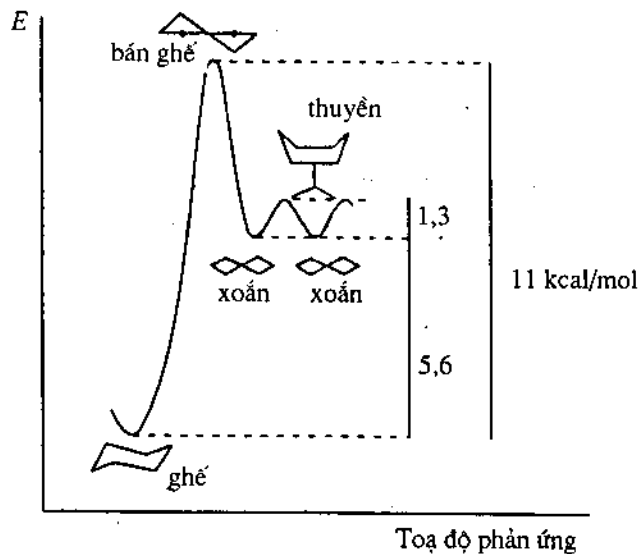
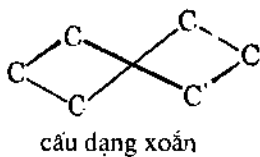
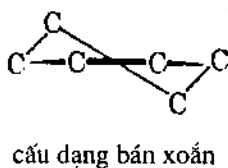
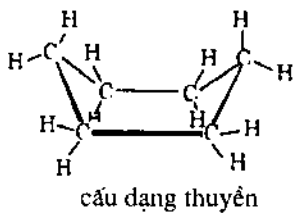
Cần chú ý rằng, sự lệch về góc ở dạng ghế, tăng góc nhị diện và giảm góc hoá trị làm thay đổi tương tác trong cấu dạng, nhất là tương tác 1,3-*diaxial*, song nói chung ảnh hưởng này bị bù trừ nhau nên thường đi tới 0. Sự nở ra phần bên trái cấu dạng ghế thì phần bên phải cấu dạng bị nén lại, nghĩa là sự lệch về hai phần bao giờ cũng đi theo hai hướng ngược nhau:



R, R' đi xa nhau giảm tương tác 1,3 ở phần trái  
R'', R''' đi gần nhau tăng tương tác 1,3 ở phần phải

- Các cấu dạng khác của cyclohexan

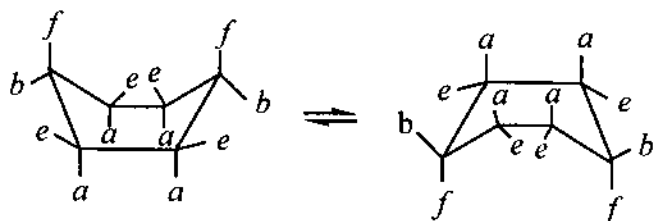
Xyclohexan còn tồn tại ở cấu dạng thuyền, dạng xoắn và bán xoắn, trong đó dạng xoắn có năng lượng ổn định hơn dạng thuyền và bán xoắn. Sự chuyển hoá giữa chúng như trên giản đồ sau:



Hình 3.6. Giản đồ năng lượng của cấu dạng thuyền

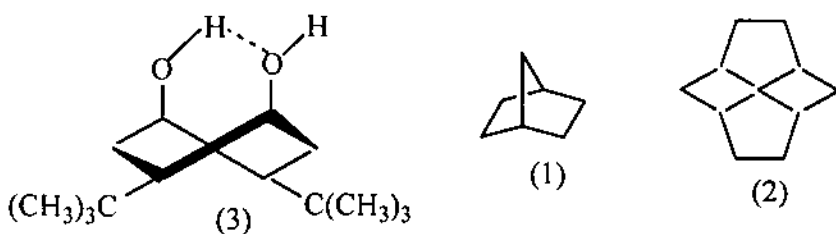
Cấu dạng thuyền có  $C_1, C_2, C_4, C_5$  nằm trên một mặt phẳng, còn  $C_3, C_6$  nằm về một phía của mặt phẳng. Hai góc nhị diện bằng 0. Các nguyên tử ở  $C_1, C_2, C_4, C_5$  là che khuất nên đưa tới sức căng quay và chiếm vị trí  $a$  và  $e$ . Các nhóm thế ở  $C_3$  và  $C_6$  khác với liên kết  $a$  và  $e$  bình thường. Tương tác giữa nhóm thế hay hydro ở vị trí 1, 2, và 4, 6 ở khoảng cách 1,83 Å (bán kính van der Waals là 2,4 Å) đưa tới sức căng Prelog làm cho dạng thuyền kém bền hơn dạng ghế là 6,9 kcal/mol, còn dạng xoắn chỉ kém bền hơn dạng ghế 5, 6 kcal/mol.

Dạng thuyền có hai cấu dạng chuyển hoá cho nhau một cách dễ dàng, không cần khác phục một năng lượng nào:



Hai dạng chuyển hoá cho nhau qua trạng thái trung gian xoắn. Dạng xoắn có hai trục đối xứng bậc hai, không có tương tác của nhóm thế ở vị trí 3 và 6 nên ổn định hơn dạng thuyền.

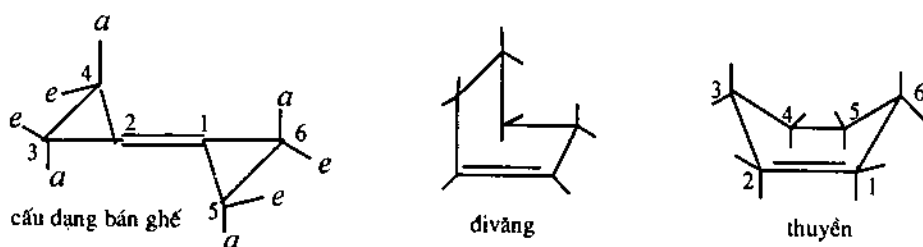
Có một số phân tử thực tế ưu tiên tồn tại ở cấu dạng xoắn, như một số hợp chất bicyclic có vòng sáu cạnh giữ cố định được cấu dạng thuyền hay xoắn như norbornan (1), loại twistan (2) và do có liên kết hydro như loại (3):



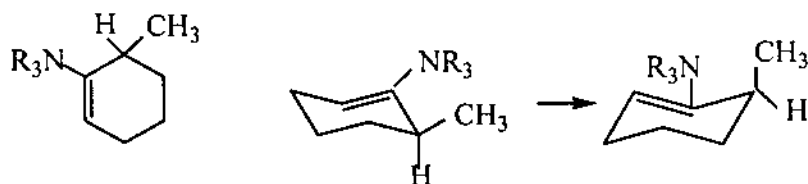
### - Cấu dạng của cyclohexen

Khi đưa nối đôi vào vòng cyclohexan, cyclohexen có ba cấu dạng bán ghế, đivăng và thuyền, trong đó dạng bán ghế bền nhất.

Dạng đivăng có năng lượng cao hơn bán ghế là 1 kcal/mol và hơn thuyền là 7 kcal/mol.



Trong cấu dạng bán ghế, nguyên tử  $C_3$  và  $C_6$  ở trong một mặt phẳng, còn  $C_4$  và  $C_5$  ở về hai phía của mặt phẳng đó. Các nhóm thế ở  $C_4$  và  $C_5$  chiếm vị trí *a* hay *e*, còn hướng liên kết ở  $C_3$  và  $C_6$  lệch so với liên kết bình thường, thường gọi các liên kết này là *giả a* và *giả e*, song nhóm thế ở vị trí *e* thuận lợi về năng lượng hơn vị trí *a*. Nếu nhóm thế ở liên kết đôi là OH (enol),  $NH_2$  (enamin) thì tương tác giữa orbital *p* của cặp electron *n* với nhóm thế ở *e* (tương tác 1,2) đẩy nhóm thế từ *e* sang *a*:

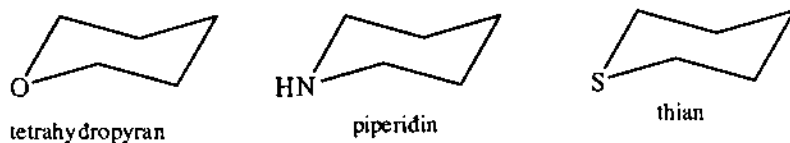


- Cấu dạng của vòng có dị tố

Khi đưa dị tố vào vòng xyclohexan, cấu dạng của vòng sẽ bị thay đổi một số thông số. Quan trọng là dị tố O, N, S và vòng 6 cạnh.

Dị vòng O-tetrahydropyran, N-piperidin và S-thian có cấu dạng tương tự như xyclohexan nhưng kém phẳng hơn và có sự thay đổi chiều dài liên kết và góc liên kết tương ứng với dị tố.

Chiều dài liên kết C-O là 0,143 nm, C-N là 0,147 nm và C-S là 0,182 nm, góc liên kết hoá trị bình thường đối với O và N nhỏ hơn tứ diện cacbon, còn đối với S còn nhỏ hơn (nhỏ hơn  $100^\circ$ ).

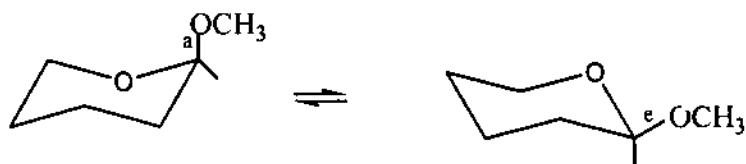


Đặc tính quan trọng là sự giảm tương tác van der Waals do thay nhóm  $CH_2$  bằng O phối trí 2, N phối trí 3 và S phối trí 2 hay 3. Ở đây cũng xuất hiện hiệu ứng phân cực trong phân tử và nguyên tử có cặp electron *n* nên tính ổn định không chỉ do tương tác lập thể. Trong các hợp chất này có tương tác đặc biệt gọi chung là “hiệu ứng cấu dạng”, song thường có tên riêng.

Quan trọng trong các vòng chứa dị tố là vòng tetrahydropyran ở dạng ghế có nhiều trong cacbohydrat.

Hiệu ứng cấu dạng quan trọng gây ra bởi sự hiện diện của O là hiệu ứng *anome*.

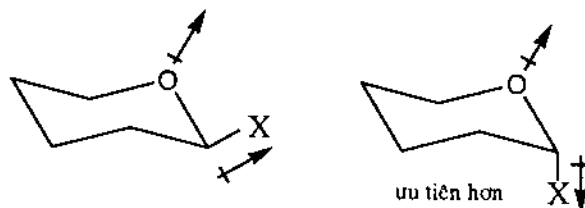
Chẳng hạn nhóm metoxy của tetrahydropyran ở dạng *a* bền hơn dạng *e* là  $0,3 \div 0,7$  kcal/mol:



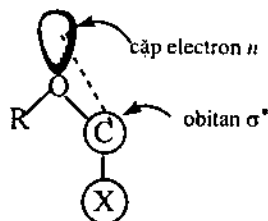
Hiệu ứng cấu dạng này gọi là hiệu ứng *anome*.



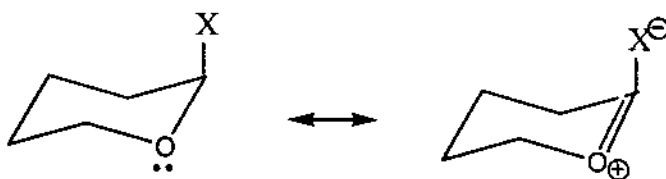
Có thể giải thích hiệu ứng này như sau: Liên kết C-O-C trong vòng và C-O-CH<sub>3</sub> là phân cực nên có tương tác giữa hai lưỡng cực này là tăng góc giữa hai lưỡng cực. Tương tác lưỡng cực - lưỡng cực này không thuận lợi giữa C-O và nhóm thế ở vị trí *e* nhiều hơn ở vị trí *a*:



Có thể giải thích rằng, sự định hướng *a* so với định hướng *e* là do sự chuyển electron của cặp electron *n* của O sang orbital phản liên kết của C-X:



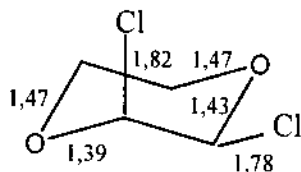
Sự giải tỏa electron này được hiệu dụng hơn nếu nhóm thế chiếm vị trí *a* để có sự xen phủ tốt hơn của các orbital tham gia:



Trạng thái này cũng có thể biểu diễn bằng loại siêu liên hợp (gọi là siêu liên hợp âm):



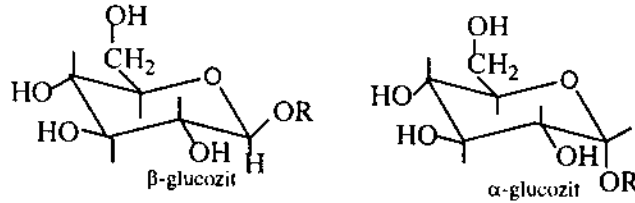
Thực nghiệm đã xác nhận quan niệm này trên cơ sở nghiên cứu *cis*-2,3-diclo-1,4-dioxan:



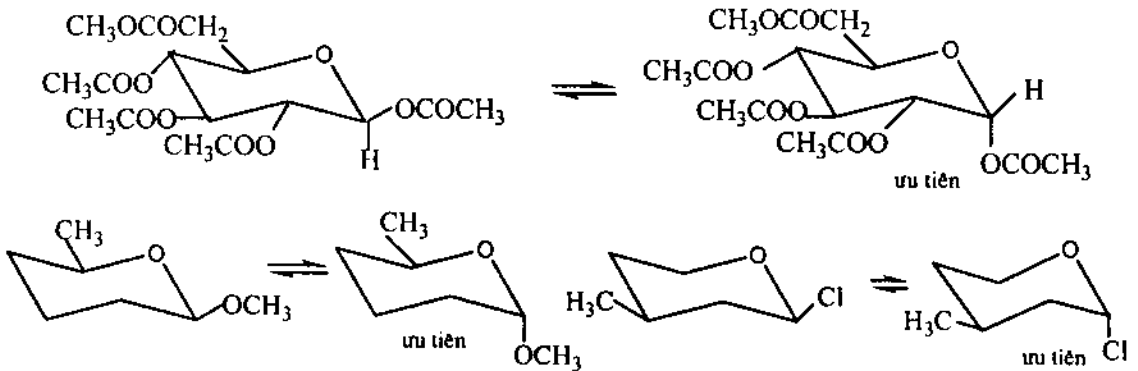
Liên kết C-Cl bình thường là 0,179 nm, còn trong hợp chất trên, liên kết C-Cl ở *e* là 0,178, ở *a* là 0,182, nghĩa là liên kết C-Cl ở *a* dài hơn; liên kết C-O là 0,139 ngắn hơn liên kết bình thường là 0,147 nm. Đó là do có sự giải tỏa electron làm yếu liên kết C-Cl ở *a* và

liên kết C–O mang tính chất của liên kết kép.

Như trong các glucozit, nhóm ankyl đính ở cacbon  $\alpha$  đối với dị tố ưu tiên ở vị trí  $e$ , còn các nhóm phân cực hơn ưu tiên ở vị trí  $a$ . Hiện tượng của hiệu ứng anome này thấy rõ ở các  $\alpha$ -glucozit ưu tiên hơn các  $\beta$ -glucozit:



Quan niệm này cũng thấy rõ khi nghiên cứu các chuyển hoá có sự ưu tiên của cấu dạng  $a$  như sau:

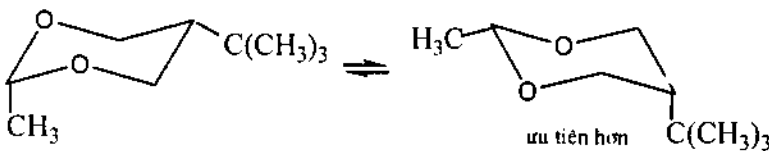


Hai cách giải thích trên cũng dùng để giải thích ảnh hưởng của dung môi. Độ lớn ổn định cần phải giảm với sự giảm tính phân cực của dung môi.

Bằng phương pháp MO đối với các hệ có cặp electron  $n$  tự do ở nguyên tử bên cạnh nguyên tử có nhóm phân cực đưa tới kết luận rằng, khi có nhóm thế hút electron, các cấu dạng tương tự như tetrahydropyran thế *axial* ( $a$ , trục) ưu tiên hơn cấu dạng thế *equatorial* ( $e$ , biên). Theo MO, hiệu ứng anome là trường hợp riêng của hiệu ứng kẻ.

Hiệu ứng anome thường gặp trong các cacbohydrat có cấu trúc pyranozơ và nhóm thế hút electron ở C như halogen, ankoxy,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$  thì cấu dạng có nhóm thế đó ở vị trí  $a$  bền hơn ở vị trí  $e$ . Song nếu như nhóm thế không phải là hút electron như các nhóm methyl hay ankyl nói chung chẳng hạn, thì tính bền của cấu dạng lại phụ thuộc vào tương tác lập thể khác như ở cycloankan.

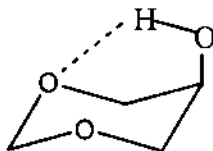
Tính bền giữa cấu dạng  $a$  và  $e$  còn do ảnh hưởng của tương tác van der Waals của nhóm thế. Chẳng hạn, trường hợp:



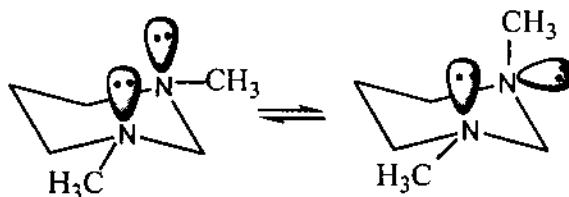
nhóm ankyl ở  $\text{C}_5$  ưu tiên định hướng  $a$  vì giảm được tương tác van der Waals với H-syn-

*axial*, nhóm ankyt ở C<sub>2</sub> ưu tiên ở vị trí *e* hơn vì chiều dài liên kết C–O giảm và không có tương tác với H-*syn-axial* ở C<sub>4</sub> và C<sub>6</sub> như ở vị trí *a*.

Có vài trường hợp vị trí *a* thuận lợi hơn vị trí *e* do tương tác khác, chẳng hạn tương tác hydro làm tăng sự định hướng *a*:

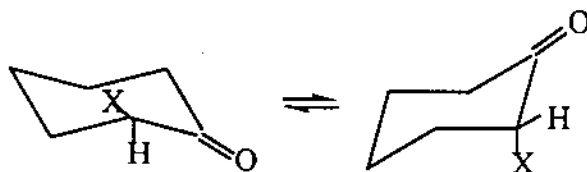


Trường hợp 1,3-dimetyl-1,3-diazin có sự đẩy obitan *n* của N mang cặp electron *n* làm thuận lợi cho cấu dạng *a* hơn *e* (gọi là hiệu ứng *tai thò*):

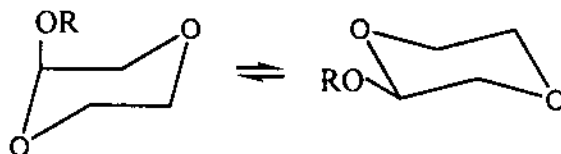


Cũng như trong các  $\alpha$ -halogenxyclohexanon có cấu dạng ưu tiên là *a* gọi là hiệu ứng  $\alpha$ -halogenxeton. Hiệu ứng này tăng khi tăng khối lượng halogen.

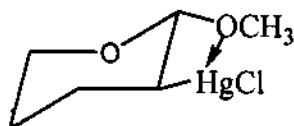
Cấu dạng *a* ưu tiên hơn vì tương tác đẩy lập thể giữa X ở vị trí *a* ở C<sub>2</sub> và các hydro ở vị trí *a* nhỏ hơn tương tác đẩy giữa lưỡng cực của liên kết *e* C–X với lưỡng cực C=O:



Cũng như đối với 2-ankoxy-1,4-dioxan, cấu dạng bền hơn khi nhóm ankoxy chiếm vị trí *a*:



Ngoài ra, tính bền của cấu dạng còn phụ thuộc vào tương tác tĩnh điện hay phối trí giữa các nhóm thế, chẳng hạn như trong hợp chất *trans*-3-clomercuri-2-metoxytetrahydropyran có cấu dạng *e-e* của hai nhóm thế mà đáng lẽ nhóm OCH<sub>3</sub> phải chiếm vị trí *a* do hiệu ứng *anome*, ở đây ưu tiên tính chất cho - nhận của hai nhóm thế:

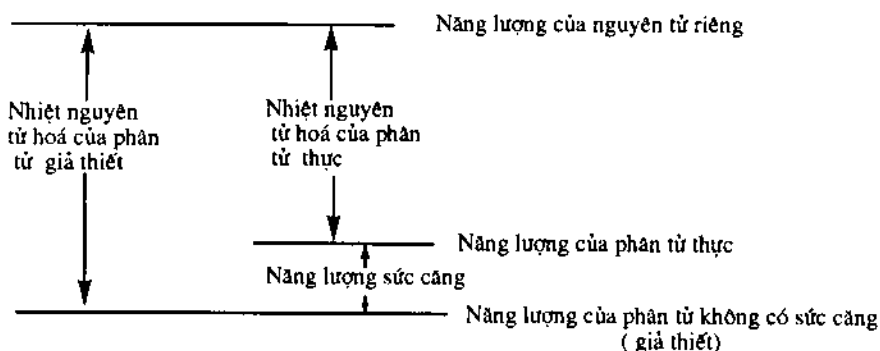


### 3.3.4. Sức căng lập thể của hợp chất vòng

Sức căng lập thể (steric strain) của những hợp chất vòng gây ra do có sự thay đổi hay biến dạng góc hoá trị so với góc hoá trị bình thường, gọi là sức căng góc hoặc do những tương tác không liên kết:

- Các vòng nhỏ (3 hay 4 cạnh) chủ yếu do sức căng về góc.
- Các vòng bình thường (5, 6, 7 cạnh) có sức căng thấp hơn mà chủ yếu do sức căng Pitzer.
- Các vòng trung bình (8 đến 11 cạnh) có sức căng đáng kể của sức căng Pitzer, sức căng qua nhân hay Prelog và sức căng góc.
- Các vòng lớn (12 cạnh hay lớn hơn) sức căng nhỏ hay hầu như không có.

Sự khác nhau về nội năng của phân tử vòng có sức căng so với không có sức căng gọi là năng lượng sức căng (hay năng lượng biến dạng...). Để đánh giá năng lượng này, người ta thường dùng nhiệt nguyên tử hoá hay nhiệt đốt cháy. Phân tử có sức căng luôn có nhiệt nguyên tử hoá thấp hơn, tuy nhiên không thể đo được chính xác năng lượng sức căng này vì khó đo được ở phân tử thực và phân tử giả thiết không có sức căng, ngoài ra có thể tính toán bằng cơ học phân tử.



Hình 3.7. Sự tính toán năng lượng sức căng

Bảng 3.4. Nhiệt đốt cháy của xycloankan ở trạng thái khí (quy về nhóm CH<sub>2</sub>)

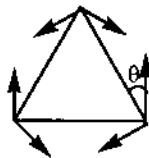
Kích thước vòng	$\Delta H_k$		Kích thước vòng	$\Delta H_k$	
	kcal/mol	kJ/mol		kcal/mol	kJ/mol
3	166,3	695,8	10	158,6	663,6
4	163,9	685,8	11	158,4	662,7
5	158,7	664,0	12	157,8	660,2
6	157,4	658,6	13	157,7	659,8
7	158,3	662,3	14	157,4	658,6
8	158,6	663,6	15	157,5	659,0
9	158,8	664,4	16	157,5	659,0

#### I- Sức căng của vòng nhỏ

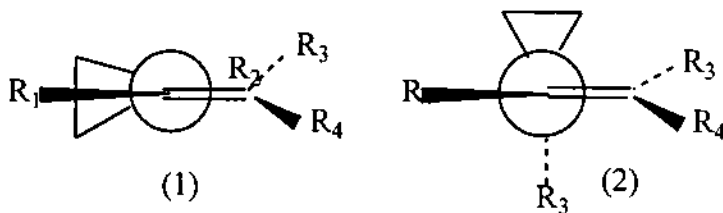
Xyclopropan có sức căng lớn, lớn hơn etylen oxit, có hoạt tính rất cao như nhiệt phân,

halogen hoá mở vòng... mà phản ứng mở vòng có liên quan tới sức căng của vòng.

Theo NMR, hằng số tương tác spin-spin của liên kết trong xyclopropan không giống như hợp chất không có sức căng. Các liên kết không tương đương nhau. Cacbon trong xyclopropan lai hoá cho bốn obitan không giống nhau. Hai obitan hướng liên kết ra ngoài có bản chất  $s$  lớn hơn  $sp^3$  bình thường, hai obitan hướng vào trong tạo liên kết trong vòng có bản chất  $s$  kém hơn hay có bản chất  $p$  lớn hơn obitan bình thường. Sức căng góc liên quan tới bản chất  $p$  tăng của obitan. Obitan bên trong có 33% bản chất  $s$  nên có thể coi là gần với obitan  $sp^2$ , còn obitan ngoài có 17% bản chất  $s$ , có thể gọi gần đúng là obitan  $sp^5$ . Mỗi liên kết của ba cacbon thực hiện bằng xen phủ của hai obitan  $sp^5$  này. Trong liên kết C-C bình thường, obitan  $sp^3$  xen phủ trên trục của hai hạt nhân và tỷ trọng electron nằm giữa hai hạt nhân là đối xứng, còn trong xyclopropan, tỷ trọng electron hướng ra xa vòng. Đối với xyclopropan, góc  $\theta = 21^\circ$ . Theo tính toán obitan phân tử, các liên kết này không hoàn toàn có bản chất  $\sigma$ , mật độ electron không đối xứng hướng ra bên ngoài và hướng xen phủ ngoài trục liên kết với góc  $\theta = 9,4^\circ$ , thường gọi là liên kết biến dạng (bent bond) hay còn gọi là liên kết hình quả chuối nằm trung gian giữa liên kết  $\sigma$  và  $\pi$ .



Vì thế, liên kết trong xyclopropan có bản chất của liên kết  $\pi$ . Có chứng minh cho rằng, liên kết trong xyclopropan có khả năng liên hợp với liên kết  $\pi$  như hợp chất ở dưới, cấu dạng (1) có sự liên hợp của liên kết  $\pi$  với hai obitan có bản chất  $p$  của xyclopropan lớn hơn ở cấu dạng (2):



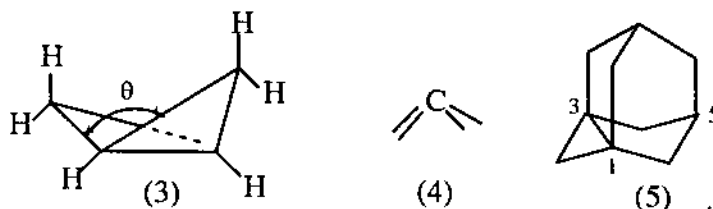
Tuy nhiên sự liên hợp của liên kết đôi với vòng xyclopropan kém hơn giữa hai liên kết đôi.

Xyclopropan có sức căng lớn hơn etylen oxit, dễ phân cắt mở vòng, khi nhiệt phân ở  $450^\circ\text{C}$  chuyển thành propen, brom hoá cho 1,3-dibrompropan, hydro hoá áp suất cao cho propan. Các vòng ba cạnh khác cũng có tính chất tương tự.

Vòng bốn cạnh xyclobutan bền hơn, cũng có hiện tượng tương tự xyclopropan nhưng kém mạnh hơn với góc  $\theta = 7^\circ$ . Theo tính toán obitan phân tử có độ lệch góc chỉ  $3,4^\circ$ , bền hơn xyclopropan khi brom hoá hay hydro hoá cần điều kiện cao hơn, nhiệt phân ở  $450^\circ\text{C}$  cho hai phân tử etylen và xyclobutan không phẳng.

Hiện nay đã tìm thấy nhiều hợp chất vòng nhỏ có sức căng lớn là những hợp chất ngưng tụ có thể mất đi tính căng như ở các vòng nhỏ như loại cuban, prisman, tetrahedran.

Chẳng hạn, phân tử bixyclobutan (3) cũng là phân tử biến dạng với góc  $\theta = 126^\circ$ . Sự tính toán cũng cho thấy liên kết trung tâm hình thành bằng xen phủ của hai orbital  $p$  có bản chất  $s$  rất nhỏ hay như không có:



Trong hệ vòng nhỏ, như loại propellan là những hợp chất có hai cacbon nối trực tiếp với nhau và cũng nối với ba cấu khác. Như trong bảng 3.5, propellan nhỏ nhất thực tế lại bền hơn propellan lớn hơn như [2.1.1] và [2.2.1]propellan được tách ra ở trạng thái rắn ở nhiệt độ thấp.

**Bảng 3.5.** Một số hợp chất có vòng nhỏ có sức căng

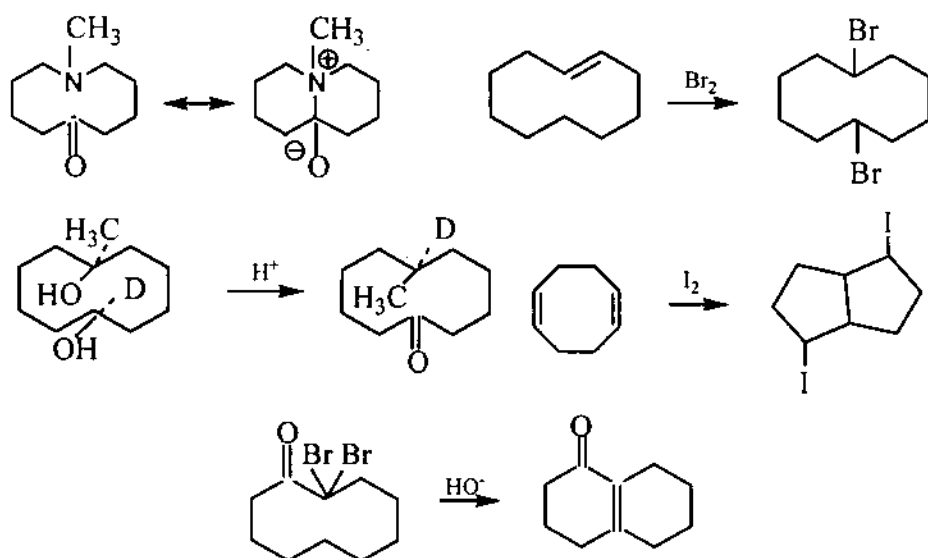
Cấu trúc	Danh pháp hệ thống	Tên chung
	Bicyclo[1.1.0]butan	Bixyclobutan
	$\Delta^{1,4}$ -Bicyclo[2.2.0]hexen	
	Trixyclo[1.1.0.0 <sup>2,4</sup> ]butan	Tetrahedran
	Trixyclo[1.1.0.1 <sup>3</sup> ]pentan	A[1.1.1]propellan
	Trixyclo[3.1.1 <sup>2,4</sup> ]octan	Diasteran
	Tetracyclo[2.2.0.0 <sup>2,6</sup> .0 <sup>3,5</sup> ]hexan	Prisman
	Pentacyclo[4.2.0.0.0 <sup>3,8</sup> .0 <sup>4,7</sup> ]octan	Cuban
	Pentacyclo[5.1.0.0 <sup>2,4</sup> .0 <sup>3,5</sup> .0 <sup>6,8</sup> ]octan	Octabisvalen
	Pentacyclo[5.4.1.0 <sup>3,1</sup> .0 <sup>5,9</sup> .0 <sup>8,11</sup> ]dodecan	4[Peristylan]

Trong hệ vòng nhỏ, tính hình học của một hay nhiều cacbon với bốn hoá trị hướng về cùng một phía của mặt phẳng như hình (4) (tứ diện ngược - inverted tetrahedron). Trong 1,3-đehydroadamantan (5) thì bốn hoá trị của  $C_1$  và  $C_3$  hướng vào trong phân tử và không có hoá trị nào hướng ra ngoài và liên kết giữa  $C_1-C_3$  cũng dài hơn bình thường. Hoạt tính cao của liên kết  $C_1-C_3$  trong (5) không chỉ gây ra do sức căng mà còn do các tác nhân dễ tiếp cận vào các nguyên tử liên kết với  $C_1$  và  $C_3$ .

## 2- Sức căng của vòng trung bình

Các vòng lớn hơn, có sức căng về góc nhỏ nhưng có thể có ba sức căng khác. Xyclohexan ở dạng ghế hầu như không có sức căng nào, tất cả sáu liên kết cacbon - cacbon có hai cacbon liên kết ở vị trí xen kẽ kề. Xyclopentan và những vòng 7 và 13 cacbon thì cấu dạng nào có liên kết vòng xen kẽ kề đều có tương tác qua nhân, như tương tác giữa nhóm thế ở  $C_1$  và  $C_3$ , hay  $C_1$  và  $C_4$ , v.v... Tương tác này qua không gian bên trong vòng không lớn nên các nguyên tử hydro trở thành *giá-axial* (quasi-axial) để giảm tiếp xúc với nhau. Phân tử có thể nhận cấu dạng nào giảm được sức căng qua nhân này, nhưng cũng có vài liên kết cacbon - cacbon phải nhận cấu dạng che khuất hay che khuất một phần. Sức căng do cấu dạng che khuất này gọi là sức căng Pitzer. Hầu như tất cả các vòng no lớn, trừ xyclohexan dạng ghế, đều có một hay cả hai sức căng này và thực tế phân tử nhận cấu dạng nào có hai sức căng này cực tiểu. Do đó, xyclopentan không phẳng, các vòng lớn hơn 9 cacbon thì sức căng Pitzer biến mất nhưng lại có sức căng qua nhân. Đối với vòng 9 và 10 cacbon, sức căng qua nhân và Pitzer có thể giảm nhưng có sức căng của góc lớn, thường góc C-C-C từ 115 đến 120°. Các xycloankan lớn hơn 13 cạnh có nhiệt đốt cháy giống nhau nên không có sức căng nào.

Sức căng qua nhân được tìm thấy trong các vòng 8 đến 11 cạnh hay lớn hơn được xác định bằng mômen lưỡng cực hay phổ. Chẳng hạn các phản ứng sau:



### 3- Sức căng của các vòng không no

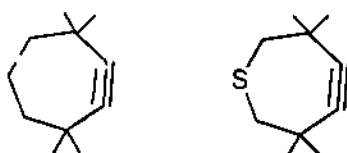
Liên kết đôi có thể tồn tại trong vòng bất kỳ nào. Xyclopropen có sức căng góc lớn nhưng nhỏ hơn xyclopropan  $10^\circ$  (từ  $60^\circ$  đến  $120^\circ$ ) nhưng giảm sức căng hơn do mất đi hai hydro che khuất. Xyclopropen đã tổng hợp được và bền ở nhiệt độ nitơ lỏng, nhanh trùng hợp ở  $-180^\circ\text{C}$ .

Nhiều dẫn xuất xyclopropen bền như benzoxycyclopropen bền ở nhiệt độ phòng trong vài tuần nhưng bị phân huỷ khi chưng cất:



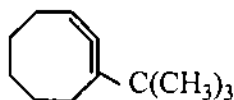
Liên kết đôi trong vòng nhỏ thường có cấu hình *cis*. Cấu hình *trans* của liên kết đôi chỉ xuất hiện trong vòng 8 cạnh (*trans*-xycloocten), tuy cũng đã chứng minh được sự tồn tại *trans*-xyclohexen và xyclohepten ở trạng thái như là chất chuyển tiếp. Vòng 11 cạnh có liên kết *trans* bền hơn *cis*.

Liên kết ba tìm thấy trong vòng nhỏ nhất không có sức căng là xyclononyn. Xyclooctyn cũng đã tách ra được nhưng theo nhiệt hydro hoá thì xyclooctyn có sức căng đáng kể. Cũng đã tìm thấy liên kết ba trong vòng 7 cạnh như 3,3,7,7-tetrametylxycloheptyn để dime hoá ở nhiệt độ phòng trong một giờ, nhưng dẫn xuất có liên kết C-S dài hơn C-C nên bền ở  $140^\circ\text{C}$ :



Xycloheptyn không tách ra được nhưng đã tìm thấy như là chất chuyển tiếp. Xyclohexyn và dẫn xuất 3,3,6,6-tetrametyl phát hiện được ở  $77\text{K}$  và xác định bằng phổ.

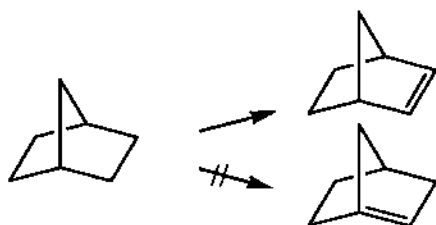
Vòng allen nhỏ cũng tách ra được 2-*tert*-butylxyclooctadien. Những chất tương tự 1,2-xyclooctadien không tách ra được nhưng tồn tại như là chất chuyển tiếp, nhanh dime hoá và tìm thấy ở dạng phức với platin và xác định cấu trúc bằng phổ.



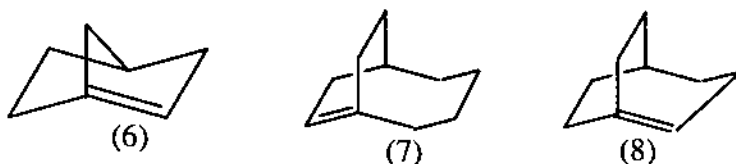
Các allen vòng có sức căng nhỏ hơn đồng phân axetylen. Cumulen vòng 1,2,3-xyclononatrien cũng đã tổng hợp được và bền trong dung dịch ở nhiệt độ phòng khi không có không khí.

Liên kết đôi trong các vòng cầu, theo quy tắc Bredt, không có liên kết đôi ở đầu cầu:

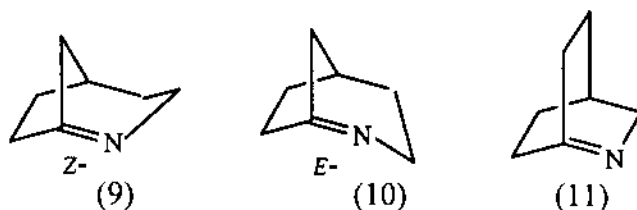




Nhưng quy tắc này không áp dụng cho các vòng lớn. Các bixyclo vòng lớn có thể có liên kết đôi ở đầu cầu như bixyclo[3.3.1]non-1-en (6), bixyclo[4.2.1]non-1-(8)en (7) là những hợp chất bền, có sức căng tương tự *trans*-xycloocten. Bixyclo[3.2.2]non-1-en (8) có liên kết đôi là *trans*-xyclohepten đã tổng hợp được nhưng dễ dime hoá trước khi tách:

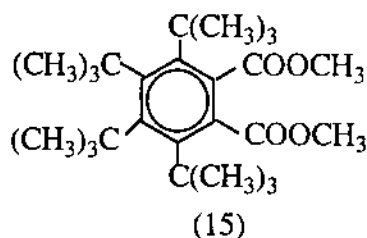
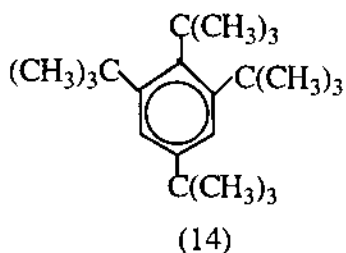
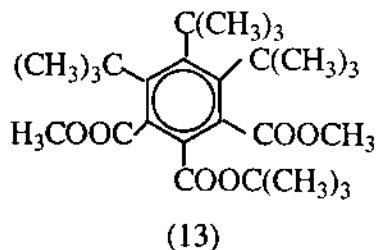
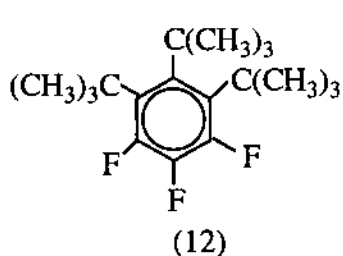


Các vòng nhỏ [3.2.1] và [2.2.2] chứa liên kết đôi imin như (9), (10), (11) tìm thấy ở nhiệt độ thấp, bị phá huỷ khi đun nóng, có đồng phân *cis-trans* ở liên kết đôi đầu cầu:



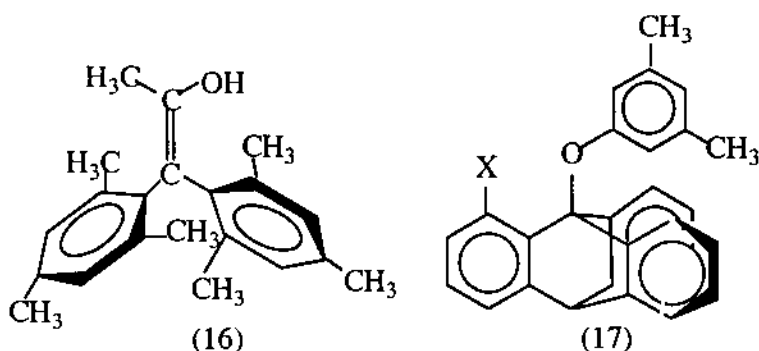
#### 4- Sức căng do mật độ nhóm thế lớn

Các nhóm thế lớn có thể làm thay đổi góc liên kết so với liên kết bình thường gây ra sức căng cho phân tử. Chẳng hạn đã tổng hợp được hợp chất chứa vòng benzen có nhóm *tert*-butyl ở vị trí *ortho* như hợp chất 1,2,3-tri-*tert*-butyl (12), (13), 1,2,3,5-tetra-*tert*-butyl (14), và 1,2,3,4-tetra-*tert*-butyl (15):

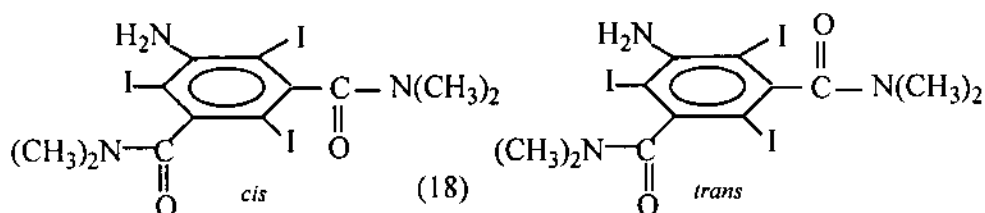


Các phân tử này đều có sức căng, bằng phổ UV và IR cho thấy vòng 1,2,4-tri-*tert*-butylbenzen không phẳng và so sánh nhiệt phản ứng của hợp chất 1,2,4- và đồng phân 1,3,5- cho thấy hợp chất 1,2,4-tri-*tert*-butyl có năng lượng căng là 22 kcal/mol (92 kJ/mol) so với đồng phân của nó. Khúc xạ tia X tìm thấy hợp chất (13) không phẳng, vòng có cấu dạng thuyền. Cũng thu được hợp chất  $C_6[Si(CH_3)_3]_6$  có vòng cấu dạng thuyền ở trạng thái rắn, và hỗn hợp thuyền và ghế trong dung dịch. Các nhóm nhỏ hơn cũng có hiệu ứng lập thể *ortho*, trong hexaisopropylbenzen, sáu nhóm isopropyl bị chen nhau, tuy không quay được nhưng lệch theo một cùng hướng xung quanh vòng benzen mà có khi gọi các hợp chất này là “phân tử răng cưa” (geared molecule).

Trong phân tử dạng enol (16), mỗi vòng benzen có thể quay, còn trong dẫn xuất triptixen (17), sự quay  $360^\circ$  xung quanh liên kết O-aryl phải đi qua ba hàng rào quay, liên kết C-X và hai liên kết C-H ở đỉnh hai vòng, trong đó năng lượng C-X cao hơn, như nếu X = F là 10,3 kcal/mol (43,1 kJ/mol) X = *tert*-butyl là 17,6 kcal/mol (73,6 kJ/mol):

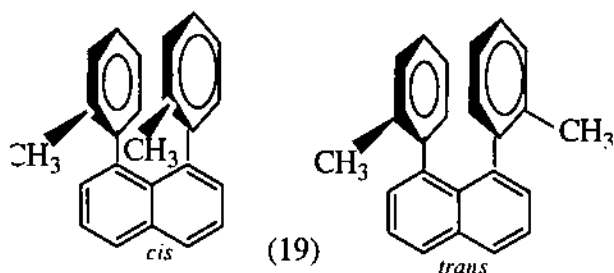


Cũng đã tổng hợp được đồng phân *cis* và *trans* của 5-amino-2,4,6-triiodo-N,N,N',N'-terametylisophthalimit (18) có hạn chế sự quay của nhóm  $CON(CH_3)_2$  bởi hai nguyên tử iot:



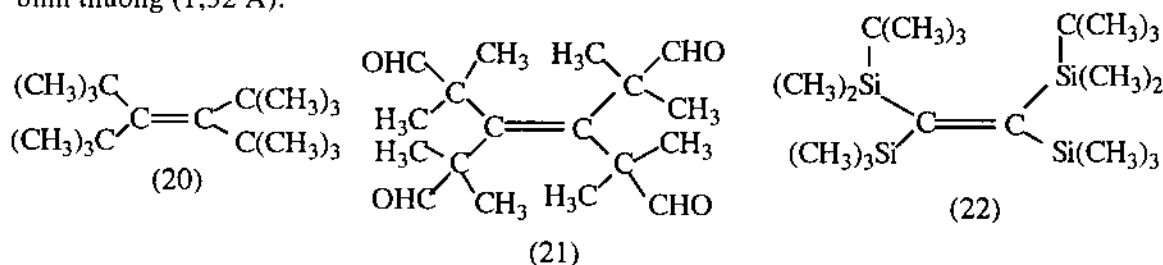
Đồng phân *trans* là *chiral*, có thể phân giải được, còn đồng phân *cis* là *meso*.

Đồng phân *cis-trans* cũng xuất hiện trong hợp chất 1,8-di-*o*-tolyl-naphtalen (19) do sự cản quay:



Để đo định lượng hiệu ứng lập thể này, dựa trên cơ học phân tử đã tính toán năng lượng gọi là entanpi lập thể quy ước (FSE) (formal steric enthalpy) cho ankan, anken, ancol, ete, metyl este... chẳng hạn với butan là 0,00, 2,2,3,3-tetrametylbutan là 7,27, 2,2,4,4,5-pentametylhexan là 11,30, tri-*tert*-butylmetan là 38,53.

Liên kết đôi C=C với bốn nhóm thế bình thường là phẳng nhưng nếu có nhóm thế lớn sẽ làm lệch ra khỏi mặt phẳng đó như hợp chất tetra-*tert*-butyl eten không tổng hợp được (20), nhưng tetraandehit (21) tìm thấy có sức căng mà theo khúc xạ tia X tìm thấy cấu hình xoắn đi ra khỏi mặt phẳng là 28,6°, chiều dài liên kết C=C là 1,357 Å, nghĩa là có dài hơn bình thường (1,32 Å):



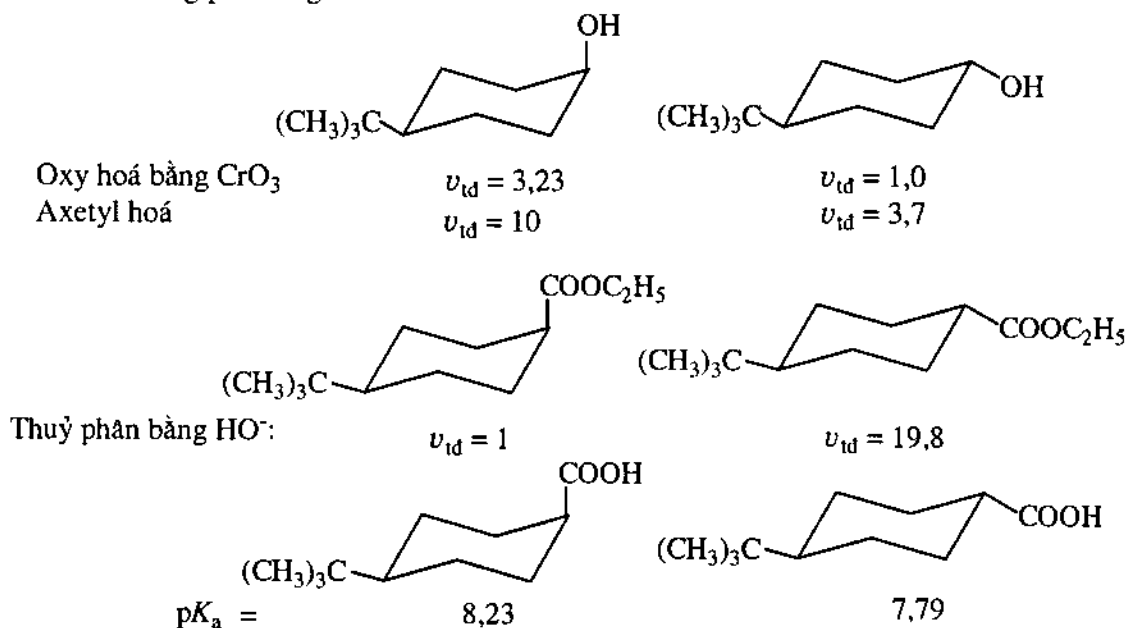
Hợp chất *Z*-1,2-bis(*tert*-butyldimethylsilyl)-1,2-bis(trimethylsilyl)eten (22) có cấu dạng xoắn lớn không thể chuyển sang dạng *E* do các nhóm lớn không thể vượt qua nhau.

### 3.3.5. Ảnh hưởng của nhân tố cấu dạng đến khả năng phản ứng

#### 1- Ảnh hưởng của cấu dạng đến khả năng phản ứng có liên quan tới cơ chế phản ứng

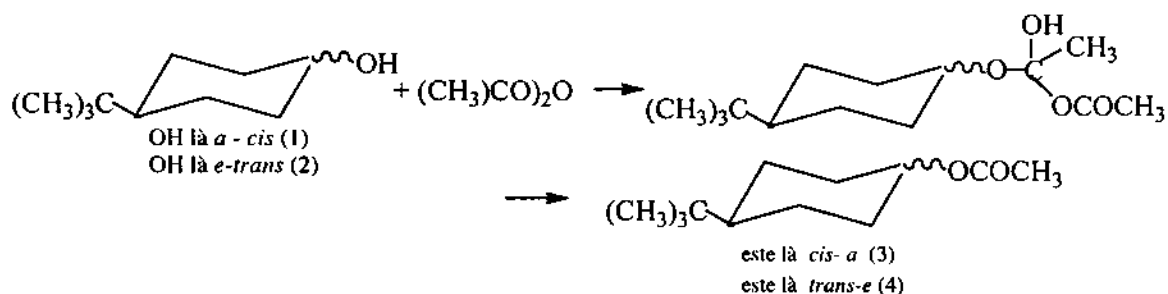
Các phản ứng này có liên quan tới trạng thái chuyển, đến tốc độ phản ứng được thực hiện bằng cách so sánh sự khác nhau về năng lượng của hai cấu dạng ban đầu với hai trạng thái chuyển.

Xét những phản ứng sau:

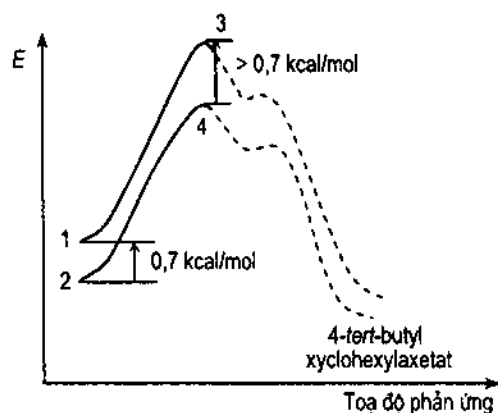


Trong các ví dụ trên, phản ứng oxy hoá *cis*-4-*tert*-butylcyclohexanol nhanh hơn là đồng phân *trans* của nó, nhưng khi ankyli hoá thì ngược lại. Điều đó được giải thích bằng cách so sánh năng lượng cấu dạng giữa chất ban đầu và trạng thái chuyển hay chất trung gian.

Khi axetyl hoá:

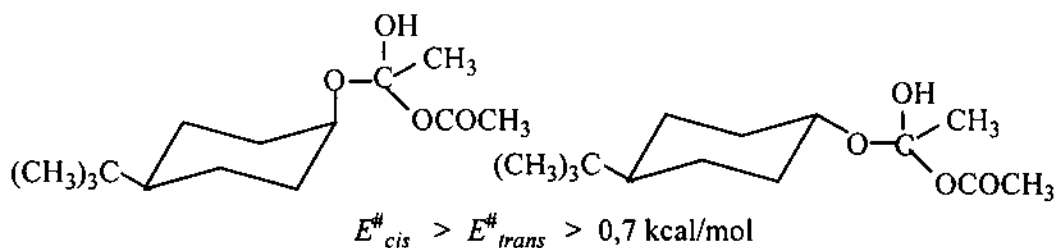


Năng lượng của cấu dạng *cis* (khi OH là *a*) cao hơn cấu dạng *trans* (khi OH là *e*) một giá trị 0,7 kcal/mol. Giai đoạn quyết định tốc độ axetyl hoá là sự tấn công của anhydrit đòi hỏi năng lượng hoạt hoá cao vì thể tích hiệu dụng của nhóm thế khi kết hợp tác nhân axyl hoá với nhóm hydroxyl. Sự khác nhau về năng lượng hoạt hoá của hai chất trung gian (*cis* và *trans*) phải lớn hơn giá trị 0,7 kcal/mol.

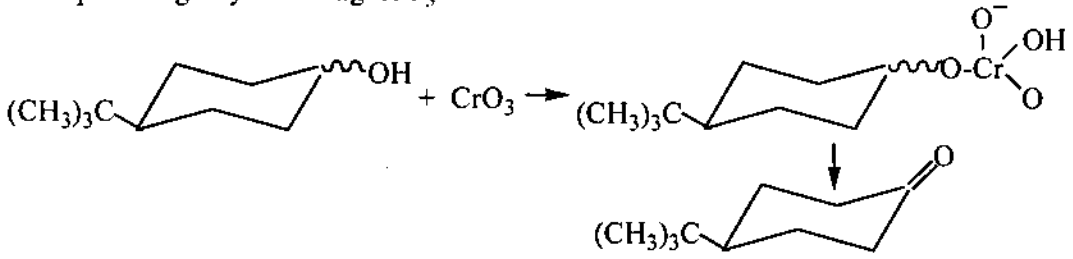


**Hình 3.8.** Giản đồ thay đổi năng lượng khi axetyl hoá *cis* và *trans*-*tert*-butylcyclohexanol

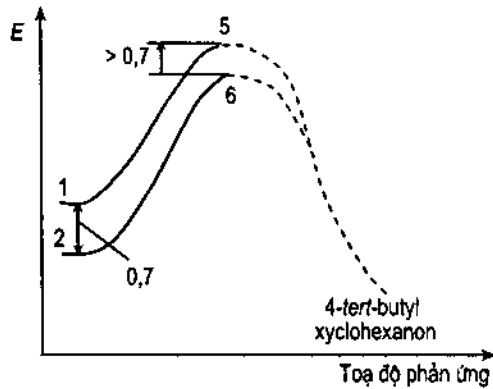
Như vậy, phản ứng axetyl hoá nhóm OH là *e* đòi hỏi năng lượng hoạt hoá nhỏ hơn khi axetyl hoá nhóm OH là *a*, nghĩa là phản ứng axetyl hoá nhóm OH là *e* (hay *trans*) xảy ra dễ hơn nhóm OH là *a* (hay *cis*):



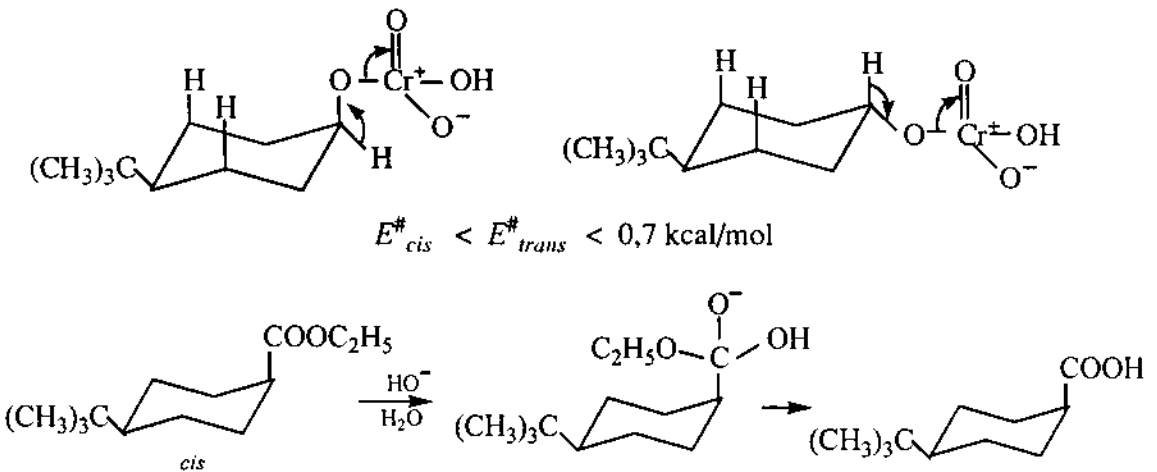
Ở phản ứng oxy hoá bằng  $\text{CrO}_3$ :

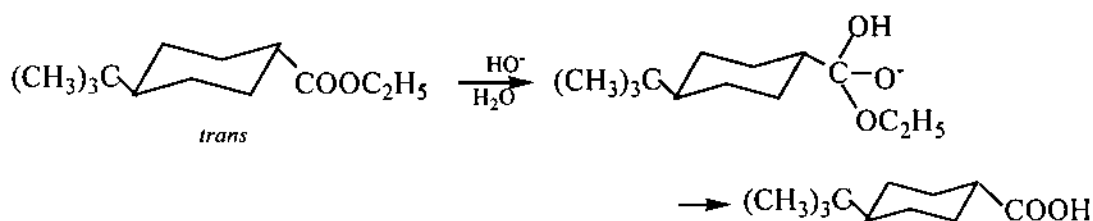


tốc độ phản ứng được xác định bằng giai đoạn hình thành chất trung gian este của axit crôm, ở đây có sự phân cắt liên kết C-H và nguyên tử crôm. Tương tác *diaxial* ở trạng thái chuyển bị giảm đi so với tương tác đó ở nhóm hydroxyl để đưa phản ứng xảy ra theo hướng lai hoá  $sp^2$  của cacbon. Do đó, sự khác nhau về năng lượng hoạt hoá giữa hai trạng thái chuyển giữa hai chất ban đầu nhỏ hơn 0,7 kcal/mol, đồng phân *cis* có năng lượng hoạt hoá thấp hơn. Khi oxy hoá bằng  $\text{CrO}_3$ , xyclohexanol có OH là *a* phản ứng nhanh hơn khi OH là *e*.



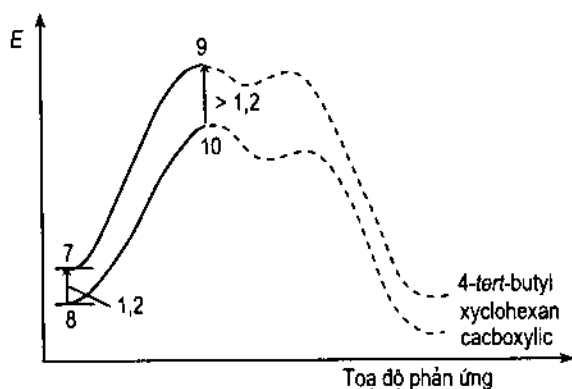
**Hình 3.9.** Giảm độ thay đổi năng lượng khi oxy hoá *cis*- và *trans*-*tert*-butylxyclohexanol





Khi thủy phân este, este dạng *cis* (nhóm este là *a*) có năng lượng cao hơn este dạng *trans* (nhóm este là *e*) là 1,2 kcal/mol, còn năng lượng trạng thái chuyển khác nhau lớn hơn 1,2 kcal/mol vì thể tích nhóm thế.

$$E^{\#}_{cis} > E^{\#}_{trans} > 1,2 \text{ kcal/mol}$$

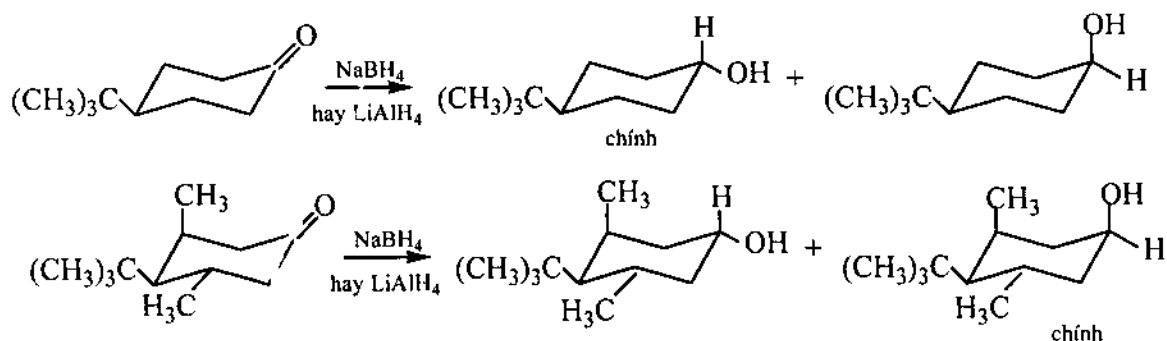


Hình 3.10. Giản đồ thay đổi năng lượng khi thủy phân este *cis* và *trans-tert-butylcyclohexanecarboxylic*

Như vậy, este *trans* thủy phân nhanh hơn este *cis*, do có năng lượng hoạt hoá thấp hơn của chất trung gian.

2- Khả năng phản ứng cũng phụ thuộc vào ảnh hưởng không gian gọi là nhân tố lập thể

Khả năng phản ứng phụ thuộc vào nhóm thế cũng như tác nhân tấn công nên phản ứng cho những sản phẩm khác nhau. Chẳng hạn, so sánh các phản ứng sau:

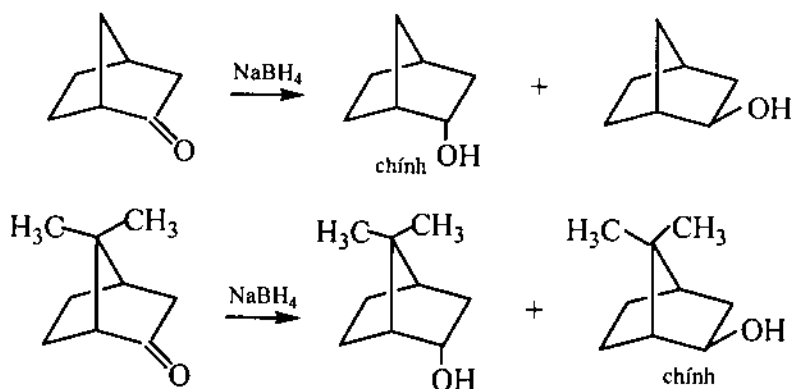


Trong trường hợp khử 4-*tert-butylcyclohexanon*, sự tấn công của  $\text{H}^-$  vào vị trí *a* ưu

tiên hơn và sản phẩm chính là ancol *e-trans-4-tert-butylxyclohexanol*, còn với *trans-3,3,5-trimethylxyclohexanon* thì  $H^-$  tấn công *a* vì án ngữ không gian của  $CH_3$  ở  $C_3$  nên ưu tiên sản phẩm *a-trans-3,3,5-trimethylxyclohexanol*.

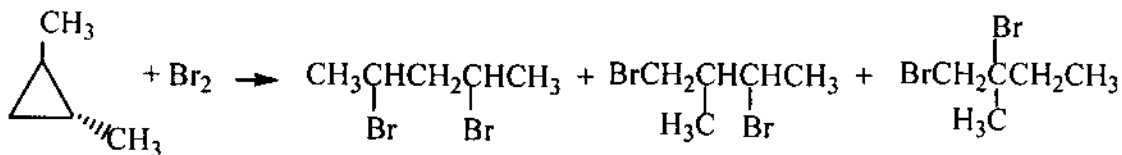
Nếu dùng tác nhân có thể tích lớn hơn như hợp chất cơ kim thì sẽ có tính chọn lọc lập thể hơn, bởi cân bằng giữa nhân tố lập thể của sự tiếp cận và sự phát triển tương tác quay trong trạng thái chuyển. Sự tiếp cận lập thể phụ thuộc vào kích thước tác nhân và nhóm thế *axial* ở  $C_3$  và  $C_5$ , còn hiệu ứng quay ít phụ thuộc vào kích thước nhóm tham gia và nhóm thế *axial* ở  $C_2$  và  $C_6$ .

Hiệu ứng này cũng thể hiện ở các hợp chất vòng cầu:

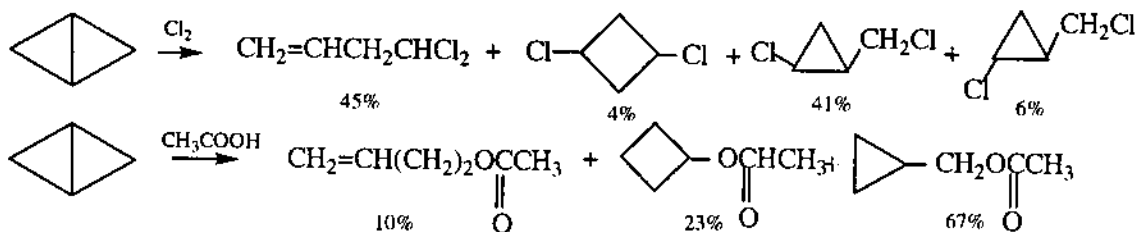


3. Khả năng phản ứng của cấu dạng phụ thuộc vào năng lượng căng của vòng như phụ thuộc vào sức căng góc và sức căng quay

Sức căng góc biểu hiện ở những phản ứng mở vòng của những vòng nhỏ có năng lượng cao ở trạng thái cơ bản của phân tử:



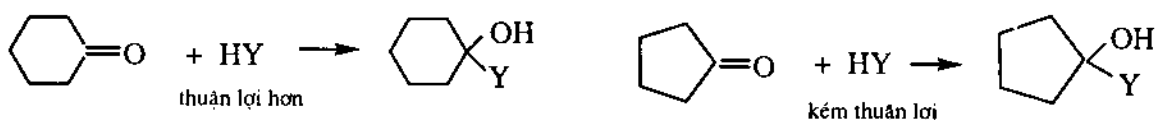
Hợp chất bicyclo[1.1.0]butan có sức căng góc rất lớn nên giảm tính ổn định vì tăng khả năng phản ứng. Phản ứng mở vòng dễ xảy ra với các halogen, axit yếu và nhiều tác nhân khác. Sự mở vòng này xảy ra bằng phân cắt liên kết trung tâm tạo thành do xen phủ của hai orbital *p* hầu như thuần khiết của hai cacbon đầu cầu:



Sự chuyển hoá vòng có  $C_{sp^3}$  thành vòng có  $C_{sp^2}$  xảy ra rất không thuận lợi so với sự chuyển từ  $C_{sp^2}$  thành  $C_{sp^3}$  vì làm tăng góc hoá trị từ  $100^\circ$  đến  $120^\circ$ , nghĩa là tăng sức căng về góc, trong đó hợp chất vòng 3 cạnh ít thuận lợi hơn vòng 4 cạnh:



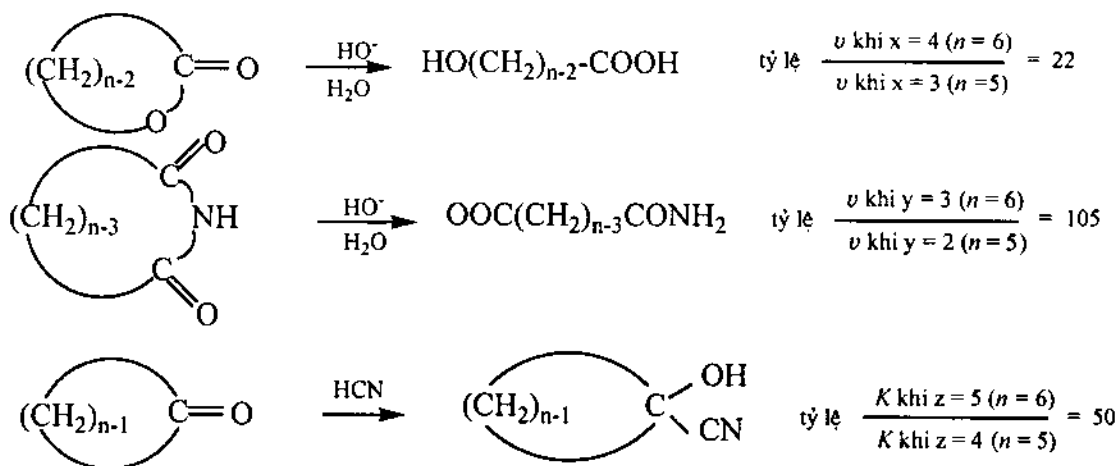
Sức căng quay biểu hiện ở những phản ứng chuyển hoá của những vòng có sự thay đổi trạng thái lai hoá của nguyên tử trong vòng từ  $C_{sp^2}$  thành  $C_{sp^3}$ , đã thiết lập được sự dễ dàng chuyển hoá  $C_{sp^3}$  của vòng thành  $C_{sp^2}$  và ngược lại. Điển hình là phản ứng của xyclohexanon và xyclopentanon. Phản ứng chuyển hoá  $C_{sp^2}$  của vòng 6 cạnh thuận lợi hơn  $C_{sp^2}$  của vòng 5 cạnh:



Chẳng hạn, xyclohexanon bị khử bằng  $NaBH_4$  nhanh hơn xyclopentanon đến 23 lần. Điều này có liên quan tới sức căng quay. Sự chuyển hoá  $C_{sp^2}$  của vòng 5 cạnh thành  $C_{sp^3}$  làm tăng số tương tác che khuất, còn vòng 6 cạnh thì cấu dạng là kim hãm.

Quan niệm chung về sự dễ dàng thay đổi lai hoá là hàm số của kích thước vòng gọi là số căng  $I$ .

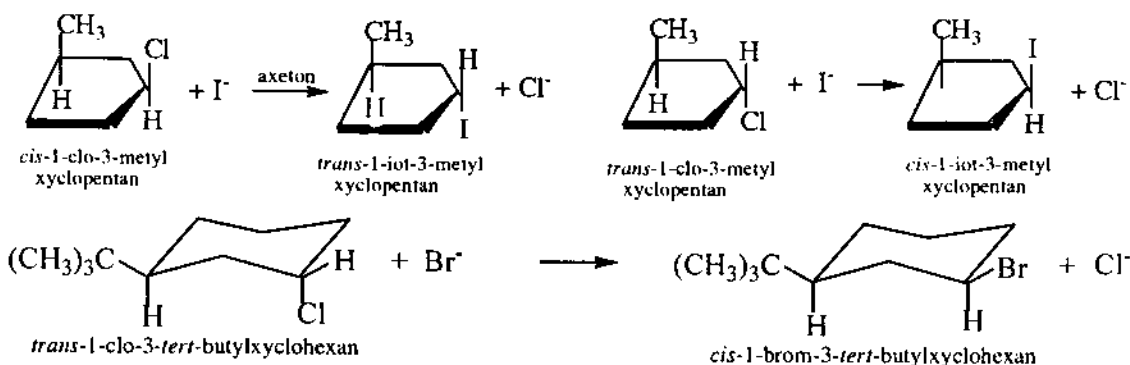
Chẳng hạn các phản ứng mở vòng có  $n = 5$  và  $n = 6$  cạnh:



#### 4. Ảnh hưởng của vòng đến phản ứng $S_N$

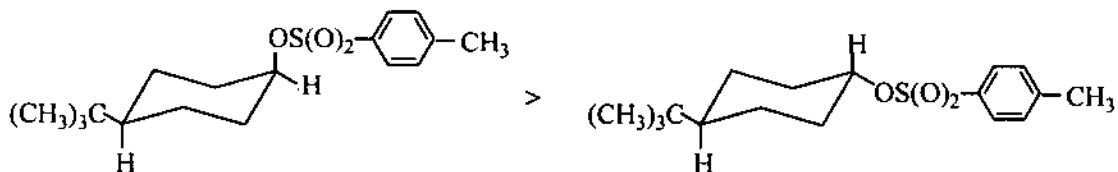
Phản ứng  $S_N2$  xảy ra ở vòng 5 cạnh với sự quay cấu hình, còn ở vòng 6 cạnh có sự chuyển dẫn xuất  $a$  thành  $e$ , nghĩa là nhóm thế mới chiếm vị trí ngược với nhóm đi ra:



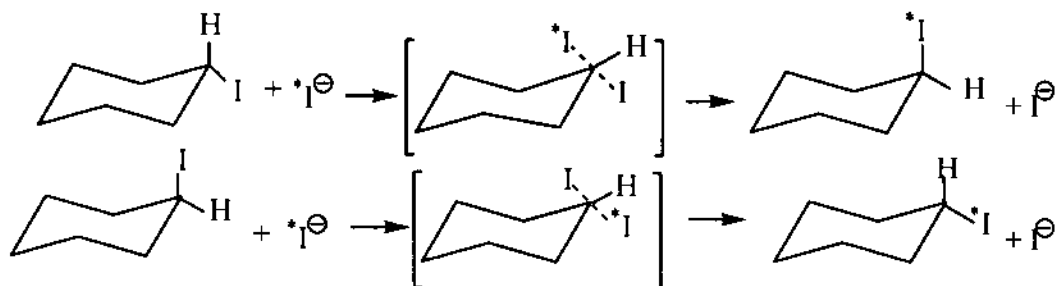


Trong hai cấu dạng *a* và *e*, cấu dạng *a* kém bền hơn cấu dạng *e* do có nội năng lớn hơn nên có khả năng phản ứng cao hơn, vì năng lượng hoạt hoá của phản ứng cấu dạng *a* nhỏ hơn cấu dạng *e*.

Đối với phản ứng  $S_N1$ , phản ứng cùng tạo ra một cacbocation thì cấu dạng *a* cũng có khả năng phản ứng cao hơn. Chẳng hạn, phản ứng  $S_N1$  của *cis-4-tert-butylcyclohexyltosilat* nhanh hơn *trans* đến 4 lần, tức là cấu dạng *a* nhanh hơn *e* đến 4 lần:

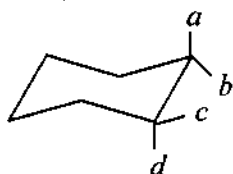


Phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp đồng vị như phản ứng:

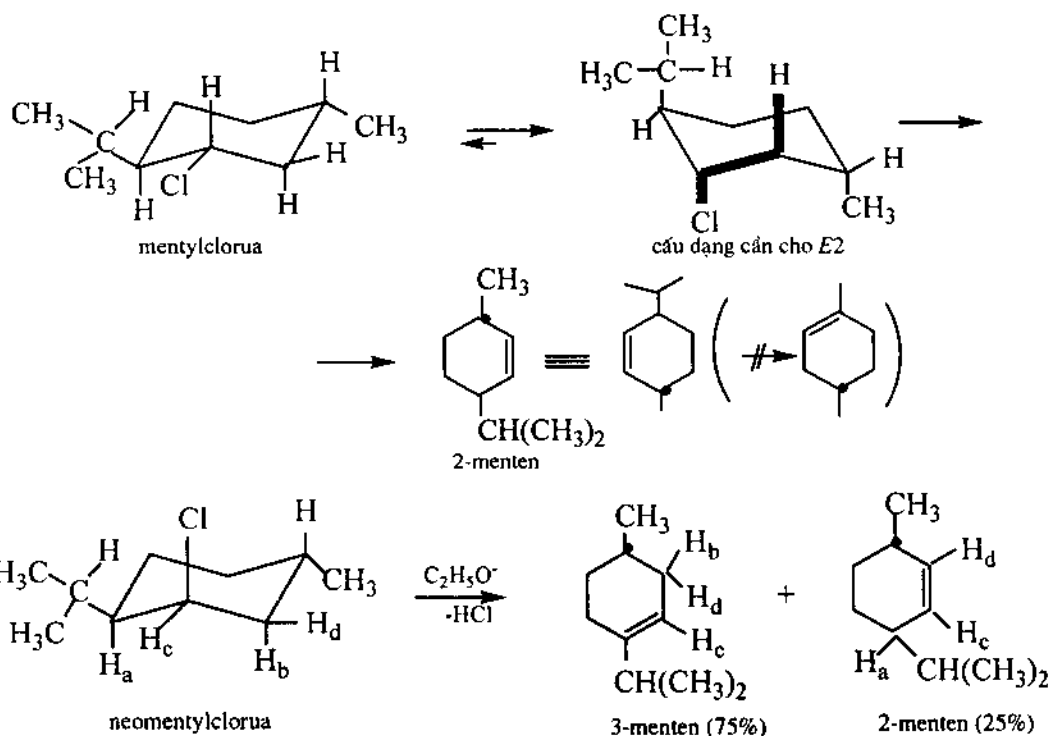


### 5- Ảnh hưởng của cấu dạng đến phản ứng tách E

Phản ứng tách  $E2$  xảy ra khi hai nhóm thế có tính đồng phẳng hay *anti* nên vòng xyclohexan có phản ứng  $E2$  khi hai nhóm thế đi ra cùng ở vị trí *a*, chẳng hạn giữa nhóm thế *a* và *d* ở hợp chất sau mới có thể tách được:

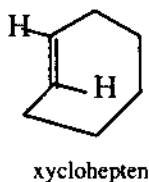


Chẳng hạn, phản ứng tách của *mentylchlorua* là phản ứng đặc thù lập thể, còn *neomentylchlorua* là chọn lọc lập thể trong điều kiện  $E2$ :



Các cycloanken có sức căng lớn khi tính hình học của phân tử không cho phép tất cả các liên kết dính với cacbon lai hoá  $sp^2$  ở trong cùng một mặt phẳng.

Các cycloanken này thường có hệ olefin  $\pi$  xoắn lại, chẳng hạn xyclohepten tồn tại ở dạng *trans*, có sức căng lớn và cũng có khả năng phản ứng rất cao:



Theo mức độ tăng kích thước vòng, năng lượng căng giảm. Độ bền tương ứng của đồng phân *cis* và *trans* cũng phụ thuộc vào kích thước vòng.

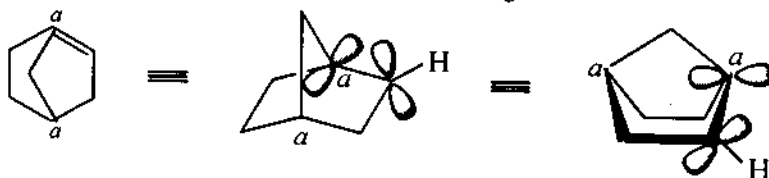
Chẳng hạn, đồng phân *trans* của xyclononen và xyclodexen kém bền hơn đồng phân *cis* tương ứng, còn xycloundexen và xyclododexen có đồng phân *cis* bền hơn *trans*.

**Bảng 3.6.** Tính bền tương đối của đồng phân xycloankan

Hợp chất	$\Delta H^{\circ}_{cis} - \Delta H^{\circ}_{trans}$ kcal/mol	Hợp chất	$\Delta H^{\circ}_{cis} - \Delta H^{\circ}_{trans}$ kcal/mol
Xyclohepten	-20,3	Xyclohexen	-3,5
Xycloocten	-9,7	Xyclodexen	+ 0,3
Xyclononen	-2,8	Xyclododexen	+ 0,4

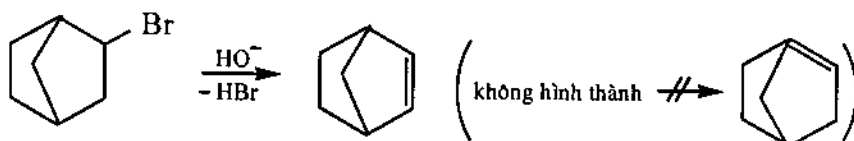
### 3.3.6. Quy tắc Bredt

Những bicyclo chứa liên kết đôi ở đầu cầu nối là những hợp chất có năng lượng cao, sự hình thành ra nó đòi hỏi có năng lượng hoạt hoá cũng rất cao:

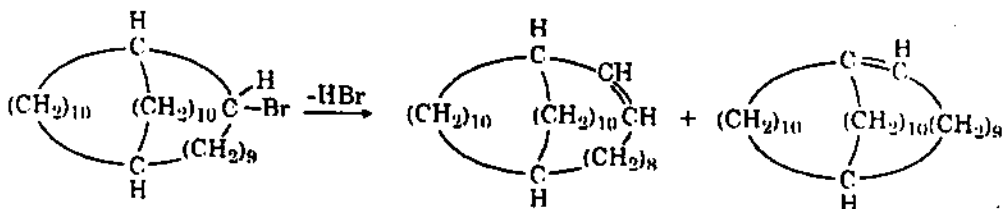


Trong các hợp chất này, sự tạo thành liên kết đôi hoặc rất yếu hoặc không thể tạo thành. Nguyên nhân là orbital  $p$  ở carbon đầu cầu không thể xen phủ với orbital  $p$  của carbon bên cạnh, từ đó hình thành quy tắc Bredt: “Không thể tạo được liên kết đôi ở carbon đầu cầu”.

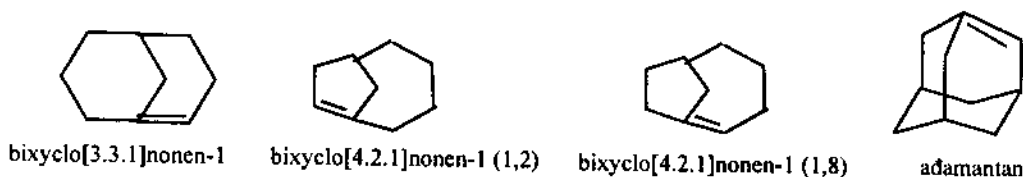
Chẳng hạn như phản ứng tách sau:



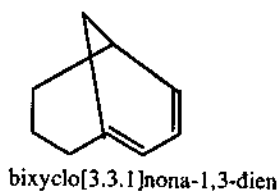
Quy tắc Bredt không có ý nghĩa tuyệt đối và không áp dụng cho những hợp chất vòng lớn. Những hợp chất vòng lớn có sự xen phủ cực đại theo loại  $\pi$ :



Hiện nay, người ta cho rằng các bicyclo có liên kết đôi ở đầu cầu có khả năng thực hiện được khi liên kết đôi nằm trong vòng lớn không nhỏ hơn 8 nguyên tử. Nếu là vòng nhỏ hơn, như vòng 7 cạnh thì các bicyclo có nối đôi ở đầu cầu này chỉ tồn tại được trong một thời gian rất ngắn, đề nghị này đã được xác nhận bằng kết quả tổng hợp được một số bicyclo như:

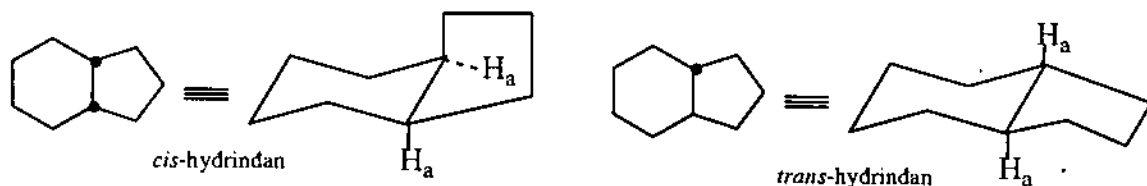


cũng như thu được dien có nối đôi ở đầu cầu:



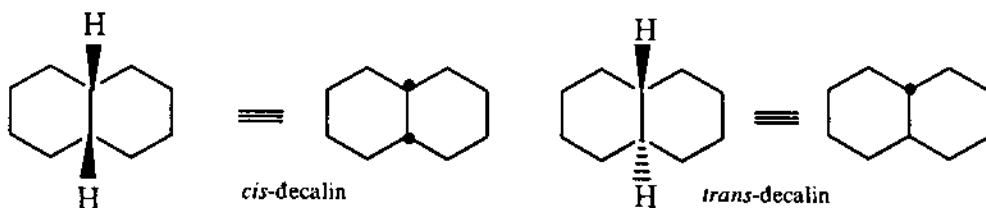
### 3.4. ĐỒNG PHÂN CỦA HỆ VÒNG NGUNG TỤ

Hợp chất điển hình là decalin và hydrindan. Hydrindan là hợp chất có vòng 5 cạnh ngưng tụ với vòng 6 cạnh, tồn tại ở hai đồng phân *cis* và *trans*.

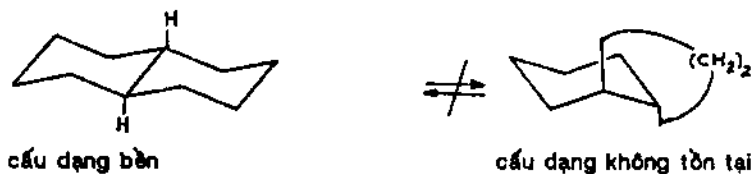


Hệ vòng này gặp nhiều trong các steroid.

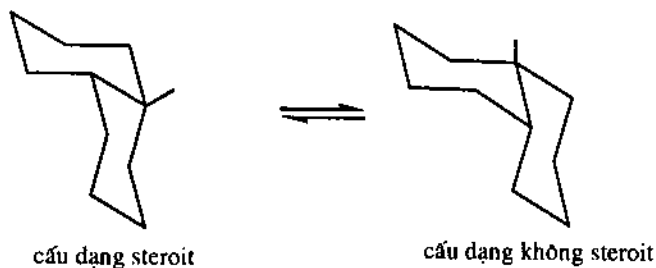
Decalin có hai vòng ngưng tụ chung một liên kết C-C tồn tại ở hai dạng đồng phân *cis-trans*, khác nhau ở cấu dạng của C<sub>9</sub> và C<sub>10</sub>:



Đồng phân *cis* có hydro nhóm metyn ở vị trí *cis* với nhau, còn đồng phân *trans* ở vị trí *trans* với nhau. Đồng phân *trans* chỉ tồn tại một cấu dạng bên:

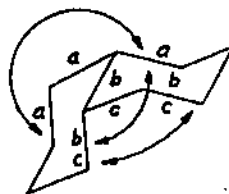


Đồng phân *cis*-decalin có thể tồn tại ở hai cấu dạng bên, còn gọi là dạng steroid và dạng không steroid:



Khác với cấu dạng *trans*-decalin, cấu dạng *cis*-decalin có ba tương tác phụ đặc trưng bằng cấu dạng butan, làm cho *cis*-decalin kém ổn định hơn với năng lượng là  $0,9 \times 3 = 2,7$  kcal/mol, gần bằng giá trị thực nghiệm xác định được là 3 kcal/mol. Ba tương tác cấu dạng kê butan là:

a-a-a,      b-b-b,      c-c-c:



### 3.5. HOÁ HỌC LẬP THỂ ĐỘNG

Những vấn đề đã đề cập ở trên mô tả những đặc tính hoá học lập thể của phân tử ở trạng thái cơ bản, không tính đến các chuyển hoá, còn khi nghiên cứu những đặc tính hình học có liên quan tới tốc độ phản ứng là phạm vi của hoá học lập thể động học.

Tốc độ phản ứng khác nhau thay đổi từ những phản ứng hoá học liên quan tới sự phân cắt và sự tạo thành liên kết cho tới những quá trình có năng lượng thấp như có sự khuếch tán của ion trong dung môi.

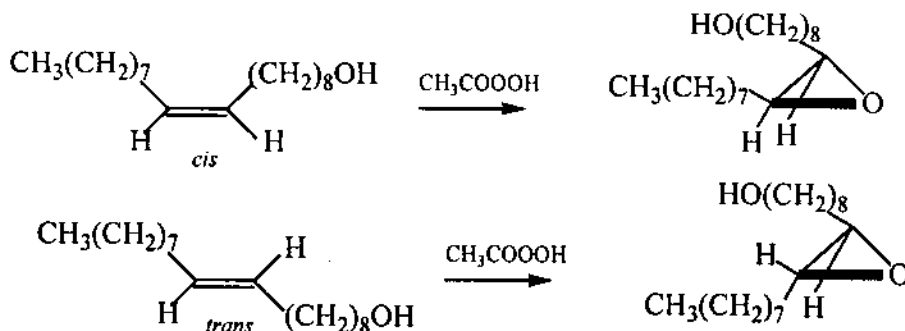
Để nghiên cứu một quá trình hoá học, không phải chỉ thiết lập mối quan hệ hoá học lập thể giữa chất đầu và sản phẩm mà cần phải nghiên cứu mối quan hệ không gian trong các hợp chất trung gian hay trạng thái chuyển của phản ứng phù hợp với quan sát thực nghiệm.

Thường có thể chia ra các loại sau:

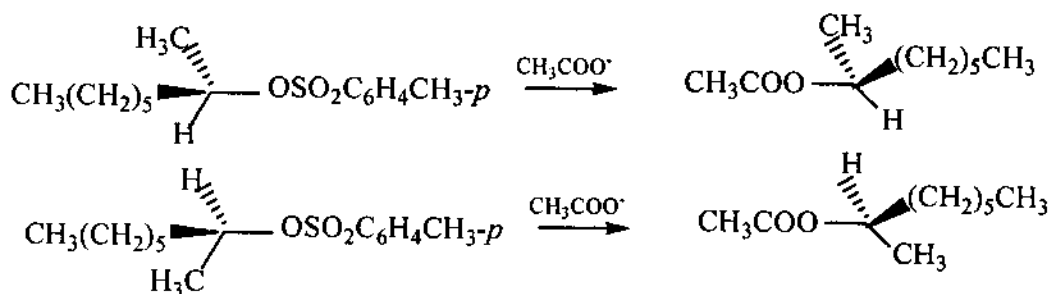
#### 1- Phản ứng đặc thù lập thể

Phản ứng đặc thù lập thể là những phản ứng chỉ cho những đồng phân lập thể từ những đồng phân lập thể của chất ban đầu trong cùng điều kiện phản ứng. Chẳng hạn, những phản ứng mà những chất đầu là những đồng phân lập thể và sản phẩm cũng là những cặp đồng phân lập thể tương ứng. Mỗi phản ứng chỉ hướng tới sự tạo thành một sản phẩm mà không có sản phẩm khác.

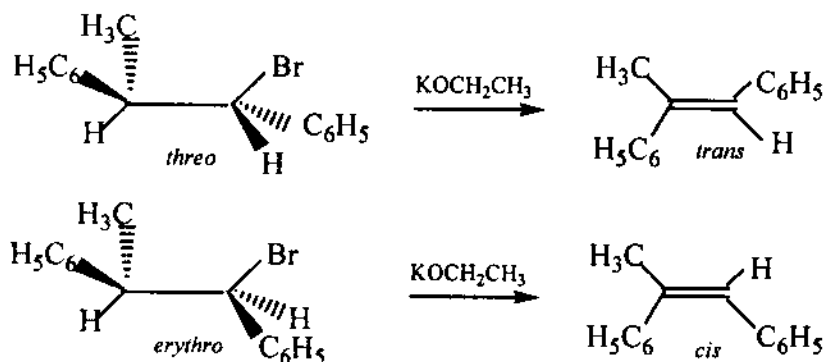
Có thể đưa ra những ví dụ sau:



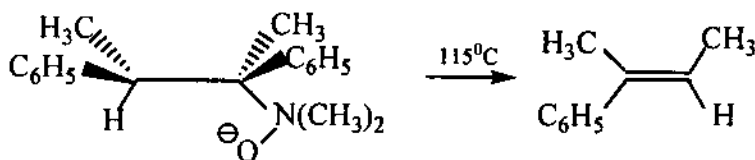
Phản ứng trên là cộng *cis*, từ *cis*-anken chỉ cho *cis*-oxyran, ngược lại nếu từ *trans*-anken chỉ cho *trans*-oxyran:



Phản ứng trên là  $S_N2$  có sự quay cấu hình nên từ 2-octylsunfonat phản ứng với  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  xảy ra phản ứng với sự quay cấu hình nên cho sản phẩm là một đối quang của chất ban đầu.



Phản ứng tách HBr ở trên, nếu là phản ứng tách *trans* thì từ *threo* cho sản phẩm *trans* từ *erythro* cho *cis*, còn phản ứng sau là phản ứng tách nhiệt:

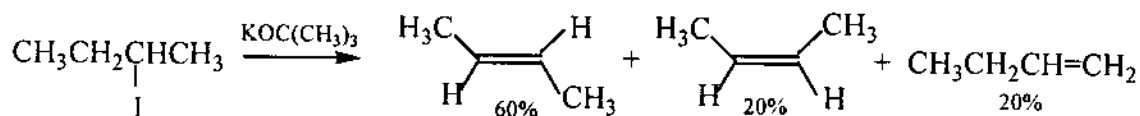


cần phải có sự định hướng *syn* của nhóm đi ra nên *threo* cho *cis*, *erythro* cho *trans*.

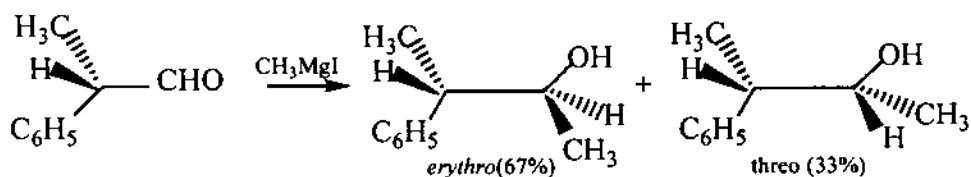
Những phản ứng thuộc loại trên sẽ gặp nhiều trong các chương sau.

## 2- Phản ứng chọn lọc lập thể

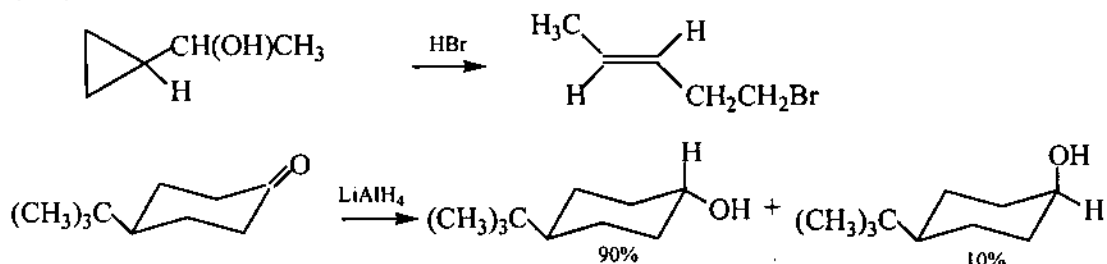
Phản ứng chọn lọc lập thể là những phản ứng mà một chất ban đầu trong những điều kiện xác định có thể cho nhiều sản phẩm nhưng có một sản phẩm ưu tiên. Chẳng hạn:



Phản ứng loại HI ở trên cho sản phẩm với tỷ lệ khác nhau, trong đó sản phẩm ưu tiên hơn là *trans*-2-buten.

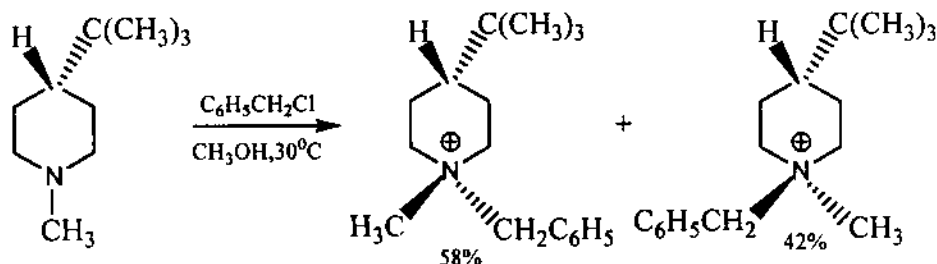


Các phản ứng trên có tính chọn lọc không lớn, còn những phản ứng sau lại có tính chọn lọc cao hơn:

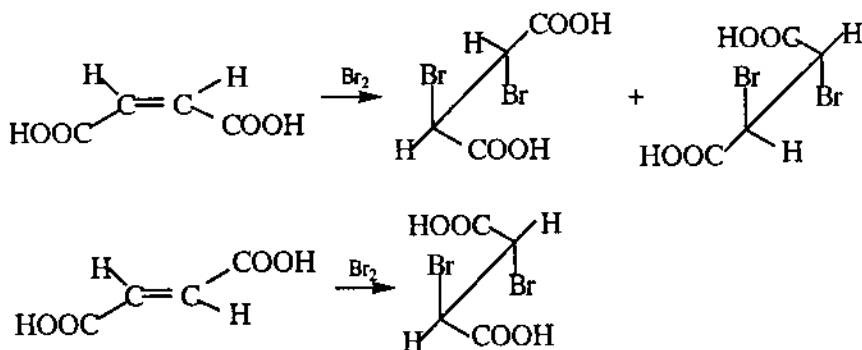


Các phản ứng này hầu như chỉ cho một đồng phân lập thể. Tính chọn lọc lập thể phụ thuộc vào cấu trúc chất ban đầu, tác nhân và điều kiện phản ứng.

Cũng có những phản ứng có tính chọn lọc rất yếu với tỷ lệ sản phẩm tương đương nhau:



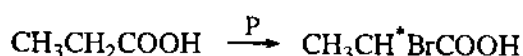
Bất kỳ phản ứng nào chỉ có một sản phẩm hình thành duy nhất hay ưu tiên hơn gọi là phản ứng chọn lọc lập thể. Danh pháp này dùng khi một hỗn hợp của hai hay nhiều *enantiome* được hình thành duy nhất hay ưu tiên hơn so với đồng phân lập thể khác. Phản ứng đặc thù lập thể là một đồng phân hướng tới một sản phẩm, còn đồng phân khác hướng tới sản phẩm ngược lại. Tất cả các phản ứng đặc thù lập thể cần phải là chọn lọc lập thể, còn không có ngược lại. Chẳng hạn khi tác dụng axit maleic với brom cho cặp *D,L* của axit 2,3-dibromsuxinic, trong khi đó axit fumaric cho đồng phân *meso*, phản ứng là đặc thù lập thể cũng như là chọn lọc lập thể vì hai đồng phân ngược nhau cho hai đồng phân ngược nhau:



Nếu cả hai axit maleic và fumaric cho cặp *D,L* hay hỗn hợp với cặp *D,L* ưu tiên, phản ứng là chọn lọc lập thể không phải là đặc thù lập thể. Nếu phản ứng có hàm lượng ít nhiều bằng nhau của cặp *D,L* và dạng *meso* sinh ra trong mỗi trường hợp thì phản ứng không có chọn lọc lập thể. Nếu phản ứng của hợp chất không có đồng phân lập thể thì không thể đặc thù lập thể nhưng là chọn lọc lập thể, chẳng hạn như cộng brom vào metylaxetylen ưu tiên hình thành *trans*-1,2-dibrompropen thì phản ứng chỉ là chọn lọc lập thể không phải là phản ứng đặc thù lập thể.

### 3.6. SỰ TẠO THÀNH TRUNG TÂM KHÔNG TRÙNG ẢNH VẬT

Bất kỳ một nhân tố cấu trúc nào của phân tử gây ra tính hoạt động quang học đều gọi là trung tâm không trùng ảnh vật (*chiral*).



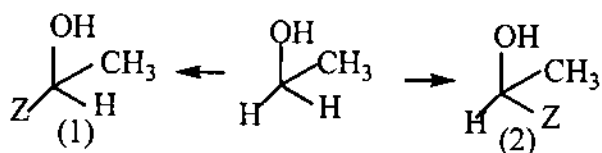
Nếu các tác nhân và điều kiện phản ứng đều là đối xứng, sản phẩm có thể là raxemic hoá. Một chất không quang hoạt tạo thành nếu các tác nhân ban đầu và điều kiện phản ứng là quang hoạt, như tạo thành raxemic 2-brombutan từ 2-butanol với HBr.

Trong tổng hợp cần phân biệt nguyên tử và nhóm *enantiopic* và *diastereopic*:

Nhiều phân tử có những nguyên tử hay nhóm nguyên tử như là tương đương nhau nhưng kiểm tra chặt chẽ lại có sự khác nhau. Nếu như hai nguyên tử tương đương nhau, nếu thay thế mỗi nguyên tử đó bằng nguyên tử hay nhóm nguyên tử khác, nếu chất mới tạo thành bởi quá trình này là đồng nhất thì nguyên tử ban đầu mới là tương đương nhau, còn thì ngược lại là khác nhau. Có thể có ba trường hợp cần phân biệt:

1- Trong trường hợp của phân tử axit maleic  $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ , propan  $\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$  và phân tử khác có dạng  $\text{CH}_2\text{Y}_2$ , nếu thay thế một H của  $\text{CH}_2$  bằng nhóm thế Z thì sản phẩm thu được giống nhau. Hai hydro này là tương đương nhau. Chú ý là nguyên tử hay nhóm tương đương nhau khi nằm trên một cacbon như nguyên tử C trong hexaclobenzen hay nguyên tử brom trong 1,3-dibrompropan là tương đương nhau.

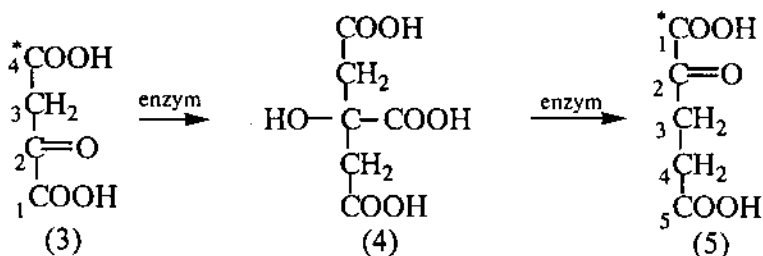
2- Trong phân tử etanol  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , nếu thế một H của  $\text{CH}_2$  bởi nhóm Z cho một *enantiome* (1) và thế H khác cho *enantiome* khác (2):



Hai hợp chất đều do thế H bằng Z không giống nhau mà là *enantiome* của nhau nên hai H không tương đương nhau mà gọi là nguyên tử *enantiopic*. Như vậy nguyên tử *enantiopic* là khi thế nó bằng nhóm thứ ba cho *enantiome*. Trong môi trường đối xứng, hai nguyên tử hydro là tương đương nhưng trong môi trường bất đối xứng thì khác nhau, như trong các phản ứng của tác nhân *chiral* thì chúng có thể tấn công với tốc độ khác nhau, đặc biệt là trong các phản ứng enzym có khả năng phân biệt lớn hơn các tác nhân quang hoạt

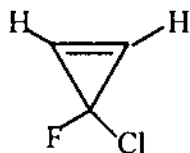


thông thường. Chẳng hạn khi axit oxalaxetic (3) chuyển thành axit  $\alpha$ -oxoglutaric (5) trong cơ thể sinh học theo chu kỳ Krebs đi qua chất trung gian là axit xitric (4). Khi dùng (3) đánh dấu bằng  $^{14}\text{C}$  ở vị trí 4, nguyên tố đánh dấu chỉ tìm thấy ở  $\text{C}_1$  của (5) mặc dù rằng phân tử (4) không phải là *chiral*:

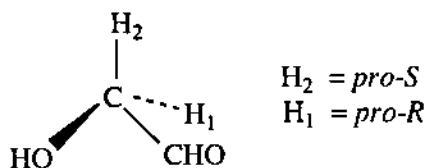


Hai nhóm  $\text{CH}_2\text{COOH}$  trong (3) là *enantiopic* và enzym đã dễ phân biệt giữa chúng.

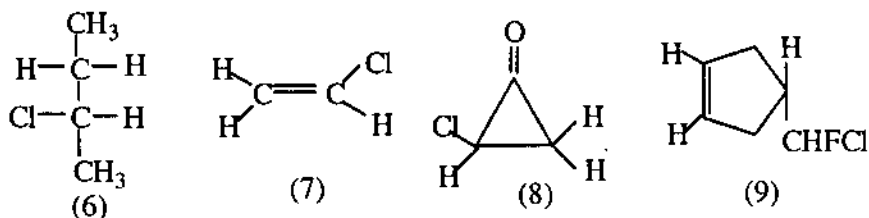
Chú ý rằng, nguyên tử X hay nhóm X trong bất kỳ phân tử có công thức  $\text{CX}_2\text{VY}$  luôn là *enantiopic* nếu V và Y không phải *chiral*, tuy nhiên nguyên tử hay nhóm *enantiopic* cũng tìm thấy trong các phân tử khác, chẳng hạn như nguyên tử hydro trong 3-flo-3-cloxy-cyclopropan nếu thế H ở  $\text{C}_1$  hay  $\text{C}_2$  đều làm cho  $\text{C}_3$  trở thành bất đối nhưng cho hai *enantiome* khác nhau.



Những hợp chất hay nhóm có hai nguyên tử *enantiopic* như  $\text{CX}_2\text{VY}$  gọi là *tiền không trùng ảnh vật* hay *prochiral*. Nếu nguyên tử hay nhóm nguyên tử X hướng tới hợp chất R thì gọi là *pro-R*, hướng khác gọi là *pro-S*:



3- Khi hai nguyên tử hay nhóm nguyên tử trong phân tử ở vị trí mà thay thế mỗi nguyên tử thì cho đồng phân *dia* gọi là nhóm *diastereotopic*. Thường gặp nhiều ở nhóm  $\text{CH}_2$  như trong 2-clobutan (6), vinyl clorua (7), cloxy-cyclopropanon (8), hai hydro của xyclopenten (9): các hydro này phản ứng với tác nhân *chiral* với tốc độ khác nhau mà thấy rõ trong phổ NMR, trong NMR *pic* của hai hydro khác nhau và tách ra khỏi nhau:



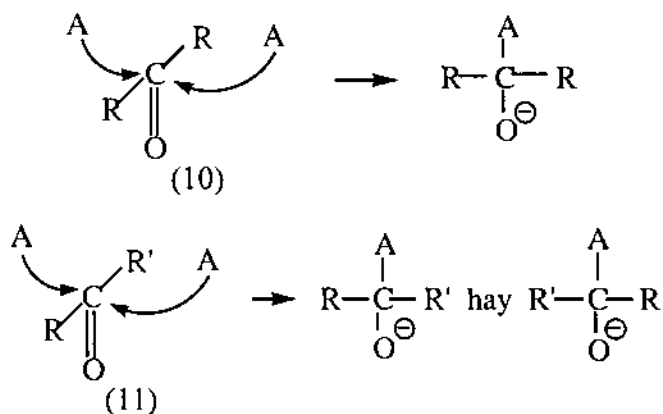
Trái lại các hydro tương đương hay *enantiotopic* không phân biệt được bằng NMR, trừ khi dùng dung môi *chiral* đối với hydro *enantiotopic* (không phải tương đương). Người ta dùng từ *isochron* (isochronous) để chỉ hydro mà không phân biệt được bằng NMR. Thực tế, các tín hiệu NMR của các proton *diastereopic* cũng được tìm thấy nhưng chúng thường chồng lên nhau, nên về mặt lý thuyết và trong một số trường hợp phân giải được khi dùng tác nhân chuyển dịch hoá học lanthanit hay thay đổi dung môi và nồng độ.

Chú ý rằng, nguyên tử hay nhóm X trong CX<sub>2</sub>VY đều là *diastereotopic* nếu V và Y là *chiral*.

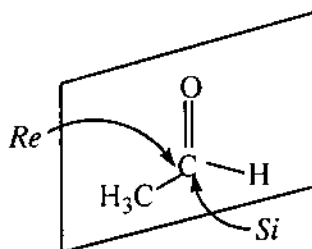
Ngoài nguyên tử hay nhóm *enantiotopic* và *diastereotopic*, còn phân biệt mặt phẳng *enantiotopic* và *diastereotopic*. Thường ta gặp ba trường hợp:

1- Fomandehit hay axeton (10) bị tấn công bởi tác nhân *achiral* A từ phía nào đó của phân tử đều gây ra trạng thái chuyển như nhau và sản phẩm hai mặt là tương đương nhau.

2- Trong butanon và axetandehit (11) bị tấn công bởi tác nhân *achiral* A vào một phía cho trạng thái chuyển và sản phẩm là *enantiome* của tác nhân tấn công vào phía khác. Các mặt phẳng này gọi là *enantiotopic*:



Nếu tác nhân tấn công về phía để hình thành đồng phân có cấu hình *R* thì hướng tấn công đó gọi là hướng *Re* (rectus), ngược lại cho đồng phân *S* gọi là hướng *Si* (sinister):

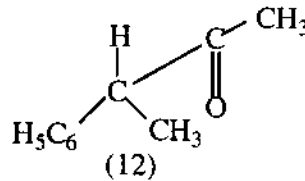


Chẳng hạn khi khử 1-D-axetandehit bằng enzym sẽ chỉ cho *R*-1-deutrietanol với  $[\alpha]_D = 0,28^\circ$  là tấn công hướng *Re*, không có chất phụ do không có tấn công của tác nhân về phía *Si* của chất ban đầu:

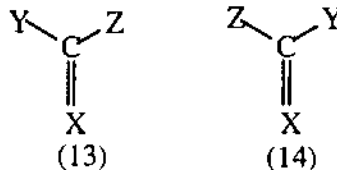


Hỗn hợp racemic là kết quả của trạng thái này. Tuy nhiên sự tấn công vào mặt phẳng *enantiotopic* bởi tác nhân *chiral* cho đồng phân *dia* với lượng không bằng nhau.

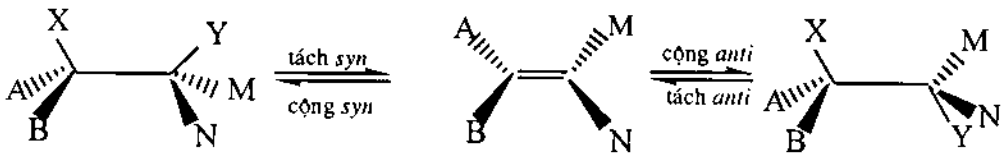
3- Trong trường hợp như (12) hai mặt là không tương đương nhau và gọi là *diastereotopic*:



Mặt phẳng *enantiotopic* và *diastereotopic* có thể là danh pháp mở rộng của Cahn-Ingold-Prelog. Nếu ba nhóm thế được sắp xếp theo quy tắc hơn cấp có thứ tự  $X > Y > Z$ , thì mặt phẳng tuân theo quy tắc hơn cấp theo chiều kim đồng hồ như (13) gọi là mặt phẳng *Re* (Latin: *rectus*), còn như (14) gọi là *Si* (Latin: *sinister*):



Hoá học lập thể động cũng nghiên cứu hướng của các phản ứng, đặc biệt là trong các phản ứng tách và cộng đã thấy như tách *syn* hay *anti*:



Hoá học lập thể động cũng nghiên cứu quá trình thay đổi cấu hình bao gồm quá trình bảo toàn, quay và racemic hoá.

Khi nghiên cứu những hợp chất hoạt động quang học (có trung tâm *chiral*), phản ứng cho sản phẩm với sự bảo toàn, quay hay racemic hoá là đối tượng của hoá học lập thể, cho nên cần phải thấy rằng, hoá học lập thể là tính chất của cơ chế chứ không phải là biện pháp để xác định cơ chế.

Chẳng hạn, sự thủy phân methyl iodua xảy ra với sự quay cấu hình, nhưng về mặt hoá học lập thể thì sự phân bố các nguyên tử hay nhóm nguyên tử trong không gian của chất ban đầu và của sản phẩm như nhau, vì đều không có trung tâm bất đối xứng.

Phản ứng bảo toàn cấu hình dùng cho những phản ứng mà về mặt hoá học lập thể, sự phân bố các nguyên tử hay nhóm nguyên tử trong không gian của chất ban đầu và sản phẩm

nhau. Phản ứng này thường xảy ra ở những phản ứng mà nhóm tấn công và nhóm đi ra ở cùng trung tâm cacbon hoặc trong những phản ứng có hai lần phản ứng  $S_N2$  (thường do hiệu ứng *anchime*). Phản ứng quay cấu hình dùng cho những quá trình mà sự phân bố không gian của các nhóm thế trong chất đầu và sản phẩm có bản chất đối quang với nhau. Phản ứng này xảy ra theo cơ chế  $S_N2$ .

Phản ứng xảy ra với sự raxemic hoá nếu tính lập thể xác định của chất phản ứng mất đi khi chuyển thành sản phẩm. Sự mất đi có thể hoàn toàn hay một phần, do đó có phản ứng *raxemic* hoá hoàn toàn và *raxemic* hoá một phần.

Cơ chế chung của sự raxemic hoá của phân tử hữu cơ là sự tách nhóm thế ra khỏi trung tâm bất đối để tạo thành chất trung gian phối trí ba mặt phẳng, nếu không có hiệu ứng nào khác thì sẽ cho sự *raxemic* hoá hoàn toàn, nếu do ảnh hưởng khác thì chỉ sự *raxemic* hoá một phần.

Trường hợp này đã thấy trong các phản ứng đơn phân tử có sự tạo thành cacbocation trung gian.

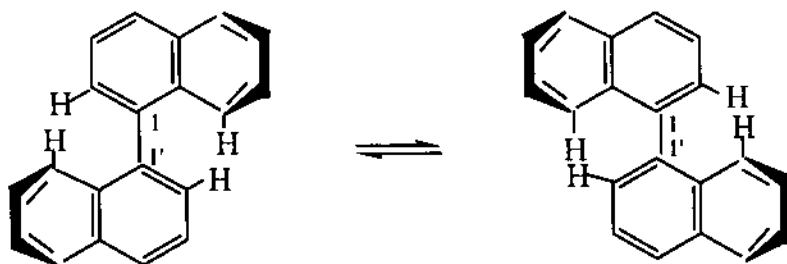
Sự raxemic hoá cũng xảy ra mà không có sự phân cắt liên kết. Chẳng hạn như sự nghịch đảo của các pyramit với tốc độ phụ thuộc vào nhóm thế và nguyên tử trung tâm, thường với năng lượng nghịch đảo thấp, khoảng  $1,7 \div 8,3$  kcal/mol. Chẳng hạn, hàng rào *raxemic* hoá của aziridin là 1,2 kcal/mol:



còn năng lượng nghịch đảo của các muối sunfonic hoạt động quang học là  $25 \div 30$  kcal/mol và các sunfoxit là  $35 \div 40$  kcal/mol.

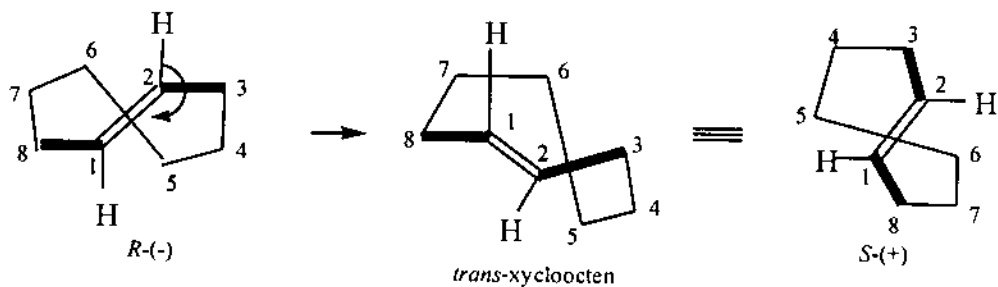
Một số phân tử có tính chất đối xứng trục hay phẳng cũng có thể raxemic hoá bằng cách quay xung quanh liên kết đơn cacbon - cacbon, chẳng hạn, hợp chất 1,1'-binaphtyl có sự *raxemic* hoá bằng cách quay xung quanh liên kết đơn với năng lượng  $21 \div 23$  kcal/mol.

Ở trạng thái cơ bản, phân tử có hai vòng không phẳng, sự *raxemic* hoá xảy ra do sự quay xung quanh liên kết 1,1':



Sự quay xung quanh liên kết 1,1' khó khăn do tương tác van der Waals của các nguyên tử H, tương tác này càng lớn khi hai vòng binaphtyl phẳng. Tốc độ raxemic hoá này phụ thuộc vào kích thước của nhóm thế *ortho*.

Sự *racemic* hoá cũng xảy ra khi quay mặt phẳng của liên kết đôi một góc  $180^\circ$ . Chẳng hạn, *trans*-xycloocten có sự quay mặt phẳng xảy ra xung quanh liên kết  $C_8-C_1$  và  $C_2-C_3$  theo chiều kim đồng hồ để trở thành đối quang:



Sự quay phụ thuộc vào kích thước vòng. Chẳng hạn, *trans*-octen bền với nhiệt hơn, có thể không *racemic* hoá trong 7 ngày ở  $61^\circ\text{C}$ . Các vòng lớn hơn có sự quay mặt phẳng nối đôi dễ hơn và *racemic* hoá dễ hơn, như *trans*-xycloocten có chu kỳ bán *racemic* hoá ở  $0^\circ\text{C}$  là 5 phút, còn *trans*-xyclohexen thì *racemic* hoá ngay khi tách ra.

## PHẢN ỨNG HỮU CƠ VÀ CƠ CHẾ PHẢN ỨNG

### 4.1. PHÂN LOẠI PHẢN ỨNG HỮU CƠ

Phản ứng hữu cơ được phân loại theo nhiều cách khác nhau nhưng nhìn chung đều chú ý đến giai đoạn cơ bản, trong đó những đơn vị phân tử tương tác với nhau và liên kết với nhau để tạo sản phẩm mới. Tương tác này có thể xảy ra giữa toàn bộ phân tử hay một phân tử đã bị phân tách ra để chịu sự chuyển hoá.

#### 4.1.1. Phân loại theo sự phân cắt liên kết

Các chất tham gia phản ứng được phân loại theo khả năng phân cắt liên kết:

- Phản ứng dị ly:  $A-B \rightarrow A^+ + B^-$ , là những phản ứng ion;
- Phản ứng đồng ly:  $A : B \rightarrow A^{\cdot} + B^{\cdot}$ , là những phản ứng gốc;
- Phản ứng không có sự phân cắt liên kết để hình thành ion và gốc trung gian mà chỉ là phân bố lại các orbital liên kết như những phản ứng vòng hoá pericyclic.

#### 4.1.2. Phân loại theo kết quả phản ứng

Sự phân loại này dựa vào thành phần và cấu trúc sản phẩm thu được:

- Phản ứng thế (*S*);
- Phản ứng cộng (*A*);
- Phản ứng tách (*E*);
- Phản ứng chuyển vị;
- Phản ứng oxy hoá và khử.

#### 4.1.3. Phân loại theo giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng

- Phản ứng đơn phân tử (1);
- Phản ứng lưỡng phân tử (2);
- Phản ứng đa phân tử (*n*).

#### 4.1.4. Phân loại theo bản chất tác nhân phản ứng

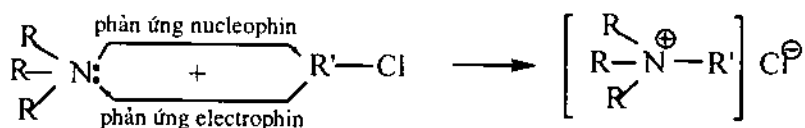
- Phản ứng gốc (*R*);
- Phản ứng electrophin (*E*);
- Phản ứng nucleophin (*N*).

Để tạo gốc cân chỉ phí năng lượng bằng năng lượng liên kết để tạo gốc, năng lượng này là  $80 + 100 \text{ kcal/mol}$ , để tạo ion cân năng lượng lớn hơn, trong pha khí là  $160 + 260 \text{ kcal/mol}$ . Mặc dầu vậy, phản ứng ion vẫn xảy ra vì các ion được ổn định bằng dung môi phân cực, chẳng hạn, trong nước giải phóng ra khoảng  $100 \text{ kcal/mol}$  để bù trừ cho năng lượng dùng để phân cắt tạo ra ion.

Sự phân loại theo tính chất electrophin và nucleophin là tính chất electron của tác nhân nhưng chúng luôn tương hỗ với nhau. Tác nhân electrophin cần có một orbital tự do hay trung tâm có mật độ electron thấp nhất, như các ion dương, chất có đám mây electron chưa chất đầy như  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ , chất oxy hoá ( $\text{O}_3$ ,  $\text{ROOR}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ...).

Tác nhân nucleophin có cặp electron  $p$  hay orbital  $n$  hay có trung tâm có mật độ electron lớn như anion, hợp chất có cặp electron  $n$  tự do, olefin, benzen, aren...

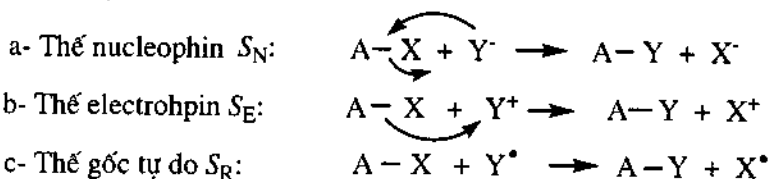
Hai tính chất đó liên quan với nhau:



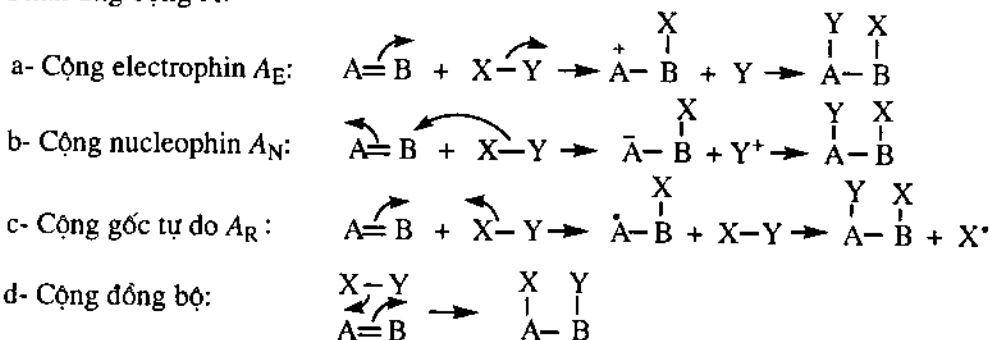
Tên gọi dựa trên đặc tính của tác nhân. Cần chú ý rằng, các nhóm thế cũng được chia ra hai nhóm: nucleofuge và electrofuge (tiếng La Tinh: fugare = lấy đi) nhóm thế giữ lại electron là nucleofuge, còn nhóm thế cho electron đi là electrofuge. Trong ví dụ trên clo là nucleofuge.

Thực tế, trong hoá hữu cơ thường có 6 loại phản ứng sau:

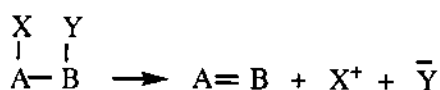
1- Phản ứng thế S:



2- Phản ứng cộng A:



3- Phản ứng tách E:



4 - Phản ứng chuyển vị (electrophin, nucleophin, gốc);

5- Phản ứng oxy hoá khử;

6- Phản ứng tổ hợp các phản ứng trên.

Trong mỗi phản ứng, thường dùng mũi tên chỉ chiều chuyển electron từ cấu tử này sang cấu tử khác.

Ngoài ra có thể xem phản ứng hữu cơ là đồng thể nếu phản ứng xảy ra trong cùng một pha, phản ứng dị thể là phản ứng xảy ra trên giới hạn phân chia của hai pha; phản ứng hữu cơ như là phản ứng oxy hoá - khử vì sự khử là quá trình nhận electron, sự oxy hoá là quá trình cho electron, chất nhận electron là chất oxy hoá và chất cho electron là chất khử; phản ứng hữu cơ như là phản ứng của axit-bazơ, với nucleophin là bazơ, electrophin là axit...

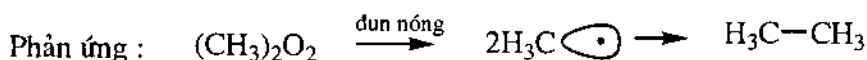
## 4.2. PHẢN ỨNG HỮU CƠ

Phản ứng hữu cơ là một quá trình trong đó có sự phân cắt liên kết cũ và hình thành liên kết mới, nghĩa là cấu tạo lại và tạo thành các MO mới. Việc tạo thành liên kết mới bằng sự xen phủ các AO hay MO có thể thực hiện được bằng nhiều cách:

1- Tương tác của các obitan nguyên tử AO, phân tử hay tiểu phân phản ứng. Chẳng hạn:

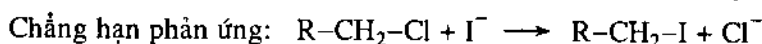


Phản ứng có tương tác của AO của O có cặp electron  $n$  với AO tự do của triflôbo.

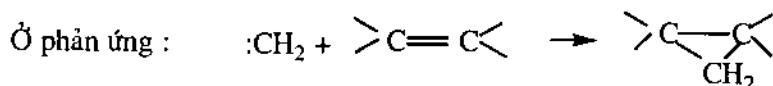


có sự phân tích dimethylperoxit bằng nhiệt độ tạo gốc tự do và có sự tương tác của hai AO của nhóm methyl có electron tự do để tạo thành MO của liên kết C-C.

2- Tương tác AO của các nguyên tử hay tiểu phân phản ứng với MO phân tử.

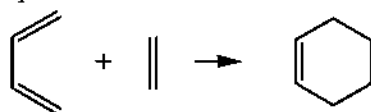


có tương tác của obitan  $p$  chứa cặp electron của  $I^-$  với MO tự do phản liên kết của C-Cl tạo ra MO bị chiếm của liên kết C-I, còn liên kết C-Cl phân cắt như thế nào để hai electron tạo nên liên kết đó đi về phía Cl chiếm obitan  $p$ .



có AO của cacben chứa cặp electron ngược spin (trạng thái singlet) tương tác với obitan  $\pi$  của olefin tạo ra MO bị chiếm của liên kết C-C.

3- Tương tác của các MO phân tử:



ở đây MO của butadien tương tác với MO của etylen tạo ra MO của liên kết C-C.



Trong các quá trình phản ứng không phải tất cả mà chỉ có những orbital hoàn toàn xác định mới tham gia phản ứng.

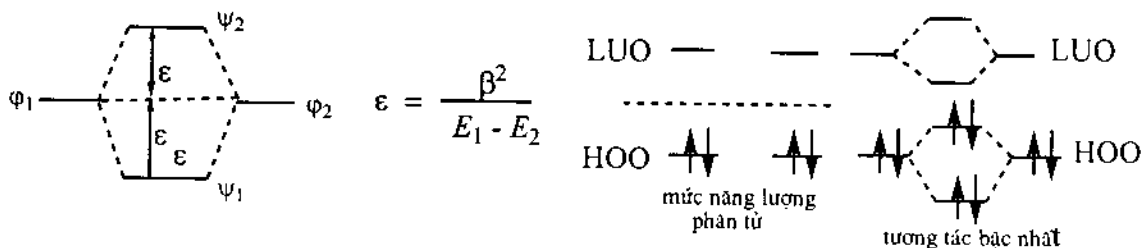
Trong trường hợp các nguyên tử, chỉ có các orbital hoá trị tham gia tương tác.

Trong trường hợp các phân tử, chỉ có những orbital hay MO giới hạn có tính đối xứng và có mức năng lượng gần giống với orbital tương tác tham gia vào tương tác. Các orbital giới hạn là các AO và MO bị chiếm (đã chất đầy electron) có mức năng lượng cao nhất trong tổ hợp các orbital bị chiếm trong phân tử (gọi tắt là orbital nguyên tử bị chiếm năng lượng cao nhất là HOAO và orbital phân tử bị chiếm có năng lượng cao nhất là HOMO) và những orbital AO hay MO trống có mức năng lượng thấp nhất trong tổ hợp các orbital trống của nguyên tử hay phân tử (gọi tắt là orbital nguyên tử trống có năng lượng thấp nhất là LUAO và orbital phân tử trống có năng lượng thấp nhất là LUMO).

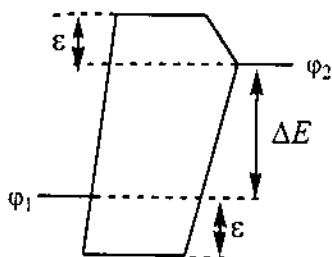
Như vậy có thể bỏ qua những tương tác của các orbital còn lại vì thực tế chúng không có tương tác và tích phân cộng hưởng bằng 0.

Theo thuyết MO kích thích, khi có tương tác của hai orbital, có thể có những trường hợp sau đây:

1- Tương tác của hai orbital có năng lượng giống nhau tạo nên hai orbital liên kết và phản liên kết với hệ số phân tích orbital  $\epsilon$  đối xứng tính bằng  $\beta$  gọi là kích thích bậc nhất:

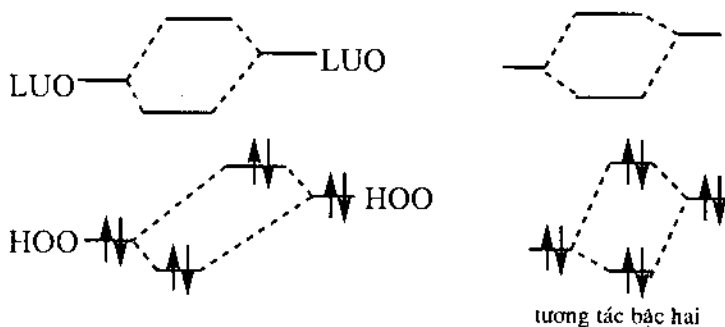


2- Tương tác của hai orbital có năng lượng khác nhau, hệ số phân tích orbital  $\epsilon$  là kích thích bậc hai:

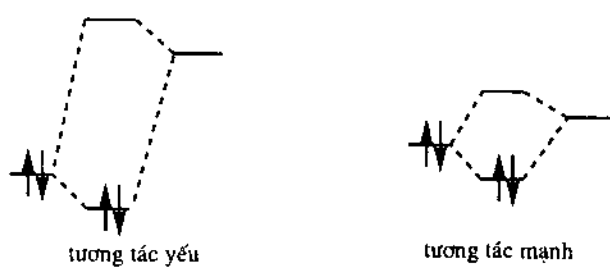


Hệ số phân tích orbital  $\epsilon$  giảm khi tăng sự khác nhau về năng lượng, nghĩa là giảm sự xen phủ của orbital.

3- Tương tác của hai orbital bị chiếm, cũng như hai orbital tự do hay trống, làm năng lượng của hệ không đổi, có nghĩa là sự ổn định và mất ổn định của hệ là đồng nhất. Sự tương tác này thường dẫn tới sự đẩy giữa hai hệ:



4- Tương tác giữa orbital bị chiếm hay chất đầy với orbital trống sẽ làm ổn định hệ, nghĩa là đưa tới sự hút giữa hai hệ. Nếu năng lượng giữa hai hệ này khác nhau càng nhỏ thì tương tác này càng mạnh, cho nên hướng của phản ứng được xác định bằng tương tác cực đại của các orbital giới hạn:



Năng lượng toàn phần của tương tác giữa các orbital bị chiếm và orbital trống là tổng năng lượng của tất cả các tương tác, chẳng hạn, tương tác giữa hai phân tử A và B, tính tổng của các tương tác orbital phân tử bị chiếm của A với tất cả các orbital trống của B, cũng như các tương tác của orbital trống của A với tất cả orbital bị chiếm của B:

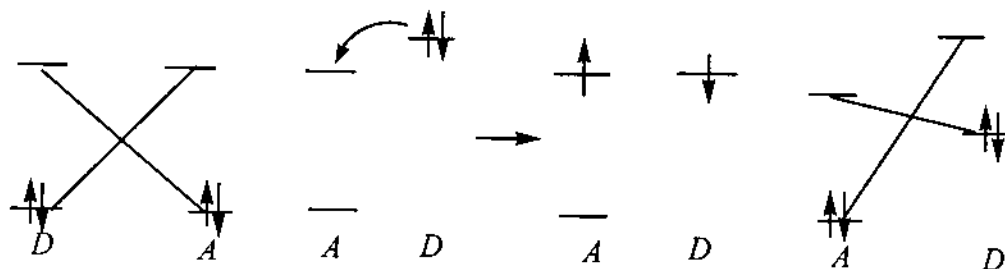
$$\Delta E_{\text{orbital}} = 2 \sum_{\text{orbital bị chiếm}} \sum_{\text{orbital trống}} \frac{[C_A^m C_B^n \Delta \beta_{AB}]^2}{E_m - E_n}$$

Nếu tính đến tương tác tĩnh điện thì tổng năng lượng toàn phần của tương tác là:

$$\Delta E_{\text{tp}} = \frac{q_A q_B}{r_{AB}} + 2 \sum_{\text{orbital bị chiếm}} \sum_{\text{orbital trống}} \frac{[C_A^m C_B^n \Delta \beta_{AB}]^2}{E_m - E_n}$$

Phương trình trên là phương trình cơ bản của phương pháp MO kích thích. Năng lượng toàn phần càng lớn thì tốc độ càng lớn và năng lượng hoạt hoá càng nhỏ. Năng lượng toàn phần ở những phản ứng, nếu như ảnh hưởng lập thể không đổi, phản ứng xảy ra theo một cơ chế thì năng lượng chủ yếu phụ thuộc vào năng lượng tương tác electron, được xác định bằng độ nghiêng của đường cong thay đổi năng lượng theo trục tọa độ càng nhỏ. Do đó, tính năng lượng cho những thành phần khác nhau của dãy phản ứng có thể đánh giá được khả năng phản ứng tương đối của chúng.

Trong trường hợp tương tác giữa HAO của A với LUAO của B và ngược lại, nếu có sự khác nhau về năng lượng như nhau thì không có sự chuyển electron từ phân tử này tới phân tử khác mà tương tác ở đây chỉ là tương tác trao đổi. Trong hoá học hữu cơ hay gặp những tương tác mà năng lượng của phân tử này khác với phân tử khác, ở đây sẽ xảy ra sự chuyển electron, hoặc hoàn toàn hoặc một phần, từ phân tử này sang phân tử khác. Sự chuyển electron hoàn toàn nếu năng lượng của orbital tự do của phân tử này thấp hơn năng lượng của orbital bị chiếm của phân tử khác. Sự chuyển electron này tạo ra ion gốc, nếu sự chuyển chỉ có một phần thì tạo ra phức cho-nhận ( $D =$  chất cho,  $A =$  chất nhận).



Như vậy phản ứng hữu cơ cũng xảy ra bằng tương tác cho-nhận electron giữa chất cho (nucleophin) và chất nhận (electrophin), trong đó chất cho có orbital bị chiếm với năng lượng cao nhất và chất nhận có orbital trống có năng lượng thấp nhất.

Chú ý rằng, tương tác giữa orbital bị chiếm của chất cho với orbital trống của chất nhận có đóng góp lớn vào năng lượng kích thích hơn là ngược lại.

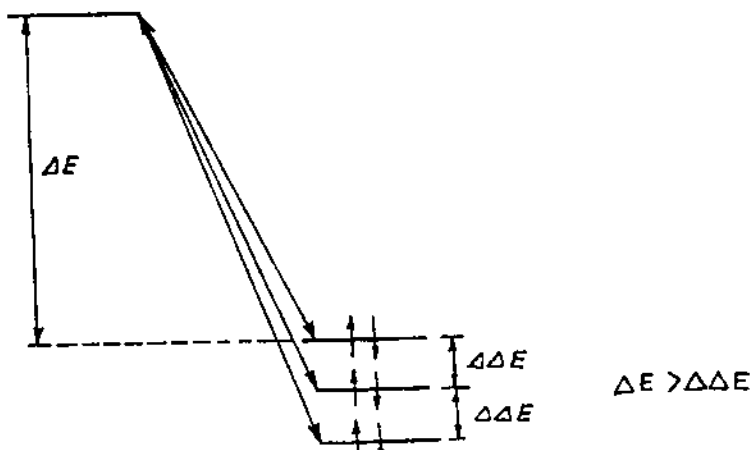
Năng lượng toàn phần ( $\Delta E_{tp}$ ) của các tương tác cũng tính như phương trình trên cho chất cho và chất nhận.

Trong phương trình trên, năng lượng toàn phần gồm hai phần: tương tác tĩnh điện và tương tác cộng hoá trị hay tương tác orbital.

Nếu phản ứng được quyết định bằng tương tác tĩnh điện thì phản ứng được gọi là phản ứng khống chế điện tích. Trong trường hợp này xảy ra khi sự khác nhau của các orbital bị chiếm, cũng như của orbital tự do của các phân tử nhỏ hơn sự khác nhau giữa orbital bị chiếm của chất cho với orbital trống của chất nhận. Ở đây, tương tác tĩnh điện phụ thuộc vào sự khác nhau về điện tích khác dấu của hai orbital nên tương tác tĩnh điện tăng khi  $\Delta E$  tăng, trong khi đó tương tác cộng hoá trị nhỏ vì  $\Delta E$  tăng, mật khác cũng tỷ lệ với mật độ electron của chất cho và sự thiếu electron ở chất nhận, nhưng nói chung tương tác phụ thuộc vào điện tích.

Nếu liên hệ với tính axit-bazơ, tương tác giữa axit và bazơ là tương tác của orbital bị chiếm của bazơ với orbital tự do của axit. Bazơ là chất cho có thế ion hoá cao, độ âm điện cao và solvat hoá mạnh để làm giảm năng lượng orbital bị chiếm. Axit là chất nhận có orbital tự do cũng bị solvat hoá mạnh. Như vậy sự khống chế điện tích ở đây là tương tác của ion có bán kính nhỏ ( $Al^{3+}$ ,  $H^+$ ,  $F^-$ ,  $HO^- \dots$ ) và những phân tử có thế ion hoá cao của chất cho (nước, ancol, amin...) tức là sự khống chế điện tích là tương tác giữa axit cứng và bazơ cứng.

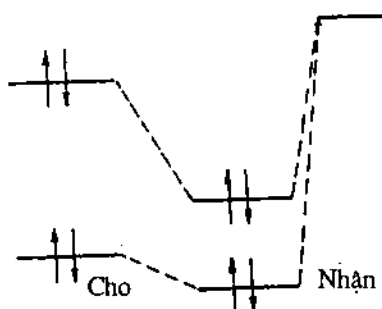
Trường hợp năng lượng obitan bị chiếm của chất cho và năng lượng obitan trống của chất nhận gần đồng nhất, còn sự khác nhau của các obitan khác của chất cho và chất nhận lớn thì trong trường hợp này, tương tác của các obitan đóng góp lớn vào năng lượng kích thích, nghĩa là  $\Delta E = 2C_C C_N \Delta \beta_{CN}$  và tương tác này gọi là tương tác không chế obitan. Đây là trường hợp giới hạn của tương tác giữa obitan bị chiếm cao và obitan trống thấp



Hình 4.1. Không chế điện tích

Trong trường hợp không chế obitan, chất cho có thể ion hoá nhỏ, độ âm điện thấp và bán kính lớn, nghĩa là có obitan bị chiếm cao (chẳng hạn như  $I^-$ ,  $HS^-$ ...) cũng là bazơ mềm, còn chất nhận cần có obitan năng lượng thấp, bán kính ion lớn, ái lực electron cao, như  $Ag^+$ ,  $Hg^{2+}$ ...) nghĩa là axit mềm.

Như vậy tương tác hiệu dụng của axit-bazơ tuân theo một loại không chế đồng nhất: điện tích hay obitan



Hình 4.2. Không chế obitan

Sự khác nhau về năng lượng obitan của chất cho lớn hơn nhiều  
sự khác nhau về năng lượng của HOMO chất cho và LUMO của chất nhận

Do đó, khi điện tích ở nguyên tử phản ứng nhỏ thì năng lượng kích thích được xác định bằng thành phần cộng hoá trị có giá trị đủ lớn. Muốn cho phản ứng được xúc tiến thì

cần phải tăng hệ số nguyên tử của obitan phân tử giới hạn, vì thành phần hoá trị tỷ lệ với bình phương của tích các hệ số nguyên tử của tất cả các obitan phân tử ở hai chất tham gia.

Nếu tác nhân có vài trung tâm phản ứng, phản ứng không chế diện tích sẽ xảy ra giữa những nguyên tử có diện tích cực đại (đối với nucleophin là mật độ electron cực đại), còn phản ứng không chế obitan là giữa những nguyên tử có hệ số obitan giới hạn cực đại (đối với nguyên tử có mật độ electron cực đại trên obitan bị chiếm cao).

Trên cơ sở thuyết MO kích thích, tương tác cho-nhận là tương tác cực đại của obitan bị chiếm của chất cho với obitan trống thấp của chất nhận. Trong quá trình đó có sự chuyển điện tích giữa các tác nhân. Sự chuyển điện tích làm yếu liên kết ở vị trí có mật độ electron giới hạn cao nhất, làm giảm năng lượng obitan trống trở thành ổn định hơn, làm tăng năng lượng obitan bị chiếm vì mất ổn định hơn. Trong phản ứng  $S_E$  có sự chuyển electron từ obitan bị chiếm cao (HOO) sang obitan trống năng lượng thấp (LUO), phản ứng thế  $S_N$  từ HOO của tác nhân nucleophin sang LUO của chất ban đầu, còn phản ứng gốc từ HOO của chất đầu sang obitan một electron hay từ obitan một electron sang obitan trống năng lượng thấp LUO của chất ban đầu, nghĩa là obitan một electron đóng vai trò HOO hay LUO là như nhau.

Ở các chuyển hoá hóa học, còn chú ý tới tính chất nút của obitan HOO và LUO mà thường dùng để định hướng trong các phản ứng vòng hoá.

### 4.3. CHỈ SỐ KHẢ NĂNG PHẢN ỨNG

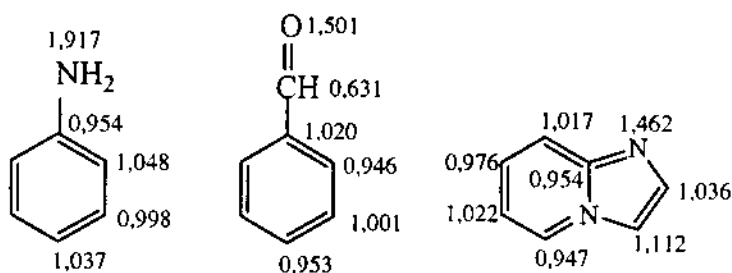
Khi đánh giá khả năng phản ứng của các hợp chất hữu cơ, người ta dùng nhiều cách khác nhau trong đó hay dùng nhất là mật độ electron để so sánh khả năng phản ứng ở các vị trí khác nhau trong phân tử, nhất là những hợp chất có hệ  $\pi$ . Bằng tính toán của MO, người ta thành lập được giản đồ phân tử, trong đó chỉ mật độ electron ở các vị trí khác nhau trong hệ:

$$Q_r = 2 \sum \sum C_r C_s S_{rs}$$

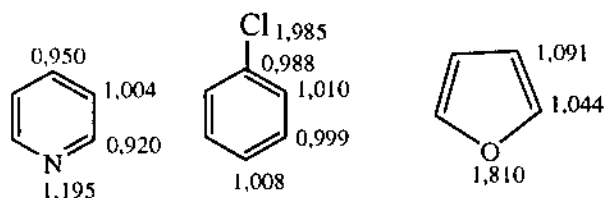
với  $C_r, C_s$  = hệ số của AO r và s;

$S_{rs}$  = tích phân xen phủ của AO r và s.

Và sự thay đổi năng lượng của hệ là  $\Delta E = q_r \Delta \alpha_r$  với  $\Delta \alpha_r$  là sự thay đổi thông số Coulomb. Giá trị  $q_r$  gồm thành phần electron cư trú của AO là  $p_r$  và phần tương tác ngoài đặc trưng cho AO tham gia vào liên kết  $v_r$ :



Giá trị  $q_r$  dùng giải thích hướng phản ứng của phản ứng thế ở những vị trí khác nhau trong hợp chất thơm. Đối với một số phản ứng như phản ứng thế trong dẫn xuất clobenzen hay pyridin thì giá trị  $q_r$  không giải thích được trong trường hợp này nên người ta đưa thêm thông số cảm ứng mà ý nghĩa chưa thật rõ.

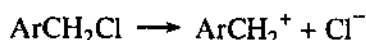


Để xét khả năng phản ứng trong hệ chứa electron  $p$ , người ta có thể dùng độ phân cực riêng của nguyên tử  $\pi_r$  khi thế ion trong các hydrocarbon có điện tích đồng nhất ( $q_r = 1$ ) và khả năng phản ứng không phụ thuộc vào nhóm thế.

Đối với các phản ứng thế gốc, người ta dùng hoá trị tự do  $F_r$  với:

$$F_r = N_{\max} - \sum_s P_{rs} \text{ với } \sum_s P_{rs} = \frac{\Delta E}{2\Delta S} \text{ và } N_{\max} = \sqrt{3}$$

Trong các hợp chất hữu cơ, còn hay dùng sự tương quan giữa năng lượng định chỗ và năng lượng giải toả để nghiên cứu phản ứng. Chẳng hạn, đối với một số phản ứng phân ly, sự thay đổi năng lượng trong cân bằng, như trong phản ứng:



thì sự thay đổi năng lượng trong quá trình là  $\Delta E = \Delta E_{\text{dc}} + \Delta E_{\text{gt}} + \Delta E_{\text{sol}}$  ( $\Delta E_{\text{dc}}$  = giá trị thay đổi năng lượng của các liên kết định chỗ,  $\Delta E_{\text{gt}}$  - giá trị thay đổi năng lượng của các liên kết giải toả,  $\Delta E_{\text{sol}}$  - giá trị thay đổi năng lượng solvat khi chuyển từ trạng thái đầu sang trạng thái cuối, trong đó có thể xem  $\Delta E_{\text{dc}}$  và  $\Delta E_{\text{sol}}$  ít thay đổi, do đó tỷ lệ tốc độ chủ yếu phụ thuộc vào năng lượng giải toả  $\Delta E_{\text{gt}}$ .

$$-RT \ln(K_1/K_2) = B (\Delta E_{\text{gt}}^1 - \Delta E_{\text{gt}}^2)$$

với  $B$  là hệ số tỷ lệ, thường là  $B < 1$ .

Năng lượng định chỗ và giải toả thường dùng trong các hợp chất thơm để so sánh khả năng phản ứng ở các vị trí khác nhau hay giữa các hydrocarbon thơm khác nhau.

#### 4.4. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THIẾT LẬP CƠ CHẾ

Có nhiều phương pháp chung nghiên cứu thiết lập cơ chế, mà thường một phương pháp là không đủ nên cần một vài phương pháp theo một hướng chung.

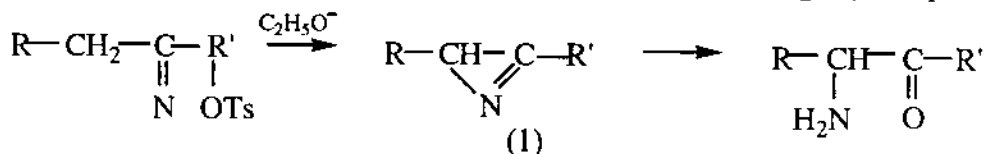
##### 1- Xác định sản phẩm

Quá trình xác định sản phẩm với các tỷ lệ khác nhau, sự hình thành các sản phẩm chính và sản phẩm phụ trong phản ứng phụ cho phép dự đoán được cơ chế phản ứng hay hướng của phản ứng.

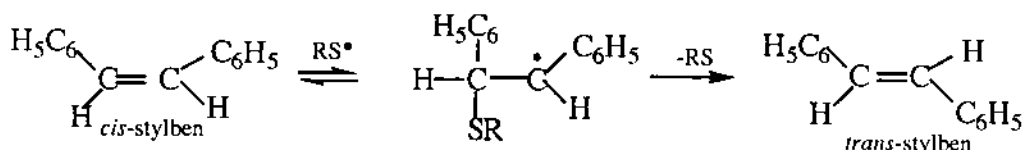
## 2- Xác định chất trung gian

Chất trung gian là tiền đề cho sự hình thành cơ chế. Có thể:

- Tách ra chất trung gian: Chất trung gian tách ra từ hỗn hợp phản ứng sau một thời gian ngắn của phản ứng hay dùng điều kiện phản ứng yếu hơn. Chẳng hạn như phản ứng chuyển vị Neber, tách ra được chất trung gian (1) và chất trung gian đó cho cùng một sản phẩm:



- Phát hiện chất trung gian: Trong nhiều trường hợp không tách ra được chất trung gian nhưng có thể phát hiện bằng NMR, IR, hay phổ khác, như trong phản ứng nitro hoá benzen dùng phổ Raman để phát hiện ra  $\text{NO}_2^+$ , các phản ứng gốc tự do đã phát hiện ra gốc bằng ESR và CIDNP như trong các phản ứng đồng phân hoá *cis-trans* khi có gốc tự do:



## 3- Nghiên cứu vai trò xúc tác

Sự hiểu biết về xúc tác rất quan trọng trong quá trình nghiên cứu cơ chế khi so sánh phản ứng có và không có xúc tác và sự hình thành sản phẩm khi có và không có xúc tác. Xúc tác không làm thay đổi  $\Delta G$  nhưng làm giảm  $\Delta G^\ddagger$ .

## 4. Phương pháp đánh dấu đồng vị

Phương pháp đánh dấu đồng vị cho những thông báo về hướng phản ứng và sự hình thành sản phẩm, chẳng hạn phản ứng:



Nếu muốn biết RCN hình thành có phải đi từ CN trong BrCN không thì dùng  $^{14}\text{C}$  của  $\text{R}^{14}\text{COO}^-$  sẽ thu được RCN hoạt động phóng xạ và từ đó có thể thấy cơ chế không phải đơn giản là thế COO cho CN (xem chương phản ứng cộng vào  $\text{C}\equiv\text{N}$ , phản ứng 5). Trong lý thuyết thường chỉ dùng vật liệu đánh dấu một phần là đủ, không cần phải đánh dấu hoàn toàn.

## 5. Nghiên cứu hoá học lập thể

Sản phẩm hình thành có thể tồn tại ở nhiều đồng phân lập thể khác nhau, nên xác định cấu hình của sản phẩm có thể cho biết hướng và cơ chế phản ứng.

Chẳng hạn, axit (+)-maleic có sự quay Valden cho axit (-)-cloxuxinic khi tác dụng với  $\text{PCl}_5$  và cho đồng phân (+)- khi tác dụng với  $\text{SOCl}_2$ . Phương pháp này cho biết nhiều thông báo về phản ứng tách, thế, cộng, chuyển vị...

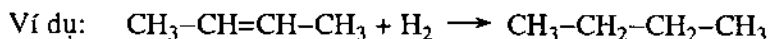
## 6- Phương pháp nhiệt động học

Phản ứng hữu cơ liên quan tới sự thay đổi entanpi ( $\Delta H$ ), entropi ( $\Delta S$ ) và năng lượng tự do ( $\Delta G$ ). Nguyên tắc nhiệt động học đảm bảo tính độc lập của những thông số đó trong quá trình phản ứng. Các hằng số đó có liên quan tới nhau theo phương trình:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

hay hằng số cân bằng:  $\Delta G = -RT \ln K$ .

Tất cả những giá trị này không phụ thuộc vào cơ chế phản ứng và không giải thích được cơ chế phản ứng nhưng có thể tính được entanpi tạo thành sản phẩm từ chúng.



$$\begin{aligned} \Delta H &= \sum [\text{năng lượng liên kết tạo thành}] - \sum [\text{năng lượng liên kết phân cắt}] \\ &= \begin{array}{r} 2\text{C-H} \quad -195,4 \text{ kcal/mol} \\ \text{C-C} \quad \quad -81,5 \\ \hline -276,9 \text{ kcal/mol} \end{array} \quad \begin{array}{r} \text{H-H} \quad 103,2 \text{ kcal/mol} \\ \text{C=C} \quad 145,9 \\ \hline 249,2 \text{ kcal/mol} \end{array} \end{aligned}$$

$\Delta H = -276,9 + 248,2 = -28,7$  kcal/mol, phản ứng hydro hoá phát nhiệt là 28,7 kcal/mol.

Giá trị chỉ gần đúng vì giá trị liên kết cũng chỉ gần đúng.

Có thể dùng giá trị entanpi và năng lượng tự do từ nhiệt tạo thành  $\Delta H_f^0$  (sinh nhiệt) của chất:

$$\begin{aligned} \Delta H^0 &= \sum \Delta H_f^0 [\text{sản phẩm}] - \sum \Delta H_f^0 [\text{tác nhân}] \\ &= -30,5 \text{ (butan khí)} - [-2,57 \text{ (trans-2-buten)} + 0 \text{ (H}_2\text{)}] \\ &= -27,5 \text{ kcal/mol} \end{aligned}$$

hay dùng phương trình:  $\Delta G^0 = \sum \Delta G_f^0 [\text{sản phẩm}] - \sum \Delta G_f^0 [\text{tác nhân}]$ .

Nếu tính được giá trị năng lượng tự do, cho phép tính được hằng số cân bằng. Giá trị  $\Delta G$  dương cho biết giới hạn phản ứng xảy ra tới đâu, giá trị  $\Delta G$  âm lớn cho biết phản ứng ưu tiên về mặt nhiệt động học. Chẳng hạn, từ phương trình  $\Delta G = -RT \ln K$ , nếu  $\Delta G^0$  bằng 1 kcal/mol, tính được mức độ chuyển hóa thành sản phẩm trong cân bằng chỉ 15%.

Chú ý rằng, các giá trị entanpi, entropi và năng lượng tự do phụ thuộc vào môi trường phản ứng mà hiện nay còn ít số liệu để tính toán phản ứng trong dung môi hữu cơ. Mặt khác, các số liệu nhiệt động học không cho thông báo gì về tốc độ phản ứng cũng như tốc độ của các giai đoạn xảy ra trong phản ứng hữu cơ.

Đối với những phản ứng có hiệu ứng entropi nhỏ, entanpi quyết định phản ứng thì có khi phản ứng xảy ra tức thời, song nhiều phản ứng có entropi lớn, có khi quyết định hơn entanpi như các trường hợp sau:

a- Nói chung, các chất lỏng có entropi thấp hơn chất khí vì các phân tử có nhiều độ tự do và ngẫu nhiên hơn. Các chất rắn có entropi rất nhỏ. Bất kỳ phản ứng nào mà trong đó tất cả là chất lỏng hay có một hay nhiều sản phẩm là chất khí thì có entropi thuận lợi hơn vì



entropi tăng, có hằng số cân bằng cao. Tương tự entropi của chất khí cao hơn khi cũng chất đó tan trong dung môi.

b- Trong các phản ứng có số phân tử tác nhân bằng số phân tử sản phẩm nghĩa là  $A + B \rightarrow C + D$ , hiệu ứng entropi nhỏ nhưng nếu số phân tử tăng như  $A \rightarrow B + C$  có entropi lớn vì có nhiều cách sắp xếp có thể có trong không gian khi có nhiều phân tử. Các phản ứng mà tác nhân bị phân cắt ra thành hai hay nhiều phần hơn thì nhân tố nhiệt động học thích hợp do nhân tố entropi. Các phản ứng có số phân tử sản phẩm ít hơn ở phân tử tác nhân thì entropi giảm và trong nhiều trường hợp entropi giảm lớn đến mức sự thay đổi entropi không thuận lợi cho phản ứng.

c- Có nhiều phản ứng có phân tử phân cắt ra thành hai hay nhiều tiểu phân có thuận lợi về hiệu ứng entropi nhưng khả năng phân cắt có thể không xảy ra do entanpi tăng lớn. Chẳng hạn như phân cắt etan thành hai gốc metyl. Trong trường hợp này, liên kết phân cắt cần 79 kcal/mol (330 kJ/mol) và không có sự bù trừ của nhiệt hình thành sản phẩm làm cho entanpi tăng, tuy nhiên có thể phân cắt ở nhiệt độ cao vì theo nguyên tắc ở nhiệt độ cao entropi trở thành quan trọng hơn từ phương trình  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ . Entanpi độc lập với nhiệt độ, còn entropi tỷ lệ thuận với nhiệt độ.

d- Các phân tử không vòng có entropi lớn hơn phân tử vòng vì có nhiều cấu dạng hơn (so sánh hexan với xyclohexan). Mở vòng làm tăng entropi, đóng vòng thì giảm.

### 7. Phương pháp động học

Đặc tính quan trọng của động học là tốc độ phản ứng, nghĩa là độ biến thiên nồng độ của chất trong đơn vị thời gian, trong đơn vị thể tích hay trong đơn vị phân chia bề mặt. Tốc độ được xác định bằng sự tổn hao của tác nhân hay xuất hiện sản phẩm mới trong quá trình phản ứng, cho nên bất kỳ phương pháp nào có thể dùng để xác định nồng độ của chất đầu hay sản phẩm đều có thể dùng để xác định tốc độ.

Trong những phản ứng giữa hai hay nhiều tác nhân, tốc độ còn phụ thuộc vào số lần va chạm, nhưng nói chung nhỏ nên thường bỏ qua và người ta chỉ đưa ra phương trình chung bao gồm những phương trình của các giai đoạn riêng.

Ngay khi có hai tác nhân, phương trình chung của phản ứng không đáp ứng cho quá trình trực tiếp giữa hai hạt nhân ở mức độ phân tử mà đi qua hai hay nhiều giai đoạn liên tiếp, mỗi giai đoạn là một phản ứng cơ bản. Nó lặp đi lặp lại các chuyển hoá đồng nhất của chất ban đầu, gọi là những động tác cơ bản của chuyển hoá hoá học và rất đa dạng.

Phản ứng hoá học xảy ra do sự tham gia một tiểu phân là đơn phân tử, hai tiểu phân là lưỡng phân tử v.v... trong trường hợp có sự tham gia vài cấu tử người ta xác định tốc độ theo một trong các cấu tử như là sự thay đổi nồng độ của cấu tử đó theo thời gian  $d[X]/dt$ . Ở những điều kiện xác định của nhiệt độ, áp suất, thời gian v.v... tốc độ tỷ lệ với nồng độ chất tham gia phản ứng:

$$v = k [A_1]^{n_1} [A_2]^{n_2} \dots [A_i]^{n_i}$$

Giá trị  $n_i$  là bậc của mỗi cấu tử, tổng  $n_1 + n_2 + \dots + n_i$  là bậc của phản ứng (bằng tổng lũy thừa trong biểu thức).

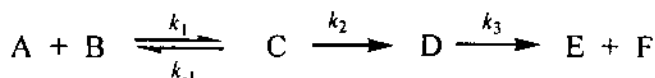
Như vậy, phản ứng đơn phân tử là bậc 1, lưỡng phân tử là bậc 2, phản ứng nhiều giai đoạn thì mỗi giai đoạn có thể là đơn hay lưỡng phân tử. Bậc của mỗi giai đoạn riêng không bao giờ quá 3 vì thế giá trị lớn nhất của phản ứng có bậc 1, 2, 3 ...

Thứ nguyên của bậc 1:  $s^{-1}$  (đôi khi dùng  $\text{min}^{-1}$  hay  $\text{h}^{-1}$ ) (có khi dùng  $\text{gy}^{-1}$ ,  $\text{ph}^{-1}$ ,  $\text{gi}^{-1}$ );

Thứ nguyên của bậc 2:  $\text{mol}/(\text{l.s})$  hay  $\text{mol.l}^{-1}\text{s}^{-1}$ ;

Thứ nguyên của bậc 3:  $\text{mol.l}^{-2}.\text{s}^{-1}$ .

Ví dụ phản ứng:



Tốc độ các giai đoạn:

$$1) \frac{d[C]}{dt} = k_1[A][B] - k_{-1}[C]$$

$$2) \frac{d[D]}{dt} = k_2[C]$$

$$3) \frac{d[E]}{dt} = \frac{d[F]}{dt} = k_3[D]$$

Nếu cho giai đoạn đầu là nhanh và  $k_2 \ll k_3$ , giai đoạn thứ hai là chậm, tài liệu động học chỉ cho thông báo về giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng và những giai đoạn đứng trước nó, còn giai đoạn sau không ảnh hưởng tới tốc độ phản ứng chung nên  $k_3$  không biểu thị trong phương trình tốc độ. Tốc độ chung được xác định ở giai đoạn thứ hai là chỗ hẹp của phản ứng. Tốc độ bằng  $k_2[C]$ , nhưng không đo được  $[C]$  nên quy về nồng độ chất ban đầu  $[A]$  và  $[B]$  mà chúng có liên quan tới hằng số cân bằng:

$$K = [C] / [A][B]$$

vì  $K$  liên quan tới  $k_1$  và  $k_{-1}$  được xác định ở trạng thái cân bằng không có sự thay đổi chung về thành phần:

$$k_{-1}[C] = k_1[A][B]$$

rút ra:

$$[C] = k_1[A][B] / k_{-1}$$

Tốc độ giai đoạn thứ hai là:

$$\frac{d[D]}{dt} = k_2[C] = \frac{k_2 k_1}{k_{-1}} [A][B] = k[A][B], \text{ với } k = \frac{k_2 k_1}{k_{-1}}$$

Tốc độ chung phản ứng không phụ thuộc vào nồng độ  $[D]$  và phản ứng là bậc hai. Thực nghiệm thực tế quan sát tỷ lệ tốc độ theo nồng độ  $[A]$  hoặc  $[B]$ .

Thường dùng phương trình tích phân theo nồng độ:

Phản ứng bậc nhất:

$$k = \frac{1}{t} \ln \left( \frac{c_0}{c} \right)$$

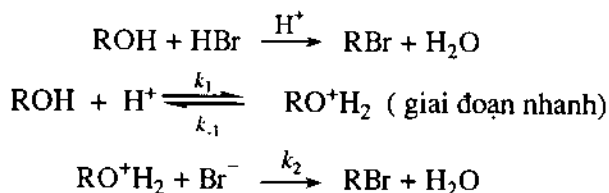
Phản ứng bậc hai:

$$k = \frac{1}{t}(a_0 - b_0) \ln \left( \frac{b_0 a}{a_0 b} \right)$$

với  $a_0, b_0, c_0$  là nồng độ tác nhân ban đầu;  $a, b, c$  là nồng độ tác nhân ở thời điểm  $t$ .

Có thể dùng phương pháp giản đồ, đối với phản ứng bậc nhất, vẽ giản đồ phụ thuộc  $\ln c$  vào  $t$  sẽ thu được đường thẳng với góc nghiêng bằng  $k$ , với phản ứng bậc hai thu được đường thẳng với góc nghiêng là  $k(a_0 - b_0)$ .

Ví dụ phản ứng của ancol:

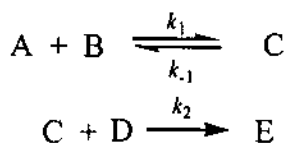


Thực nghiệm đo tốc độ ở giai đoạn 2, song không đo trực tiếp được  $[\text{RO}^+\text{H}_2]$  mà biểu thị bằng nồng độ chất ban đầu qua hằng số cân bằng:

$$\begin{aligned} K &= [\text{RO}^+\text{H}_2] / [\text{ROH}][\text{H}^+] \\ [\text{RO}^+\text{H}_2] &= K \cdot [\text{ROH}][\text{H}^+] \end{aligned}$$

Tốc độ phản ứng:  $k_2 K [\text{ROH}][\text{H}^+][\text{Br}^-] = k [\text{ROH}][\text{H}^+][\text{Br}^-]$  với  $k = k_2 K$ .

Trong phản ứng hữu cơ thường gặp những phản ứng có nhiều giai đoạn, trong đó giai đoạn đầu thường thuận nghịch và tạo ra sản phẩm không bền chuyển hoá thành sản phẩm cuối cùng:



Vì C không bền, nồng độ luôn nhỏ nên ở trạng thái dừng hay giả dừng, tốc độ tổn hao chất ban đầu và tạo thành sản phẩm không bền C là như nhau:

$$k_1[\text{A}][\text{B}] = k_2[\text{C}][\text{D}] + k_{-1}[\text{C}]$$

rút ra:

$$[\text{C}] = k_1[\text{A}][\text{B}] / k_2[\text{D}] + k_{-1}$$

nên:

$$v = \frac{k_1 k_2 [\text{A}][\text{B}][\text{D}]}{k_1 + k_2 [\text{D}]}$$

Để đơn giản, có thể đặt hai trường hợp:

- Nếu  $k_{-1} \ll k_2[\text{D}]$  thì  $k_{-1} + k_2[\text{D}] \approx k_2[\text{D}]$  và phương trình có dạng:  $v = k_1[\text{A}][\text{B}]$ .

Tốc độ chung không phụ thuộc vào  $[\text{D}]$ , phản ứng là bậc hai và giai đoạn đầu là quyết định tốc độ phản ứng.

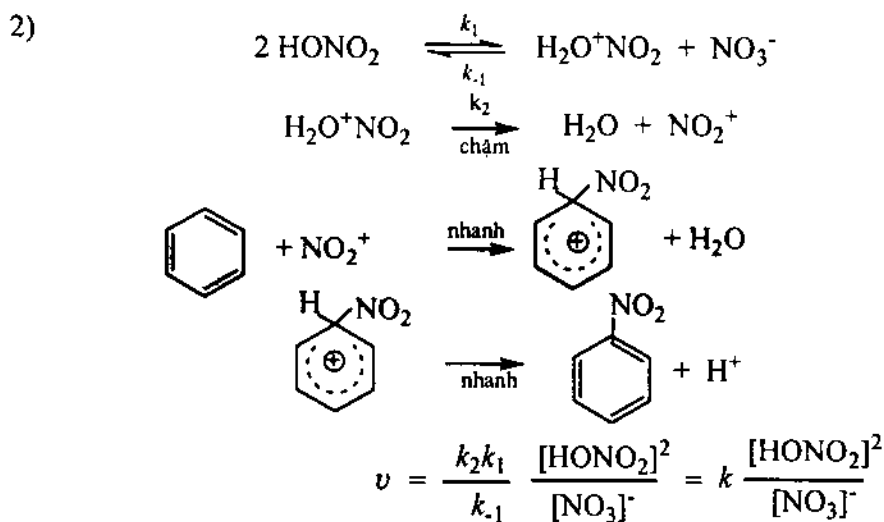
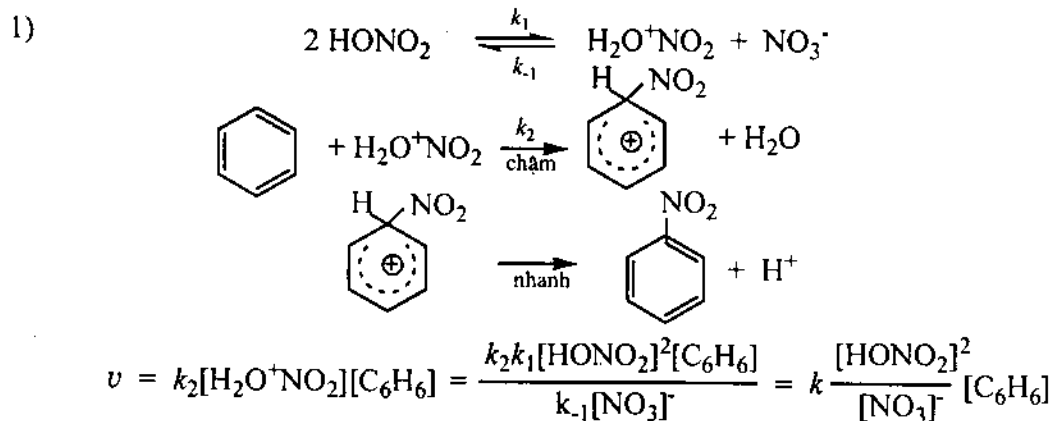
- Nếu  $k_{-1} \gg k_2[D]$  thì  $k_{-1} + k_2[D] \approx k_{-1}$  và có:

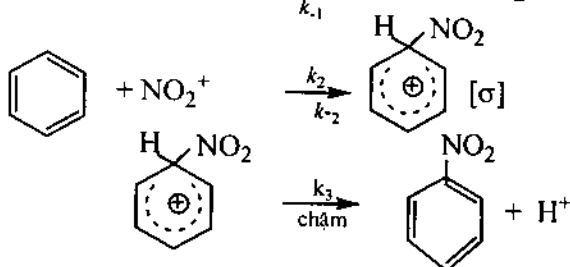
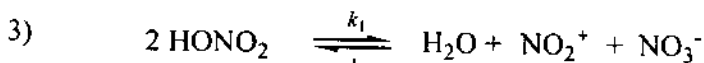
$$v = \frac{k_1}{k_{-1}} k_2 [A][B][D] \approx K \cdot k_2 [A][B][D]$$

Phản ứng là bậc ba, tốc độ phản ứng tỷ lệ thuận với  $[D]$  và không phụ thuộc vào  $k_1$  mà vào  $K$  ở giai đoạn đầu và  $k_2$  ở giai đoạn 2. Giai đoạn quyết định tốc độ là giai đoạn 2. Thực tế, sự phụ thuộc tốc độ quá trình vào nồng độ chất ban đầu còn phức tạp hơn, nên thiết lập độ phân tử của quá trình từ bậc động học phản ứng chỉ có trong một số trường hợp là thuận lợi.

Sự nghiên cứu cơ chế có thể rút ra từ các số liệu động học, thường so sánh kết quả động học thu được với các khả năng phản ứng dự đoán để tìm được cơ chế hợp lý nhất.

Ta hãy xét một ví dụ về cơ chế có thể xảy ra khi nghiên cứu động học của phản ứng nitro hoá benzen mà dự đoán có thể có ba cơ chế sau:





$$v = k_2[\sigma] \quad \text{với} \quad [\sigma] = \frac{k_2 [\text{NO}_2]^+ [\text{C}_6\text{H}_6]}{k_2} \quad \text{và} \quad [\text{NO}_2]^+ = \frac{k_1 [\text{HONO}_2]^2}{k_{-1} [\text{NO}_3^-] [\text{H}_2\text{O}]}$$

$$\text{rút ra được:} \quad v = \frac{k_3 k_2 [\text{C}_6\text{H}_6] \cdot k_1 [\text{HNO}_3]^2}{k_{-1} k_2 [\text{NO}_3^-] [\text{H}_2\text{O}]} = k \frac{[\text{HNO}_3]^2 [\text{C}_6\text{H}_6]}{[\text{NO}_3^-] [\text{H}_2\text{O}]}$$

Trong ba cơ chế dự kiến trên, thực nghiệm tiến hành nitro hoá benzen trong vài dung môi đều cho thấy không có thành phần nồng độ của benzen trong phương trình tốc độ, nên cơ chế phản ứng được thiết lập là cơ chế 2.

Trong nhiều trường hợp, tìm giản đồ thay đổi nồng độ chất theo thời gian để tìm định luật tốc độ và hằng số  $k$ . Nếu phản ứng có động học bậc một hay hai thì ít khó khăn. Chẳng hạn phản ứng bắt đầu từ nồng độ  $A_0$  với động học bậc nhất:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A] \quad \text{hay} \quad \frac{-d[A]}{[A]} = k \cdot dt$$

có thể vi phân với giới hạn  $t = 0$  và  $t = t$  cho:

$$-\ln \frac{[A]}{[A_0]} = k \cdot t \quad \text{hay} \quad \ln[A] = -k \cdot t + \ln A_0$$

Nếu vẽ giản đồ phụ thuộc  $\ln[A]$  vào  $t$  thu được đường thẳng tuyến tính thì phản ứng là bậc nhất và  $k$  có thể tìm thấy bằng hệ số góc và có thể tìm được thời gian bán huỷ  $t_{1/2}$ :

$$\ln \frac{A_0}{2} = k \cdot t_{1/2} + \ln A_0$$

nên  $t_{1/2}$  là:

$$t_{1/2} = \frac{\ln \left( \frac{A_0}{A_0/2} \right)}{k} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k}$$

Trong trường hợp phản ứng có bậc nhất cho A và cả cho B, phản ứng bậc hai, thì có phức tạp hơn nhưng thường dùng  $[A] = [B]$  và có:

$$-d[A]/dt = k [A][B]$$

tương đương với:  $-d[A] / dt = k[A]^2$  hay  $-d[A] / [A]^2 = k \cdot dt$

và tích phân cho:

$$\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A_0]} = k.t$$

ở điều kiện đương lượng, sự phụ thuộc  $1/[A]$  vào  $t$  là tuyến tính, phản ứng là bậc hai, độ nghiêng là  $k$ .

Tuy nhiên có nhiều phản ứng nghiên cứu tốc độ là tuyến tính một cách đơn giản nhưng có nhiều phản ứng rất phức tạp, có nhiều phản ứng là bậc nhất ở nồng độ thấp, nhưng là bậc hai ở nồng độ cao, có nhiều phản ứng có bậc không nguyên hay âm thì quá trình nghiên cứu sẽ phức tạp hơn.

Kết quả nghiên cứu động học cho những thông báo về cơ chế sau:

1- Bậc phản ứng cho biết số phân tử tham gia ở giai đoạn quyết định tốc độ của phản ứng. Đối với một phản ứng có thể đưa ra bất kỳ cơ chế nào tương ứng với quy luật tốc độ tính toán ra ở trên. Nếu kết quả thực nghiệm tìm ra khác nhau thì cơ chế đó chưa thích hợp. Thường sự tương quan giữa bậc phản ứng với cơ chế rất khó xác định, nhất là khi bậc phản ứng không nguyên hay âm. Hơn nữa, trong trường hợp có thể có hai hay nhiều cơ chế đưa ra thì cần dùng kết quả động học để phân tích nhưng phải cùng một quy luật tốc độ.

2- Dùng hằng số tốc độ rất quan trọng có thể thay đổi khi thay đổi cấu trúc của tác nhân, dung môi, lực ion, xúc tác...

3- Nếu tốc độ đo được ở nhiệt độ bình thường, tìm giản đồ phụ thuộc  $1/T$  ( $T$  là nhiệt độ chuẩn tuyệt đối) là gần tuyến tính với hệ số góc âm trong phương trình:

$$\ln k = \frac{-E_a}{RT} + \ln A$$

với  $R$  là hằng số khí,  $A$  là hệ số, cho phép tính  $E_a$  trong đó năng lượng hoạt hoá Arhenius của phản ứng  $\Delta H^*$  tìm thấy bằng phương trình:  $E_a = \Delta H^* + RT$ .

Và có thể tính  $\Delta S^*$  theo phương trình:

$$\frac{\Delta S^*}{4,576} = \log k - 10,753 - \log T + \frac{E_a}{4,576T}$$

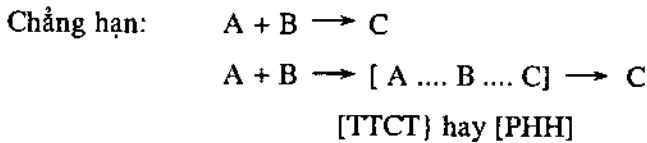
nếu năng lượng tính bằng cal<sub>o</sub> còn nếu bằng jun thì dùng phương trình:

$$\frac{\Delta S^*}{19,15} = \log k - 10,753 - \log T + \frac{E_a}{19,15T}$$

Khi nghiên cứu cơ chế bằng dữ liệu động học cho thấy sự thay đổi tốc độ liên quan tới cấu trúc phân tử phải ứng, khả năng phản ứng cũng như khi thay đổi điều kiện phản ứng. Các số liệu động học không cho thông báo gì về cấu trúc của trạng thái trung gian ở giai đoạn quyết định tốc độ và các giai đoạn trước đó. Để giải quyết vấn đề này, người ta dựa vào quan niệm về trạng thái chuyển tiếp hay phức hoạt hoá.

#### 4.5. TRẠNG THÁI CHUYỂN TIẾP HAY PHỨC HOẠT HOÁ

Thực tế trong phản ứng hữu cơ không phải mọi phân tử chất ban đầu đều có khả năng tham gia phản ứng để hình thành sản phẩm, chỉ có những phân tử có đủ năng lượng  $E$  cần thiết nào đó, nghĩa là chỉ những phân tử đã hấp thụ thêm được năng lượng để vượt qua năng lượng giới hạn. Những phân tử này gọi là những phân tử đã được hoạt hoá. Mỗi chất tham gia phản ứng đều có một cực tiểu năng lượng tạo ra một hàng rào năng lượng. Muốn chuyển từ cực tiểu năng lượng này sang cực tiểu năng lượng khác, chẳng hạn, từ chất ban đầu sang sản phẩm, chất ban đầu cần đi qua một hàng rào năng lượng. Chất ban đầu cần có năng lượng lớn hơn năng lượng  $E$  của nó, hệ chuyển thành một trạng thái chuyển tiếp (TTCT) hay phức hoạt hoá (PHH).



Trạng thái chuyển tiếp hay phức hoạt hoá ở trạng thái cân bằng với chất ban đầu nên:

$$K^\# = [\text{PHH}] / [A][B] \rightarrow [\text{PHH}] = K^\# [A][B]$$

và  $\Delta G^\# = -RT \ln K^\#$  nên  $K^\# = e^{-\Delta G^\# / RT}$

( $K^\#$  = hằng số cân bằng hoạt hoá,  $\Delta G^\#$  = năng lượng tự do hoạt hoá).

Đặc tính của trạng thái chuyển tiếp trong phức là không có sự trao đổi năng lượng với môi trường, chỉ có một bậc tự do trùng với trục tọa độ của phản ứng, trong đó sự thay đổi khoảng cách giữa A... B... C biểu hiện trong trục tọa độ và có thể phân tích theo hai hướng: chuyển thành sản phẩm hay trở lại chất ban đầu, nhưng thường hướng chuyển thành sản phẩm có tốc độ lớn hơn.

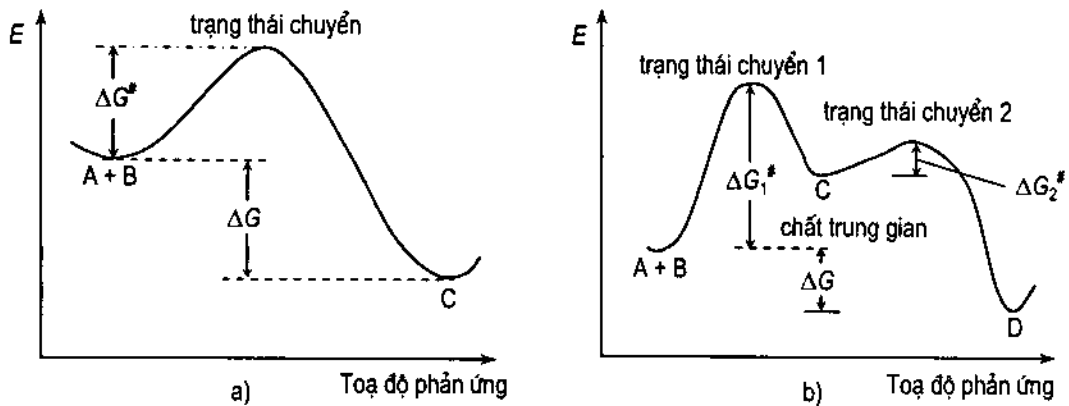
Tốc độ phân tích trạng thái chuyển tiếp [TTCT] hay phức hoạt hoá [PHH] tính theo lý thuyết là  $6 \cdot 10^{12} \cdot s^{-1}$  ở nhiệt độ phòng và có phương trình tốc độ phân tích trạng thái chuyển tiếp bằng  $\chi \cdot k \cdot T / h$ , với  $\chi$  là hằng số chuyển,  $k$  là hằng số Boltzmann,  $h$  là hằng số Planck, nên tốc độ phản ứng là:

$$v = \frac{\chi \cdot k \cdot T}{h} [\text{PHH}] \quad \text{hay} \quad v = \frac{\chi \cdot k \cdot T}{h} [\text{TTCT}]$$

vì  $[\text{PHH}] = K^\# [A][B]$  và  $K^\# = e^{-\Delta G^\# / RT}$  nên  $v = \frac{\chi \cdot k \cdot T}{h} e^{-\Delta S^\# / RT} [A][B]$

So sánh với dạng phương trình tốc độ của phản ứng  $v = k[A][B]$  cho thấy, giá trị  $\Delta G^\#$  là nhân tố xác định tốc độ phản ứng ở một nhiệt độ bất kỳ.

Sự liên quan giữa trạng thái chuyển và cơ chế phản ứng được biểu thị bằng giản đồ thế năng:



**Hình 4.3.** Giản đồ thế năng:

- a) phản ứng một giai đoạn;
- b) phản ứng hai giai đoạn

Trường hợp (a) có một trạng thái chuyển tiếp, trường hợp (b) có hợp chất trung gian và hai trạng thái chuyển tiếp. Trạng thái chuyển tiếp có năng lượng cực đại, còn hợp chất trung gian có năng lượng cực tiểu. Chất trung gian nằm ở cực tiểu có thời gian tồn tại phụ thuộc vào độ sâu của cực tiểu. Độ sâu càng lớn, thời gian tồn tại càng lâu, chất trung gian càng bền. Sự khác nhau về năng lượng giữa chất ban đầu và trạng thái chuyển tiếp là năng lượng hoạt hoá, sự khác nhau về năng lượng giữa chất ban đầu và chất cuối là hiệu ứng nhiệt phản ứng.

Trạng thái chuyển là trạng thái cân bằng, biểu thị bằng sự khác nhau về năng lượng tự do hoạt hoá ( $\Delta G^\ddagger$ ), entanpi hoạt hoá ( $\Delta H^\ddagger$ ) và entropi hoạt hoá ( $\Delta S^\ddagger$ ) của chất ban đầu và sản phẩm.

$$K^\ddagger = e^{-\Delta G^\ddagger/RT} = e^{-\Delta H^\ddagger/RT} = e^{-\Delta S^\ddagger/RT}$$

còn hằng số tốc độ phản ứng là:  $k_{pu} = \frac{\chi \cdot k \cdot T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger/RT}$

vì  $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$  nên:

$$k_{pu} = \frac{\chi \cdot k \cdot T}{h} (e^{-\Delta H^\ddagger/RT})(e^{-\Delta S^\ddagger/RT})$$

Thành phần  $\frac{\chi \cdot k \cdot T}{h} e^{\Delta S^\ddagger/R}$  phụ thuộc vào  $T$  thay đổi không lớn với  $e^{-\Delta H^\ddagger/RT}$ , vì thế có thể viết phương trình gần đúng:

$$\frac{k_{pu}}{T} = C \cdot e^{-\Delta H^\ddagger/RT}$$

$$\ln \frac{k_{pu}}{T} = (-\Delta H^\ddagger/RT) + C'$$



Trong trường hợp này, giản đồ phụ thuộc  $\ln(k_{pu}/T)$  vào  $1/T$  là tuyến tính với độ nghiêng là  $-\Delta H^\ddagger/RT$ .

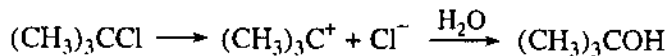
Từ giá trị  $\Delta H^\ddagger$  xác định được, có thể xác định giá trị  $\Delta S^\ddagger$  theo phương trình:

$$\Delta S^\ddagger = \frac{\Delta H^\ddagger}{T} + R \ln \frac{hk_{pu}}{\chi k.T} = \frac{\Delta H^\ddagger}{T} + 4,58 \lg \frac{k}{T} - 47,4$$

Thực nghiệm không thể tìm được cấu trúc trạng thái chuyển hay hợp chất trung gian nhưng có thể tính từ MO và từ năng lượng hoạt hoá thực nghiệm. Giá trị  $\Delta H^\ddagger$  và  $\Delta S^\ddagger$  phản ánh cấu trúc của trạng thái chuyển tiếp. Các vị trí hạt nhân trong trạng thái chuyển không tương ứng với vị trí cân bằng trong trạng thái cơ bản, nên nội năng của trạng thái chuyển tiếp cao hơn tác nhân và năng lượng cao hơn này biểu hiện trong năng lượng hoạt hoá.

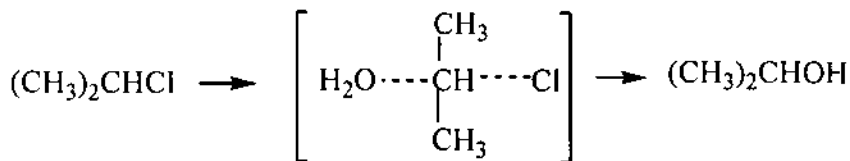
Entropi hoạt hoá là mức độ trật tự hay mất trật tự hình thành khi tạo phức trạng thái chuyển. Nếu bậc tự do tiệm tiến, dao động và quay mất đi khi chuyển tới trạng thái chuyển thì entropi chung của hệ giảm và âm, ngược lại tăng độ bậc tự do thì entropi tăng và dương. Chẳng hạn, phản ứng lưỡng phân tử phải có giá trị entropi hoạt hoá âm, vì khi chuyển tới trạng thái chuyển tiếp từ chất ban đầu có sự giảm bậc tự do của hệ phản ứng. Mức độ trật tự của trạng thái chuyển tiếp càng lớn thì entropi càng âm. Những phản ứng có sự phân ly sẽ làm tăng entropi khi chuyển từ chất ban đầu tới trạng thái chuyển tiếp.

Chẳng hạn phản ứng:



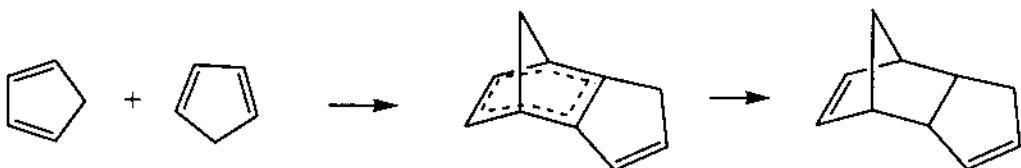
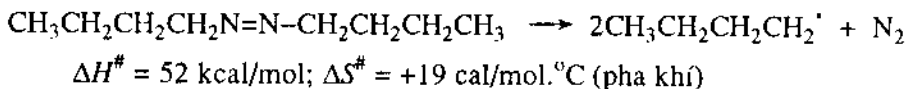
có  $\Delta S^\ddagger = +14 \text{ cal/mol.}^\circ\text{C}$ .

Còn phản ứng:



có  $\Delta S^\ddagger = -8,1 \text{ cal/mol.}^\circ\text{C}$ .

Nếu so sánh hai phản ứng:



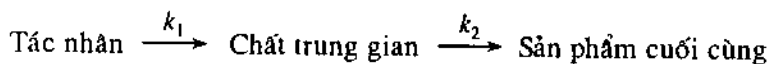
$\Delta H^\ddagger = 15,5 \text{ kcal/mol}; \Delta S^\ddagger = -3,4 \text{ cal/mol.}^\circ\text{C}$  (pha khí)

cho thấy giá trị  $\Delta H^\ddagger$  của phản ứng dime hoá xyclopentadien nhỏ hơn phản ứng phân tích nhiệt của 1,1'-azobutan, vì phản ứng là đồng bộ có sự tạo thành liên kết mới tương ứng với sự phân cắt liên kết cũ, còn phản ứng phân tích nhiệt azo có sự phân cắt đồng ly liên kết C-N ở giai đoạn quyết định tốc độ của phản ứng, thực tế không có sự hình thành liên kết mới để bù trừ cho năng lượng phân cắt. Nhưng về entropi hoạt hoá lại thuận lợi ở phản ứng phân tích azo, vì có sự tăng bậc tự do tiệm tiến trong trạng thái chuyển tiếp dẫn tới sự tạo thành hai tiểu phân như nhau, còn phản ứng dime hoá lại mất bậc tự do tiệm tiến và quay.

Các thông số hoạt hoá trở thành phức tạp khi có ảnh hưởng của dung môi, nhất là trường hợp có sự tạo thành và phân cắt các tiểu phân ion trong dung môi phân cực, nghĩa là có liên quan tới khả năng solvat hoá của dung môi đối với trạng thái chuyển tiếp. Sự tăng solvat hoá trạng thái chuyển tiếp so với chất ban đầu dẫn tới giá trị entropi âm hơn ngay trong cả quá trình phân ly, do giảm bậc tự do của dung môi. Entanpi hoạt hoá sẽ giảm khi tăng solvat. Như vậy, khi dùng các thông số hoạt hoá cho các phản ứng trong dung dịch, cần phải có sự phân tích hiệu ứng dung môi rất chi tiết.

#### 4.6. CHẤT TRUNG GIAN

Nghiên cứu cấu trúc chất trung gian cho khả năng hiểu được rõ ràng hơn cơ chế phản ứng, nghĩa là biết được bản chất của chất trung gian trong phản ứng có thể coi như đã biết được phần lớn cơ chế phản ứng. Lượng chất trung gian phụ thuộc vào tốc độ của giai đoạn hình thành chất trung gian và tốc độ chuyển hoá tiếp của nó. Chẳng hạn như phản ứng hai giai đoạn:

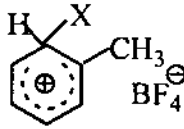


Nếu  $k_1 \gg k_2$ , trong nhiều phản ứng có thể tách ra được chất trung gian. Chất trung gian thật được tách ra nếu đưa trở lại vào phản ứng sẽ phản ứng tiếp thành sản phẩm.

Nếu cả hai tốc độ  $k_1$  và  $k_2$  đều lớn, phản ứng xảy ra quá nhanh để có thể tách ra được chất trung gian. Song trong trường hợp này, qua nghiên cứu động học và quang phổ có thể tìm thấy sự tồn tại của hai pha riêng của phản ứng chung; pha đầu là sự tạo thành chất trung gian 1 với hằng số  $k_1$  và pha hai là sự chuyển hoá tiếp của hợp chất trung gian với hằng số  $k_2$ .

Nếu tốc độ tạo thành hợp chất trung gian 1 vượt quá độ chuyển hoá tiếp của nó không nhiều thì chỉ có một phần chất phản ứng sẽ chuyển thành dạng 1 ở bất kỳ thời điểm nào, đôi khi có thể dừng phản ứng bằng cách hạ nhiệt độ hay tách xúc tác ra khỏi phản ứng, khi đó nếu chất đủ ổn định cũng có thể tách ra được mặc dù với lượng nhỏ.

Chất trung gian có thể tách ra bằng cách thêm vào hỗn hợp phản ứng một chất có khả năng phản ứng mạnh hơn với hợp chất trung gian. Hợp chất trung gian có thể xác định từ bản chất của sản phẩm cộng đã tách ra được. Phương pháp này dùng để tách phức trong phản ứng thế electrophin vào nhân thơm bằng thêm  $\text{BF}_3$  vào phản ứng.

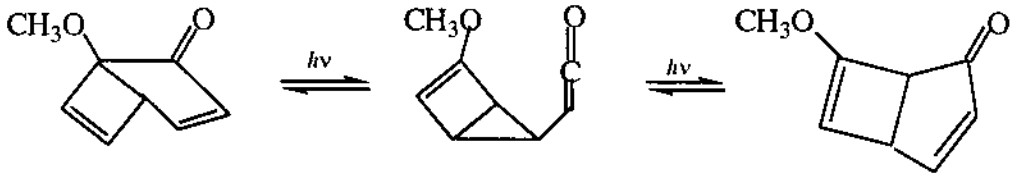


Phương pháp thực tế để xác định hợp chất trung gian ở nồng độ thấp là các phương pháp công cụ, đặc biệt là các phương pháp phổ.

Quang phổ electron trong vùng ánh sáng khả kiến hay tím cũng chứng minh được sự tồn tại của chất trung gian khi chất trung gian có khả năng hấp thụ trong vùng 220 + 700 nm. Sự chuyển electron trong vùng này chủ yếu là sự chuyển electron từ orbital chất dầy ở trạng thái cơ bản sang orbital trống ở trạng thái kích thích. Phổ UV dùng thuận lợi cho những hợp chất chưa no và có thể xác định đến nồng độ thấp hơn  $10^{-5}$  M.

Phổ IR cũng dùng phát hiện hợp chất trung gian bằng *pic* hấp thụ của những nhóm chức hình thành trong hợp chất trung gian.

Chẳng hạn, phản ứng nghịch đảo quang hoá của hợp chất sau:



Phổ IR cho *pic* hấp thụ đặc trưng trong vùng  $2100 + 2130 \text{ cm}^{-1}$  là vùng hấp thụ của xeten được dự đoán trong phản ứng. Khi tiến hành phản ứng, quan sát thấy sự xuất hiện *pic* hấp thụ  $2118 \text{ cm}^{-1}$ , *pic* này tăng dần lên rồi lại giảm dần về cường độ theo tiến trình phản ứng. Phổ IR ít nhạy hơn UV, thuận lợi ở nồng độ  $10^{-3}$  M.

Hiện nay phổ biến là phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân NMR, đặc biệt là phổ  $^1\text{H}$ NMR và  $^{13}\text{C}$ NMR dùng để xác định cấu trúc hợp chất trung gian. Phổ cộng hưởng từ electron EMR dùng để phát hiện những hợp chất trung gian là gốc tự do hay những chất khác có electron không cặp đôi. Phương pháp có độ nhạy cao và rất điển hình, đặc biệt là đối với các chất nghịch từ hay thuận từ có trong dung dịch.

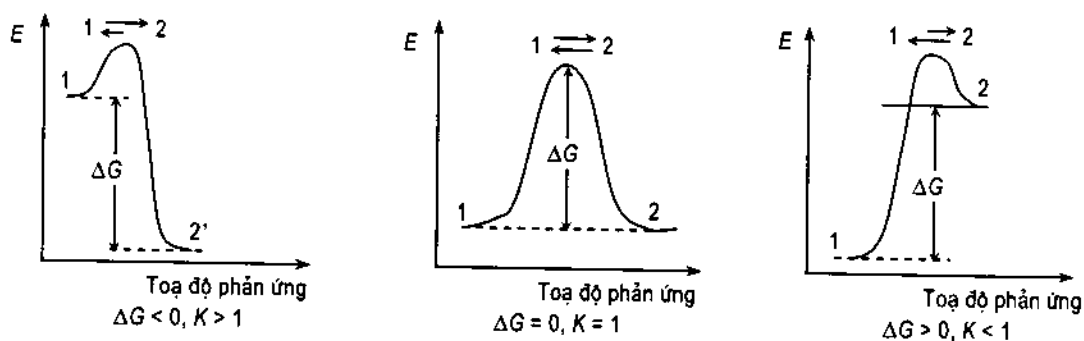
#### 4.7. TIÊN ĐỀ HAMMOND - QUY TẮC BELL- EVANS- POLIAN (BEP)

Nhiệt phản ứng hay  $\Delta G$  của chất đầu và chất cuối liên quan tới hằng số cân bằng,  $\Delta G$  âm với phản ứng phát nhiệt, dương với phản ứng thu nhiệt và bằng 0 với phản ứng cân bằng hoàn toàn.

Nói chung, giữa những thông số nhiệt động học và động học có quan hệ trực tiếp, song trong những phản ứng có các quá trình cơ bản giống nhau thì có mối liên hệ giữa thông số động học và nhiệt động học và có thể dùng thông số nhiệt động học để xác định tốc độ.

Năng lượng trạng thái chuyển và cấu trúc của nó cho biết về cơ chế phản ứng, song ở trạng thái không dùng không thể xác định được bằng thực nghiệm để biết cấu trúc trạng thái

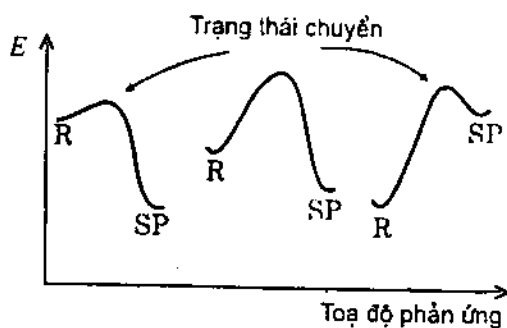
chuyển. Hammond đã tìm ra điều kiện để so sánh cấu trúc trạng thái chuyển với chất ban đầu và sản phẩm gọi là tiên đề Hammond trong hoá hữu cơ.



**Hình 4.4.** Giảm độ thay đổi hiệu ứng nhiệt

“Nếu hai trạng thái, chẳng hạn trạng thái chuyển tiếp và chất trung gian không bền liên tiếp tạo thành trong quá trình phản ứng và có năng lượng gần giống nhau thì sự chuyển hoá của chúng sẽ kèm theo sự thay đổi không lớn về cấu trúc”.

Như vậy, theo Hammond, những sự thay đổi nhỏ về năng lượng phân tử có thể tương ứng chỉ với sự thay đổi nhỏ về cấu trúc. Vì thế, về mặt cấu trúc, trạng thái chuyển cần phải gần với hệ có năng lượng gần với năng lượng của trạng thái chuyển.



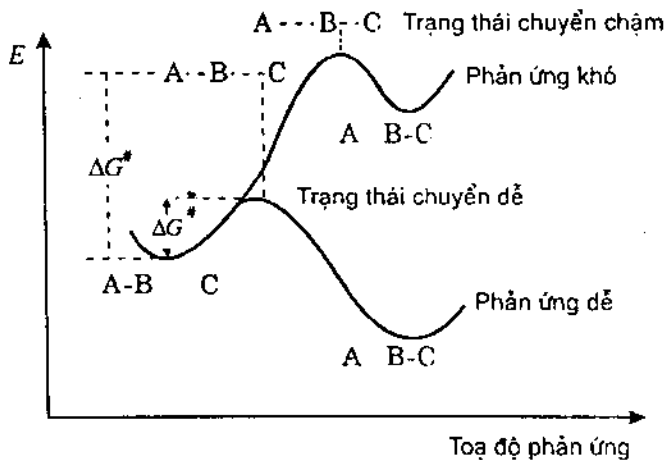
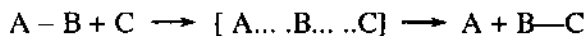
**Hình 4.5.** Giảm độ thế năng mô tả tiên đề Hammond

Tương ứng với quy tắc này, phức hoạt hoá gần với cấu trúc chất ban đầu trong những phản ứng phát nhiệt mạnh có năng lượng hoạt hoá nhỏ, còn trong phản ứng thu nhiệt, cấu trúc trạng thái chuyển gần với cấu trúc sản phẩm. Trong trường hợp những phản ứng có hiệu ứng nhiệt nhỏ và năng lượng hoạt hoá lớn, cấu trúc trạng thái chuyển khác với cấu trúc chất ban đầu cũng như với sản phẩm.

Hiện nay, tiên đề Hammond được dùng với ý nghĩa mở rộng là sự tăng quá trình phát nhiệt đưa trạng thái chuyển gần với chất ban đầu, tăng sự thu nhiệt gần với sản phẩm.

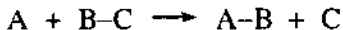
Hợp chất trung gian nằm ở cực tiểu năng lượng không tương ứng với cực đại nên cấu

trúc hợp chất trung gian gắn với cấu trúc của trạng thái chuyển. Như phản ứng:

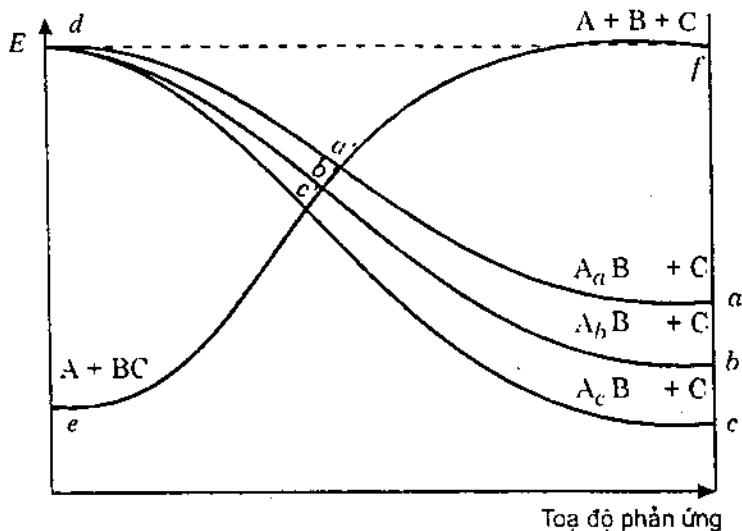


Hình 4.6. Giảm đồ thế năng phụ thuộc nhiệt phản ứng và trạng thái chuyển tiếp

Bell - Evans - Polian cũng đưa ra quy tắc (quy tắc BEP) gọi là thuyết tốc độ tuyệt đối trong những phản ứng mà sự phân cắt và tạo thành liên kết là độc lập với nhau và có thể biểu thị bằng tọa độ. Chẳng hạn phản ứng:



có thể biểu diễn bằng tọa độ phản ứng như sau:



Hình 4.7. Quy tắc BEP về sự thay đổi bề mặt thế năng phản ứng với hiệu ứng nhiệt

Giả sử ở trạng thái đầu có sự phân cắt B-C nhưng không có tương tác giữa A và B. năng lượng chung biểu diễn bằng đường cong e-f. Ở trạng thái cuối, giả sử có sự phân cắt

A-B nhưng không có tương tác giữa B và C, năng lượng hệ là đường cong a-d. Điểm cắt a' tương ứng với trạng thái chuyển có năng lượng tương ứng với  $A + B \dots C$  và  $A \dots B + C$ , còn đường cong e-a'-a là tiến trình của phản ứng. Nếu có những phản ứng cùng loại là  $A_a, A_b, A_c \dots$  như trên thì trên giản đồ cho thấy các tiến trình phản ứng e-a'-a, a-b'-b và e-c'-c có điểm cắt tương ứng là a', b', c' là trạng thái chuyển tiếp. Từ giản đồ cho thấy, theo mức độ tăng quá trình phát nhiệt, năng lượng hoạt hoá của nó giảm.

Tác giả đưa ra quan hệ tỷ lệ giữa hệ số nhiệt của phản ứng và năng lượng hoạt hoá có sự phù hợp tuyến tính:

$$\Delta G^\ddagger = A + B.\Delta H$$

với A và B là hằng số.

Từ giản đồ cũng cho thấy, theo mức độ phát nhiệt, trạng thái chuyển chuyển về phía chất ban đầu trên trục tọa độ phản ứng, theo mức độ thu nhiệt chuyển về phía sản phẩm.

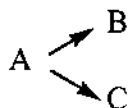
Quy tắc Bell-Evans-Polian có thể tóm tắt như sau:

- Có sự phụ thuộc tuyến tính giữa năng lượng hoạt hoá và năng lượng phản ứng;
- Nhân tố tỷ lệ trong sự phụ thuộc tuyến tính này càng nhỏ thì sự phát nhiệt càng lớn;
- Phản ứng càng phát nhiệt, cấu trúc trạng thái chuyển càng gần với cấu trúc chất ban đầu. Quan điểm này tương tự tiên đề Hammond.

Định luật BEP đủ phù hợp trong những quá trình cơ bản, đối với những phản ứng phức tạp, chỉ dùng quy tắc này cho những giai đoạn cơ bản. Sự tương ứng giữa quá trình nhiệt động học và động học là trong những trường hợp có sự phân cắt và tạo thành, chỉ một liên kết hoặc trong những trường hợp có sự phân cắt một và tạo thành liên kết khác trong những quá trình xảy ra đồng bộ nghiêm ngặt, còn trong những trường hợp khác dùng mô hình phức tạp hơn.

#### 4.8. KHỐNG CHẾ ĐỘNG HỌC VÀ NHIỆT ĐỘNG HỌC

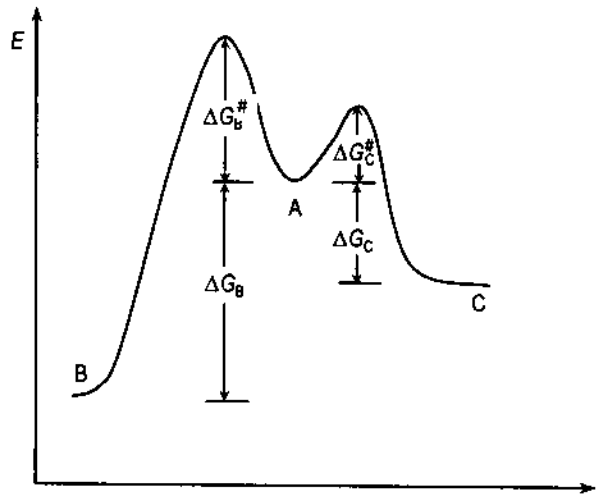
Những phản ứng hữu cơ có sự cạnh tranh giữa hai hay nhiều hướng khác nhau, cần phải tính đến những nhân tố làm cho một hướng nào đó xảy ra ưu tiên hơn:



Trong những phản ứng không thuận nghịch, tỷ lệ sản phẩm được xác định chỉ bằng sự khác nhau về năng lượng hoạt hoá của trạng thái chuyển nên sản phẩm là khống chế động học.

Trong những phản ứng thuận nghịch có hai trường hợp: nếu tỷ lệ sản phẩm được xác định bằng năng lượng hoạt hoá của trạng thái chuyển, nghĩa là tốc độ của các phản ứng cạnh tranh nhau thì sản phẩm gọi là sản phẩm khống chế động học, nếu sản phẩm được xác định

bằng tính chất nhiệt động học của hệ cân bằng, nghĩa là bằng năng lượng tự do của sản phẩm cạnh tranh, gọi là sản phẩm khống chế nhiệt động học.

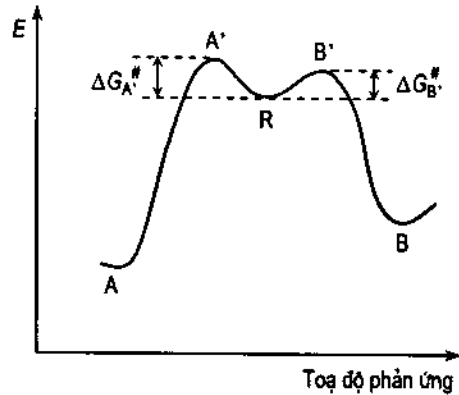


Hình 4.8. Năng lượng tự do của quá trình động học và nhiệt động học

Trong giản đồ trên, B là sản phẩm bền nhiệt động học hơn ( $\Delta G$  thấp), còn C hình thành nhanh hơn ( $\Delta G^*$  thấp) là sản phẩm khống chế động học.

Có một số trường hợp của phản ứng cân bằng:

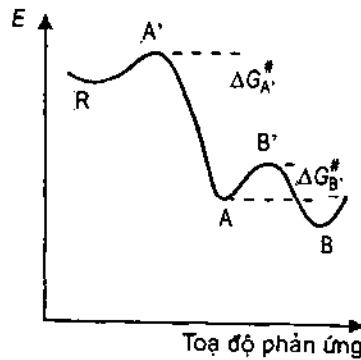
1- Giá trị  $\Delta G^{\#}$  tạo thành trạng thái chuyển tiếp  $A'$  và  $B'$  từ tác nhân R nhỏ hơn  $\Delta G^{\#}$  tạo thành trạng thái chuyển tiếp từ sản phẩm A và B tương ứng. Nếu giá trị  $\Delta G^{\#}$  từ A và B tạo ra  $A'$  và  $B'$  đủ lớn thì A và B không chuyển trở lại R, tỷ lệ sản phẩm A và B phụ thuộc vào tốc độ tạo thành A và B. Sản phẩm A và B là sản phẩm khống chế động học, nghĩa là tốc độ tạo thành sản phẩm cao hơn tốc độ đạt cân bằng của trạng thái chuyển tiếp, thời gian đạt cân bằng cao hơn thời gian phản ứng và tách sản phẩm.



Hình 4.9. Giản đồ năng lượng khống chế động học

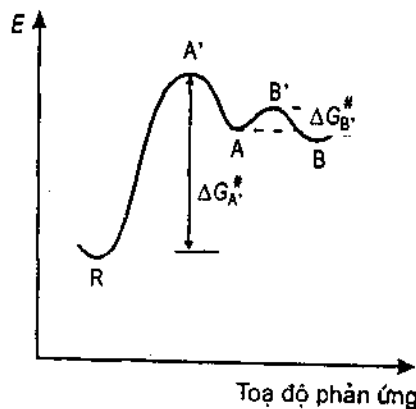
2- Giá trị  $\Delta G^\#$  tạo trạng thái chuyển A' và B' từ R thấp, giá trị  $\Delta G^\#$  tạo B' từ A lớn hơn một ít, hệ là cân bằng và có thể khống chế phản ứng bằng nhân tố động học hay nhiệt động học.

Nếu chọn điều kiện phản ứng như thế nào đó để cho năng lượng  $\Delta G^\#_{A'}$  đạt được, còn năng lượng  $\Delta G^\#_{B'}$  không đạt được thì sản phẩm ưu tiên là A, song nếu trong điều kiện phản ứng đủ cho cả  $\Delta G^\#_{A'}$  và  $\Delta G^\#_{B'}$  thì sản phẩm chính là B, bởi vì sản phẩm B ổn định hơn. A và B là hai sản phẩm chỉ khác nhau một hàng rào năng lượng có thể khắc phục được nên ở trạng thái cân bằng với nhau, thành phần sản phẩm xác định bằng tính ổn định tương đối của A và B. Thành phần sản phẩm là khống chế nhiệt động học.



Hình 4.10. Giản đồ năng lượng của khống chế nhiệt động học

3- Hàng rào năng lượng  $\Delta G^\#$  của A và B rất gần nhau, nhỏ hơn hàng rào năng lượng tạo trạng thái chuyển A' và B' từ R. Cân bằng giữa A và B thiết lập nhanh so với sự tạo thành A. Thành phần sản phẩm là khống chế nhiệt động học của phản ứng.



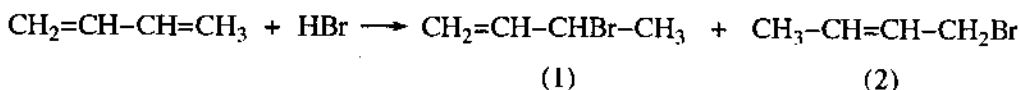
Hình 4.11. Giản đồ năng lượng của khống chế nhiệt động học

Như vậy, trong những phản ứng thuận nghịch, nếu tốc độ tạo thành sản phẩm từ chất ban đầu lớn hơn tốc độ đạt cân bằng giữa hai sản phẩm thì phản ứng tuân theo khống chế



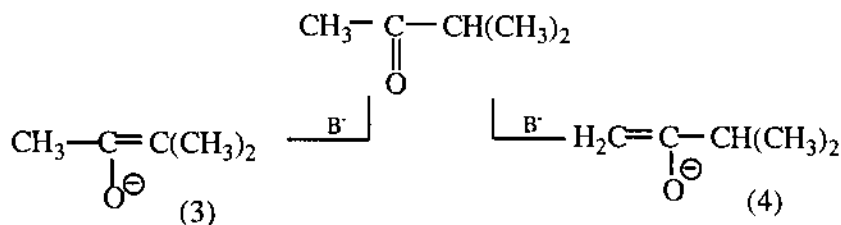
động học, nếu tốc độ đạt cân bằng trùng với tốc độ chuyển hoá của chất ban đầu thì sau một thời gian tỷ lệ sản phẩm là không chế nhiệt động học, còn nếu tốc độ thiết lập cân bằng giữa sản phẩm nhỏ hơn tốc độ của phản ứng cơ bản, những phản ứng được tiến hành trong thời gian lâu thì tỷ lệ sản phẩm ban đầu là không chế động học rồi hệ chuyển sang trạng thái cân bằng nhiệt động học.

Chẳng hạn phản ứng:



ở nhiệt độ  $-80^\circ\text{C}$  thu được 80% sản phẩm (1) và 20% sản phẩm (2) là sản phẩm không chế động học, khi tăng nhiệt độ thì hàm lượng sản phẩm (1) tăng đến 80% tương ứng với hàm lượng cân bằng của nó, nghĩa là khi tăng nhiệt độ đã chuyển từ không chế động học sang không chế nhiệt động học.

Xác suất không chế nhiệt động học càng cao nếu sự khác nhau về năng lượng trạng thái chuyển của hai sản phẩm càng nhỏ. Như phản ứng enol hoá xeton:



Hai sản phẩm (3) và (4) tạo thành phụ thuộc vào điều kiện phản ứng.

Nếu dùng bazơ mạnh như  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^-$  và dung môi không chứa nhóm hydroxyl thì sản phẩm chính là (4). Phản ứng enol hoá xeton không đối xứng với hai loại  $\text{H}_\alpha$  nên có khả năng cho hai loại enol. Khi có xúc tác bazơ mạnh, có thể tích lớn như  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^-$  thì có khả năng tấn công vào  $\text{H}_\alpha$  của nhóm  $\text{CH}_3$ , phản ứng là không chế động học.

Nếu tiến hành phản ứng trong dung môi hydroxyl thì phản ứng trở thành phản ứng cân bằng giữa sản phẩm (3) và (4). Trong điều kiện này, sản phẩm ưu tiên là sản phẩm ổn định hơn là enol (3). Enol (3) là sản phẩm không chế nhiệt động học.

Tính ổn định cao của enol (3) là do có mức độ thế cao ở cacbon  $sp^2$  hay là một olefin có nối đôi trong mạch bên hơn ở đầu mạch.

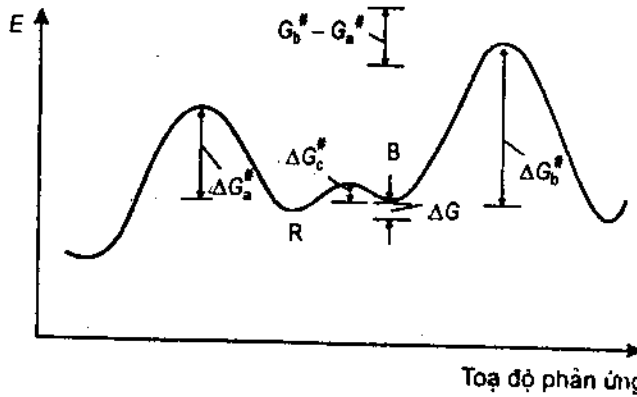
Sự không chế động học và nhiệt động học đặc biệt quan trọng cho những trường hợp có thể thay đổi điều kiện phản ứng để làm thay đổi thành phần sản phẩm của phản ứng theo hướng mong muốn, thường là chuyển không chế động học sang không chế nhiệt động học.

Từ các giản đồ trên, theo tiên đề Hammond cũng thấy rằng, trường hợp 1 là phản ứng phát nhiệt mạnh với năng lượng hoạt hoá thấp, trạng thái chuyển tiếp có cấu trúc giống với tác nhân do gần nhau về năng lượng, do đó sự chuyển hoá được thực hiện với sự thay đổi nhỏ cấu trúc. Trường hợp 2, năng lượng trạng thái chuyển tiếp cao hơn năng lượng của tác

nhân và sản phẩm nhiều, do đó chất ban đầu cũng như sản phẩm không phải là mô hình cấu trúc tốt cho trạng thái chuyển tiếp. Trường hợp 3 là phản ứng thu nhiệt mạnh nhưng sản phẩm là mô hình tốt cho trạng thái chuyển tiếp.

Tính chất không chế động học và nhiệt động học cũng quan sát thấy trong những phản ứng có cân bằng về cấu dạng trên cơ sở quy tắc Curtius – Hammett:

“Khi phản ứng có hai hay nhiều cấu dạng khác nhau ở trạng thái cân bằng với sự tạo thành những sản phẩm khác nhau cho mỗi cấu tử, tỷ lệ sản phẩm được xác định ưu tiên bằng tỷ lệ năng lượng của trạng thái chuyển tiếp mà không phải là chất ban đầu”.



Hình 4.12. Sự không chế động học do ảnh hưởng của cấu dạng

Quy tắc này được áp dụng khi năng lượng hoạt hoá cao hơn năng lượng quay nhiều, còn trong trường hợp ngược lại, tỷ lệ sản phẩm được xác định bằng tỷ lệ các cấu dạng ban đầu tham gia phản ứng có trong hỗn hợp.

Ta xét trường hợp hai đồng phân cấu dạng trong cân bằng ở hình 4.12, ở đây  $\Delta G_a^\#$  và  $\Delta G_b^\#$  đều lớn hơn  $\Delta G_c^\#$ , cấu dạng phản ứng có cân bằng:  $B \rightleftharpoons A$  với:

$$K_c = [A] / [B]$$

Tốc độ tạo thành sản phẩm từ A:  $P_A = dP_A/dt = k_a[A] = k_a K_c [B]$

Tốc độ tạo thành sản phẩm từ B:  $P_B = dP_B/dt = k_b[B]$

Tỷ lệ sản phẩm:  $(dP_A/dt)/(dP_B/dt) = k_a K_c [B] / k_b [B] = k_a K_c / k_b$

Theo thuyết trạng thái chuyển tiếp thì tỷ lệ sản phẩm là:

$$k_{pu} = \frac{\chi k T}{h} e^{-\Delta G^\# / RT} \quad ; \quad k_c = e^{-\Delta G_c^\# / RT}$$

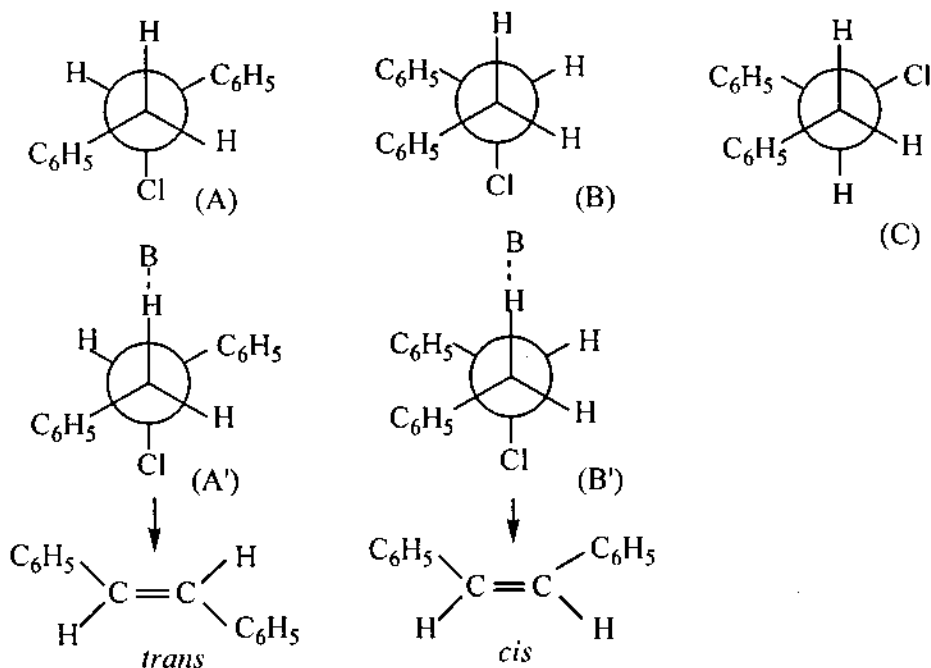
nên: 
$$\frac{(\chi k T / h) e^{-\Delta G_c^\# / RT} \cdot e^{-\Delta G_a^\# / RT}}{(\chi k T / h) e^{-\Delta G_b^\# / RT}} = e^{(-\Delta G_a^\# + \Delta G_b^\# + \Delta G_c^\#)}$$

và từ giản đồ trên cho thấy:  $\Delta G_b^\# - \Delta G_a^\# + \Delta G_c^\# = \Delta G_b^\# - \Delta G_a^\#$

chúng tỏ tỷ lệ sản phẩm không phụ thuộc vào  $\Delta G_c$  mà phụ thuộc vào năng lượng tương đối của hai trạng thái chuyển tiếp.

Quy tắc trên là khống chế động học.

Chẳng hạn phản ứng tách HCl từ 1-clo-1,2-diphenyletan từ ba cấu dạng:



Vì phản ứng là tách *trans* nên (C) không phản ứng, còn (A) và (B) theo Curtius-Hammett thì tỷ lệ *cis-trans* phụ thuộc vào tỷ lệ trạng thái chuyển tiếp (A') và (B'), không phụ thuộc vào tỷ lệ chất ban đầu (A) và (B). Trong phản ứng trên, trạng thái chuyển tiếp (A) thuận lợi về năng lượng hơn. Tỷ lệ sản phẩm cũng là khống chế động học.

Quy tắc Curtius-Hammett cũng áp dụng cho những phản ứng khác, trong đó sự chuyển hoá giữa hai tác nhân phản ứng không đòi hỏi năng lượng lớn. Chẳng hạn trong các phản ứng có sự tautome hoá do chuyển proton nhanh và dễ:



Khả năng phản ứng của hai tautome này có thể rất khác nhau.

Năng lượng hoạt hoá của những phản ứng tiếp theo của các tautome này lớn hơn năng lượng hoạt hoá tautome hoá. Cũng như trong trường hợp của các đồng phân cấu dạng, tỷ lệ

sản phẩm tạo thành ở giai đoạn tiếp theo không phụ thuộc vào vị trí cân bằng để thiết lập này của chất ban đầu.

Trong quá trình phản ứng, vị trí hạt nhân và electron ở mọi điểm đều ở vị trí có năng lượng thấp nhất. Nếu phản ứng là thuận nghịch, vị trí này trong quá trình thuận nghịch là như nhau. Vì thế, dưới cùng một điều kiện, quá trình thuận và nghịch đều có cùng một cơ chế, gọi là quy tắc thuận nghịch vi mô.

Chẳng hạn phản ứng  $A \rightarrow B$ , có chất trung gian C thì C cũng là chất trung gian cho phản ứng  $B \rightarrow A$ . Đó là quy tắc chung để nhận biết cơ chế của phản ứng trong đó cân bằng có thể chuyển về một phía. Trừ phản ứng quang hoá, các phân tử kích thích quang hoá không cùng mất năng lượng như nhau trong quá trình.

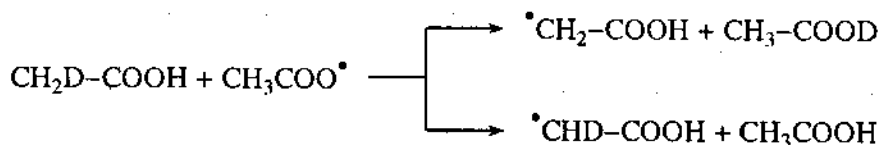
#### 4.9. HIỆU ỨNG ĐỒNG VỊ

Tốc độ phản ứng hay hằng số tốc độ phản ứng thay đổi nếu thế nguyên tử hydro trong phân tử bằng những đồng vị khác, chẳng hạn như thế H bằng D hay T.

Sự thay đổi hằng số tốc độ khi đưa đồng vị vào phân tử gọi là hiệu ứng đồng vị động học. Hiệu ứng được xác định bằng tỷ lệ hằng số tốc độ của hợp chất với hằng số tốc độ của hợp chất thế đồng vị:

$$k_H / k_D = K$$

Chẳng hạn ở phản ứng của axit  $\alpha$ -deuteri axetic với gốc  $\text{CH}_3\text{COO}^\bullet$  ở  $120^\circ\text{C}$  xảy ra khi phân cắt C-H và C-D:



ở đây  $k_H / k_D = 8,3$  chứng tỏ phản ứng phân cắt C-D xảy ra nhỏ hơn phản ứng phân cắt C-H.

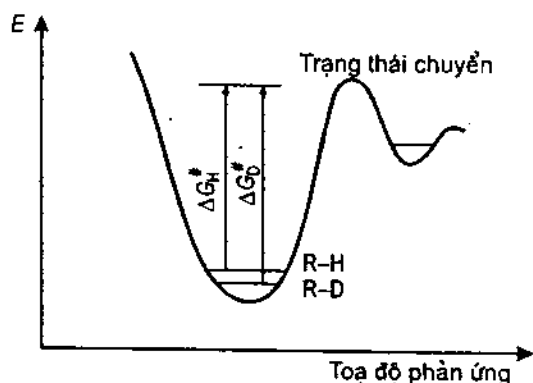
Bản chất của hiệu ứng đồng vị được giải thích bằng đường cong thế năng của những dao động hoá trị liên kết.

Theo cơ học lượng tử, đường cong thế năng của dao động hoá trị C-H không phải ở cực tiểu của đường cong (năng lượng cực tiểu là năng lượng 0) mà ở cao hơn một giá trị:  $U_0 = h\nu / 2$  với  $\nu$  là tần số dao động hoá trị của C-H. Bản thân  $\nu$  phụ thuộc vào khối lượng của nguyên tử liên kết a và b:

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{K/\mu}$$

với K là hằng số lực của liên kết và  $\mu$  là khối lượng rút gọn.

Đối với những liên kết đồng vị nặng hơn thì khối lượng lớn hơn, tần số  $\nu$  nhỏ hơn do đó năng lượng nhỏ hơn.



Hình 4.13. Tần số dao động hoá trị của C-H và C-D

Như vậy ở điểm 0 của H nằm cao hơn năng lượng ở điểm 0 của đồng vị (khoảng gần 1,2 kcal/mol). Đồng vị càng nặng thì năng lượng ở điểm 0 càng thấp.

Năng lượng phân cắt liên kết C-D sẽ lớn hơn liên kết C-H.

Giá trị tính toán hiệu ứng đồng vị cực đại ở một số liên kết:

$$\begin{array}{lll}
 k_H / k_D = 18 & k_{15N} / k_{14N} = 1,14 & k_{12C} / k_{13C} = 1,25 \\
 k_H / k_T = 60 & k_{16O} / k_{18O} = 1,19 & k_{12C} / k_{14C} = 1,5
 \end{array}$$

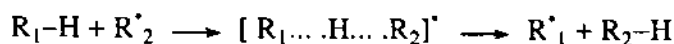
Thực tế, trong các phản ứng không bao giờ đạt được giá trị cực đại vì có liên quan tới phức hoạt hoá.

Chẳng hạn, một liên kết C-H bất kỳ tương ứng với dãy dao động đặc trưng ở mức năng lượng ở điểm 0. Năng lượng này liên quan tới khối lượng của nguyên tử dao động vì khối lượng lớn của đồng vị, như D, mà liên kết C-D đóng góp vào mức năng lượng ở điểm 0 nhỏ hơn liên kết C-H, nghĩa là giảm năng lượng ở điểm 0 của phân tử.

Ở những phản ứng có phân cắt liên kết với H (hay D), mức dao động tự do bình thường của phân tử chuyển thành mức dao động tiệm tiến đi qua trạng thái chuyển tiếp. Mức năng lượng ở điểm 0 của liên kết với D phản ánh ở mức năng lượng hoạt hoá cao hơn và tốc độ thấp hơn bởi vì các dao động quan sát không ảnh hưởng lớn đến năng lượng trạng thái chuyển tiếp. Sự khác nhau lớn về tốc độ phụ thuộc vào bản chất của trạng thái chuyển tiếp.

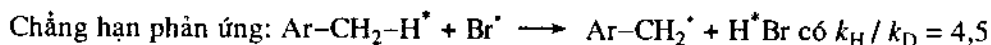
Trong các phản ứng hoá học, hiệu ứng đồng vị không đạt được giá trị cực đại vì liên kết trong phức chuyển tiếp không phân cắt hoàn toàn. Khi phân ly liên kết C-X, hiệu ứng đồng vị càng lớn nếu sự khác nhau về hằng số lực của liên kết C-X giữa chất ban đầu và trạng thái chuyển tiếp càng lớn, nghĩa là liên kết C-X bị phân cắt càng lớn trong phức chuyển tiếp.

Đối với phản ứng chuyển nguyên tử, hiệu ứng đồng vị động học nhận giá trị cực đại khi hằng số lực của liên kết phân cắt và tạo thành bằng nhau trong trạng thái chuyển, nghĩa là khi trạng thái chuyển có cấu trúc cân đối. Chẳng hạn như trong phản ứng:



với  $R_1 = R_2$ , trạng thái chuyển đối xứng, bậc liên kết  $R_1 \dots H$  và  $R_2 \dots H$  bằng nhau thì hiệu ứng cực đại. Theo mức độ giảm tính đối xứng của trạng thái chuyển tiếp, nghĩa là trạng thái chuyển gắn với chất ban đầu hay sản phẩm thì hiệu ứng đồng vị giảm.

Hiệu ứng đồng vị ở những phản ứng, trong đó, ở giai đoạn xác định tốc độ phản ứng có sự phân cắt của liên kết thế đồng vị gọi là hiệu ứng đồng vị bậc nhất.



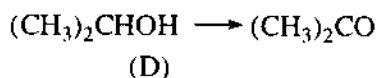
Thông thường hiệu ứng đồng vị bậc nhất có giá trị bằng 2 hay lớn hơn. Nếu ở trạng thái chuyển tiếp cân đối, hiệu ứng cực đại tính toán được của liên kết C-H ở nhiệt độ phòng  $k_H / k_D$  bằng 7, còn ở nhiệt độ cao hơn, hiệu ứng giảm. Hiệu ứng cũng giảm khi sự phân cắt liên kết trong trạng thái chuyển đã hoàn thành được hơn 1/2 hay kém hơn 1/2. Như vậy, hiệu ứng đồng vị bậc nhất cho thông báo:

- Khi hiệu ứng đồng vị  $k_H / k_D \geq 2$ , chứng tỏ phản ứng xảy ra với sự phân cắt liên kết của nguyên tử hydro.

- Giá trị của hiệu ứng đồng vị cho quan niệm định tính về vị trí trạng thái chuyển tiếp đối với chất ban đầu hay sản phẩm.

- Hiệu ứng đồng vị tương đối nhỏ, cho thấy liên kết với hydro rất nhỏ hay đã bị phân cắt trong trạng thái chuyển tiếp, nghĩa là trạng thái chuyển tiếp cân phải ở gần với sản phẩm hay tác nhân. Giá trị gần với cực đại lý thuyết chứng tỏ trạng thái chuyển đặc trưng bằng tương tác mạnh của H với thành phần cũ và mới về liên kết.

- Hiệu ứng đồng vị cho biết giai đoạn xác định tốc độ của phản ứng. Chẳng hạn phản ứng sau:



có  $k_H / k_D = 6$ , phù hợp với cơ chế phản ứng xảy ra với phân cắt liên kết C-H ở giai đoạn xác định tốc độ.

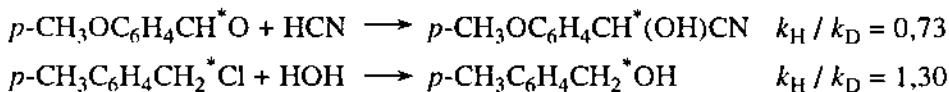
Đối với phản ứng  $S_E$  của nhân thơm, không có hiệu ứng đồng vị chứng tỏ sự phân cắt H không xảy ra ở giai đoạn xác định tốc độ.

Hiệu ứng cũng quan sát thấy khi nguyên tử hydro thế đồng vị không tham gia trực tiếp vào phản ứng. Hiệu ứng này gọi là hiệu ứng đồng vị bậc hai. Hiệu ứng này có giá trị nhỏ, thường  $k_H / k_D = 0,6 \div 1,5$ .

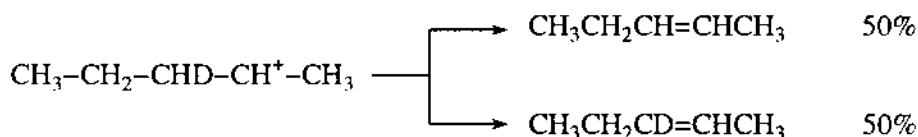
Hiệu ứng đồng vị có  $k_H / k_D > 1$ , gọi là hiệu ứng bình thường, nếu  $k_H / k_D < 1$  là hiệu ứng ngược. Hiệu ứng này có khi thế ở cacbon  $\alpha$  hoặc  $\beta$  gây ra sự thay đổi hoá trị trong mạch. Khi xảy ra phản ứng, không chỉ các tần số dao động hoá trị của liên kết bị phân cắt và tạo thành thay đổi mà cả các tần số dao động hoá trị và biến dạng của các liên kết khác không trực tiếp tham gia vào phản ứng cũng thay đổi.

Hiệu ứng đồng vị xảy ra khi thay đổi mức độ phối trí của cacbon trung tâm từ trạng

thái đầu sang trạng thái chuyển tiếp. Chẳng hạn, khi giảm mức độ phối trí từ  $C sp^3$  đến  $C sp^2$  thì có hiệu ứng đồng vị bình thường, còn ngược lại thì có hiệu ứng đồng vị ngược. Hiệu ứng đồng vị bậc hai cũng có trong những hợp chất có nhóm thế xa hơn, như thế  $\beta$  cũng có hiệu ứng bình thường. Tính toán cho thấy hiệu ứng cực đại khi thế  $\alpha$  là 1,6 + 1,7, khi thế  $\beta$  là 1,15. Ví dụ:

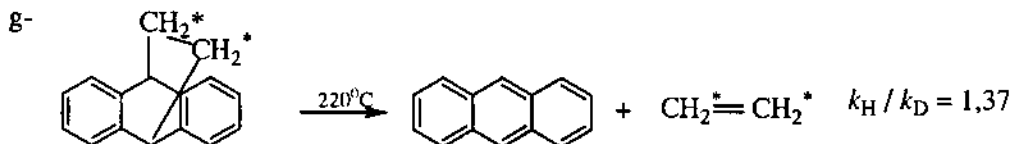
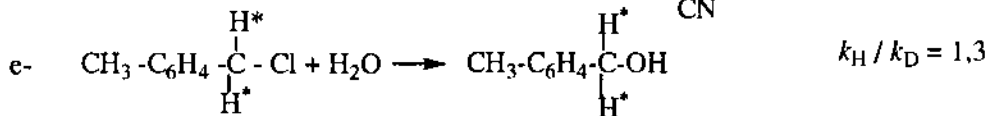
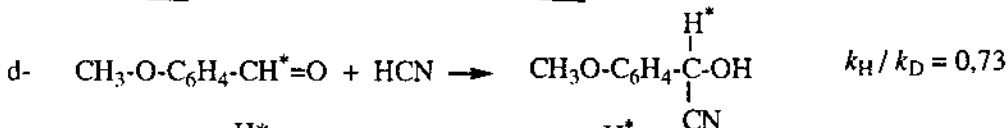
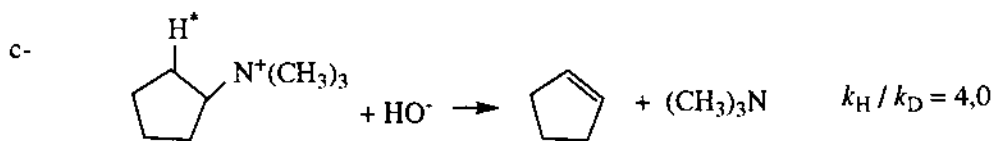
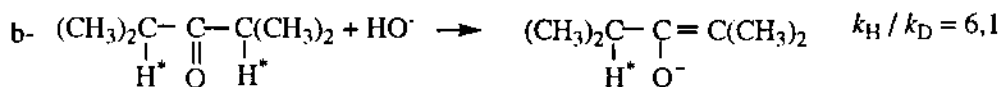
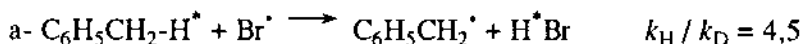


Từ những số liệu nhiệt động học, bằng hiệu ứng đồng vị có thể rút ra những kết luận về trạng thái chuyển. Chẳng hạn phản ứng:



chứng tỏ ở giai đoạn phân cắt hydro không có hiệu ứng đồng vị  $k_H / k_D = 1$ , tuy có phân cắt liên kết C-H. Liên quan tới thông số nhiệt động học, giai đoạn loại deuteri của cation phát nhiệt mạnh, tương ứng với Hammond, trạng thái chuyển tiếp của giai đoạn này gần với cấu trúc cation, liên kết trong trạng thái chuyển tiếp bị kéo dẫn ở mức độ nhỏ nên không có hiệu ứng đồng vị bậc nhất lớn.

Hiệu ứng đồng vị của một số phản ứng sau:



Cần nhấn mạnh rằng, hiệu ứng đồng vị động học quan sát được tốt trong những phản ứng đơn giản. Trong những phản ứng phức tạp, có thể quan sát thấy quan hệ ngược lại, chẳng hạn như este bị thủy phân trong nước nặng dễ hơn trong nước thường vì hiệu ứng quan sát được ở đây không phải thuần túy động học do phản ứng bắt đầu tạo dạng este ion hoá rồi mới thủy phân. Hiệu ứng đồng vị bậc hai cũng phức tạp, có quan niệm cho rằng hiệu ứng xuất hiện do sự khác nhau về hiệu ứng electron của liên kết C-H và C-D, song thực tế liên kết C-D có hiệu ứng cảm ứng mạnh hơn C-H nhưng hiệu ứng liên hợp lại yếu hơn.

Một vấn đề cần đề cập đến là hiệu ứng đồng vị dung môi. Tốc độ phản ứng thay đổi khi dung môi thay đổi từ H<sub>2</sub>O tới D<sub>2</sub>O hay ROH tới ROD. Sự thay đổi này là do ba nhân tố:

1- Dung môi có thể là tác nhân. Nếu liên kết O-H bị phân cắt ở giai đoạn quyết định tốc độ thì phản ứng có hiệu ứng đồng vị bậc nhất. Nếu phân tử đưa vào là D<sub>2</sub>O hay D<sub>3</sub>O<sup>+</sup> thì có thể có hiệu ứng bậc hai gây ra bởi liên kết O-D không bị phân cắt.

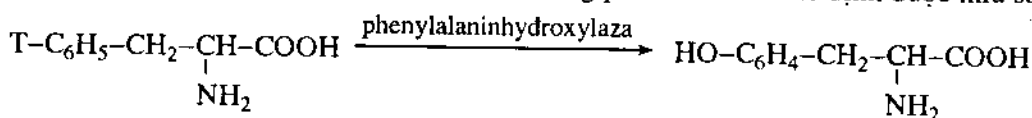
2- Các phân tử ban đầu có thể trở thành đánh dấu với deuteri với sự trao đổi nhanh của hydro và các phân tử đánh dấu này trở thành bị phân cắt ở giai đoạn quyết định tốc độ.

3- Mức độ hay bản chất tương tác chất tan - dung môi có thể khác nhau trong dung môi deuteri hay không deuteri hoá, chúng có thể làm thay đổi năng lượng trạng thái chuyển và năng lượng hoạt hoá của phản ứng. Đó là hiệu ứng đồng vị bậc hai.

Trong quá trình nghiên cứu cơ chế, người ta còn dùng phương pháp đánh dấu đồng vị, thường dùng nguyên tử đánh dấu như deuteri, triti, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>18</sup>O và cho rằng sự thế đồng vị không ảnh hưởng tới tiến trình phản ứng.

Phương pháp thường dùng để xác định vị trí của nguyên tử đánh dấu là phương pháp phổ NMR, IR hay phổ khối, phân tích sản phẩm sau phản ứng so với chất ban đầu.

Chẳng hạn, để nghiên cứu cơ chế phản ứng este hoá hay thủy phân este, người ta dùng <sup>18</sup>O, để nghiên cứu quá trình oxy hóa sinh học thường dùng triti như 4-tritiphenylalanin. Khi đưa phân tử đánh dấu này vào sinh vật, đáng lẽ triti cần đi ra môi trường xung quanh do phản ứng thế triti để tạo thành 4-hydroxyphenylalanin, song thực tế sản phẩm này vẫn có mức độ phóng xạ, chứng tỏ có sự bảo toàn triti trong phân tử và đã xác định được như sau:



Quá trình chuyển hydro trong nhiều quá trình oxy hoá sinh học, các phân tử thơm, thường gọi là chuyển vị - NIH, cho quan niệm mới về cơ chế oxy hoá sinh học.

#### 4.10. HIỆU ỨNG KHÔNG GIAN VÀ HẰNG SỐ KHÔNG GIAN $E_s$

Taft áp dụng phương trình Hammett vào hợp chất mạch thẳng:

$$\lg(k/k_0) = \rho^* \sigma^* + \delta E_s$$

với  $E_s$  là hằng số không gian của nhóm thế,  $\delta$  là hằng số tỷ lệ biểu thị độ nhạy của hiệu ứng.



Dấu của  $\delta$  luôn dương, nghĩa là khi tăng tác dụng không gian của nhóm thế thì tốc độ phản ứng giảm.

Phương trình thường có  $\rho^*$  nhỏ hơn 0,4 và giá trị  $\rho^* \sigma^*$  tiến tới 0.

Để xác định  $E_s$ , người ta dùng phản ứng thủy phân este trong môi trường axit, trong đó tốc độ hai giai đoạn chịu ảnh hưởng của hiệu ứng electron ngược nhau, nên tổng quá trình phụ thuộc vào hiệu ứng không gian có thể viết:

$$\lg(k/k_0) = \delta \cdot E_s$$

Phương trình trên có hệ số  $\delta$  giống  $\rho$  trong phương trình Hammett và Taft. Hệ số  $\delta$  là độ nhạy của dãy phản ứng đối với hiệu ứng lập thể của nhóm thế, còn  $E_s$  là hằng số lập thể của nhóm thế, nghĩa là mức độ tương tác không gian của nhóm thế đối với trung tâm phản ứng. Giá trị  $E_s$  phụ thuộc vào từng loại dãy phản ứng cần nghiên cứu.

Như vậy, không có mối tương quan của phương trình bao gồm giá trị  $E_s$  với phương trình trên, nghĩa là tính hình học của trạng thái chuyển của các phản ứng đó khác với tính hình học của trạng thái chuyển tiếp của phản ứng thủy phân este ở trên. Giá trị  $E_s$  tỷ lệ với bán kính van der Waals của nhóm thế (trừ  $E_s$  ở *ortho*) và biểu thị sự khó khăn không gian của tác nhân đi tới trung tâm phản ứng, thường trong những phản ứng mà trạng thái chuyển có sức căng không gian hơn chất ban đầu như  $S_N2$ ,  $A_N$  loại  $BAc2$ ,  $BAIk2$ ,  $E2$  cũng như trong vài phản ứng đơn phân tử.

Hiệu ứng không gian là ảnh hưởng của nhóm thế đến tốc độ và hướng phản ứng gây ra do tính hình học của cấu trúc phân tử, nghĩa là vào thể tích nhóm thế, khoảng cách giữa nhóm thế và trung tâm phản ứng, góc nhị diện.

Đã xác định được các giá trị không gian hay lập thể của các nhóm thế khi thủy phân este  $R-COO-R'$  khi thay đổi  $R$  và  $R'$  (bảng 4.1).

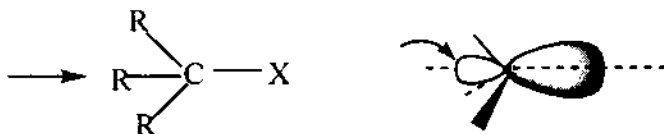
**Bảng 4.1.** Hằng số nhóm thế  $E_s$

R	$E_s$	R'	$E_s$
H	1,24	CH <sub>3</sub>	0,00
CH <sub>3</sub> (chuẩn)	0,00	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,09
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-0,07	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-0,30
<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-0,036	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	-0,42
<i>iso</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-0,47	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-0,34
<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-0,39	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	-0,22
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	-0,93	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	-1,60
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	-1,54		

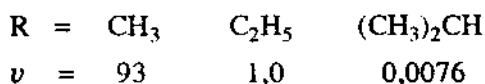
Ngoài những ảnh hưởng không gian do sức căng phân tử như sức căng góc, sức căng quay, sức căng  $l$  cũng như ảnh hưởng của cấu dạng đã nói ở chương trước. Hiệu ứng không gian còn biểu hiện trong những trường hợp sau:

Sự khó khăn không gian do những nhóm thế có thể tích lớn ảnh hưởng đến hướng tấn công của tác nhân ở trung tâm phản ứng dẫn tới các hướng tấn công ưu tiên hơn, thường bao gồm các hướng sau:

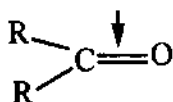
- Tấn công phía sau của trung tâm phản ứng phụ thuộc vào thể tích nhóm thế ở trung tâm, thể tích nhóm thế càng lớn thì khả năng tấn công của tác nhân vào trung tâm phản ứng càng nhỏ, do đó tốc độ phản ứng giảm, như ở phản ứng  $S_N2$ :



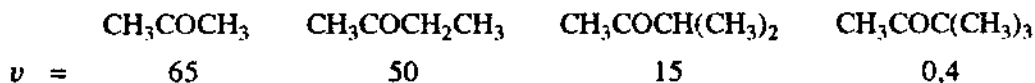
Trong 18 nhóm phản ứng nucleophilin thì nhân tố không gian đều là quan trọng nhất; Chẳng hạn phản ứng  $RCl$  với  $I^-$  trong axeton thì:



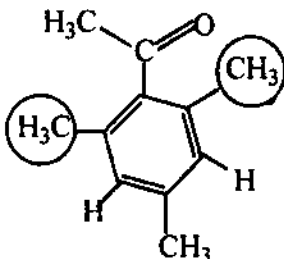
- Tấn công bên, thường có ở những phản ứng có nối đôi, chẳng hạn như phản ứng cộng vào nhóm  $C=O$ :



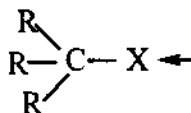
Như phản ứng của xeton với phenylhydrazin, sự có mặt nhóm thế làm mất khả năng phản ứng của nhóm  $CO$ :



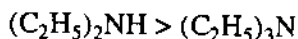
Trong các xeton thơm như axetophenon, sự có mặt các nhóm thế ở vị trí *ortho* cũng làm giảm khả năng phản ứng do các nhóm thế làm mất tính liên hợp của  $C=O$  với nhân, vì mất tính song song của các obitan, cũng như tính bazơ của amin thơm giảm khi có nhóm thế *ortho*. Hiệu ứng này gọi là hiệu ứng *ortho*:



- Tấn công diện:



Như trường hợp tấn công của axit vào amin khi giải thích tính bazơ của amin béo:



Các trường hợp trên là ảnh hưởng không gian của các nhóm thế ở vị trí  $\alpha$  đối với trung tâm phản ứng.

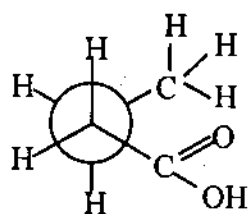
Khó khăn không gian còn có thể xảy ra ở cacbon xa hơn như ở cacbon thứ sáu hay vị trí thứ sáu đối với trung tâm phản ứng gọi là “quy tắc nguyên tử thứ sáu của Newmann”.

Chẳng hạn khả năng este hoá của axit giảm phụ thuộc vào số lượng các nguyên tử thứ sáu như tốc độ este hoá 0,005M bằng dung dịch rượu có HCl ở 40°C.

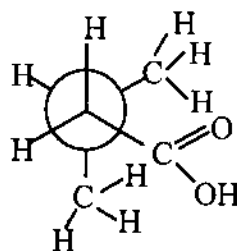
**Bảng 4.2.** Ảnh hưởng của nhóm thứ sáu đến phản ứng este hoá

Axit	Số nguyên tử ở cacbon thứ sáu	Tốc độ este hoá
CH <sub>3</sub> COOH	0 (C = 0, H = 0)	1
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	0 (C = 0, H = 0)	0,84
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	3 (C = 0, H = 3)	0,50
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH	3 (C = 1, H = 2)	0,50
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> COOH	6 (C = 0, H = 6)	0,117
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> COOH	9 (C = 0, H = 9)	0,00013

Hiện tượng này được giải thích bằng tương tác giữa các obitan của trung tâm phản ứng và các nguyên tử ở vị trí thứ sáu làm cho phân tử nhận cấu dạng khó khăn cho tác nhân tiếp cận với trung tâm phản ứng:



axit butyric  
(3 nguyên tử ở vị trí 6)



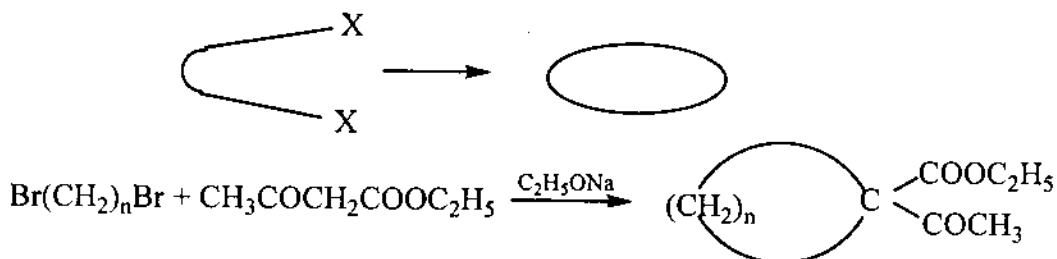
axit isovaleric  
(6 nguyên tử ở vị trí 6)

#### 4.11. HIỆU ỨNG TIẾP CẬN HAY NHÂN TỐ LẬP THỂ TIẾP CẬN

Hiệu ứng tiếp cận hay nhân tố lập thể tiếp cận là khả năng của tác nhân tiếp xúc với trung tâm phản ứng, có vai trò quan trọng trong quá trình vòng hoá nội phân tử và hiệu ứng tautome hoá. Sự vòng hoá nội phân tử phụ thuộc vào hai nhân tố:

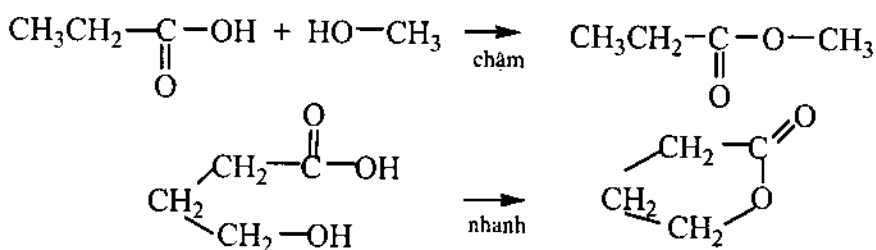
- Xác suất tiếp cận hay gặp nhau của hai trung tâm trong cùng một phân tử. Xác suất này giảm khi tăng chiều dài của mạch phân tử.

- Năng lượng hoạt hoá đóng vòng phụ thuộc vào độ bền của vòng tạo thành. Nhân tố sức căng giảm khi tăng số cạnh của vòng, giảm từ 3 đến 6 cạnh, tăng ở vòng 7, 8 cạnh rồi lại giảm ở những vòng lớn hơn:



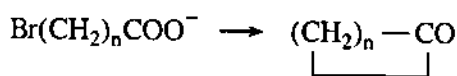
Kết hợp hai nhân tố trên có thể giải thích được sự tạo thành các vòng. Vòng 3 cạnh có nhân tố xác suất vượt quá sức căng của vòng. Vòng 4 cạnh khó tạo thành do nhân tố sức căng lớn hơn xác suất. Vòng 5, 6, 7 cạnh có nhân tố sức căng thuận lợi hơn, trong đó tốc độ vòng hoá giảm từ 5 → 6 → 7 cạnh do nhân tố xác suất giảm. Những vòng lớn hơn, tốc độ tạo thành vòng 8 cạnh giảm vì tăng tương tác không liên kết, vòng 9 và 10 cạnh có sức căng không thuận lợi, còn vòng lớn hơn dễ tạo thành do sức căng giảm, mặc dầu nhân tố xác suất kém thuận lợi hơn.

Về mặt entropi, phản ứng đóng vòng của những vòng lớn hơn 6 cạnh không thuận lợi về entropi. Chẳng hạn, phản ứng tạo thành este mạch thẳng và lacton 5 hay 6 cạnh:



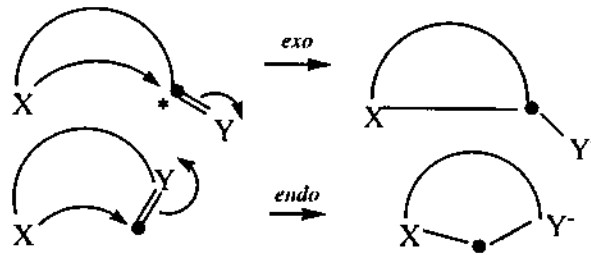
có cùng giá trị  $\Delta H^*$  nhưng phản ứng đóng vòng có  $\Delta S^*$  thấp hơn. Với các vòng nhỏ hơn, sức căng góc nhỏ lớn và  $\Delta S^*$  tuy thích hợp nhưng không bù cho nhân tố  $\Delta H^*$  kém thuận lợi.

**Bảng 4.3.** Hằng số tốc độ tương đối của phản ứng đóng vòng ở 60°C  
với chất chuẩn vòng 8 cạnh = 1



$n$	Tốc độ tương đối	$n$	Tốc độ tương đối
3	21,7	11	8,51
4	$3,4 \cdot 10^3$	12	10,6
5	$1,5 \cdot 10^4$	13	32,2
6	$1,7 \cdot 10^4$	14	41,9
7	97,3	15	45,1
8	1,00	16	52,0
9	1,12	18	51,2
10	3,35	23	60,4

Về mặt động học và nhiệt động học, J. E. Baldwin đã đưa ra quy tắc đóng vòng của vòng 3 đến 7 cạnh:



phân biệt quá trình đóng vòng gọi là đóng vòng *exo* và *endo*, với ba nguyên tử ở vị trí đầu ký hiệu là *Tet* cho  $sp^3$ , *Trig* cho  $sp^2$ , *Dig* cho  $sp$ . Quy tắc như sau:

Quy tắc 1: Hệ tứ diện:

- (a) 3 đến 7 cạnh - *exo-Tet* là quá trình thích hợp cho tất cả;
- (b) 3 tới 6 cạnh - *endo-Tet* là không thích hợp.

Quy tắc 2: Hệ tam giác:

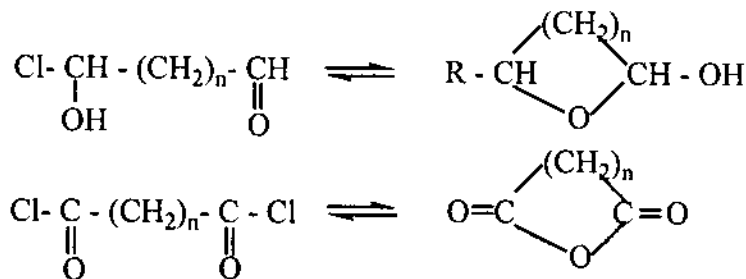
- (a) 3 đến 7 cạnh - *exo-Trig* là thích hợp;
- (b) 3 đến 5 cạnh - *endo-Trig* là không thích hợp;
- (c) 6 đến 7 cạnh - *endo-Trig* là thích hợp.

Quy tắc 3: Hệ nhị giác:

- (a) 3 đến 4 cạnh - *exo-Dig* là không thích hợp;
- (b) 5 đến 7 cạnh - *exo-Dig* là thích hợp;
- (c) 3 đến 7 cạnh - *endo-Dig* là thích hợp.

Không thích hợp không có nghĩa là không tạo thành nhưng có nhiều khó khăn hơn trường hợp tương ứng. Các quy tắc này có ý nghĩa thực nghiệm và có cơ sở hoá học lập thể. Con đường thích hợp là chiều dài và bản chất của mạch ở hai đầu cuối có tính hình học thích hợp cho phản ứng, còn không thích hợp là có sự biến dạng về liên kết và khoảng cách.

Đối với hiện tượng *tautome* hoá, sự tạo thành cân bằng *tautome* giữa vòng - mạch hở chỉ có khi các nhóm chức ở vị trí 1,3 và 1,4, nghĩa là khi hiệu ứng tiếp cận đủ lớn và vòng tạo thành có sức căng cực tiểu:



## 4.12. DUNG MÔI VÀ HIỆU ỨNG DUNG MÔI

Đại đa số phản ứng hữu cơ được tiến hành trong dung dịch vì thế dung môi có ảnh hưởng lớn đến hướng và tốc độ phản ứng.

Có thể phân loại dung môi như sau:

		<i>Dung môi aprotôn</i>		<i>Dung môi proton</i>	
Phân cực		Không phân cực			
Pyridin	$\epsilon = 12$	Hexan	$\epsilon = 1,9$	Axit axetic	$\epsilon = 6,1$
Axeton	21	$\text{CCl}_4$	2,2	$\text{CF}_3\text{-COOH}$	8,6
Nitrobenzen	35	Đioxan	2,2	<i>tert</i> - Butanol	12,6
Nitrometan	36	Benzen	3,3	Amoniác	(22)
Đimetylfomamit	37	Ete etylic	4,3	Etanol	24,6
Đimetylsunfoxit	47	$\text{CHCl}_3$	4,8	Metanol	32,7
		Tetrahydrofuran	7,6	$\text{H}_2\text{O}$	78

Đặc trưng của dung môi là độ thẩm điện môi, là mức độ đo khả năng của vật liệu trong đơn vị thể tích làm tăng điện dung của tụ điện so với trong chân không, là hàm số của hằng số mômen lưỡng cực và độ phân cực. Độ thẩm điện môi tăng với sự tăng mômen lưỡng cực và độ phân cực hoá.

Độ thẩm điện môi có ảnh hưởng đến sự phân chia điện tích, nhưng quan trọng là tương tác của dung môi với chất tan ở khoảng cách gần, gây ảnh hưởng rõ ràng tới tác nhân và trạng thái chuyển, do đó tới năng lượng hoạt hoá.

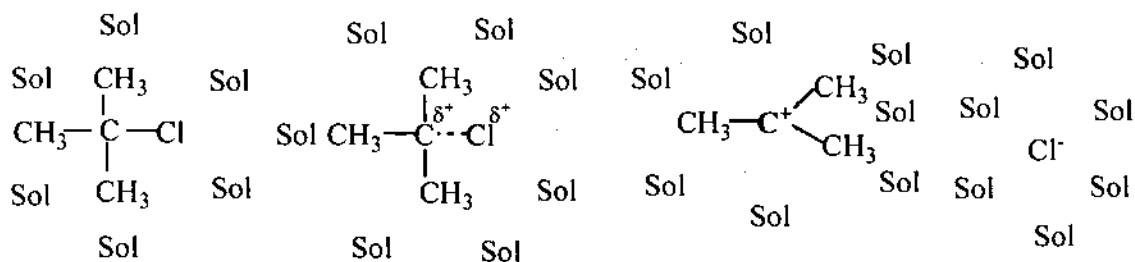
Tương tác giữa dung môi và chất tan hay giữa bản thân các phân tử dung môi có thể có các dạng tương tác giữa các phân tử.

Tương tác tĩnh điện do các lực định hướng, cảm ứng và khuếch tán. Lực định hướng hình thành ở chất tan với phân tử phân cực, gây ra sự định hướng phân tử dung môi xung quanh chất tan có mômen lưỡng cực.

Lực cảm ứng hình thành giữa phân tử có tính phân cực yếu hay không phân cực ở khoảng cách gần với phân tử phân cực mạnh.

Lực khuếch tán hình thành nhờ xuất hiện mômen lưỡng cực tức thời trong những phân tử do sự chuyển động liên tục của electron.

Như vậy, lực khuếch tán và cảm ứng phụ thuộc vào độ phân cực hoá của các phân tử trong dung dịch.



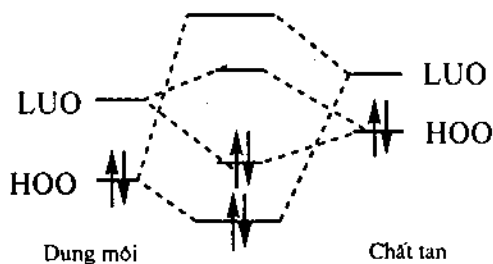
Sol = phân tử dung môi

Tương tác tĩnh điện mạnh là tương tác ion-lưỡng cực, thay đổi nhanh với khoảng cách. Năng lượng tự do hoạt hoá giảm với sự giảm kích thước ion và dung môi phân cực có bán kính nhỏ thuận lợi cho ion. Cation bị solvat tốt bằng lưỡng cực hình thành trong phân tử có cặp electron tự do trên AO lai hoá  $[X^{\delta+} \cdots \overset{\delta-}{:}]$  còn anion tương tác tốt với dung môi loại  $H^{\delta+} \cdots X^{\delta-}$  do tương tác hydro.

Tương tác lưỡng cực- lưỡng cực đạt được khi có sự phân bố thẳng các lưỡng cực:  $A^{\delta+} \cdots B^{\delta-} \cdots C^{\delta+} \cdots D^{\delta-}$ , tương tác nhỏ vì điện tích nhỏ và tỷ lệ nghịch với lũy thừa bậc ba của khoảng cách. Tương tác lưỡng cực - lưỡng cực tức thời nhỏ hoặc giữa hai lưỡng cực tức thời cũng nhỏ, đôi khi có thể bỏ qua.

Loại tương tác thứ hai là tương tác hoá học, gọi là tương tác đặc biệt, giữa phân tử chất tan và dung môi, thường tạo phức cho-nhận với sự chuyển dịch điện tích hay liên kết hydro. Tương tác này thuộc loại tương tác axit - bazơ.

Theo quan điểm thuyết MO kích thích, tương tác của chất tan và dung môi là sự trộn lẫn các MO, trong đó tương tác giữa các MO bị chiếm với nhau không ảnh hưởng tới năng lượng của hệ, nhưng tương tác giữa MO bị chiếm của dung môi với MO trống phản liên kết của chất tan hay ngược lại, có thể làm thay đổi năng lượng toàn phần. Sự thay đổi đủ lớn nếu các MO có năng lượng gần nhau. Tương tác chính là tương tác giữa HOAO hay HOMO của dung môi với LUAO hay LUMO của chất tan và HOAO hay HOMO của chất tan với LUAO hay LUMO của dung môi:

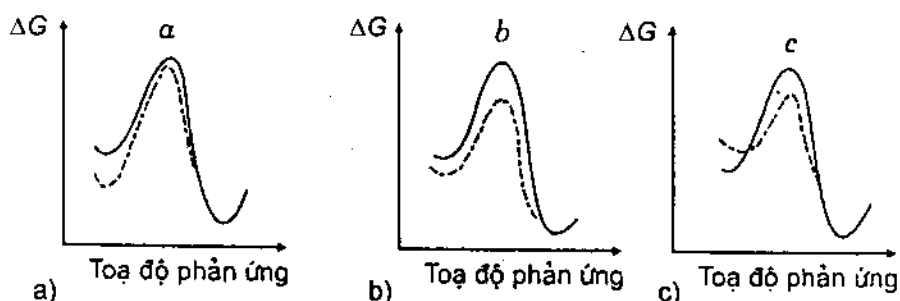


Theo Kaufman, năng lượng tương tác của HOO và LUO bằng thế ion hoá của HOO ( $I_{HOO}$ ) và ái lực electron của LUO ( $A_{LUO}$ ). Tương tác lớn là dung môi có thế ion hoá thấp và chất tan có ái lực electron cao hay ngược lại. Cation ( $A$  electron cao) tương tác với dung môi có cặp electron tự do ( $I$  thấp), tương tác này đưa tới liên kết hoá học xác định - phối trí. Cation độc nhất không tham gia vào tương tác này là  $NH_4^+$ .

Tương tác mạnh là tương tác giữa anion có ái lực electron thấp và dung môi có đám mây hoá trị trống. Có thể thay các AO trống bằng MO phản liên kết.

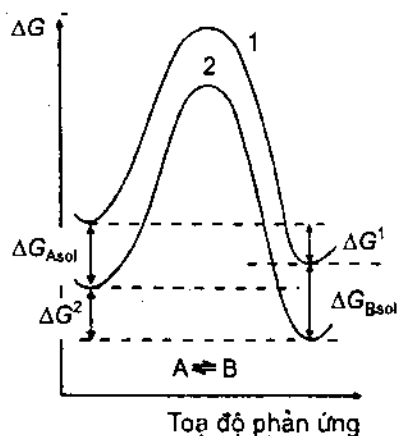
Vai trò quan trọng của dung môi trong các quá trình hoá học là sự ảnh hưởng đến hằng số cân bằng của các quá trình thuận nghịch và đến tốc độ phản ứng. Sự thay đổi này có liên quan tới năng lượng solvat hoá của dung môi với chất tan ở trạng thái ban đầu so với trạng thái chuyển.

Ảnh hưởng của dung môi đến tốc độ phản ứng khi thay đổi dung môi khác nhau được xác định bằng sự thay đổi tính ổn định của chất đầu và trạng thái chuyển. Nếu năng lượng solvat chất ban đầu tăng lên lớn hơn trạng thái chuyển khi thay đổi dung môi thì tốc độ phản ứng giảm (hình 4.14a), ngược lại nếu năng lượng solvat chất ban đầu tăng lên với mức độ nhỏ so với trạng thái chuyển thì tốc độ phản ứng tăng lên (hình 4.14b) và năng lượng solvat chất ban đầu giảm hơn trạng thái chuyển (hình 4.14c) thì tốc độ phản ứng tăng mạnh.



**Hình 4.14.** Sự thay đổi năng lượng tự do phụ thuộc vào dung môi

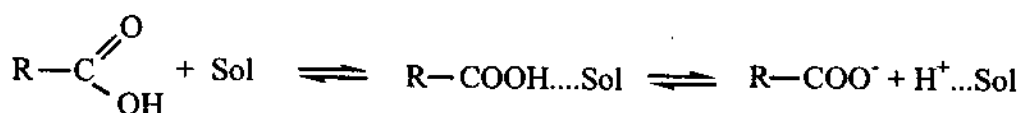
Dung môi cũng làm thay đổi trạng thái cân bằng do sự thay đổi năng lượng solvat hoá của hai hợp chất trong trạng thái cân bằng khi thay đổi dung môi, chủ yếu gây ra do sự khác nhau về năng lượng solvat hoá của đồng phân ở trạng thái cân bằng.



**Hình 4.15.** Sự thay đổi  $\Delta G$  của phản ứng cân bằng khi thay đổi dung môi



Chẳng hạn, sự cân bằng ion hoá axit hữu cơ, trong đó có sự chuyển proton tới dung môi:

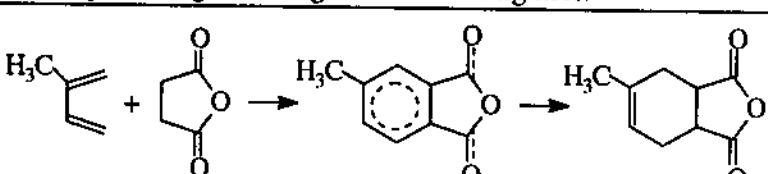



Cân bằng chuyển sang phải lớn, nếu tính bazơ của dung môi lớn hay tính cứng của bazơ lớn, độ thẩm điện môi lớn:

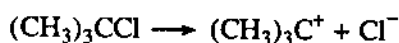
$$\Delta G_{\text{ASol}} + \Delta G^2 = \Delta G_{\text{B}}$$

$$\Delta G^2 - \Delta G^1 = \Delta G_{\text{ASol}} - \Delta G_{\text{BSol}} = \Delta \Delta G_{\text{Sol}}$$

Bảng sau đây cho một số ví dụ.

	Tác nhân	Sản phẩm	Hiệu ứng dung môi
1-	ion	ion	$\text{I} + \text{RCl} \rightarrow [\text{I} \dots \text{R} \dots \text{Cl}] \rightarrow \text{RI} + \text{Cl}^-$ Phản ứng chậm khi tăng tính phân cực của dung môi, năng lượng trạng thái chuyển không lớn vì san bằng điện tích.
2-	ion	trung hoà	$(\text{CH}_3)_2\text{S}^+ + \text{C}_2\text{H}_5\text{O}^- \rightarrow (\text{CH}_3)_2\text{S} + \text{CH}_3\text{SC}_2\text{H}_5$ Phản ứng chậm vì dung môi, năng lượng solvat chất ban đầu lớn hơn trạng thái chuyển.
3-	trung hoà	ion	$(\text{CH}_3)_3\text{CCl} \rightarrow (\text{CH}_3)_3\text{C}^+ + \text{Cl}^-$ Phản ứng xảy ra trong dung môi lớn hơn trong pha khí, tốc độ tăng khi tăng khả năng solvat của dung môi.
4-	trung hoà phân cực	trung hoà phân cực	 Hiệu ứng dung môi không lớn nhưng tốc độ lớn trong dung môi phân cực.
5-	trung hoà không phân cực	trung hoà không phân cực	 Không có hiệu ứng dung môi, solvat bằng tương tác cảm ứng khuếch tán.

Để thấy rõ vai trò quan trọng của dung môi trong các phản ứng hữu cơ, ta có thể so sánh năng lượng hoạt hoá của các phản ứng khi có và không có dung môi, như trong pha khí. Chẳng hạn, phản ứng phân ly ion (3):

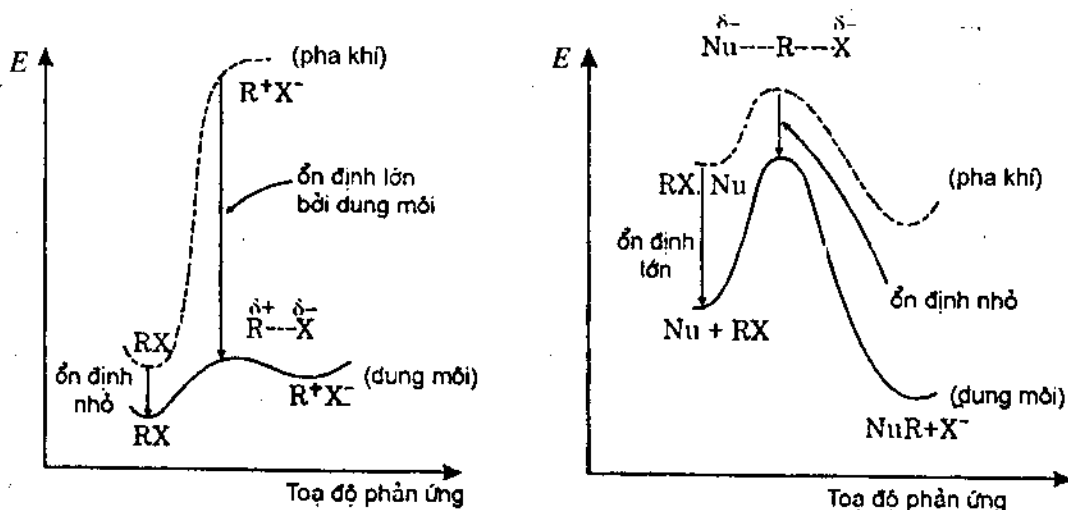


là phản ứng  $S_N1$ , chất ban đầu có mômen lưỡng cực nên có tương tác lưỡng cực- lưỡng cực với dung môi, trạng thái chuyển có mômen lưỡng cực lớn hơn nên tương tác lưỡng cực ở đây cũng lớn hơn. Trạng thái chuyển được ổn định bởi dung môi lớn hơn chất ban đầu nhiều. So với phản ứng trong pha khí, năng lượng hoạt hoá khi có dung môi thấp hơn khoảng 130 kcal/mol so với khi không có dung môi.



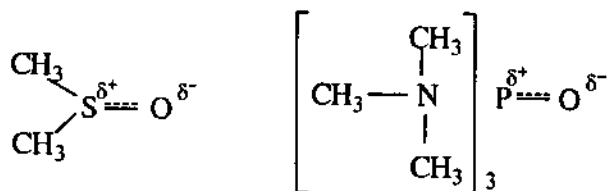
là phản ứng  $S_N2$ , dung môi cũng làm giảm năng lượng hoạt hoá nhiều so với không có dung môi, song dung môi làm ổn định chất ban đầu lớn hơn là ổn định trạng thái chuyển tiếp. Khi tăng tính phân cực của dung môi, hiệu ứng dung môi làm giảm phản ứng.

Các dung môi aprotôn phân cực thường có hai chức năng axit và bazơ nên trung tâm axit và bazơ cũng có bản chất axit hoặc bazơ cứng và mềm mà mỗi trung tâm đều có sự bao vây không gian khác nhau.



Hình 4.16. Hiệu ứng dung môi trong phản ứng  $S_N1$  và  $S_N2$

Chẳng hạn, dimethylsulfoxit (DMSO) và hexametylphosphotriamyl (HMPT) có khả năng solvat hoá cation giống nhau nhưng khả năng solvat anion rất khác nhau. DMSO có cấu trúc bát diện, trung tâm axit ở nguyên tử S có không gian lớn, còn HMPT có cấu trúc tứ diện của trung tâm dương ở P bị che chắn nhiều. Anion bị solvat hoá nhiều hơn nên khả năng phản ứng của anion trong DMSO chậm hơn trong HMPT.

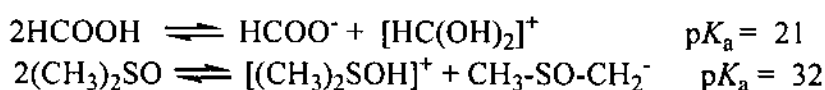


**Bảng 4.5. Hằng số vật lý của một số dung môi**

Dung môi	$\rho_s$	$\mu, D$	$\epsilon$	$n_D^{20}$	$k_a$
Hexan	69	0	1,89	1,3751	–
Benzen	80	0	1,28	1,5001	–
Tetraclorua cacbon	76,5	0	2,23	1,4601	–
<i>n</i> -Propylclorua	47	2,10	–	–	–
Etanol	78,3	1,69	24,3	1,3611	$10^{-18}$
Metanol	64,5	1,70	32,5	1,3288	$10^{-18}$
<i>n</i> -Butanol	118	1,63	–	–	–
Etylenglycol	198	2,2	37,7	1,4318	$10^{-15}$
Đietylenglycol	245	2,3	29,4	1,4472	–
Ete etylic	34,6	1,25	4,34	1,3528	–
Dioxan	102	0	2,2	1,4224	–
Tetrahydrofuran	66	1,7	7,32	1,4050	–
Axeton	56,2	2,83	20,7	1,3588	–
Axetonitrin	81,6	3,5	36,2	1,3441	–
Đimetylfomamit	152	3,8	36,7	1,4303	–
Đimetylsunfoxit	189	3,9	49	1,4770	–
Axit axetic	118,5	1,74	6,2	1,3716	$1,81 \cdot 10^{-8}$

Khả năng solvat cũng phụ thuộc nhiều vào khả năng tạo phức bền như  $\text{Na}^+$  có khả năng tạo phức bền với ete, polyetylenglycol, ete crown.

Nếu dung môi là bazơ mạnh đồng thời có nguyên tử hydro linh động để thể hiện tính axit thì sẽ xảy ra quá trình phân ly proton (tự proton phân) cũng được đặc trưng bằng giá trị  $pK_{a(\text{aup})}$ . Chẳng hạn:



và do có quá trình tự phân ly nên tính bazơ của dung môi tăng lên.

Đối với những phản ứng không có sự hình thành trạng thái chuyển tiếp hay chất trung gian ion hoá, chẳng hạn như phản ứng (4) và (5) ở trên, cũng như loại phản ứng xảy ra theo quy tắc đối xứng obitan, thì hiệu ứng dung môi không có, nhưng tính phân cực của dung môi làm tăng tốc độ phản ứng.

#### 4.13. XÚC TÁC CỦA PHẢN ỨNG HỮU CƠ

Xúc tác làm thay đổi tốc độ phản ứng, tham gia vào quá trình hình thành trạng thái trung gian nhưng tái tạo lại sau phản ứng.

Xúc tác làm tăng tốc độ phản ứng của một giai đoạn nào đó trong cơ chế phản ứng để

cho phản ứng xảy ra theo hướng có năng lượng hoạt hoá thấp nhất, hay nói cách khác là làm giảm năng lượng hoạt hoá của phản ứng. Xúc tác không phải là nguồn năng lượng tự do mà chỉ xúc tiến quá trình thiết lập nồng độ cân bằng nhiệt động học của sản phẩm phản ứng, nghĩa là có khả năng xúc tiến nhanh việc thiết lập cân bằng giữa chất ban đầu và sản phẩm.

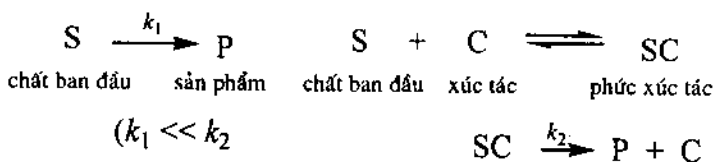
Xúc tác dương là xúc tác xúc tiến phản ứng, còn xúc tác làm chậm hay ngừng phản ứng gọi là xúc tác âm.

Xúc tác chỉ có khả năng xúc tác trong những phản ứng xác định hay loại phản ứng xác định. Vùng tác dụng của xúc tác rất khác nhau.

Trong phản ứng xúc tác dị thể, phản ứng xảy ra trên bề mặt phân chia pha xúc tác - chất phản ứng, trong phản ứng xúc tác đồng thể thì phản ứng xảy ra trong một pha đồng nhất (dung dịch hoặc hơi).

Tác dụng xúc tác gây ra do những nguyên nhân sau:

- Do tạo thành phức của xúc tác (C) với phân tử chất ban đầu (R) có tốc độ phản ứng lớn hơn chất ban đầu không có liên kết với xúc tác:



- Có tác dụng chuyển phân tử thành dạng có khả năng phản ứng cao hơn, chẳng hạn như trong các phản ứng xúc tác axit-bazơ.

- Hình thành những phản ứng hoá học trung gian mới do sự tham gia của xúc tác để chuyển chất ban đầu thành sản phẩm cuối cùng với tốc độ lớn hơn khi không có xúc tác.

Dựa vào tác dụng xúc tác, có thể chia ra ba loại xúc tác: xúc tác axit-bazơ, xúc tác oxy hoá khử và xúc tác phối trí.

#### 4.13.1. Xúc tác axit - bazơ

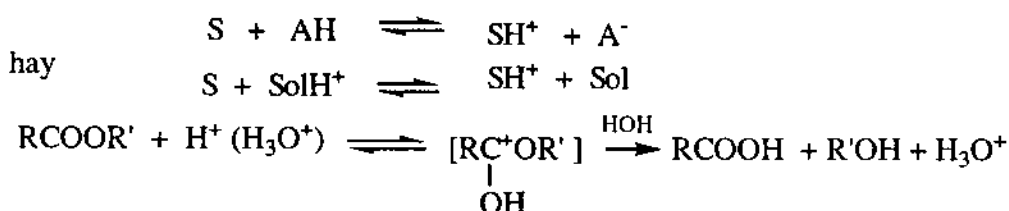
Xúc tác axit - bazơ xúc tác các phản ứng dị ly bằng axit hay bazơ phụ thuộc vào tính axit hay bazơ của chất hữu cơ.

Đặc tính của phản ứng là chuyển proton từ xúc tác tới chất ban đầu hay ngược lại, để hình thành tiểu phân có khả năng phản ứng cao hơn.

Thuyết xúc tác này dựa trên lý thuyết chung về axit - bazơ của Bronsted, của Lewis hay của Pircon.

Trong phản ứng xúc tác axit, giai đoạn đầu là chuyển proton từ axit (AH) tới chất ban đầu (S) để tạo thành dạng proton hoá hoạt động hơn ( $\text{SH}^+$ ) hoặc có thể từ dung môi proton hoá  $\text{SolH}^+$  chuyển proton tới chất ban đầu (S) thành ( $\text{SH}^+$ ) và Sol.

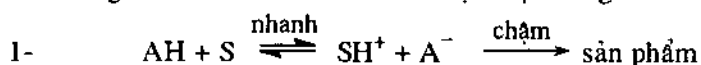
Chẳng hạn, phản ứng thuỷ phân este, phản ứng cộng của nhóm cacbonyl. Chất ban đầu ở đây đóng vai trò của một bazơ nên có thể xem là chuyển proton từ axit tới bazơ:



Có trường hợp proton hoá bằng hai proton như phản ứng chuyển vị benzidin.

Dạng proton hoá có thể chịu sự tấn công tiếp bởi tác nhân phản ứng để cho sản phẩm này có thể chịu chuyển hoá xa hơn thành tiểu phân phản ứng.

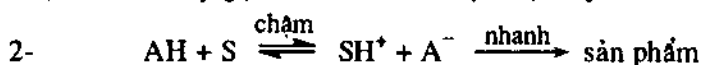
Phản ứng xúc tác axit-bazơ có thể thực hiện bằng hai cách:



Phản ứng thực hiện bằng cách chuyển proton từ axit hay dung môi proton hoá tới chất ban đầu. Loại xúc tác này không phụ thuộc vào nồng độ chất cho proton có trong phản ứng, phản ứng được điều hoà bằng nồng độ ion  $H^+$ , nghĩa là  $pH$  của môi trường.

$$\text{Tốc độ phản ứng:} \quad v = k[H^+][S] \text{ hay } v = k[Sol.H^+][S]$$

Loại xúc tác này gọi là xúc tác axit đặc biệt hay điển hình.



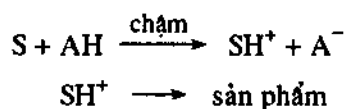
Xúc tác ở đây là phân tử axit chung. Tốc độ không phụ thuộc vào  $pH$  của môi trường mà phụ thuộc vào nồng độ của axit. Do đó, trong phản ứng này, ngoài axit có thể có sự tham gia của những chất có khả năng cho proton có trong phản ứng.

$$\text{Tốc độ phản ứng:} \quad v = k[SolH^+][S] + k_2[A_2H][S] + k_3[A_3H][S] + \dots$$

Với  $A_2, A_3$  là những axit có khả năng cho proton có trong phản ứng, còn  $[SolH^+]$  là nồng độ dung môi proton hoá hoặc có thể là  $[AH]$ .

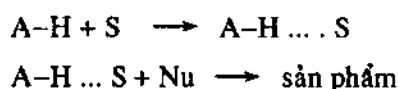
Loại xúc tác axit này gọi là xúc tác axit chung.

Xúc tác axit chung cũng quan sát được khi quá trình chuyển proton xác định tốc độ phản ứng của axit hơn là dung môi proton hoá:



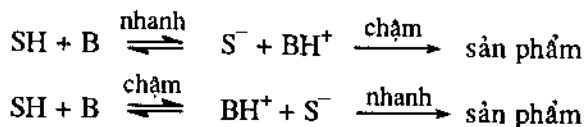
nghĩa là  $AH$  trực tiếp đóng góp vào tốc độ chung của phản ứng.

Phản ứng xúc tác axit chung có thể thực hiện bằng cách tạo liên kết hydro giữa chất ban đầu và chất cho proton:



trong đó các tiểu phân có liên kết hydro đều có đóng góp vào tốc độ chung của phản ứng.

Đối với xúc tác bazơ cũng có phản ứng xúc tác bazơ điển hình và xúc tác bazơ chung.



Phản ứng trên là phản ứng xúc tác bazơ điển hình, nghĩa là tốc độ phản ứng phụ thuộc vào  $pH$  của môi trường, còn phản ứng dưới là xúc tác bazơ chung, nghĩa là tốc độ phản ứng phụ thuộc vào nồng độ của bazơ.

Có thể trực giác thấy mối liên quan giữa độ hiệu dụng của xúc tác axit chung hay bazơ chung theo phương trình gọi là định luật xúc tác của Bronsted:

$$\lg K_{AH} = \lg K_a - \alpha(pK_a) \quad \text{hay} \quad \lg K_{xt} = \alpha \lg K_A + C$$

$$\lg K_H = \lg K_b - \beta(pK_b) \quad \text{hay} \quad \lg K_{xt} = \beta \lg K_B + C$$

với  $K_{xt}$  - hằng số tác dụng xúc tác ứng với axit hay bazơ;  $K_A$ ,  $K_B$  - hằng số ion hoá của axit hay bazơ;  $\alpha$  và  $\beta$  là hằng số điển hình cho mỗi phản ứng cụ thể trong điều kiện phản ứng.

Phương trình này đòi hỏi năng lượng tự do hoạt hoá của giai đoạn xúc tác đối với dãy axit, tỷ lệ thuận với năng lượng tự do phân ly của dãy axit đó. Hằng số  $\alpha$  hay  $\beta$  là chỉ số chỉ độ nhạy của giai đoạn xúc tác với sự thay đổi cấu trúc so với ảnh hưởng của sự thay đổi cấu trúc của sự phân ly axit. Hằng số chỉ dùng giới hạn cho một dãy axit có cùng cấu trúc giống nhau.

Trong trường hợp xúc tác axit hay bazơ điển hình có quan hệ:

$$\lg K_{xt} = \lg[H^+] + \text{const}$$

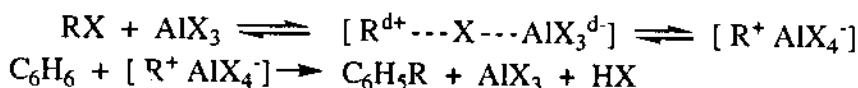
$$\lg K_{xt} = \lg[HO^-] + \text{const}$$

Để nghiên cứu quá trình chuyển proton, người ta dùng hiệu ứng đồng vị dung môi bằng cách so sánh tốc độ phản ứng trong  $H_2O$  và  $D_2O$ . Hiệu ứng đồng vị có thể là bình thường hay ngược, phụ thuộc vào quá trình chuyển proton trong cơ chế phản ứng.

Nếu sự proton hoá ở giai đoạn cân bằng thì phản ứng trong  $D_2O$  xảy ra nhanh hơn, nếu ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng thì phản ứng trong  $H_2O$  nhanh hơn, thuộc loại hiệu ứng đồng vị bậc nhất.

#### 4.13.2. Xúc tác phối trí

Axit Lewis có tác dụng xúc tác bằng cách tạo phức với chất phản ứng, làm tăng khả năng phản ứng của chất ban đầu, như trong phản ứng Friedel Crafts, chính phức này làm tăng sự phân ly ra ion làm tác nhân phản ứng cao:

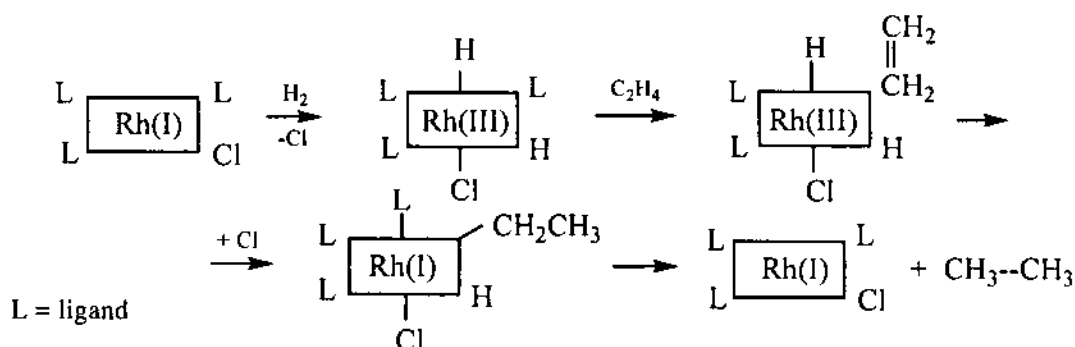


Các ion kim loại chuyển có obitan  $d$  tham gia tạo phức với hợp chất phối trí, như các phức của kim loại nhóm VIII:  $\text{Fe}(\text{CO})_5$ ,  $[\text{FeH}(\text{CO})_4]$ ,  $[\text{RuCl}_6]^{4-}$ ,  $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{2-}$ ,  $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ ,

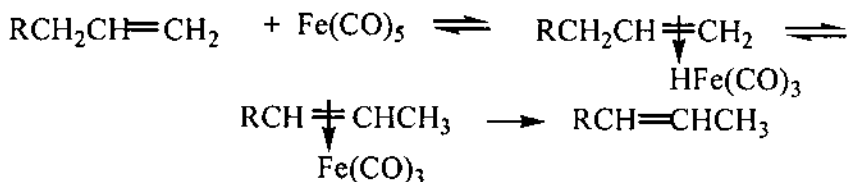


Số phối trí thay đổi từ 2 đến 8. Cấu hình electron từ  $d^1$  đến  $d^{10}$ , thường từ  $d^6$  đến  $d^{10}$ . Cấu hình obitan của ion xúc tác có vai trò lớn cho hoạt tính xúc tác, trong trường hợp của các phối tử, mức  $d$  của ion bị phân mức, trong đó electron chiếm mức thấp nhất. Sự thay đổi phối trí gây ra sự thay đổi mức chất đầy của obitan bán mức  $d$  và năng lượng chuyển electron  $d$  sang mức năng lượng thấp hơn nằm trong năng lượng hoạt hoá. Hoạt tính xúc tác của phức kim loại chuyển tiếp khác với hoạt tính của phức kim loại không chuyển tiếp ở chỗ năng lượng hoạt hoá bao gồm cả năng lượng chuyển electron  $d$  sang mức thấp hơn.

Cơ chế xúc tác của các phức phối trí rất khác nhau, nhưng nói chung là chất ban đầu và tác nhân đi vào thành phần phức, phức phân huỷ và tái tạo lại sau khi tách ra sản phẩm cuối cùng. Chẳng hạn phản ứng hydro hoá etylen bằng phức  $\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_3]_3$  xảy ra như sau:



Cũng như sự đồng phân hoá anken khi có xúc tác  $\text{Fe}(\text{CO})_5$ :

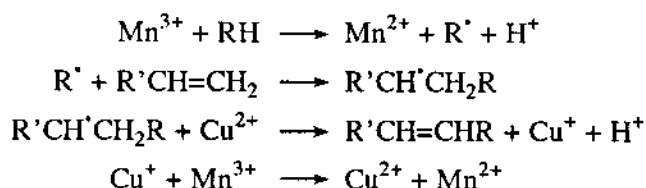


Các ion phức như  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ... là chất hoạt hoá của enzym trong cơ thể sinh vật, tạo phức với enzym xúc tác các quá trình oxy hoá - khử, thủy phân... xảy ra trong cơ thể.

#### 4.13.3. Xúc tác oxy hoá - khử

Xúc tác oxy hoá - khử liên quan tới sự chuyển electron giữa xúc tác và chất phản ứng. Các kim loại nặng trong chu kỳ IV - VI có obitan  $d$  chưa chất đầy (Pt, Pd, Ni, Co, Mn, Fe, Cu...) và hợp chất của chúng như oxit, sunfua, ( $\text{V}_2\text{O}_5$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ,  $\text{MoS}_2$ ,  $\text{CuS}_2$ ,  $\text{WS}_2$ ...).

Xúc tác oxy hoá - khử hay dùng trong các quá trình gốc tự do, trong đó có quá trình chuyển electron khi có kim loại có hoá trị biến đổi. Chẳng hạn như phản ứng của 1-anken khi có hệ xúc tác  $\text{Mn}(\text{OCOCH}_3)_3 - \text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2$  theo cơ chế gốc:



Các quá trình oxy hoá khử thường được nghiên cứu kỹ khi tổng hợp các axit  $\gamma$ ,  $\delta$  không no, các  $\gamma$ -lacton, các phản ứng thế nhóm chức và các quá trình sinh học.

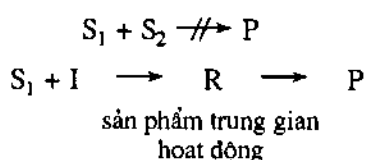
#### 4.13.4. Xúc tác enzym

Enzym là xúc tác sinh học, xúc tác các quá trình hoá học xảy ra trong cơ thể sống. Enzym thường là protein thuần túy hoặc protein kết hợp với phân phi protein gọi là coenzym. Đôi khi trong thành phần của enzym còn có các ion kim loại.

Cơ chế của các quá trình xúc tác enzym không đơn giản và rất khác nhau, thường gây ra sự định hướng và tập trung trên các trung tâm hoạt động nhất của enzym hay tạo thành những hợp chất trung gian hoá trị giữa enzym - chất ban đầu.

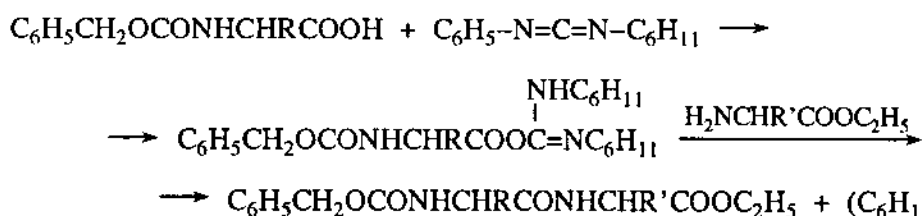
Các quá trình xúc tác enzym thường gặp trong hóa sinh, hoá lý, hoá học các hợp chất thiên nhiên như chu trình isoprenoit, tecpen, cacbohyđrat, protein.

Ngoài các phản ứng xúc tác, còn có những phản ứng chỉ có thể xảy ra khi thêm một cấu tử thứ ba để có thể xảy ra phản ứng giữa hai cấu tử ban đầu:



Trong trường hợp này, cấu tử thứ ba tương tác với một trong hai cấu tử ban đầu để hình thành hợp chất trung gian hoạt động, để tham gia phản ứng với cấu tử thứ hai.

Chẳng hạn, phản ứng của N-cacbobenzyloxyaminoaxit với este của  $\alpha$ -aminoaxit chỉ xảy ra khi có thêm N,N-dicyclohexylcacbođiimit:



Phản ứng này thường gọi là phản ứng liên hợp đi qua một chất trung gian hoạt động.

#### 4.14. CÁC TIỂU PHÂN TRUNG GIAN CỦA PHẢN ỨNG HỮU CƠ

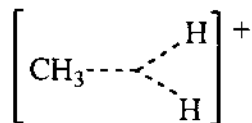
Những tiểu phân trung gian phản ứng trong các phản ứng hữu cơ có khả năng phản ứng rất cao là cacbanion, cacbocation, gốc tự do, cacben, nitren.



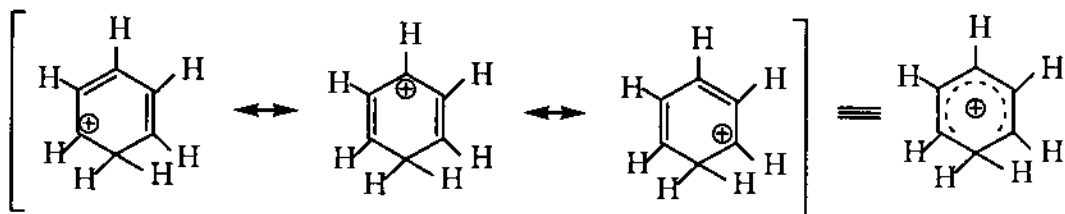
### 4.14.1. Cacbocation

Cation hữu cơ có điện tích dương ở carbon gồm có cation oni và ion cacboni (cacbocation), cation oni tạo thành khi cộng proton vào nguyên tử carbon để tạo thành carbon phối trí 5 đã được xác nhận bằng quang phổ khối.

Chẳng hạn, cation metoni  $\text{CH}_5^+$  chứa liên kết hai electron như:



Trung tâm mà theo Olah khi cộng proton vào benzen gọi là benzeni chứa điện tích dương định chỗ trên năm carbon lai hoá  $sp^2$ .



Cacbocation bền hay không bền thường được tạo thành bằng một trong các phương pháp sau:

- Ion hoá trực tiếp với nhóm đi ra cùng với cặp electron liên kết trực tiếp từ nguyên tử carbon:

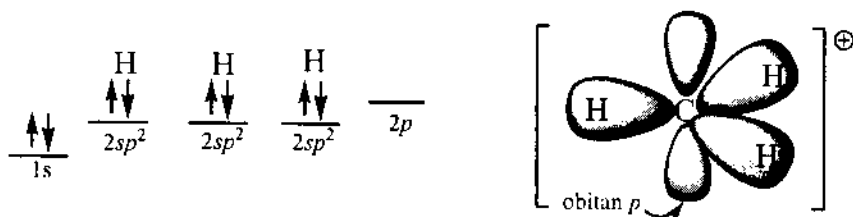


- Cộng proton hay tiểu phân mang điện tích dương tới nguyên tử của hệ không no:



#### 1- Cấu trúc

Cacbocation là tiểu phân chứa điện tích dương ở carbon  $sp^2$  có obitan trống nằm thẳng góc với mặt phẳng của ba liên kết  $\sigma$ :

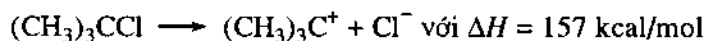


Hình 4.17. Cấu trúc obitan của  $\text{CH}_3^+$

Cacbocation được tạo thành bằng cách phân cắt liên kết C-X của hợp chất no khi X là gốc axit mạnh (HX), phân cắt liên kết C-N, thường của amin qua hợp chất diazoni, cộng proton

hay cation vào liên kết ngắn hoặc oxy hoá gốc ankyl bằng muối của kim loại chuyển tiếp.

Năng lượng phân cắt dị ly liên kết C-X trong pha khí rất lớn, chẳng hạn phân ly:



song có khả năng phân ly trong dung dịch nhờ có khả năng solvat hoá ion của dung môi.

Khả năng ion hoá của R-X chỉ xảy ra khi anion X<sup>-</sup> có tính ổn định lớn, nghĩa là khi X<sup>-</sup> là gốc của axit mạnh HX hoặc ổn định bằng thêm axit Lewis để tạo phức bền với X<sup>-</sup> (như AlCl<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, SbCl<sub>5</sub>...):



và dung môi có khả năng phân ly cao và tính nucleophilin rất nhỏ, chẳng hạn, SO<sub>2</sub>ClF<sub>2</sub> hay nói chung là môi trường siêu axit (môi trường có tính axit cao hơn axit sunfuric 96 ÷ 100%) để có nồng độ cation trong dung dịch đủ để nghiên cứu các tính chất lý học, thường dùng hệ SbF<sub>6</sub> - FSO<sub>2</sub>Cl.

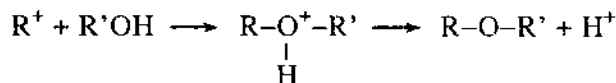
**Bảng 4.6.** Năng lượng phân cắt dị ly của R-H → R<sup>+</sup> + H<sup>-</sup>  
(năng lượng phân ly ở trạng thái khí)

Ion	D(R <sup>+</sup> -H <sup>-</sup> )	Ion	D(R <sup>+</sup> -H <sup>-</sup> )
CH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	314,6 kcal/mol (1316 kJ/mol)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>	276,7 kcal/mol (1158 kJ/mol)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	249,2 kcal/mol (1043 kJ/mol)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sup>+</sup>	231,9 kcal/mol (970,3 kJ/mol)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup>	294 kcal/mol (1230 kJ/mol)	CH <sub>2</sub> =CH <sup>+</sup>	287 kcal/mol (1200 kJ/mol)
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	256 kcal/mol (1070 kJ/mol)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	238 kcal/mol (996 kJ/mol)
Xyclopentyl	246 kcal/mol (1030 kJ/mol)	CH <sub>3</sub> CO <sup>+</sup>	230 kcal/mol (962 kJ/mol)

Bằng các phương pháp trên, có thể thu được cacbocation ổn định nhưng thường cacbocation thu được ở dạng kém ổn định như là chất trung gian trong các phản ứng hữu cơ.

Các tiểu phân này có khả năng phản ứng rất cao, thời gian tồn tại ngắn, tham gia phản ứng nhanh với các tác nhân khác trong phản ứng trước khi thay đổi cấu trúc cũng như trước khi cacbocation đạt được trạng thái ổn định nhiệt động học.

Khi tiến hành những quá trình xảy ra qua trạng thái trung gian cacbocation trong dung môi, cần phải dùng dung môi có khả năng tương tác yếu với trung tâm điện tích dương ở carbon. Dung môi proton có cặp electron n dễ phản ứng với cacbocation, chẳng hạn:



Dung môi aprotone phản ứng với cacbocation phụ thuộc vào tính nucleophilin của dung môi.

Phương pháp phát hiện cacbocation phụ thuộc nhiều vào tính ổn định của nó. Nếu cacbocation đủ ổn định trong dung dịch, có thể đánh giá được hằng số điện ly và hằng số cân bằng của phản ứng:



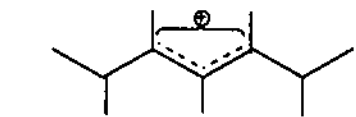
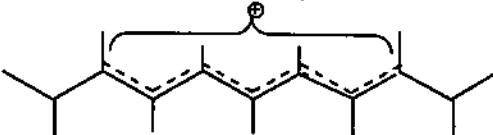
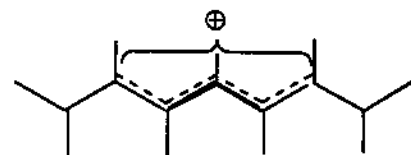
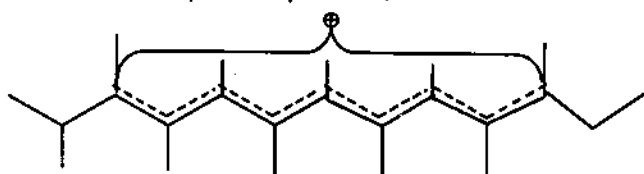
bằng các phương pháp hoá lý.

Cũng có thể so sánh màu sắc, song chú ý rằng nhiều tiểu phân khác cũng dễ hấp thụ trong vùng khả kiến.

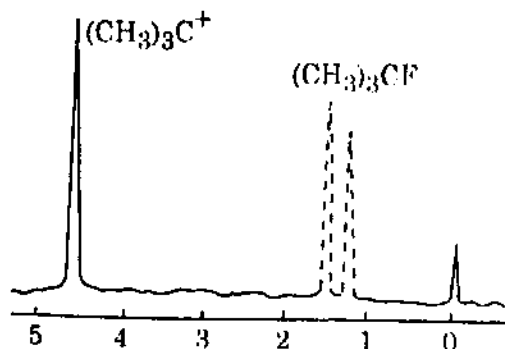
Đại đa số cacbocation được phát hiện bằng phương pháp phổ.

Phổ tử ngoại UV dùng với tiểu phân có thời gian tồn tại  $10^{-14} + 10^{-15} \text{ s}^{-1}$  và chỉ dùng cho ion có sự giải toả điện tích dương lớn, thường giải toả với obitan  $n$ .

Chiều dài liên hợp càng lớn, sự khác nhau giữa trạng thái cơ bản và kích thích lớn, pic cực đại hấp thụ chuyển về phía sóng dài hơn và cường độ hấp thụ lớn hơn.

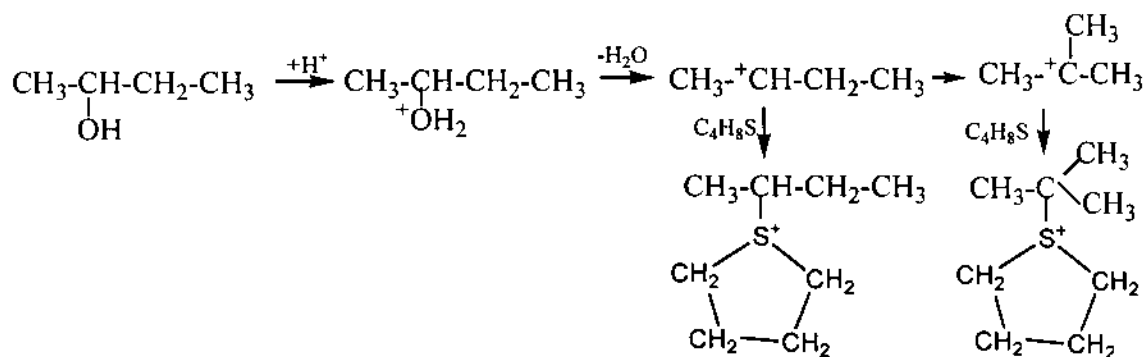
	$l_{\max}, \text{ nm}$	$\lg \epsilon$
	3,05	4,03
	4,73	5,04
	3,97	4,00
	5,5	5,18

Phương pháp NMR với hạt nhân  $^1\text{H}$  và  $^{13}\text{C}$ , thang thời gian là  $10^{-1} + 10^{-4} \cdot \text{s}^{-1}$ , xác định sự chuyển tín hiệu của proton ở  $\text{C}^+$  hay carbon bên cạnh ở vùng trường yếu do sự chuyển electron về phía điện tích dương và sự phản chắn của proton như giản đồ ở hình 4.18.



Hình 4.18. Phổ NMR của florua *sec*-butyl và phức ion của nó

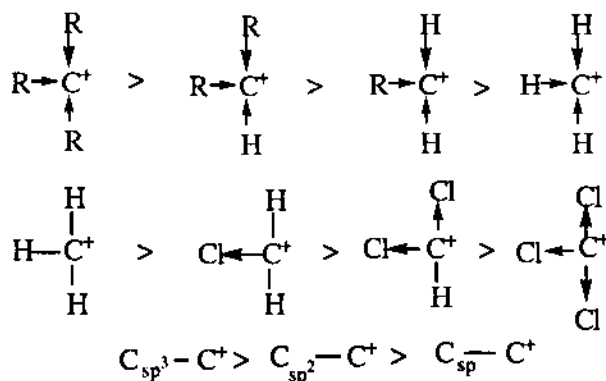
Đối với những cacbocation, như là chất trung gian trong phản ứng, tồn tại với nồng độ nhỏ, thường chứng minh sự tồn tại bằng phản ứng trao đổi đồng vị, thế H ở vị trí  $\alpha$  đối với trung tâm cation bằng D. Nếu điện tích dương ở trung tâm được giải toả lớn thì sự trao đổi H cho D rất chậm, hoặc thêm vào dung dịch những ion hoạt tính cao với  $C^+$  gấp  $10^5$  lần so với nước hoặc dùng tetrahydrothiophen:



## 2- Tính bền của cacbocation

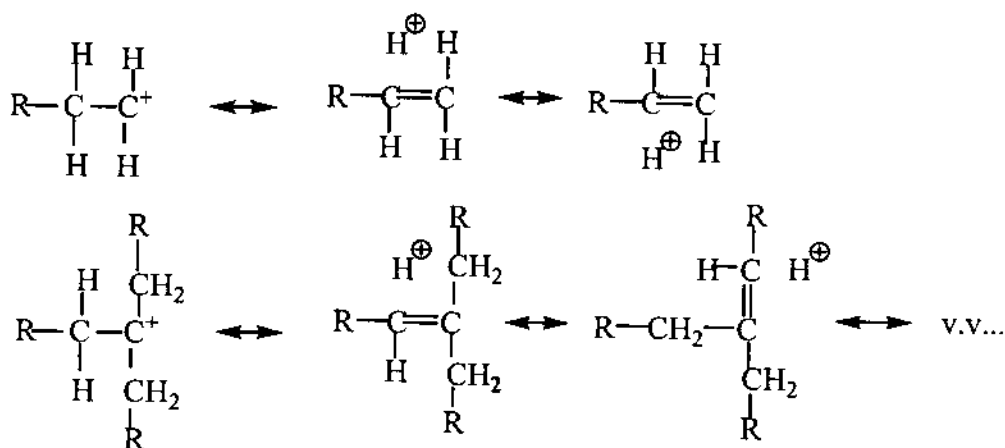
Tính bền của cacbocation ở C lai hoá  $sp^2$  phụ thuộc vào sự giải toả điện tích dương ở nguyên tử cacbon, sự giải toả càng lớn, cacbocation càng bền. Sự giải toả này phụ thuộc vào nhóm thế bằng hiệu ứng cảm ứng hay liên hợp cộng hưởng.

Các nhóm thế ankyt giải toả điện tích dương ở trung tâm cacbocation bằng hiệu ứng cảm ứng và siêu liên hợp, tính bền cacbocation thay đổi như sau:

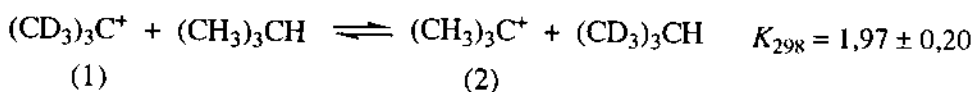


Hiệu ứng  $+I$  làm ổn định cacbocation, hiệu ứng  $-I$  làm mất ổn định. Hiệu ứng  $H$  lớn càng làm ổn định cacbocation,

Tính ổn định giải thích bằng siêu liên hợp khi so sánh các cấu trúc cộng hưởng của cation bậc 1, 2 và 3; cation bậc 1, 2 chỉ cho hai cấu trúc cộng hưởng, bậc ba cho sáu cấu trúc:



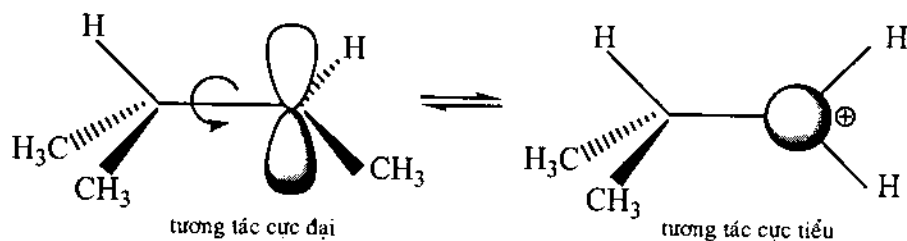
Sự giải tỏa cộng hưởng có thể thấy trên cân bằng của phản ứng:



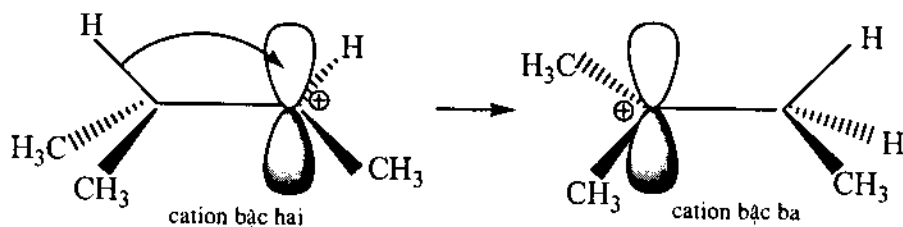
và tìm thấy (2) bền hơn (1), là hiệu ứng đồng vị  $\beta$  và hiệu ứng siêu liên hợp của (1) kém hơn (2).

Như vậy cacbocation bậc ba ổn định hơn bậc hai và bậc một, do đó các cacbocation có xu hướng chuyển từ cacbocation bậc thấp đến bậc cao hơn, gọi là chuyển vị.

Trong cacbocation có tồn tại sự quay xung quanh liên kết  $\sigma$ , trong đó cấu dạng bền hơn khi orbital  $p$  tự do nằm song song với liên kết C-H bên cạnh:

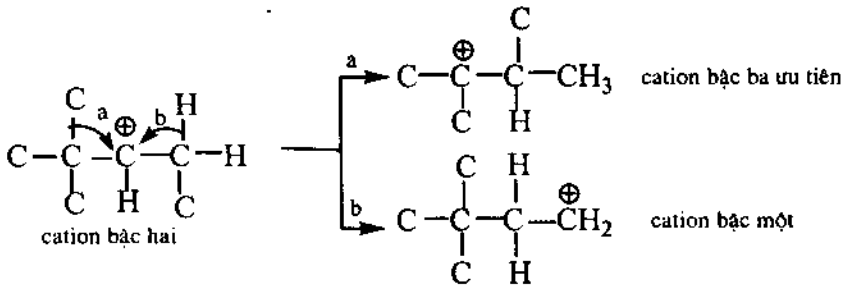


và sự phân bố này đảm bảo tương tác cực đại giữa chúng. Thực tế, hydro metin dời chuyển tới  $\text{C}^+$  cùng với cặp electron liên kết để tạo nên liên kết mới với  $\text{C}^+$  và hình thành cacbocation bền vững hơn:



Sự chuyển vị này gọi là chuyển vị hydrua.

Các nhóm thế khác cũng có khả năng chuyển vị tương tự:



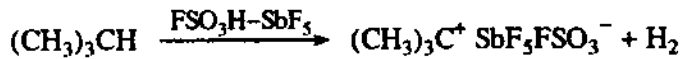
Hai ví dụ trên chứng tỏ, các cacbocation có xu hướng chuyển vị theo hướng hình thành cacbocation bền vững hơn ngay trong các quá trình hoá học. Phản ứng chuyển vị này đặc trưng cho cacbocation mà từ các tiểu phân khác như cacbanion hay gốc tự do hiếm có.

Các chuyển vị này đều tìm thấy trong dung dịch cũng như trong pha khí, cation ankyt đơn giản thường không tìm thấy trong dung dịch axit mạnh đặc như  $H_2SO_4$ , nhưng đã nghiên cứu trên các cation bền như trong dung dịch của hỗn hợp axit floaxetic và pentaflorua antimoni, nghĩa là thường tìm thấy trong dung dịch gọi là superaxit. Thực nghiệm cơ bản là cộng của ankyt florua với  $SbF_5$ :

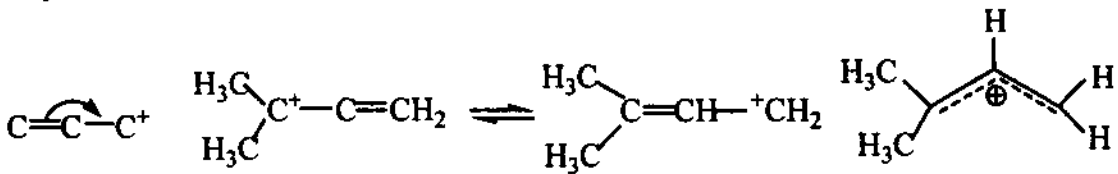


Cũng dùng ancol trong superaxit -  $SO_2$  ở  $-60^\circ C$  hay anken trong  $HF-SbF_5$ , trong  $SO_2$  hay  $SO_2ClF$ .

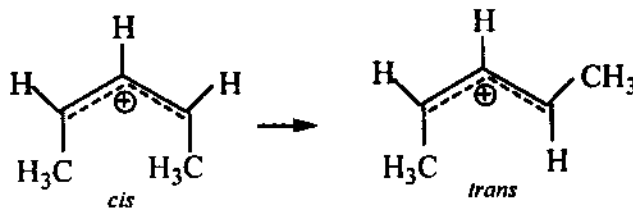
Các ankan trong superaxit sẽ mất hydro, chẳng hạn isobutan cho cation *tert*-butyl:



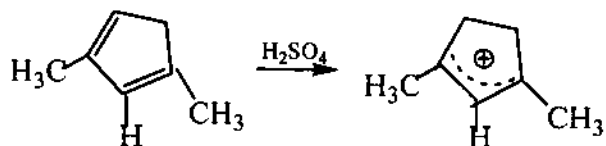
Sự giải toả mạnh nhất là giải toả với cặp electron  $\pi$  hay  $n$  bằng tương tác giữa obitan  $p$  trống với obitan  $p$  hay  $n$ . Tương tác này càng lớn khi có các obitan càng song song với nhau và năng lượng obitan đó càng gần nhau. Chẳng hạn, giải toả bằng electron  $\pi$  của cation allyl, benzyl:



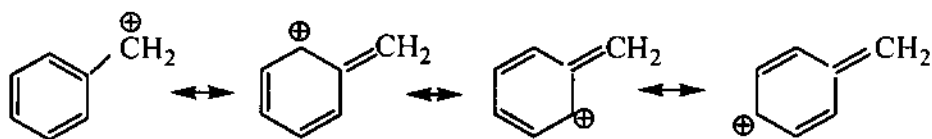
Vì có sự giải toả, liên kết đơn  $C^+-C_{sp^2}$  có tính chất của liên kết bội nên tăng năng lượng quay xung quanh liên kết đó và có thể tồn tại ở dạng đồng phân *cis-trans*, có thể xác nhận bằng NMR:



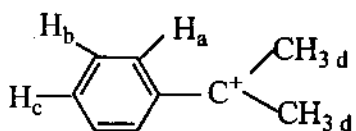
Cation allylic bền cũng được thực hiện trong dung dịch của dien liên hợp trong axit sunfuric đặc. Cation xyclic hay allyl axyclic cũng ổn định khi tác dụng ankyl halogenua hay ancol trong  $SbF_5$  và  $SO_2$  hay  $SO_2ClF$ . Cation divinylmetyl bền hơn cation allyl đơn giản và cũng thu được trong axit sunfuric đặc:



Nhân phenyl dính trực tiếp với  $C^+$  cũng giải tỏa mạnh điện tích dương gây ra sự thiếu electron ở vị trí *para* và *meta* của nhân, trong đó vị trí *para* dương hơn *meta*. Điều này được xác nhận bằng phổ NMR.



Số nhân phenyl càng lớn, sự giải tỏa càng lớn, chẳng hạn, cation trotyl là cation bền:



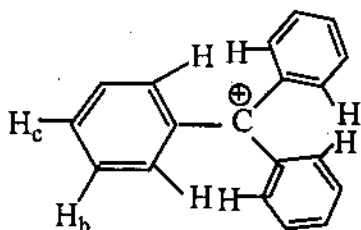
proton       $\delta$ , ppm

a              8,8

b              7,95

c              8,55

d              3,6



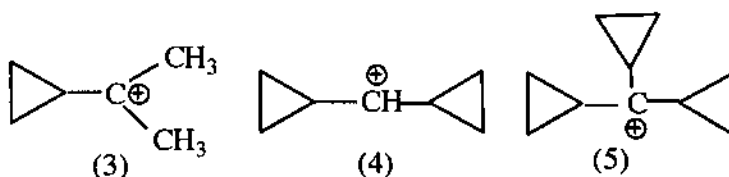
c              8,24

b              7,78

Thực tế cation trotyl có cấu trúc bơi chèo, cacbon trung tâm và ba vòng benzen không hoàn toàn nằm trong một mặt phẳng:



Cation xyclopropylmetyl được tạo thành từ ancol trong axit sunfuric đặc hay  $FSO_3H-SO_2-SbF_5$  như 3,4,5 ở dưới có tính bền do sự liên hợp giữa obitan trống của cacbocation với vòng xyclopropyl:

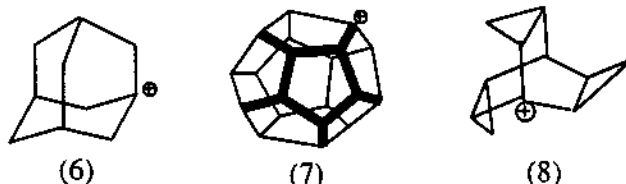


Số vòng liên hợp tăng, tính bền tăng. Nghiên cứu phổ NMR và các phương pháp khác đã tìm thấy orbital trống không nằm thẳng góc mà nằm song song với liên kết C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> của vòng xyclopropan. Tính hình học này đảm bảo cho sự liên hợp tương tự như của vòng xyclopropan với liên kết đôi:

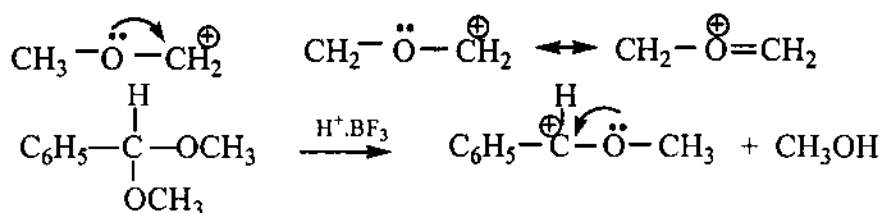


Các vòng xyclobutyl và lớn hơn có hiệu ứng tương tự như nhóm ankyll bình thường.

Cacbocation phối trí ba có cacbon trung tâm có ba liên kết và không có electron hoá trị khác nên các liên kết là sp<sup>2</sup> và phẳng, đã xác định được bằng phổ Raman và NMR, vì thế không có cacbocation có nguyên tử đầu cầu trong hệ [2.2.1]. Tuy nhiên với những ion đầu cầu lớn thì vẫn tồn tại, chẳng hạn như cation adamantyl (6), tổng hợp được ở dạng muối SF<sub>6</sub><sup>-</sup> hoặc cation dodecahydryl (7) điều chế trong dung dịch supeaxit ở -78°C, còn cation 1-trishomobarelyl (8) tuy không ổn định ở vị trí đầu cầu nhưng đặc biệt bền do có liên hợp với ba nhóm xyclopropyl:

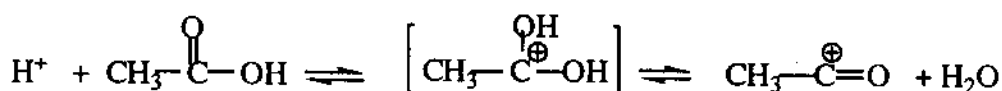


Khi C<sup>+</sup> của cacbocation dính trực tiếp với nguyên tử có cặp electron *n*, cation này cũng ổn định do tương tác orbital *p* trống với orbital *n* giải tỏa điện tích dương nhưng không hoàn toàn:



Cặp electron *n* cũng làm ổn định cation ngay khi nguyên tử có cặp electron *n* liên kết với trung tâm cation bằng liên kết ngắn, chẳng hạn như cation axyl:

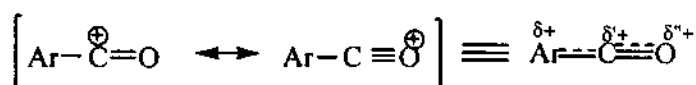




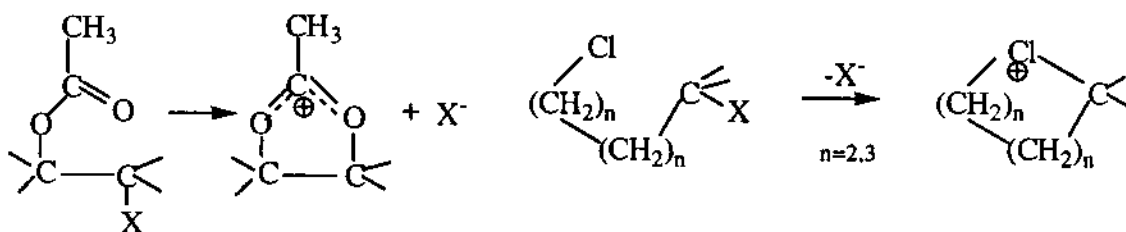
Cation này được điều chế trong dung dịch cũng như trạng thái rắn. Cation  $CH_3CO^+$  cũng bền tương tự *tert*-butyl. Tính bền của cation này do hiệu ứng cộng hưởng, trong đó có công thức cộng hưởng chứa liên kết ba, điện tích dương được giải tỏa giữa cacbon và oxy:



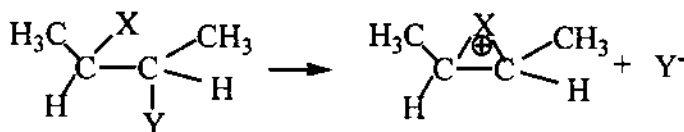
Từ axit thơm, trong môi trường axit, cation axyli thơm tạo thành có tần số hấp thụ phổ IR của nối ba ở  $2300\text{ cm}^{-1}$  và có sự liên hợp của nhân benzen và  $C=O^+$  trong phổ NMR của  $^{13}C$ , do đó cacbocation có dạng ion:



Nếu nguyên tử chứa cặp electron  $n$  ở vị trí  $\gamma$  hay  $\delta$  đối với  $C^+$  từ sự tương tác của orbital trống với orbital  $n$ , tạo nên cation vòng và điện tích dương chuyển sang nguyên tử khác.

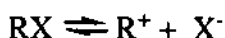


Cation vòng 5 hay 6 cạnh thuận lợi về năng lượng. Cation vòng oxy ba cạnh tạo thành cũng phụ thuộc vào dị tố và cấu trúc ion.



Theo Olah, cation oni ba cạnh tạo thành khi  $X = Cl, Br, I, S$ , còn nếu  $X = P, O$  thì không tạo thành ion oni.

Sự định lượng ảnh hưởng của nhóm thế đến tính bền của cacbocation có thể xác định theo giá trị năng lượng tự do Gibbs so với chất chuẩn, thường dùng cation triphenylmetyl (cation trityl). Chẳng hạn trong dung dịch có cân bằng:



$$K = ([R^+][X^-]) / [RX] \text{ và } \Delta G^0 = -RT \ln K$$

$\Delta G^0$  là độ ổn định nhiệt động học của cation so với chất chuẩn.

Để đánh giá ảnh hưởng của nhóm thế đến sự ổn định của cacbocation, có thể dùng sự khác nhau về năng lượng Gibbs của quá trình đối với các hợp chất khác nhau RX và R'X; giá trị  $\Delta\Delta G^0$  của cation đặc trưng cho sự thay đổi tính ổn định của cation khi thay đổi nhóm thế. Khi xác định  $\Delta\Delta G^0$ , ký hiệu  $\Delta G^0_{R^+}$  phải cùng X và cùng dung môi, bỏ qua  $\Delta G^0$  của chất ban đầu vì có giá trị nhỏ, nhưng không bỏ qua hiệu ứng cấu dạng hay lập thể.

Phương pháp tiện lợi hơn là dùng quá trình trao đổi:



với  $Y^-$  là ion ngược dấu, X là nhóm đi ra,  $R'^+$  là cation trityl. Lượng tương đối  $R^+$  và  $R'^+$  trong cân bằng cho giá trị  $\Delta\Delta G^0$ . Nếu xác định được  $\Delta G^0$  phân ly của trityl clorua, có thể xác định được giá trị  $\Delta G^0_{R^+}$  cho cation bất kỳ từ giá trị cân bằng của quá trình trao đổi.

Chẳng hạn, năng lượng ổn định tương đối của cation trityl khi có nhóm thế:

	$\Delta G^0_{R^+}$ , kcal/mol		$\Delta G^0_{R^+}$ , kcal/mol
H	0,00	4,4,4-CH <sub>3</sub>	19,2
3-CH <sub>3</sub>	3,34	4,4,4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	18,2
4-CH <sub>3</sub>	6,7	4,4,4-OCH <sub>3</sub>	34,3
4-OCH <sub>3</sub>	18,8	4,4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	87,8
4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	68,1		

Nếu như có nhóm thế ở vị trí *ortho* gây ra sức căng phân tử do tương tác giữa các nhóm thế, nhưng tương tác này ở phân tử không phân ly lớn hơn ở cation do tăng góc hóa trị, do đó sức căng này làm tăng tính ổn định của cation:

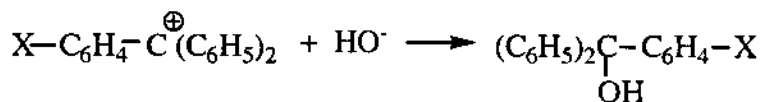
	$\Delta G^0_{R^+}$ , kcal/mol ( <i>para</i> )	$\Delta G^0_{R^+}$ , kcal/mol ( <i>ortho</i> )
CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sup>+</sup> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	6,7	7,5
(CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> C <sup>+</sup>	17,1	18,4

Bằng phương pháp quang phổ khối, đã xác định được ảnh hưởng của các gốc hydrocarbon và các nhóm phân cực khác đến độ ổn định của cacbocation trong pha khí đến năng lượng ổn định tương đối của các cation sau:

CH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0 kcal/mol	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	36,0 kcal/mol
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sup>+</sup>	66,0	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C <sup>+</sup>	83,99
NC-CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	-10,0	F-CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	26,0
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	55	Cl-CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	32,0
CH <sub>3</sub> O-CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	68,99	Br-CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	51,0
CH <sub>3</sub> S-CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	73,99	I-CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	52,99
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	106,0	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> P-CH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	78,99

Tính bền nhiệt động học của cacbocation được đánh giá bằng các dữ liệu về khả năng

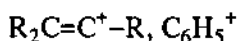
phản ứng: cation càng bền, khả năng phản ứng càng thấp. Chẳng hạn, tốc độ của phản ứng sau:



	$k, // (\text{mol.s}) \text{ ở } 10^\circ\text{C}$		$k, // (\text{mol.s}) \text{ ở } 10^\circ\text{C}$
$\text{X} = p\text{-NO}_2$	1,78	$m\text{-CH}_3$	0,5
$m\text{-Cl}$	0,95	$p\text{-CH}_3$	0,47
$p\text{-Cl}$	0,87	$p\text{-OCH}_3$	0,36
$m\text{-OCH}_3$	0,67	$p\text{-NH}_2$	0,13
H	0,60	$p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$	0,10

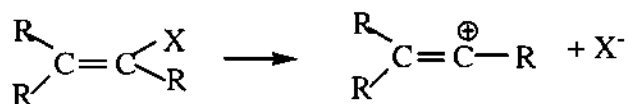
Kết quả trên chứng tỏ điện tích càng được giải toả, cation càng bền, tốc độ quá trình càng nhỏ.

Cacbocation có điện tích dương ở carbon lai hoá  $sp^2$  có độ âm điện cao hơn carbon của cation ankyl chỉ có hai liên kết  $\sigma$  như cation vinyl và aryl:



Cả hai cation này có điện tích dương ở carbon có độ âm điện cao hơn carbon của cation ankyl nên cation này rất không bền.

Cation vinyl có thể tạo thành bằng phản ứng phân ly liên kết  $\text{C}_{sp^2}-\text{X}$ :



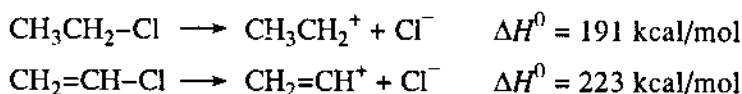
song để thực hiện được quá trình này, cần phải có gốc R giải toả được điện tích dương như R là gốc thơm, gốc ankyl phải đính với X đi ra là axit mạnh như  $\text{OSO}_2\text{Ar}$ ,  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  trong điều kiện siêu axit, chẳng hạn đã thu được cation  $p$ -metoxy-2,2-dimethylvinyl với nồng độ đủ để xác định NMR.

Cation cũng thu được trong pha khí khi phân tích một vài hợp chất dưới tác dụng chùm electron.

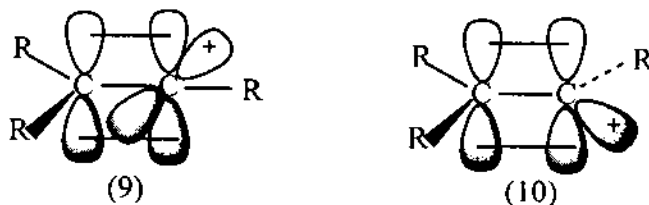
Như vậy, hiện nay cation vinyl cũng được xem là hợp chất trung gian trong nhiều phản ứng. Khả năng tạo thành cation vinyl thấy rõ khi so sánh năng lượng phân ly liên kết:

	$\Delta H^0, \text{kcal/mol}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{Cl}$	80
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Cl}$	90

và entanpi của phản ứng:

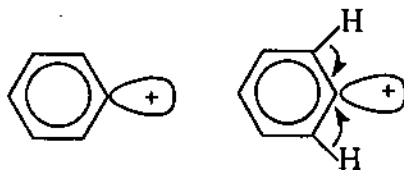


Trên cơ sở lý thuyết, có thể thấy cation vinyl có hai dạng cấu trúc hình học khác nhau. Dạng đường thẳng (9) có cacbon lai hoá  $sp$  điện tích dương chứa obitan trống, trục obitan thẳng góc với đường nối ba nguyên tử và trục electron  $p$  tạo liên kết  $\pi$ . Dạng uốn cong (10) có liên kết lai hoá  $sp^2$  và trục obitan trống  $sp^2$ , trục obitan trống nằm trong cùng mặt phẳng của ba nguyên tử của hệ nhưng thẳng góc với trục electron  $p$  tạo liên kết  $\pi$ :



Trên cơ sở tính toán của cơ học lượng tử, cation vinyl có cấu trúc (9) ưu tiên hơn vì có dự trữ năng lượng nhỏ hơn, cấu trúc (10) có thể có trong các cation cứng.

Cation phenyl cũng là cacbocation có nguyên tử cacbon mang điện tích dương với hai liên kết  $\sigma$ . Cation này có cấu trúc vòng phẳng với góc giữa các liên kết  $\sigma$  là  $120^\circ$  và obitan trống lai hoá  $sp^2$  nằm trên cùng mặt phẳng của vòng, không có thể liên hợp với hệ  $\pi$ , cũng như các nhóm thế được ổn định bằng hiệu ứng siêu liên hợp các liên kết của cacbon với hydro, đặc biệt là hydro *ortho*:

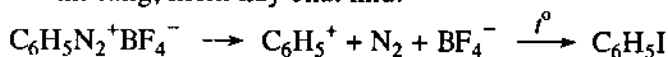


Orbitan của những liên kết  $\sigma$  này cũng nằm trong mặt phẳng với obitan trống. Các liên kết C-H ở vị trí *meta* và *para* tham gia vào ổn định ở mức độ nhỏ hơn. Kết luận này được rút ra từ hiệu ứng đồng vị khi diazo hoá  $C_6H_5N_2^+BF_4^-$  trong metylclorua có axit sunfuric loãng ở  $25^\circ C$ :

$$K_H / K_D \text{ ở } ortho = 1,22, \text{ ở } meta = 1,08, \text{ ở } para = 1,02$$

vì có điện tích dương ở cacbon nên đám mây electron  $\pi$  cũng bị phân cực một phần, do đó các cacbon có mang điện tích dương ở *ortho* > *meta* > *para*.

Cation phenyl tạo thành khi nghiên cứu động học phản ứng thế khi diazo hoá cation diazoni khi không có ánh sáng, kiểm hay chất khử:



Phương pháp định lượng xác định tính ổn định tương đối của cacbocation là sự ion hoá ancol trong dung dịch axit dựa trên phương trình:

$$H_R = pK_{R^+} - \log \frac{C_{B^-}}{C_{ROH}}$$

với  $pK_{R^+}$  là giá trị  $pK$  của phản ứng:



và là thước đo cho tính ổn định của cation.  $H_R$  là tính axit của dung môi và gắn với  $pH$  ở nồng độ thấp của axit. Một số cation ổn định thấp xác định bằng phương pháp phổ quang electron.

Ngoài ra cấu trúc cacbocation được đo bằng độ chuyển dịch hoá học của  $^{13}C$ MR của cacbon mang điện tích dương. Độ chuyển dịch này có tương quan với mật độ electron ở cacbon.

**Bảng 4.7.** Giá trị  $\delta$  của  $^{13}C$ MR đo từ  $^{13}CS_2$  của cacbon mang điện tích dương trong  $SO_2ClF-SbF_5$ ,  $SO_2-FSO_3H-SbF_5$  hay  $SO_2-SbF_5$

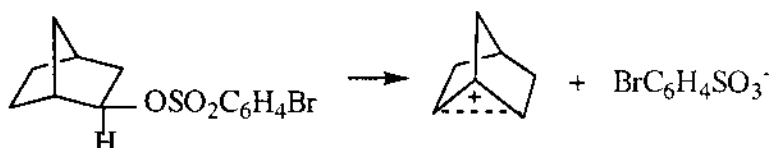
Ion	$\delta$	$f^C$	Ion	$\delta$	$f^C$
$(C_2H_5)_2C^+CH_3$	-139,4	-20	$C^+(OH)_3$	+28,0	-50
$(CH_3)_2C^+C_2H_5$	-139,2	-60	$C_6H_5C^+(CH_3)_2$	-61,1	-60
$(CH_3)C^+$	-135,4	-20	$C_6H_5CH^+CH_3$	-40	
$(CH_3)_2CH^+$	-15,0	-20	$(C_6H_5)_2CH^+$	-5,6	-60
$(CH_3)_2C^+OH$	-55,7	-50	$(C_6H_5)_3C^+$	-18,1	-60
$CH_3C^+(OH)$	-1,6	-30	$(CH_3)_2C^+$ (xyclopropyl)	-86,8	-60

Những cacbocation ở trên là những cation liên hợp do sự ổn định bằng sự phân bố lại electron  $\pi$  hoặc  $p$  và electron  $\sigma$  của liên kết C-H ở vị trí liên hợp với cacbon mang điện tích dương, không tạo thành những liên kết mới. Những cation này tạo thành không có sự thay đổi tính hình học ngoài sự thay đổi góc hoá trị từ  $109,5^\circ$  đến  $120^\circ$ , gọi là cacbocation cổ điển.

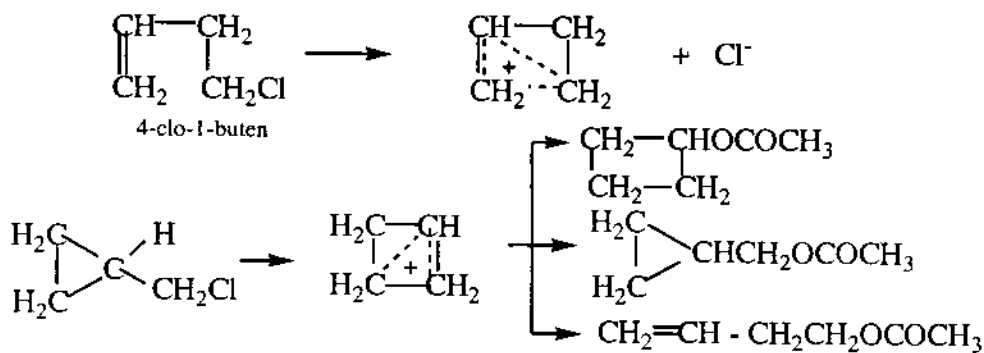
H hiện nay đã biết những cacbocation được ổn định bằng sự giải toả electron  $\sigma$  của liên kết C-C hay electron  $\pi$ , kể cả liên kết C=C không ở vị trí liên hợp. Sự giải toả này có tạo liên kết mới và điện tích dương phân bố ở ba nguyên tử chứa hai electron của liên kết bị phá huỷ. Những cation này gọi là cacbocation không cổ điển (những cation loại này nói kỹ ở phản ứng  $S_N$ ).

Chẳng hạn những phản ứng sau:

- Cation norbornyl thu được khi ion hoá este  $p$ -brombenzensunfonic của norborneol:

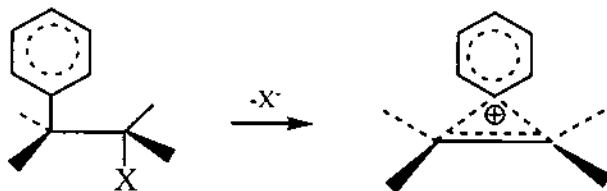


- Cation bixyclobutoni tạo thành khi dung môi phân 4-clo-1-buten (homoallyl clorua):

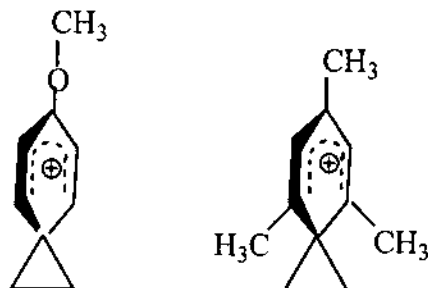


Cation này cũng tạo thành khi ion hoá xyclopropylcabinyli clorua trong dung dịch nhờ sự ổn định cation bằng sự tham gia của các liên kết uốn cong (quả chuối) của vòng ở bên cạnh. Do đó, hai hợp chất trên đều cho cùng một loại sản phẩm như nhau trong các phản ứng nhờ cùng hình thành một cation không cổ điển này.

Khi dung môi phân  $\beta$ -aryletyl clorua hay este  $\beta$ -aryletanol tạo thành cation không cổ điển như là chất trung gian xảy ra với sự phá huỷ liên kết  $\sigma$ :



Từ  $\beta$ -(*p*-metoxyphenyl)etyl clorua và  $\beta$ -(2,4,6-trimetylphenyl)etyl clorua trong điều kiện siêu axit cũng đã thu được cation, theo NMR cho thấy chúng có cấu trúc sau:

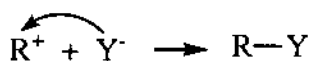


Trong những cation không cổ điển trên, sự tạo thành do sự tham gia của electron  $\pi$  của nhân benzen, gọi là cation benzoni, tương tự như phức  $\sigma$  trong phản ứng thế electrophin của nhân benzen.

### 3- Phản ứng của carbocation

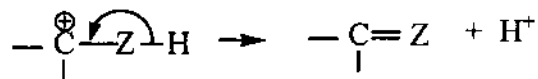
Các carbocation tham gia vào các phản ứng để chuyển thành sản phẩm bền:

- Tổ hợp với tiểu phân có cặp electron (phản ứng axit-bazơ Lewis):

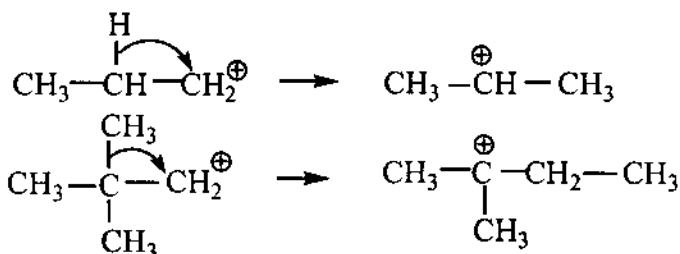


Các tiểu phân mang điện tích âm như  $\text{HO}^-$ , ion halogenua hay ion âm khác hoặc tiểu phân trung hoà có khả năng cho cặp electron để hình thành sản phẩm mang điện tích dương.

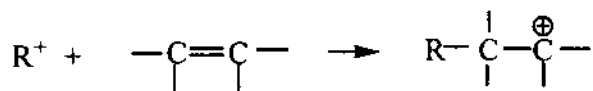
- Cacbocation mất proton ở nguyên tử bên cạnh, tạo hợp chất không no:



- Chuyển vị: Nhóm anky, aryl hay hydro hoặc nhóm khác dời chuyển cùng với cặp electron tới trung tâm mang điện tích dương khác:



- Phản ứng cộng: Cacbocation cộng vào liên kết không no tạo điện tích dương ở vị trí mới:

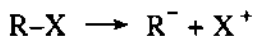


Cation này có thể tiếp tục cộng hợp cho sản phẩm như trong phản ứng trùng hợp các monome vinyl.

#### 4.13.2. Cacbanion

Cacbanion là tiểu phân mang điện tích âm, có nguyên tử cacbon mang cặp electron không phân chia và liên kết với các nguyên tử khác bằng liên kết  $\sigma$  hay  $\pi$ .

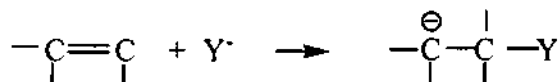
Cacbanion được hình thành bằng sự phân cắt liên kết C-X:



Khi  $\text{R}^-$  có tính ổn định cao và  $\text{X}^+$  là cation bền vững:



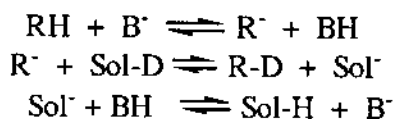
hoặc cộng điện tích âm vào nối đôi:



Bằng quang phổ electron xác định tính bazơ của hệ bazơ - dung môi, đã áp dụng xác định tính axit động học của hydrocarbon:



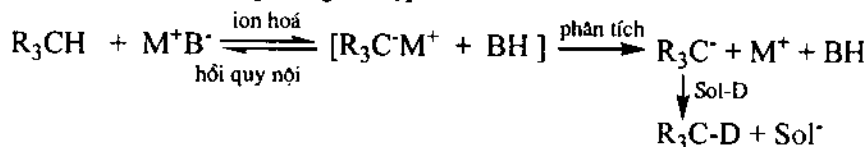
và  $pK_{RH} = H_- + \lg (BH) / [R^{''}]$  với  $H_-$  là hằng số bazơ, đồng thời kết hợp với phản ứng trao đổi để xác định tính axit:



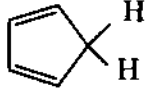
khi tính axit của hydrocacbon là hàm số của tính bền của dạng trung hoà và ion, đặc biệt là quan hệ giải toả electron trong anion, nên sự xác định tính axit là ở trạng thái cân bằng. Tính axit này gọi là tính axit động học.

Phản ứng phân ly ion có liên quan chặt chẽ với các dạng ion trung gian của cặp ion nên rất phụ thuộc vào bản chất dung môi, bản chất cacbanion, cation và nhiệt độ. Dạng cặp ion cũng liên quan tới khả năng trao đổi đồng vị, nếu cặp ion phân tách nhanh và phân tán nhanh vào dung dịch thì phản ứng trao đổi đồng vị dẫn tới trao đổi đồng vị và số liệu về phản ứng trao đổi đồng vị cho biết chính xác hơn tốc độ loại proton từ chất ban đầu. Sự trao đổi hydro-deutri xảy ra sự bảo toàn cấu hình. Nếu do tương tác với bazơ và dung môi, cặp ion quay trở về chất ban đầu bằng sự proton hoá của dung môi, gọi là sự hồi quy nội, sự loại proton xảy ra nhưng không xác định được vì không có sự trao đổi. Trong trường hợp này xảy ra sự raxemic hoá.

Phản ứng phân ly thường dùng là hợp chất cơ kim:



Phản ứng xảy ra phức tạp, tuy vậy, cũng đã xác định tính axit của một số hydrocacbon và xác định sự hình thành cacbanion.

Hợp chất	$pK_a$ trong cyclohexan	$pK_a$ trong DMSO
$C_6H_5CH_2-H$	40,0	
$(C_6H_5)_2CH-H$	33,4	32,3
$(C_6H_5)_3C-H$	31,4	30,6
$(CH_3C_6H_4)_2CH-H$	35,1	
$C_6H_5-C\equiv C-H$	23,2	26,5
	16,6	18,1

Từ kết quả trên cho thấy, tính axit của  $(C_6H_5)_3CH > (C_6H_5)_2CH_2 > C_6H_5CH_3$  do giải toả điện tích âm ở cacbanion, tính axit cao ở axetylen do bản chất  $s$  lớn của liên kết C-H.

Cũng đã xác định được tính axit của những ankan không có ổn định bằng cộng

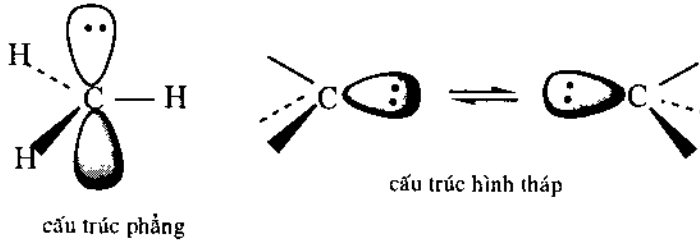


hường như:

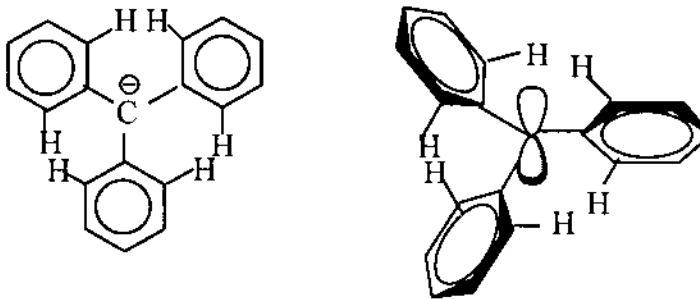
Metan	$pK_a = 50 \div 60$
Xyclopentan	45
Benzen	43

1- Cấu trúc của cacbanion

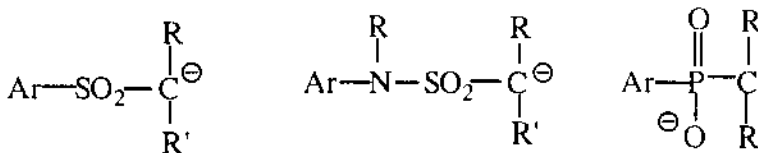
Cacbanion có hai cấu trúc phẳng và hình tháp, trong đó cấu trúc hình tháp có hai đồng phân gương với hàng rào năng lượng chuyển hoá cao:



Cấu trúc phẳng có sự phân bố các nhóm thế trên một mặt phẳng và cặp electron chiếm orbital *p* thẳng góc với mặt phẳng. Cấu trúc này có ở anion trityl, tuy các nhân benzen di lệch ra khỏi mặt phẳng do tương tác của hydro *ortho*:



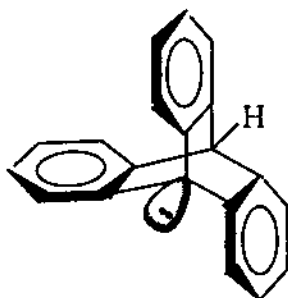
Nói chung, cacbanion có điện tích âm giải toả bằng cộng hưởng bằng sự xen phủ của cặp electron không phân chia với electron  $\pi$  của liên kết bội thực tế là phẳng do đòi hỏi của tính phẳng cộng hưởng, tuy nhiên do solvat không đối xứng của dung môi hay hiệu ứng cặp ion có thể di lệch ra khỏi tính phẳng, Cram đã tìm thấy cacbanion không trùng ảnh vật (*chiral*) thuộc loại cộng hưởng này có thể bảo toàn, nghịch đảo hay raxemic hoá phụ thuộc vào dung môi. Điều đó là do solvat không đối xứng của cacbanion phẳng hay gần phẳng. Như một vài cacbanion ổn định bằng lưu huỳnh hay photpho ở vị trí bên cạnh:



là không trùng ảnh vật, đã quan sát được sự bảo toàn cấu hình khi tạo thành trong dung môi, nhưng cũng có sự nghịch đảo hay raxemic hoá ở cacbanion khác. Cấu hình của cacbon cacbanionic trong cacbanion  $\alpha$ -sunfonyl là phẳng và tính không trùng ảnh vật vốn là mất sự

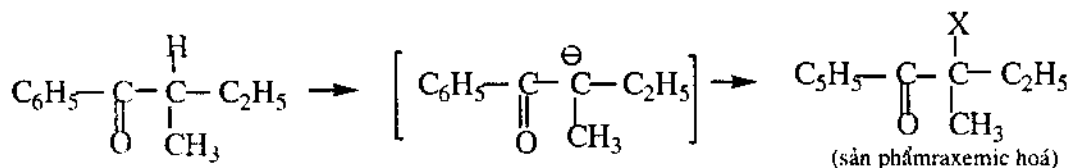
quay xung quanh liên kết C-S.

Cấu trúc hình tháp có cặp electron chiếm orbital có bản chất *s* lớn nên cacbanion có tính hình học thuận lợi hơn. Khi nghiên cứu cấu trúc hình tháp của cacbanion metyl và etyl cho thấy góc hoá trị H-C-H là  $97 + 100^\circ$ , nghĩa là có sự ép góc hoá trị tương tự như ở các vòng nhỏ gây ra tính axit cao của C-H của vòng nhỏ so với hydrocarbon thường. Ở đây cũng quan sát thấy hiệu ứng tương tác của anion metyl đối với proton giảm một cách có quy luật khi giảm góc hoá trị H-C-H. Dữ liệu đó chứng tỏ cấu trúc hình tháp bền hơn cấu trúc phẳng. Hai cấu trúc hình tháp có hai nghịch quang có khả năng chuyển hoá cho nhau nhưng với năng lượng chuyển hoá cao nên mỗi dạng đều bền, song cũng có cacbanion có cấu trúc cứng không có khả năng chuyển hoá cho nhau như ion triptisyl:

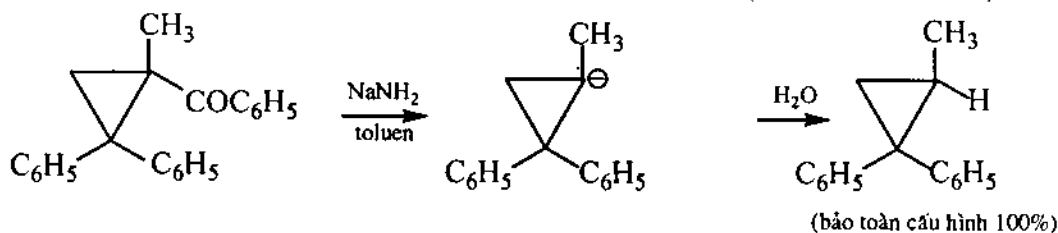
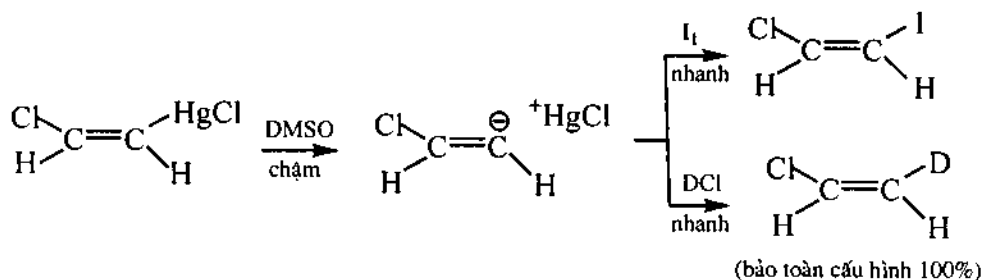
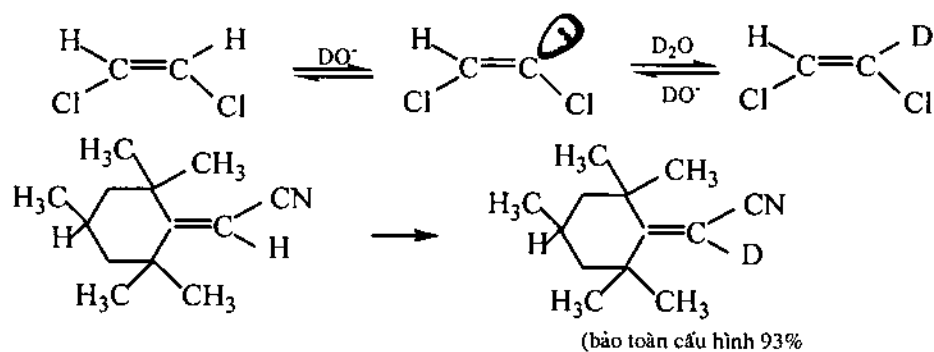


Về mặt hoá học lập thể, tính hoá học lập thể dựa vào sự nghiên cứu quá trình trao đổi và phân tích quang hoạt, so sánh tốc độ trao đổi và raxemic hoá, song tính lập thể rất phụ thuộc vào điều kiện tạo thành cacbanion, dung môi, bản chất kiềm và ion ngược dấu, nghĩa là phụ thuộc vào trạng thái cặp ion.

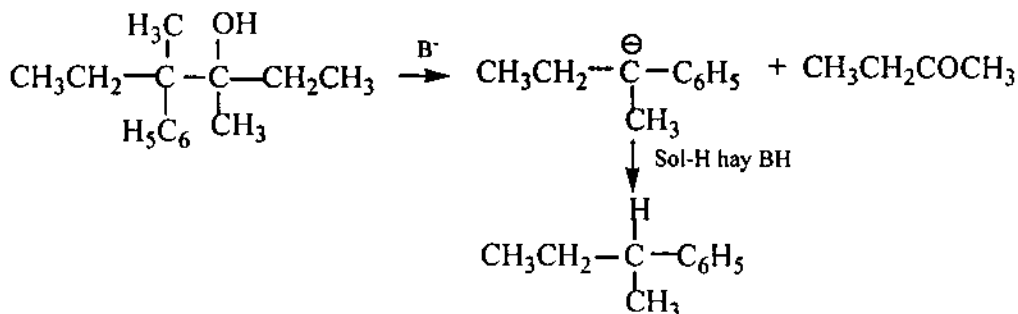
Nếu cacbanion có cấu trúc phẳng ở giai đoạn tạo thành cacbanion, hợp chất ban đầu mất đi tính bất đối xứng, sản phẩm thu được sẽ là sản phẩm raxemic hoá. Cấu trúc này đạt được khi cacbanion được ổn định bằng các nhóm thế -C và tốc độ trao đổi bằng tốc độ raxemic hoá, nghĩa là cả hai quá trình đều xảy ra qua cùng một trạng thái trung gian. Chẳng hạn phản ứng:



Nếu cacbanion có cấu trúc hình tháp, hợp chất ban đầu giữ được cấu hình bất đối trong cacbanion, tính lập thể phụ thuộc vào hàng rào năng lượng quay. Hàng rào năng lượng quay càng lớn nếu bản chất *s* trong orbital chứa cặp electron không phân chia càng lớn. Hàng rào nghịch đảo phụ thuộc vào trạng thái lai hoá của cacbon, tăng lên từ  $sp^3$  đến  $sp^2$ . Chẳng hạn, cacbanion có cặp electron không phân chia ở  $C_{sp^2}$  hoặc ở cacbon vòng ba cạnh sẽ có năng lượng quay lớn, giữ được cấu hình trong suốt thời gian tạo cacbanion. Những hợp chất này cho sản phẩm bảo toàn cấu hình.



Tính lập thể phụ thuộc vào bản chất dung môi, chẳng hạn trong phản ứng:



- Nếu dung môi là *tert*-butyl kali trong benzen ( $\epsilon = 2$ ), 2-phenylbutan hình thành được bảo toàn cấu hình.

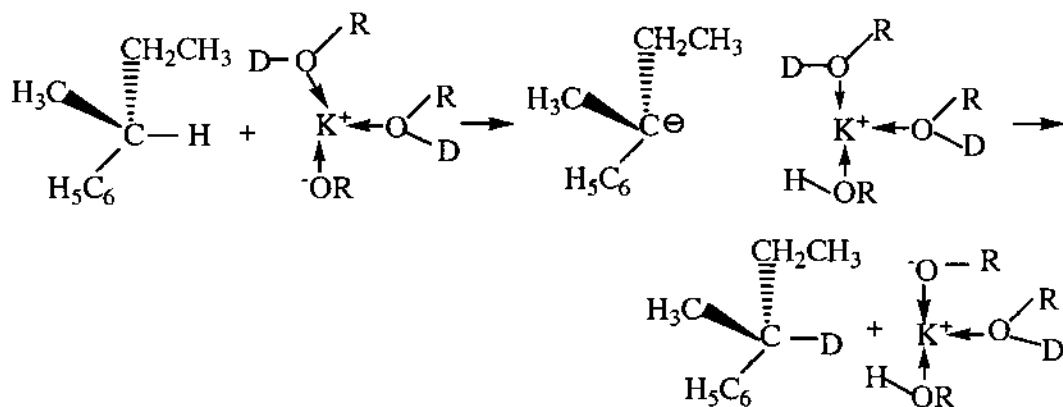
- Nếu dùng NaOH trong etylenglycol ( $\epsilon = 35$ ) sản phẩm trên có 43% quay cấu hình.

- Nếu dùng *tert*-butyl kali trong DMSO ( $\epsilon = 45$ ) cho sản phẩm hoàn toàn raxemic hoá.

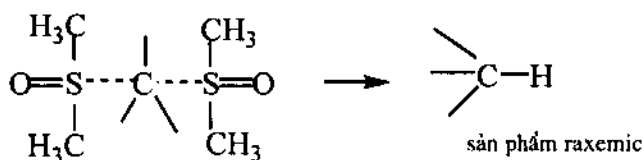
Như vậy, dung môi có độ thẩm điện môi thấp cho sản phẩm bảo toàn cấu hình, dung môi có độ thẩm điện môi cao làm tăng sản phẩm quay cấu hình.

Khi nghiên cứu sự trao đổi H-D của 2-phenylbutan cho thấy phản ứng trao đổi khi dùng *tert*-butyl kali trong butanol cho sản phẩm bảo toàn cấu hình do quá trình đi qua cặp

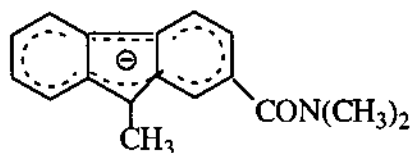
ion, trong đó phân tử dung môi phối trí với kim loại làm chất cho proton:



còn trong DMSO cho sản phẩm raxemic hoá hoàn toàn do DMSO solvat đối xứng cacbanion:



Hoá học lập thể của sản phẩm cũng được xác định theo tỷ lệ tốc độ trao đổi ( $k_{td}$ ) và tốc độ raxemic hoá ( $k_{rax}$ ):

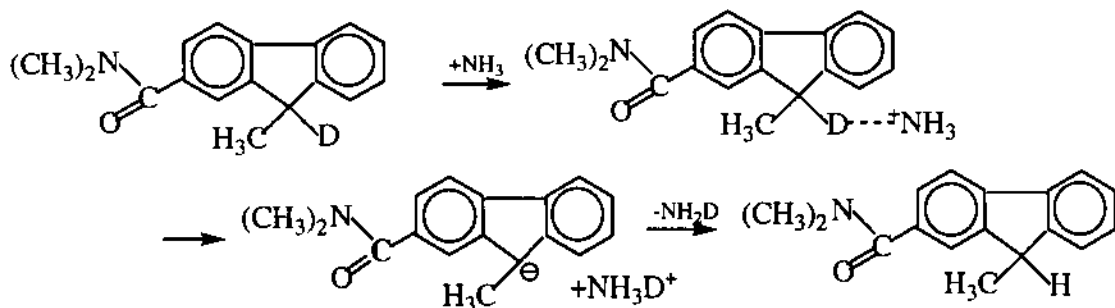


Nếu  $k_{td} / k_{rax} = \infty$  thì 100% bảo toàn cấu hình;

= 1 thì 100% raxemic hoá;

= 0,1 thì 100% quay cấu hình.

Chẳng hạn, phản ứng trao đổi H-D của fluorenyl khi dùng kiềm là  $\text{NH}_3$  trong *tert*-butanol tìm được  $k_{td} / k_{rax} = 50$ , phản ứng có mức độ bảo toàn cấu hình lớn vì quá trình xảy ra ở cặp ion chặt, sự phân cắt D bằng  $\text{NH}_3$  tạo ra  $\text{DNH}_3^+$  và sự chuyển proton xảy ra nhanh trước khi tạo lại cặp ion và xảy ra cùng phía:



còn:

- khi dùng dung môi là DMSO cho sản phẩm raxemic hoá do tạo solvat đối xứng với  $k_{td} / k_{rax} = 1$ ;

- khi dùng dung môi là metanol tạo thành sản phẩm quay cấu hình do metanol tác dụng với cacbon điện tích âm của cặp ion solvat hoá từ phía ngược lại.

Nếu trong fluoren có nhóm  $\text{NO}_2$  ở vị trí 2 thì sự raxemic hoá xảy ra nhanh hơn là sự trao đổi nên  $k_{td} / k_{rax} = 0,1$ .

## 2- Tính bền của cacbanion

Cacbanion là tiểu phân có cặp electron cặp đôi, là một bazơ, kết hợp với proton cho axit liên hợp. Tính ổn định của cacbanion có liên quan đến lực axit của axit liên hợp. Axit yếu, lực bazơ lớn và tính bền cacbanion thấp, đã có những thông tin về tính bền của cacbanion xác định theo tính axit liên hợp của bazơ. Tuy nhiên không dễ dàng đo được lực axit của những axit yếu như là các axit liên hợp của cacbanion đơn giản không thể. Những cacbanion đơn giản không bền ngay trong dung dịch và cũng khó hình thành cacbanion ở trạng thái khí mà thường cacbanion này dễ mất electron chuyển thành gốc tự do.

O'Brien nghiên cứu vị trí cân bằng của phản ứng:



trong ete hay ete-pentan, kết quả cho thấy cacbanion bền hơn sẽ dễ kết hợp với liti hơn iot và tìm thấy tính bền của vinyl > phenyl > xyclopropyl > etyl > *n*-propyl > isobutyl > neopentyl > xyclobutyl > xyclopentyl.

Bằng phương pháp gắn đúng, Dessy dùng hợp chất cơ magie tác dụng với ankyl thủy ngân trong THF theo cân bằng:

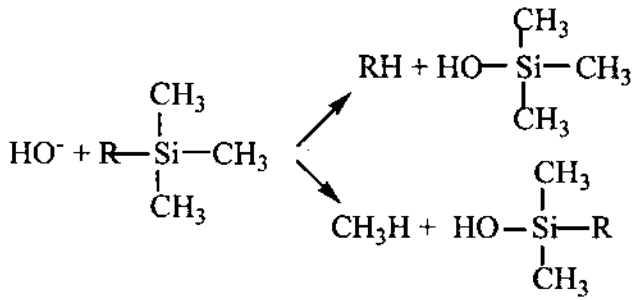


với các nhóm cacbanion ổn định lớn sẽ kết hợp với magie hơn. Tính bền cacbanion xác định theo cách này là phenyl > vinyl > xyclopropyl > metyl > etyl > isopropyl.

Hai kết quả cho sự phù hợp tốt là tính ổn định giảm theo thứ tự metyl > bậc nhất > bậc hai.

Tính axit của hydrocacbon và cũng là tính ổn định của cacbanion được Shatenshtien nghiên cứu bằng tốc độ trao đổi hydro bằng deutri, tuy khó phân biệt được tính axit động học và nhiệt động học nhưng cũng tìm thấy mối quan hệ giữa tính axit động học và nhiệt động học và bằng cách đo tốc độ đưa ra thứ tự ổn định cacbanion là  $\text{CH}_3$  > ankyl bậc nhất > bậc hai > bậc ba.

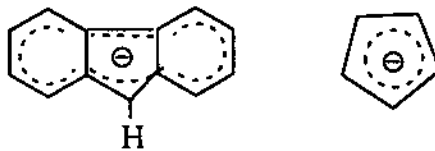
Kết quả thực nghiệm trong pha khí có khác nhau, nhưng trong phản ứng của  $\text{HO}^-$  với ankyltrimetylsilan cho khả năng phân cắt gốc R hay metyl:



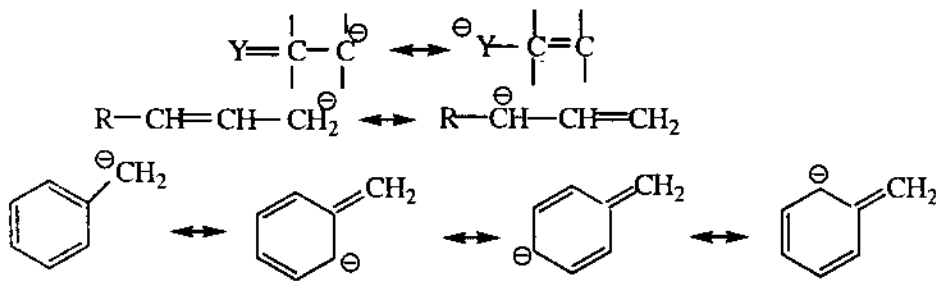
R và CH<sub>3</sub> đi ra như là cacbanion nên tỷ lệ sản phẩm RH / CH<sub>3</sub>H được dùng để xác định tính bền tương đối của các gốc R khác nhau. Từ thực nghiệm đó đã tìm thấy tính ổn định theo thứ tự: neopentyl > xyclopropyl > *tert*-butyl > *n*-propyl > metyl > isopropyl > etyl. Cũng trong phản ứng trong pha khí, Graul và Squires đã quan sát được cacbanion CH<sub>3</sub><sup>-</sup> nhưng không tìm thấy ion etyl, isopropyl hay *tert*-butyl.

Tính ổn định của cacbanion phụ thuộc vào ảnh hưởng của các nhóm thế. Các nhóm thế giải toả điện tích âm ở cacbanion càng lớn thì cacbanion càng bền.

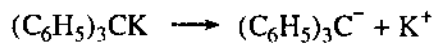
Những anion bền nhất là những anion có tính thơm với 4n + 2 electron như anion xyclopentadienyl, fluorenyl:



Những anion có nhân thơm liên kết với C hay các nhóm thế có liên kết đôi có sự giải toả electron lớn của cacbanion:

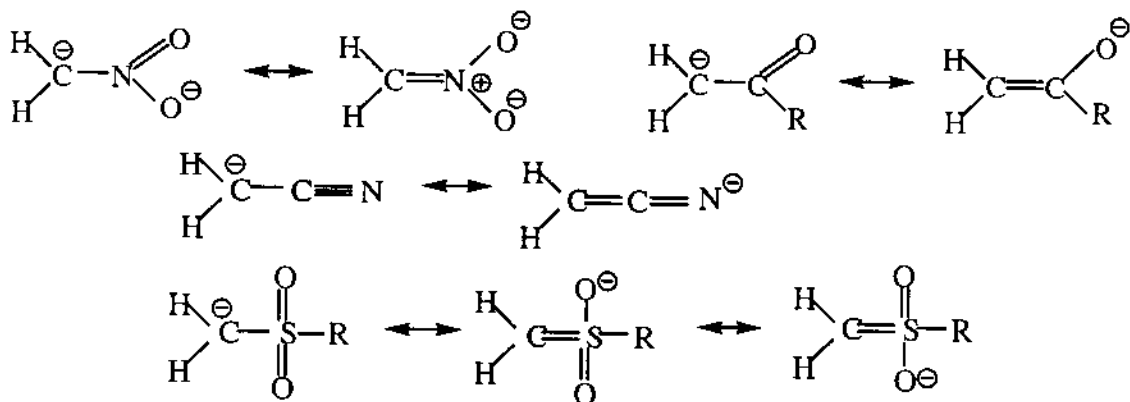


chẳng hạn dung dịch triphenylmetyl kali hay natri trong amoniac lỏng có tính dẫn điện, dung dịch đặc có màu đỏ đậm:



Tính bền của cation trityl tăng lên khi có nhóm thế -C ở vị trí *para* của nhân, chẳng hạn tri(*p*-nitrophenyl)metyl kali bền trong dung dịch rượu có pK<sub>a</sub> nhỏ hơn etanol.

Các nhóm thế -C dính trực tiếp với C của cacbanion làm ổn định cacbanion, trong đó khả năng ổn định của NO<sub>2</sub> > CO > SO<sub>2</sub> ≈ CN:



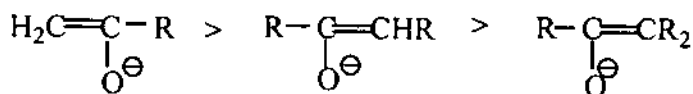
Các hợp chất ở trên ổn định bằng hiệu ứng cảm ứng và liên hợp của nhóm thế, đối với sunfon thì ưu tiên là cảm ứng. Các hiệu ứng cũng như tính bền của cacbanion được xác định bằng tốc độ loại proton của hợp chất, chẳng hạn, đối với loại diankyloxeton:

	$k_{td}$		$k_{td}$
$\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-H}$	100	$\text{H-CH}_2\text{-CO-CH(CH}_3)_2$	45
$\text{CH}_3\text{-CO-CH(CH}_3\text{)-H}$	41,5	$\text{CH}_3\text{-CO-CH-C(CH}_3)_2$	0,45
$\text{H-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_3$	45	$\text{H-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-C(CH}_3)_3$	5,1
$\text{CH}_3\text{-CO-C(CH}_3)_2\text{-H}$	0,1		

Thứ tự thay đổi khả năng loại proton là  $\text{CH}_3 > \text{RCH}_2 > \text{R}_2\text{CH}$  do hai nhân tố electron và lập thể.

Nhóm ankyl làm mất ổn định cacbanion do hiệu ứng cho electron vào  $\text{C}_{sp^3}$  nhưng không lớn mà chủ yếu phụ thuộc vào hiệu ứng lập thể của nhóm thế tích lớn tương tự như nhóm isopentyl. Tốc độ loại proton ở 2-butanon nhanh hơn 4,4-dimetyl-2-pentanon đến 100 lần. Mặt khác, thể tích nhóm thế cũng ngăn cản các khả năng solvat hoá của điện tích âm bởi dung môi. Như vậy, phản ứng loại proton xảy ra ở liên kết C-H ít khó khăn về lập thể hơn.

Từ đó cũng suy ra được tính bền của các ancolat thay đổi như sau:



Ảnh hưởng mất ổn định của nhóm ankyl thứ hai do hiệu ứng lập thể và electron. Sự giải toả cực đại của ancolat khi cấu trúc phẳng của enolat và nhóm ankyl ngăn cản khả năng solvat của oxy ở vị trí *cis* đối với nhóm ankyl làm tăng năng lượng enolat.

Các nhóm có hiệu ứng -C khác nhau  $\text{NO}_2$ , CN cũng giải toả cacbanion, biểu hiện ở sự

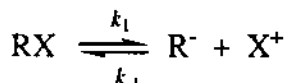
thay đổi tính axit của C-H:

	$pK_a$		$pK_a$
$CH_3CN$	25	$CH_3COCH_3$	20
$CH_2(CN)_2$	12	$CH_2(COCH_3)_2$	9
$CH(CN)_3$	0	$CH(COCH_3)_3$	6

Chú ý rằng, tính axit động học và tính axit nhiệt động học có khác nhau, chẳng hạn đối với hợp chất nitro:

	Tính axit động học $k_1, (M^{-1} \cdot ph^{-1})$	Tính axit nhiệt động học $pK_a$
$CH_3NO_2$	238	10,2
$CH_3CH_2NO_2$	39,1	6,5
$(CH_3)_2CHNO_2$	2,08	7,7

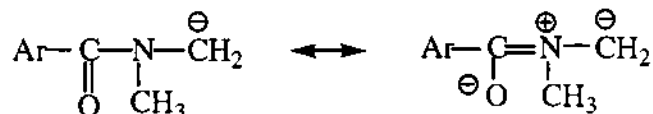
vì trong phản ứng phân cắt:



thì tính axit động học xác định bằng  $k_1$ , còn tính axit nhiệt động học xác định bằng hằng số cân bằng  $K = k_1 / k_{-1}$ .

Khuynh hướng ngược nhau trong hợp chất nitro có thể giải thích rằng, nhóm ankyll làm khó khăn cho sự tách proton nhưng làm ổn định anion nitronat, không quan trọng đối với trạng thái chuyển proton hoá, hiệu ứng lập thể làm khó khăn cho quá trình tách proton ở trạng thái chuyển nhiều hơn.

Cacbanion cũng được ổn định bằng các nhóm thế -I như  $CF_3$ ,  $N^+R_3$ , nhưng luôn kèm theo hiệu ứng cộng hưởng nên thực tế khó phân biệt được hiệu ứng -I, chẳng hạn như:



các nguyên tố như P, S trong chu kỳ 3 cũng có khả năng ổn định cacbanion, biểu hiện ở các giá trị  $pK_a$  sau:

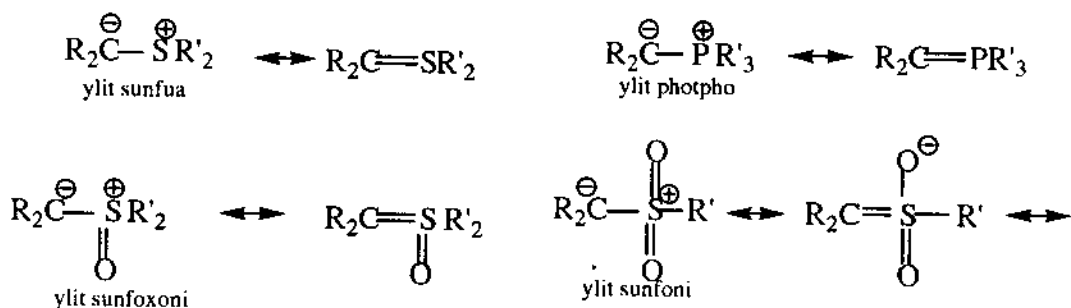
	$pK_a$		$pK_a$
$C_6H_5SO_2CH_3$	20,0	$C_6H_5SO_2P(C_6H_5)_2$	2,02
$C_6H_5SO_2CH_2C_6H_5$	23,4	$C_6H_5OCOCH_2P^+(C_6H_5)_3$	9,2
$C_6H_5SO_2CH_2SC_6H_5$	20,3	$C_6H_5COCH_2P^+(C_6H_5)_3$	6,0

Các nguyên tử này tham gia vào giải toả bằng obitan *d*.

Đặc trưng của các hợp chất này là các ylit như photphoni, sunfoni, và sunfoxoni có



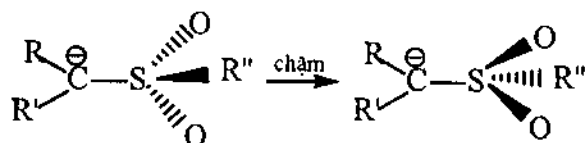
cấu trúc tới hạn:



Trong cấu trúc ylen phân cực, nguyên tử P hay S có 10 electron hoá trị nên cần có sự tham gia của obitan *d* của dị tố. Trong hai cấu trúc trên, cấu trúc ylit lưỡng cực cả đóng góp lớn hơn vào sự ổn định của cacbanion. Theo tính toán của MO, tính axit cao ở carbon có nhóm S hay P thế là do tính phân cực, trong đó anion được ổn định bằng sự kích thích tương hỗ của đám mây hoá trị của S hay P với cặp electron không phân chia của carbon nhiều hơn là tham gia của obitan *d* của S hay P vào liên kết.

Phản ứng loại proton của các ankyll photphoni hay sunfoni đòi hỏi phải có kiềm mạnh như ion  $\text{NH}_2^-$  hay anion DMSO, còn các muối chứa nhóm axylmetyl thì khả năng loại proton lớn hơn, nghĩa là các  $pK_a$  lớn hơn, do có nguyên tử oxy âm điện mạnh làm ổn định lớn các ylit này.

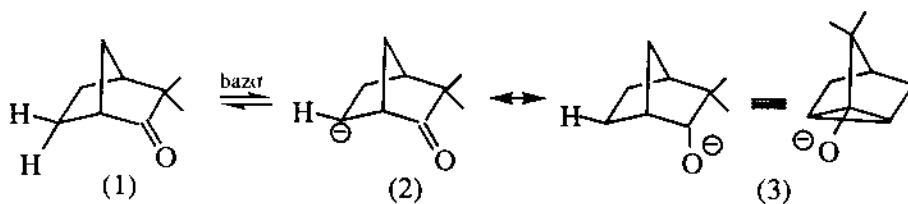
Tương tác ổn định của các nhóm thế bằng liên hợp hay cộng hưởng như  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$  ở trên có tính hình học phẳng để có sự giải toả lớn, nên tốc độ raxemic hoá ở trung tâm bất đối cũng bằng tốc độ trao đổi. Song đối với cacbanion có nhóm thế sunfonyl hay sunfinyl có tốc độ trao đổi từ 73 đến 1200 với sự bảo toàn cấu hình. Sự bảo toàn cấu hình được giải thích bằng khả năng quay chậm của liên kết  $\text{RR}'\text{C}-\text{SO}_2\text{R}'$  cùng với sự tiếp cận của proton ưu tiên từ phía sau đối với hai nguyên tử oxy:



Tính ổn định của cacbanion cũng phụ thuộc vào trạng thái lai hoá của cặp electron không phân chia: bản chất *s* trong obitan càng lớn, hoạt tính bazơ của nó càng nhỏ, cacbanion càng bền nên:



Cacbanion cũng được ổn định bằng các liên kết  $\pi$  không ở bên cạnh carbon mang điện tích âm, đặc biệt là với nhóm  $\text{C}=\text{O}$ . Chẳng hạn khi tác dụng camphenilon (1) không quang hoạt với bazơ mạnh như *tert*-butoxit kali, mất proton cho anion giải toả (2) với nhóm  $\text{CO}$  để cho sản phẩm (3) quang hoạt theo quá trình chuyển hoá sau:

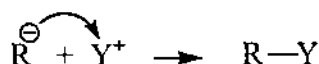


Ion tạo thành được ổn định bằng nhóm cacbonyl gọi là ion homoenolat.

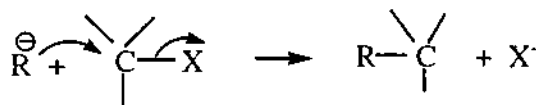
### 3- Phản ứng của cacbanion

Cacbanion thường tham gia trong các quá trình hoá học sau:

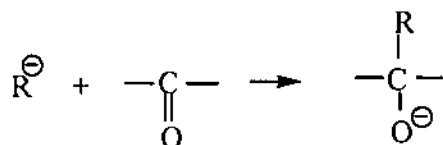
- Tác dụng với tiểu phân mang điện tích dương, thường là proton, như là phản ứng axit-bazơ:



- Cacbanion tấn công vào cacbon hoá trị bốn nhằm thay thế một trong bốn nhóm như trong phản ứng  $S_N2$ :



- Cacbanion phản ứng với tiểu phân trung hoà hình thành anion bền hơn như tấn công vào nhóm cacbonyl cho ancolat:



- Cacbanion hầu như không có chuyển vị hay là rất hiếm, nhưng cũng có trường hợp có chuyển vị của  $(C_6H_5)_3CCH_2^{\ominus}$  khi tác dụng  $(C_6H_5)_3CCH_2Cl$  thu được sản phẩm chuyển vị  $(C_6H_5)_2CHCH_2C_6H_5$  theo cơ chế chuyển vị electrophin:



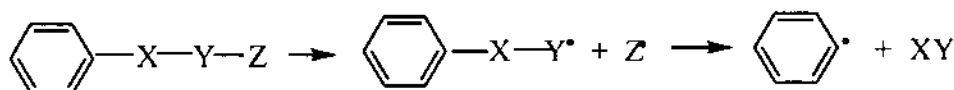
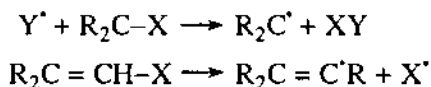
### 4.14.3. Góc tự do

Góc tự do là tiểu phân phản ứng trung gian không mang điện tích có electron tự do hay electron không cặp đôi. Trong hoá hữu cơ, electron độc thân hay tự do có thể ở cacbon như gốc  $CH_3^{\cdot}$ ,  $C_6H_5^{\cdot}$  hay ở trên các dị tố như  $RO^{\cdot}$ ,  $R_2N^{\cdot}$ . Các gốc thường có đám mây electron ngoài cùng lằng 7 kém hơn hoá trị thường một đơn vị trong các hợp chất thường. Cũng còn biết gốc có đám mây ngoài cùng bằng 6, nhỏ hơn hợp chất thường hai đơn vị hoá trị như  $R_2C: , R-N:$ .

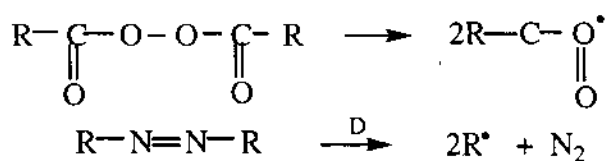
Các gốc tự do trong các quá trình hoá học là những chất trung gian có thời gian sống

tính theo micron giây. Ngoài ra cũng có những gốc bền có khả năng tồn tại trong dung dịch ở dạng cân bằng dưới dạng dime.

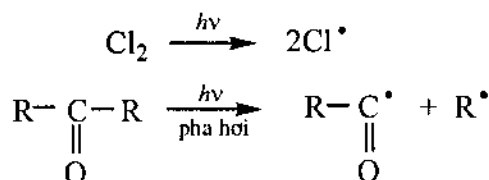
Các gốc tự do tạo thành bằng cách phân cắt dị ly các liên kết:



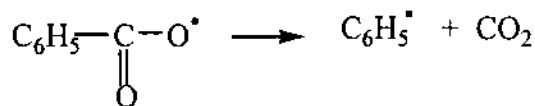
Phản ứng tạo thành gốc tự do thường là phân cắt nhiệt trong pha khí hay pha lỏng khi phân tử chứa liên kết có giá trị  $D$  là 20 đến 40 kcal/mol (80 + 170 kJ/mol). Chẳng hạn như:



hoặc bằng các phản ứng quang hoá học dưới tác dụng của ánh sáng có từ 600 tới 300 nm hay từ 48 tới 96 kcal/mol (200 tới 400 kJ/mol). Chẳng hạn như phản ứng:



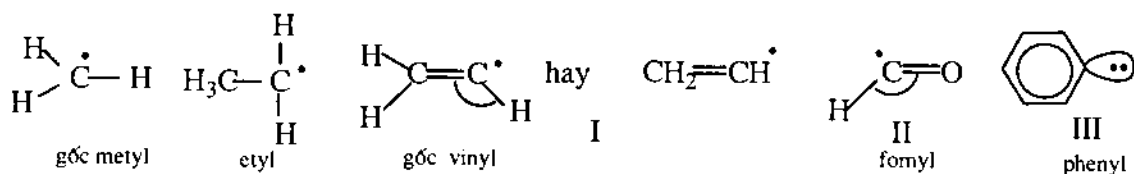
Ngoài ra gốc cũng tạo thành từ gốc bằng phản ứng phân cắt gốc không bền hay bằng phản ứng chuyển mạch trong các phản ứng:



Các phương pháp thường dùng để phát hiện ra gốc tự do là NMR và ESR (Electron Spin Resonance - cộng hưởng spin electron) cũng gọi là EPR (Electron Paramagnetic Resonance - cộng hưởng từ electron) và cũng dùng kỹ thuật từ khác gọi là CIDNP (Chemical Induce Dynamic Nuclear Polarisation - sự phân cực động học hạt nhân cảm ứng hoá học) để phát hiện các gốc đóng vai trò trung gian trong các phản ứng gốc.

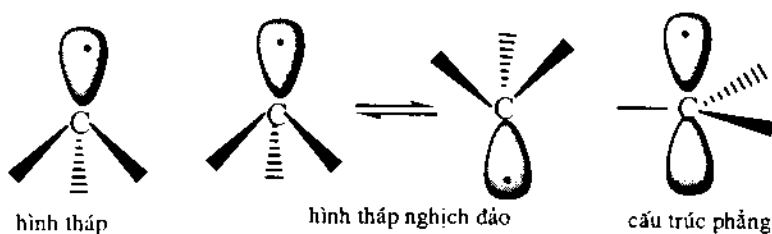
Có thể phân biệt hai loại gốc tự do: gốc  $\sigma$  và gốc  $\pi$ .

Các gốc  $\pi$  có nguyên tử cacbon chứa electron tự do trên obitan  $p$ , còn gốc  $\sigma$  có electron tự do trên obitan  $\sigma$ . Sự tạo thành gốc tự do  $\sigma$  từ chất ban đầu không thay đổi trạng thái lai hoá, còn gốc  $\pi$  có sự chuyển trạng thái lai hoá từ  $sp^3$  sang  $sp^2$ :



### 1- Cấu trúc của gốc tự do

Bằng phương pháp phổ EMR và các phương pháp khác, cũng như nghiên cứu hoá học lập thể của các phản ứng gốc tự do, gốc tự do  $\pi$  có thể có các cấu hình phẳng, hình tháp cứng hay nghịch đảo nhanh:



Theo phổ EMR, gốc metyl có cấu trúc dạng phẳng hay hình tháp, cũng như gốc *tert*-butyl có cấu trúc hình tháp với năng lượng nghịch đảo thấp 0,6 kcal/møl và cực tiểu năng lượng cấu hình đạt được khi góc đi lệch ra khỏi mặt phẳng 20°.

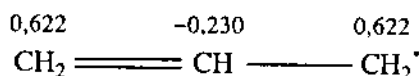
Cấu hình của gốc tự do phụ thuộc vào bản chất nhóm thế. Ảnh hưởng này là do tương tác giữa các orbital bị chiếm của nhóm thế.

Khi có hai nhóm thế, tương tác phản liên kết giữa electron trong các nhóm thế là cực tiểu ở cấu hình không phẳng. Như vậy khuynh hướng không phẳng của cấu hình tăng lên với số nhóm thế có bản chất cho electron.

Chẳng hạn, một số nhóm thế ảnh hưởng trong gốc như:



Trong gốc  $\pi$  như gốc allyl  $CH_2=CH-CH_2^{\bullet}$ , theo phổ EMR và tính toán của cơ học lượng tử, nếu chỉ có sự liên hợp thì sự phân bố mật độ spin của electron ở carbon hai đầu là 1/2, còn carbon giữa bằng 0, nhưng còn có hiệu ứng kích thích của electron tự do nên mật độ spin ở carbon giữa là âm (-1/3 hay -0,231) ở carbon hai đầu là dương (+2/3 hay +0,622):

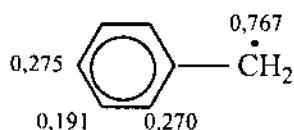


Gốc thơm béo loại benzyl  $C_6H_5CH_2^{\bullet}$  có cấu trúc phẳng do được ổn định bằng tương tác orbital *p* của electron không cặp đôi đối với orbital  $\pi$  của nhân. Cũng như các gốc  $\pi$  khác, gốc benzyl có sự phân bố mật độ spin của electron có thể xác định bằng phổ EMR.

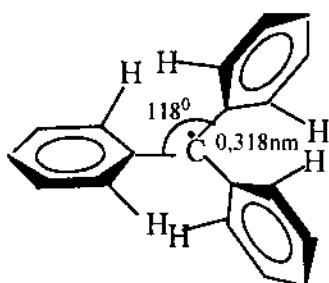
Từ cấu trúc phổ, thấy được tương tác trong tiểu phân giữa spin của electron không cặp đôi với mômen từ của nhân (<sup>1</sup>H, <sup>2</sup>D, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>N...) cho khả năng tính được sự phân bố mật độ

spin giữa các nguyên tử trong tiểu phân. Electron không cặp đôi có tác dụng kích thích đến các electron cặp đôi bên cạnh làm xuất hiện tính không cặp đôi riêng phần, ở đó hình thành mật độ electron với hướng spin ngược với hướng spin gây ra hiệu ứng này. Mật độ electron mới được mô tả bằng dấu âm. Khi xuất hiện hiệu ứng này, mật độ spin dương tuyệt đối tăng lên.

Mật độ spin trong gốc benzyl như sau:

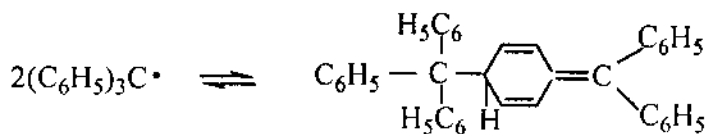


Nếu số gốc phenyl đính với cacbon có electron tự do tăng lên thì mật độ spin của electron này được giải toả càng lớn, gốc càng bền nhưng gốc không phân bố trong mặt phẳng, vì trục của obitan  $p$  của electron tự do và của obitan  $\pi$  của nhân kém song song giảm tương tác trong mặt phẳng. Chẳng hạn, gốc triphenylmetyl có cấu trúc bơi chèo với góc quay của nhân benzen là  $32^\circ$  ở trạng thái rắn và  $40$  đến  $45^\circ$  ở trạng thái khí.

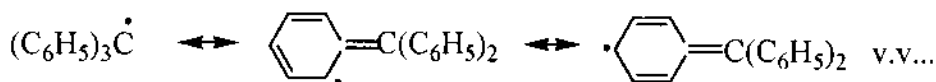


Sự giải toả mật độ spin ở cacbon trung tâm chỉ có  $0,5 + 0,7$ , còn trong nhân có mật độ spin dương ở *para* là  $0,127$ , ở *ortho* nhỏ hơn là  $0,115$ , còn ở *meta* có mật độ spin âm.

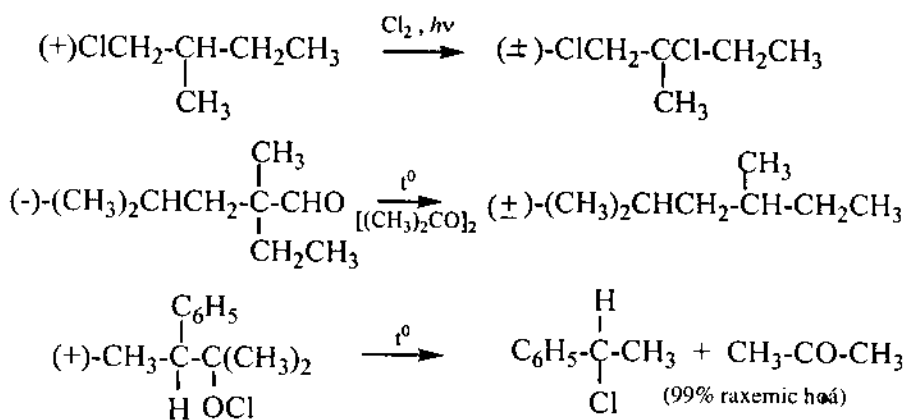
Gốc triphenylmetyl có thể tồn tại trong dung dịch ở nhiệt độ phòng và thường có cân bằng với dạng dime:



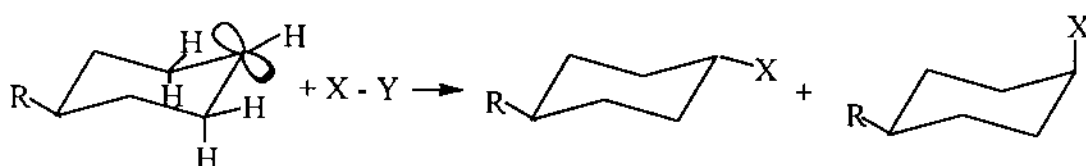
Nồng độ gốc triphenylmetyl trong benzen khoảng 2% ở nhiệt độ phòng. Tính ổn định của gốc này là do hiệu ứng cộng hưởng:



Tính hình học của gốc được xác định bằng tính hoá học lập thể của phản ứng gốc tự do. Trong các phản ứng sau, đều cho thấy có sự racemic hoá, nghĩa là gốc ankyli không giữ được cấu trúc tứ diện ban đầu:

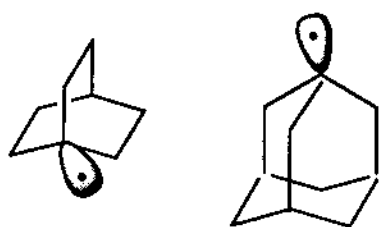


Các phản ứng trên tạo thành sản phẩm racemic hoá, chứng tỏ gốc có tính hình học phẳng hay nghịch đảo nhanh. Còn phản ứng của phân tử vòng:



Phản ứng cho hỗn hợp sản phẩm *cis* và *trans*, chứng minh tính không bảo toàn cấu hình của chất ban đầu bởi chất trung gian gốc, song có vài phản ứng, đồng phân *cis* có ưu tiên hơn do có hiệu ứng của sức căng quay. Nếu tấn công vào gốc cyclohexyl phẳng hay hình tháp bằng tấn công *e*, sẽ cho sản phẩm *trans* có sự che khuất của H ở trung tâm gốc với 2H ở bên cạnh, nếu tấn công *a* thì không có tương tác này vì các hydro ở xa nhau.

Các gốc ở đầu cầu của hệ bicyclo có cấu hình tháp cứng.



Tốc độ hình thành các gốc trên giảm hơn so với hình thành gốc anky, chậm hơn khoảng 50 đến 1000 lần so với gốc *tert*-butyl. Các bicyclo ít căng hơn thì tốc độ giảm ít hơn.

Trên cơ sở nghiên cứu động học đã đưa ra kết luận rằng, năng lượng cần thiết để tạo thành các gốc tự do có tính hình học phẳng không đến nỗi lớn như loại ion cacboni.

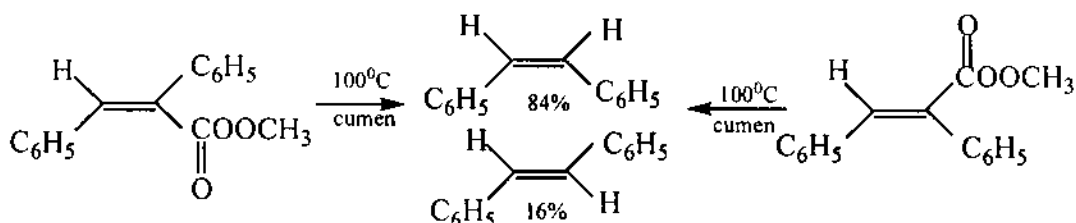
Các gốc  $\sigma$  với electron không cặp đôi trên orbital  $\sigma$ . Các gốc vinyl có electron tự do trên orbital  $sp^2$  với góc H-C-H là  $140 + 150^\circ$  nhỏ hơn trường hợp một electron ở nguyên tử liên kết cộng hoá trị.

Các gốc fomyl có góc  $120^\circ$  theo phổ EMR có tương tác mạnh giữa electron tự do với proton nên gốc có hai cấu trúc cộng hưởng:



Trong đó, cấu trúc sau có liên kết giữa H với nhóm C=O là liên kết 1 electron nên năng lượng phân ly liên kết C-H trong gốc (18 kcal/mol) nhỏ hơn C-H trong fomandehit (88 kcal/mol).

Khi nghiên cứu hoá học lập thể của những phản ứng gốc tự do loại  $\sigma$ , quan sát thấy có sự thiết lập cân bằng nhanh các đồng phân hình học để tạo thành hỗn hợp sản phẩm giống nhau từ hợp chất *cis* và *trans* ban đầu:



Quang phổ EMR xác nhận ở trạng thái cơ bản, các gốc này không phẳng mà là tiểu phân uốn cong nghịch đảo với năng lượng nghịch đảo nhỏ (2 kcal/mol), nên các đồng phân riêng có thời gian sống ngắn ( $10^{-8} + 10^{-10}$  s):



Nếu gốc có nhóm thế như  $\text{CH}_3\text{O}$ , Cl, tốc độ thiết lập cân bằng giữa các đồng phân giảm và trong trường hợp này, thành phần sản phẩm phụ thuộc vào cấu hình tác nhân.

Gốc  $\sigma$  loại phenyl có electron tự do trên obitan  $sp^2$  và mật độ spin ở C' là 0,9918, chứng tỏ electron tự do được giải toả rất nhỏ.

Electron này có thể tương tác một ít với proton *ortho*, yếu hơn với proton *meta* và thực tế không tương tác được với proton *para*.

## 2- Tính bền của gốc tự do

Tính bền của gốc tự do phụ thuộc vào mức độ giải toả electron tự do của gốc với các nhóm thế trong tiểu phân. Một gốc bền có nội năng thấp hơn nghĩa là entanpi hình thành nó thấp hơn, thời gian tồn tại trong phản ứng lâu hơn, song khả năng tham gia phản ứng lại thấp hơn. Khả năng tham gia phản ứng của một tiểu phân phụ thuộc vào độ bền của tiểu phân đó và còn phụ thuộc vào cấu trúc lập thể của tiểu phân làm dễ dàng cho sự tiếp cận của tác nhân. Do đó, người ta phân biệt hai loại gốc: gốc bền nhiệt động học và gốc bền động học,

tuy rằng hai gốc này đều cùng chịu tác động đồng thời của những nhân tố gây ra tính bền của gốc.

Tính bền nhiệt động học của gốc phụ thuộc vào sự giải toả electron tự do hay không cặp đôi làm giảm entanpi tạo thành gốc tự do. Sự giải toả này càng lớn, gốc càng bền, entanpi tạo gốc càng nhỏ. Để so sánh tính bền nhiệt động học của gốc, người ta dựa vào giá trị năng lượng phân ly của liên kết.

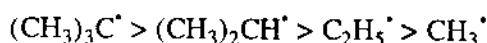
Năng lượng phân ly liên kết  $D^0$  (khác với năng lượng liên kết  $E$ ) được xác định theo phương trình:

$$D^0_{(A-B)} = \Delta H^0_{(A^{\bullet})} + \Delta H^0_{(B^{\bullet})} - \Delta H^0_{(A-B)}$$

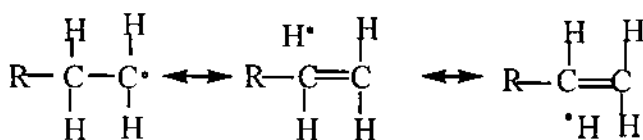
Giá trị  $D$  được so sánh bằng phương pháp va chạm electron hay phương pháp nhiệt hoá học. Chẳng hạn, trong hydrocarbon, năng lượng phân cắt liên kết C-C và C-H như sau:

$H_3C-CH_3$	88 kcal/mol	$C_2H_5-H$	97,6 kcal/mol
$H_3C-C_2H_5$	85	<i>iso</i> - $C_3H_7-H$	94
$H_3C-C_3H_7$ - <i>iso</i>	83,0	<i>tert</i> - $C_4H_9-H$	90,9
$H_3C-C_4H_9$ - <i>iso</i>	79,9	$C_6H_5-H$	103,11
$H_3C-C_6H_5$	92,8	$Cl_3C-H$	95,9
$H_3C-CH_2C_6H_5$	64,6	$F_3C-H$	103,0
$H_3C-H$	103,8	$HOCH_2-H$	95,4

Năng lượng phân ly liên kết càng nhỏ nếu gốc sinh ra càng bền, từ đó rút ra được tính bền của gốc ankyt:



Tính bền của các gốc ankyt được giải thích bằng hiệu ứng siêu liên hợp tương tự như ở carbocation:

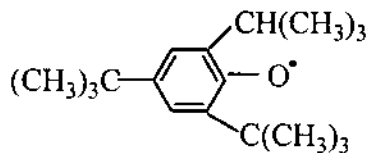


Khi khả năng cộng hưởng tăng thì tính bền của gốc tăng.

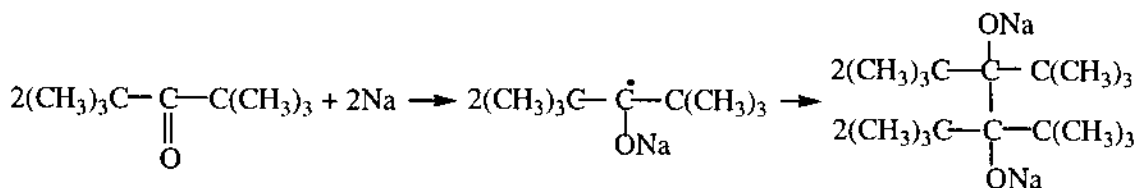
Tính bền động học của gốc tự do phụ thuộc vào sự ngăn cản lập thể của tương tác của gốc với các tiểu phân khác. Nếu sự tiếp cận của tác nhân lớn do khó khăn lập thể của gốc, gốc càng ổn định và có thể tồn tại lâu trong dung dịch cũng như trong trạng thái lỏng và rắn như các phân tử thường.



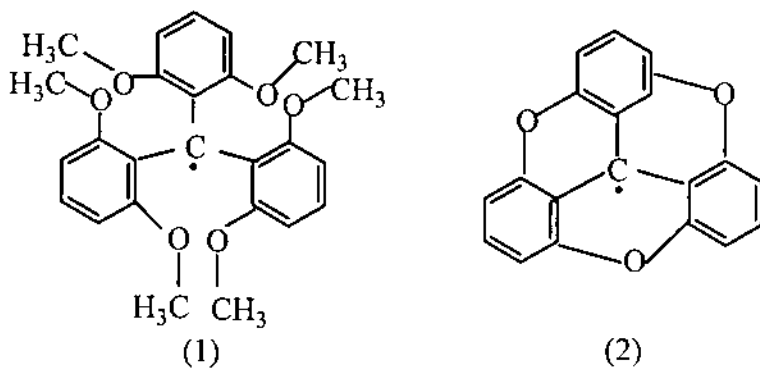
Chẳng hạn như gốc 2,4,6-*tert*-butylphenoxy có tính bền động học lớn do nguyên tử O bị chắn bởi các nhóm thế ở vị trí *ortho* và *para* nên hạn chế sự giải toả mật độ spin của electron, gốc này bền có màu xanh:



Các gốc bền động học có khả năng dime hoá, nếu các gốc đó không bền nhiệt động học thì dime tạo thành đủ bền không phân ly, chẳng hạn như:



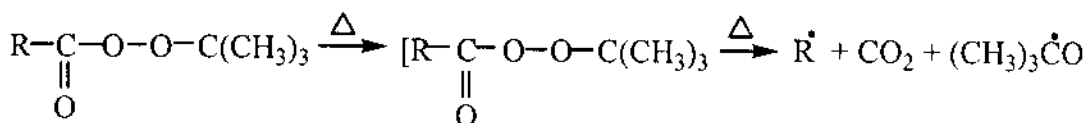
Tính bền động học của gốc cũng liên quan tới sự giải toả electron như hai gốc (1) và (2):



Gốc (1) có sự giải toả electron thấp hơn do ảnh hưởng lập thể của các nhóm thế thể tích lớn ở vị trí *ortho*, làm cho phân tử không phẳng ngăn cản sự giải toả mật độ spin. Gốc (2) có sự giải toả mật độ spin của electron tự do lớn hơn do cấu trúc phân tử phẳng hơn, song do ảnh hưởng lập thể nên gốc (1) chỉ tồn tại ở dạng monome còn gốc (2) hoàn toàn dime hoá.

Để nghiên cứu mối quan hệ giữa cấu tạo và khả năng phản ứng, ảnh hưởng của nhóm thế đến tính bền của gốc tự do, người ta dùng phương pháp hoá học theo mức độ phân ly hay hằng số cân bằng của phản ứng hay so sánh tốc độ phân cắt liên kết khi có nhóm thế khác nhau.

Thường so sánh phản ứng phân tích pereste của *tert*-butyl:



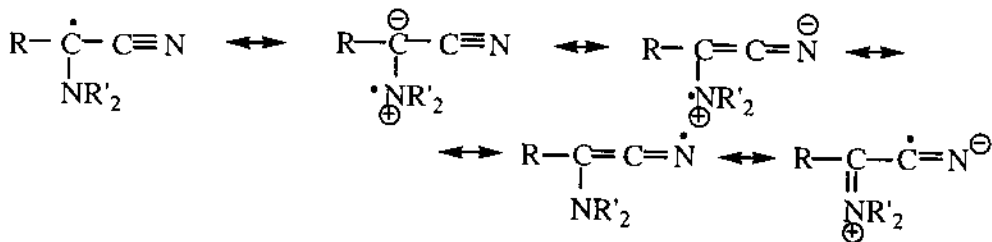
R	$k_{td}$	R	$k_{td}$
CH <sub>3</sub>	1	HC(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	10300
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	17	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	41500
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	200	CH <sub>2</sub> CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	125000
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1700		

Cũng như phản ứng phân tích hợp chất azo ở 300°C: R-N=N-R:

R	$k_{td}$	E, kcal/mol
CH <sub>3</sub>	1	52,6
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5	50,0
iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60	47,6
tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	130	44,0
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	700	37,5

Tốc độ phân huỷ càng lớn, gốc càng ổn định.

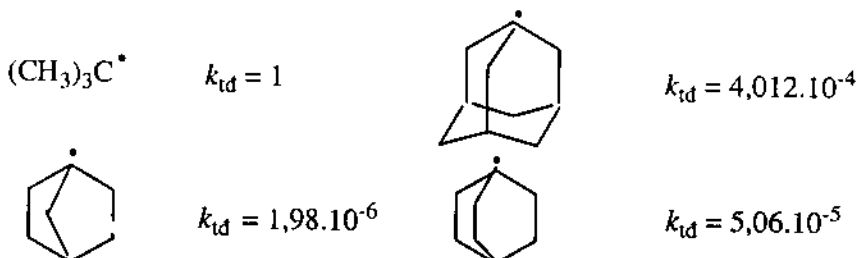
Các gốc tự do đính đồng thời với nhóm thế hút electron và cho electron cũng làm ổn định gốc tự do gọi là hiệu ứng push-pull (hiệu ứng hút - đẩy hay hiệu ứng captodative):



mà đã được chứng minh bằng ESR, song cũng có chứng minh thực nghiệm và lý thuyết ngược lại, chẳng hạn như gốc FCH<sub>2</sub><sup>·</sup> và F<sub>2</sub>CH<sup>·</sup> bền hơn CH<sub>3</sub><sup>·</sup> nhưng F<sub>3</sub>C<sup>·</sup> lại kém bền hơn, nghĩa là nguyên tử F thứ ba làm mất ổn định gốc.

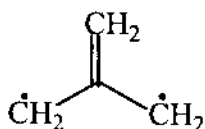
Các nhóm thế đính trực tiếp với C<sup>·</sup>, như nhân thơm làm ổn định mạnh gốc, liên kết ba kém hiệu dụng hơn liên kết đôi, nguyên tố có cặp electron *n* (O, S, F, Cl) làm ổn định gốc, trong đó các nguyên tố ở chu kỳ 3 làm ổn định lớn hơn ở chu kỳ 2, nhóm carbonyl cũng làm ổn định gốc.

Các gốc có C<sup>·</sup> ở đầu cầu trong hợp chất vòng kém ổn định hơn gốc (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sup>·</sup>:



Ở đây cần chú ý là, ngược với cacbocation, gốc tự do ở cacbon đầu cầu cũng được tạo thành, có khi nhanh hơn gốc mạch hở. Các gốc tự do có cacbon liên kết với các nguyên tố âm điện cao như  $\text{CF}_3^\bullet$  có cấu trúc hình tháp thích hợp hơn, cũng như gốc xyclopropyl có cấu trúc hình tháp.

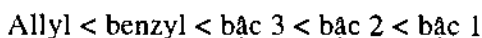
Ngoài ra cũng có gốc có hai electron tự do gọi là gốc kép, có thể hai cacbon có electron tự do ở xa nhau như  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^\bullet$  có phổ giống như doublet, tuy cũng có loại hệ chưa no như trimetylenmetan lại là triplet khi hai electron tự do cùng spin:



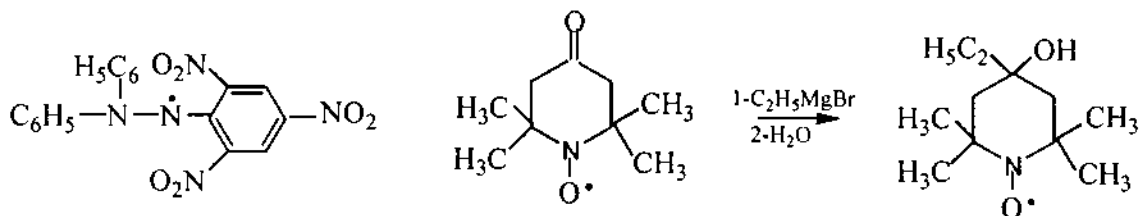
Tính ổn định của gốc ankyt thường được nghiên cứu bằng tỷ lệ tốc độ phân cắt R-H bằng dung môi và tốc độ tổ hợp của gốc R-R, tỷ lệ  $k_{\text{R-H}} / k_{\text{R-R}}$  càng lớn, khả năng phản ứng với dung môi lớn, gốc càng kém bền. Bằng cách so sánh phản ứng phân cắt liên kết C-H các bậc khác nhau, rút ra khả năng phân cắt C-H đối với gốc phân cắt thay đổi theo:



Và thứ tự khả năng phân ly liên kết thay đổi theo năng lượng phân ly là:



Một số gốc mà electron tự do ở trên các dị tố như N hay O cũng rất bền, chẳng hạn như:



**Bảng 4.8.** Giá trị  $D$  của liên kết C-H  
(giá trị  $D$  theo chiều giảm, tính bền gốc theo chiều ngược lại)

R	$D$	
	kcal/mol	kJ/mol
$\text{C}_6\text{H}_5^\bullet$	111	464
$\text{CF}_3^\bullet$	107	446
$\text{CH}_2=\text{CH}^\bullet$	106	444
Xyclopropyl	106	444
$\text{CH}_3^\bullet$	105	458
$\text{CH}_3\text{CH}_2^\bullet$	100	418
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2^\bullet$	100	418
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2^\bullet$	100	418

**Bảng 4.8. (tiếp theo)**

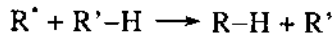
$\text{Cl}_3\text{C}^\bullet$	96	401
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}^\bullet$	96	401
$(\text{CH}_3)_3\text{C}^\bullet$	95,8	401
Xyclohexyl	95,5	400
$(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2^\bullet$	88	368
$\text{HCO}^\bullet$	87	364
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2^\bullet$	86	361

Trong phản ứng gốc, không dùng phương pháp đo trực tiếp động học như trong phản ứng dị thể mà dùng phương pháp cạnh tranh, nghĩa là do khả năng phản ứng tương đối của hai quá trình cạnh tranh cùng có bậc động học như nhau.

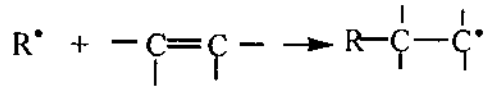
### 3- Phản ứng của gốc tự do

Gốc tự do thường tham gia vào những phản ứng sau:

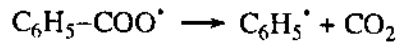
1- Kết hợp với nguyên tử khác, thường là hydro:



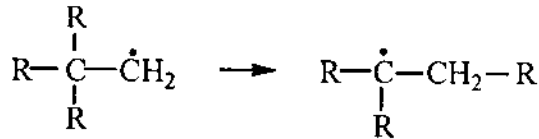
2- Cộng vào liên kết bội:



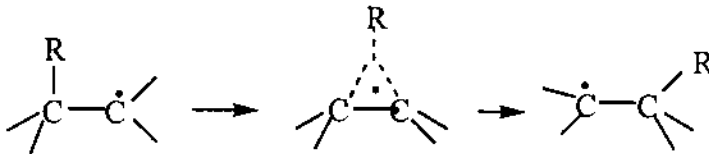
3- Phân huỷ:



4- Chuyển vị:

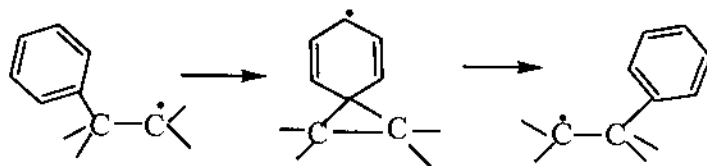


Gốc tự do ít có khả năng chuyển vị như cacbocation, chủ yếu có chuyển vị khi có nhóm thế là nhân phenyl. Đối với cation, sự chuyển vị được thực hiện qua cấu trúc cầu hay trạng thái chuyển có liên kết ba trung tâm với hai electron của nhóm chuyển vị:

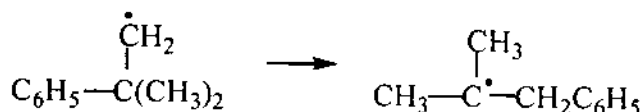


Trong gốc tự do, hệ có ba electron, electron thứ ba không thể ở trên cùng orbital của hai electron khác, vì thế electron này phải phân bố ở mức phản liên kết làm cho trạng thái

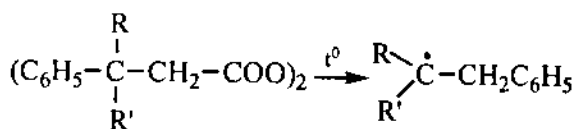
chuyển ít thuận lợi hơn cho sự chuyển vị. Sự chuyển vị xảy ra với các liên kết  $\pi$  để tạo nên chất trung gian cân có sự giải tỏa của electron không cặp đôi trên các orbital bên:



Xác suất chuyển vị tăng lên khi nguyên tử cacbon xảy ra chuyển vị có nhiều nhóm thế tích lớn, chẳng hạn, chuyển vị gốc bậc 1 sang bậc 3:



như khi phân tích axyl peroxit:

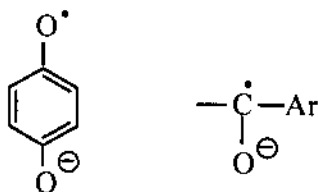


R	R'	5 chuyển vị
CH <sub>3</sub>	H	30
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	63
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100

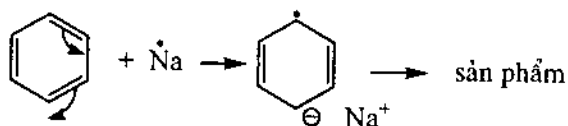
#### 4.14.4. Ion gốc

Trong một số phản ứng, chất trung gian tạo thành là ion gốc gồm có anion gốc và cation gốc.

Anion gốc là tiểu phân có điện tích và electron không cặp đôi ở trên một hay cả hai nguyên tử cacbon. Anion gốc quan trọng hay gặp là semiquinon và xetyl:



Các anion gốc thường tạo thành khi tác dụng với kim loại kiềm, chẳng hạn:



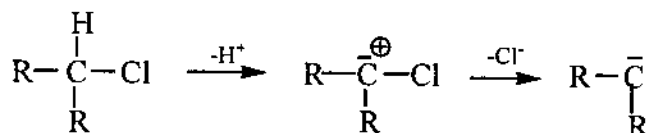
Cation gốc cũng đã được tìm thấy trong một số phản ứng.

#### 4.14.5. Cacben

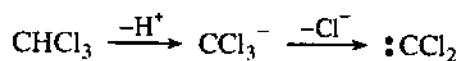
Cacben là tiểu phân có hoạt tính rất cao, có cặp electron không cặp đôi ở carbon có 6 electron mà chất đơn giản nhất là  $\text{CH}_2$  thường gọi là metylen. Các hợp chất thuộc loại này có tên chung là cacben như  $\text{CCl}_2$  gọi là điclocacben hay điclometylen.

Thông thường cacben hình thành theo hai con đường:

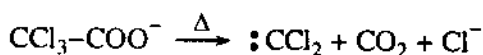
1- Bằng phản ứng tách, thường tách  $\alpha$ , thường carbon mất một nhóm đi ra để lại cặp electron, thường là proton và một nhóm khác đi ra cùng với cặp electron, thường là ion halogen:



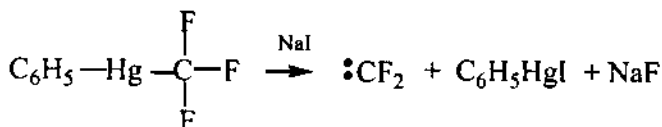
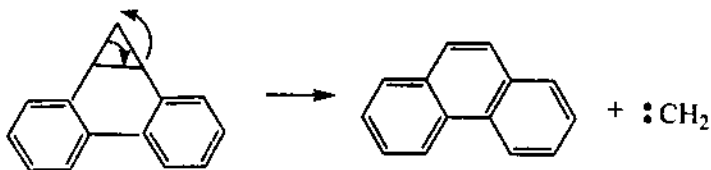
Ví dụ là điclocacben tạo thành từ clorofom:



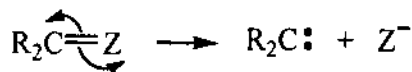
hay tách  $\text{CO}_2$  từ tricloaxetic axit:



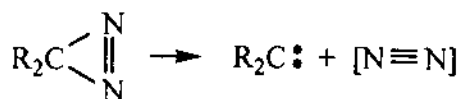
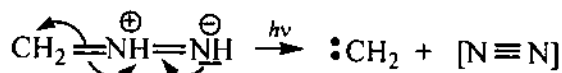
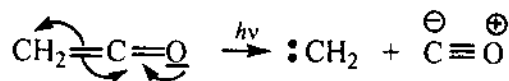
hoặc từ các phản ứng sau:



2- Sự phân huỷ hợp chất chứa liên kết đôi:



mà thường là tách từ xeten, diazometan hay diazin:



Đa số cacben rất hoạt động nên thường khó xác nhận mà thực tế chỉ tồn tại trong quá trình phản ứng, ở thời điểm nào đó cacben tạo thành tức thời do phản ứng tách  $\alpha$  hay phân huỷ hợp chất có liên kết đôi nên cacben tự do thực tế không xác định được. Danh từ cacbenoit thường dùng khi biết rằng cacben tự do không có hay trong trường hợp còn có nghi ngờ, chẳng hạn các  $\alpha$  halogen cơ kim loại  $R_2CXM$  gọi là cacbenoit vì phản ứng tách xảy ra rất nhanh.

Các  $\alpha$ -halogen cơ kim bền ở nhiệt độ thấp ( $-100^\circ\text{C}$ ) chỉ trong dung môi như THF hay THF+HMPA, còn ở nhiệt độ thường tách ra  $MX$  cho cacben gọi là phản ứng cacbenoit.

### 1- Cấu trúc và tính bền

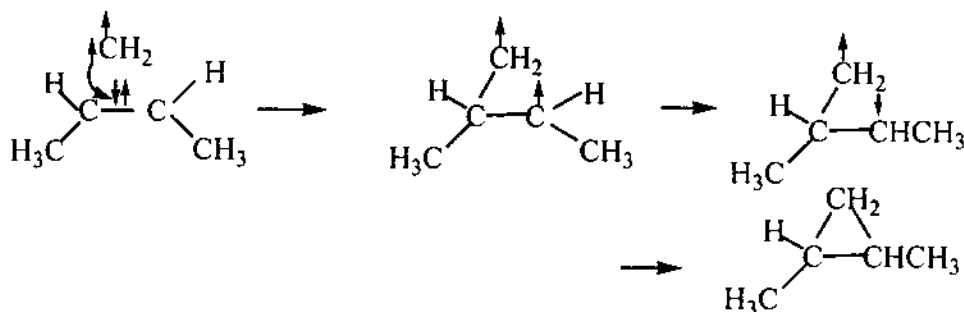
Cacben là tiểu phân có hoạt tính cao, có thời gian sống dưới 1 giây. Trừ một số cacben bền còn nói chung chỉ có thể tách ra với chất kết hợp khác ở nhiệt độ thấp ( $\leq 77\text{K}$ ).

Cacben còn hai electron không liên kết ở trạng thái cặp đôi hay không cặp đôi. Nếu hai electron cặp đôi thì có phổ là singlet, còn hai electron cặp đôi có phổ triplet.

Phương pháp phân biệt hai trạng thái này là phản ứng của Skell cho tác dụng cacben với hợp chất chứa nối đôi tạo thành dẫn xuất của xyclopropan. Nếu tiểu phân là singlet cộng vào *cis*-buten sẽ tìm thấy đồng phân *cis*-xyclopropan, do hai cặp electron tham gia tương tác đồng thời hay liên tiếp nhau rất nhanh:



Nếu tiểu phân là triplet, hai electron không thể cùng tham gia tạo thành liên kết mới bởi quy tắc Hund có spin song song. Một electron của triplet cộng vào nối đôi tạo nên góc kép có hai electron cùng spin. Muốn có tương tác, cần có sự quay liên kết C-C nên tạo thành hỗn hợp đồng phân *cis*- và *trans*-1,2-dimetylxcyclopropan:

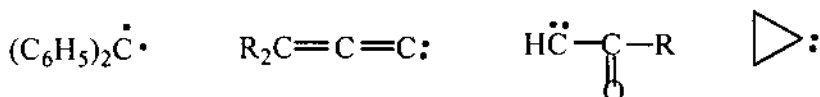


Kết quả thực nghiệm này cho thấy, bản thân  $\text{CH}_2$  sinh ra là singlet và có thể chuyển sang trạng thái triplet thường có năng lượng thấp hơn. Theo tính toán của obitan phân tử, sự khác nhau giữa hai trạng thái là từ 8 đến 10 kcal/mol (từ 33 đến 42 kJ/mol). Điều đó cho thấy có thể tổng hợp singlet trực tiếp bằng phản ứng phân huỷ quang hoá của diazometan.

CH<sub>2</sub> rất hoạt động nên nói chung singlet phản ứng trước khi chuyển sang trạng thái triplet, song có cacben khác lại tham gia ở trạng thái triplet hay singlet hoặc triplet phụ thuộc vào điều kiện tạo thành.

Phản ứng cộng của cacben singlet có đặc thù lập thể khi cộng vào nối đôi nhưng cũng bị giới hạn khi xác định tính đặc thù lập thể này. Khi cacben tạo thành bằng quang phân tạo thành singlet có trạng thái kích thích cao, khi cộng vào nối đôi tạo thành xyclopropan ở trạng thái kích thích cao nên bản thân xyclopropan có thể tự đồng phân hoá cho hỗn hợp *cis-trans* sau khi hình thành, như là sản phẩm của triplet mặc dù đó là do singlet.

Cacben thường gặp là CH<sub>2</sub> và CCl<sub>2</sub> nhưng còn có các dạng khác như:



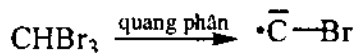
Nghiên cứu phổ của CCl<sub>2</sub> ở nhiệt độ thấp trong khí trơ argon rắn chỉ rằng, trạng thái bền là singlet.

Cấu trúc hình học của metylen triplet là tiểu phân gốc kép, được xác định bằng phổ ESR bằng chất kết hợp với triplet ở nhiệt độ thấp (4 K), tìm thấy triplet là phân tử hoá trị với góc 136°. Phổ EPR không đo được singlet nhưng phổ electron của CH<sub>2</sub> singlet tạo thành, khi quang phân ánh sáng diazometan cũng cho thấy metylen singlet có cấu trúc hoá trị với góc 103°.



Singlet CCl<sub>2</sub> và CBr<sub>2</sub> cũng là hoá trị với góc 100 và 114° tương ứng và triplet aryl có cấu trúc hoá trị.

Quang phân ánh sáng CHBr<sub>3</sub> tạo thành chất trung gian CBr:



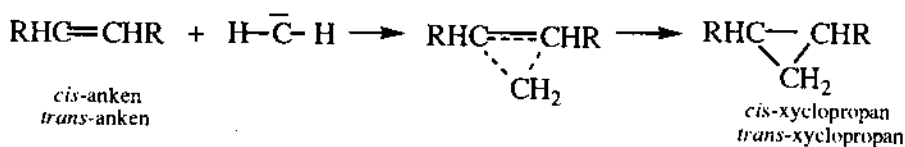
gọi là cacbyn, các chất trung gian CF và CCl cũng tạo thành tương tự từ CHFBr<sub>2</sub> và CHClBr<sub>2</sub>.

## 2- Phản ứng của cacben

### a- Cộng vào liên kết đôi cacbon-cacbon:

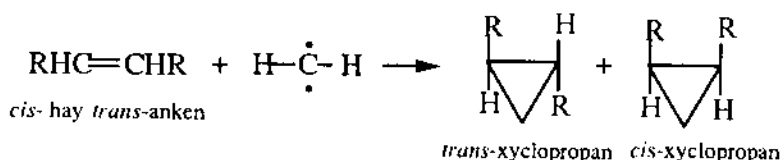
Cacben cộng hợp vào nối đôi của anken cho dẫn xuất của xyclopropan. Phản ứng của cacben singlet với liên kết π qua trạng thái chuyển tiếp vòng một giai đoạn bằng sự chuyển electron từ orbital π sang orbital trống của cacben:



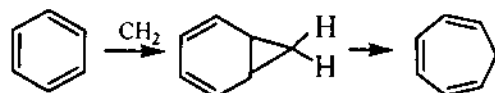


Phản ứng là cộng *cis*, đồng bộ, có tính chọn lọc lập thể và đặc thù lập thể (xem thêm chương 12). Chẳng hạn, metylen singlet tạo thành khi quang phân diazometan trong pha lỏng phản ứng nhanh với *cis*-anken cho *cis*-1,2-điankylxyclopropan, với *trans*-anken cho *trans*-1,2-điankylxyclopropan.

Còn cacben triplet cộng hợp với anken theo cơ chế gốc tự do qua hai giai đoạn không có tính chọn lọc lập thể. Chẳng hạn, cacben triplet tạo thành khi quang phân diazometan trong pha khí tác dụng với *cis*-anken hay *trans*-anken đều cho hỗn hợp *cis*- và *trans*-1,2-điankylxyclopropan:

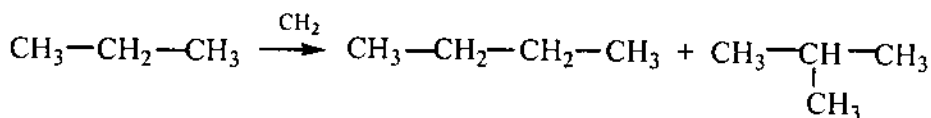


Cacben cộng vào hệ thơm nhưng chất trung gian tạo thành chuyển vị, thường là mở rộng vòng:



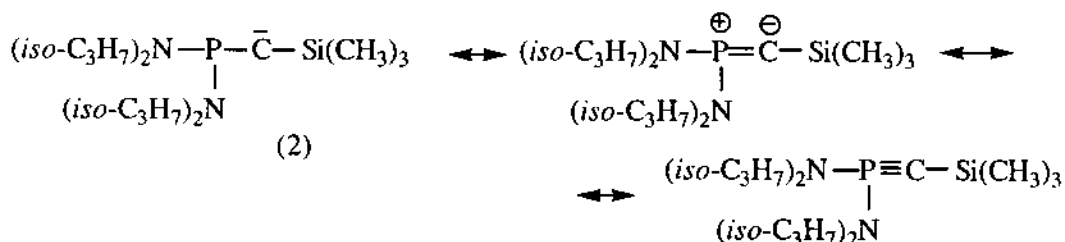
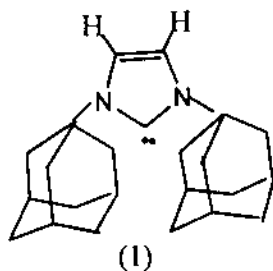
và cũng cộng vào liên kết đôi khác như C=N và cả liên kết ba.

b- Phản ứng cộng mạch vào liên kết C-H:

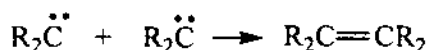


Phản ứng xảy ra trong pha lỏng của ankan cho hỗn hợp sản phẩm theo thống kê chúng tỏ cacben không có tính chọn lọc. Cacben singlet cộng vào liên kết C-H theo cơ chế tạo thành trạng thái chuyển vòng giống như phản ứng chelat nên sự tham gia của các liên kết C-H bậc khác nhau gần giống nhau. Từ đây lại cho thấy quy tắc chọn lọc càng thấp thì hoạt tính càng lớn không phù hợp ở đây mà coi như một ngoại lệ. Singlet quang phân từ diazometan là tiểu phân hoạt động cao nhưng triplet lại kém hoạt động và các cacben khác cũng kém hoạt động. Hoạt tính của cacben giảm theo:  $\text{CH}_2 > \text{HCOOR} > \text{C}_6\text{H}_5\text{CH} > \text{BrCH} > \text{CHCl}$ . Đihalogen cacben không có phản ứng cộng mạch như phản ứng cộng mạch của cacben nhưng có thể xảy ra với các liên kết khác, trừ liên kết C-C.

Cũng tìm thấy những cacben bền ở nhiệt độ phòng như (1) tồn tại ở dạng tinh thể với nhiệt độ nóng chảy  $240 \div 241^\circ\text{C}$  và (2) bền do tồn tại ở dạng cộng hưởng ylit với dạng chứa liên kết  $\text{P}=\text{C}$  là chất dầu đỏ:



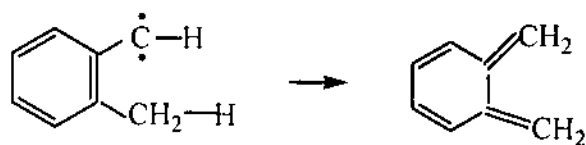
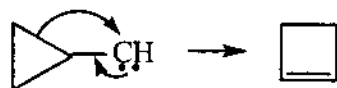
c- Đime hoá là phản ứng quan trọng của cacben:



song phản ứng này khó xảy ra do tiểu phân cacben có hoạt tính cao không có đủ thời gian để kết hợp với tiểu phân khác và đime tạo thành cũng có năng lượng rất cao để phân huỷ. Do đó, hiện tượng đime hoá chỉ là mới sinh, không thực hiện thực tế giữa hai cacben, nhưng cacben có thể đime hoá với phân tử tạo ra cacben, chẳng hạn như:

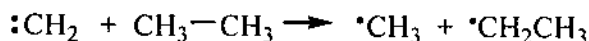


d- Các ankylcacben cũng có phản ứng chuyển vị, chuyển vị góc ankyl hay hydro, nhưng không có ở  $CH_2$  và phản ứng nhanh như phản ứng cộng vào nối đôi và cộng mạch. Tuy nhiên phản ứng chuyển vị ở đây, khác với chuyển vị các tiểu phân khác, là chuyển vị cacben trực tiếp tạo thành phân tử bền, như:



Các axylcacben chuyển vị cho xeten gọi là chuyển vị Wolf.

e- Cacben triplet thường nhận hydro hay nguyên tử khác để tạo thành gốc tự do:



Phản ứng xảy ra được do chính cacben triplet cũng là gốc tự do, cacben singlet cũng cho phản ứng này nhưng chỉ lấy halogen, không phải hydro.

#### 4.14.6. Nitren

Nitren R-N: là tiểu phân rất hoạt động giống cacben nên có thể nói là cacben của nguyên tử nitơ. Nitren có thể phát hiện ở điều kiện thường như ankyl nitren phát hiện được ở 4K, còn aryl nitren kém hoạt động hơn phát hiện được ở 77K.

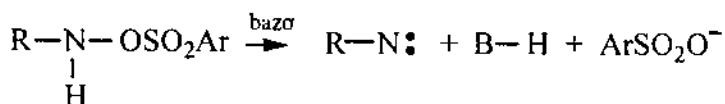
Trạng thái cơ bản của NH và tương tự nitren tồn tại ở hai trạng thái singlet và triplet, nhưng thường ở trạng thái triplet:



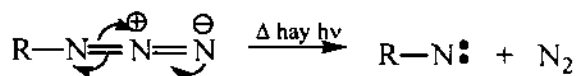
Như khi cộng nitren vào nối đôi cũng thu được sản phẩm đặc thù lập thể và không đặc thù lập thể nên Skell cũng thấy nitren có hai trạng thái đó.

Nitren được tạo thành theo hai nguyên tắc chính:

1- Phản ứng tách, chẳng hạn như phản ứng:



2- Phân tách một số hợp chất có nối đôi mà phương pháp chung là quang phân hay phân huỷ nhiệt các azit:

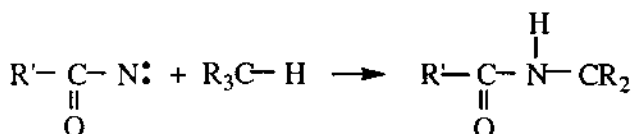


Các nitren không thể có thể quang phân hay phóng điện của NH<sub>3</sub>, N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, HN<sub>3</sub>.

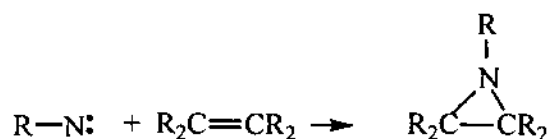
Phản ứng của nitren cũng giống như cacben. Trong nhiều phản ứng nitren là hợp chất trung gian nhưng không tồn tại ở trạng thái tự do mà thực tế rất khó tìm thấy bằng chứng là trường hợp nào là nitren tự do hay không phải là chất trung gian.

1- Phản ứng cộng mạch:

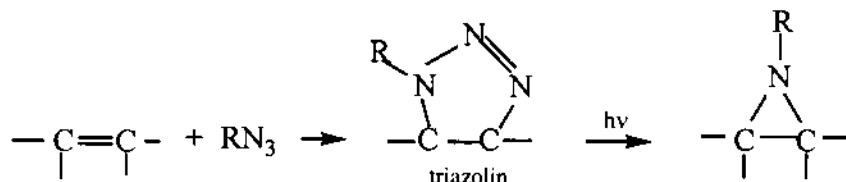
Nitren, đặc biệt là axyl nitren và sunfonyl nitren có thể cộng vào mạch liên kết C-H và vào liên kết khác:



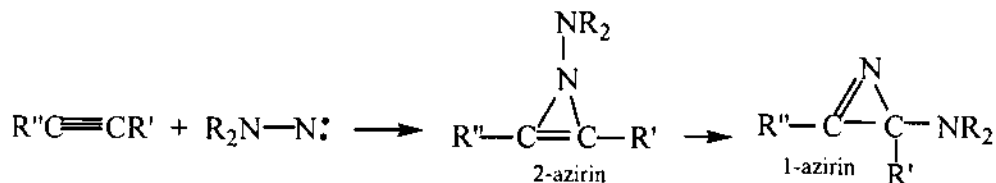
## 2- Cộng vào liên kết đôi C=C:



nhưng thường cộng với azit qua phản ứng cộng lưỡng cực 1,3 với nối đôi rồi tách nitơ bằng ánh sáng hay nhiệt:



cũng cộng hợp vào nối ba như trong trường hợp tổng hợp azirin:



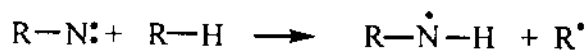
## 3- Phản ứng chuyển vị:

Phản ứng chuyển vị của nitren xảy ra rất nhanh:



nhanh đến nỗi khó xác định được khả năng tồn tại tự do của nó, tuy sự dời chuyển cũng có chỗ ở cùng thời điểm mà nitren tạo thành như đã thấy trong phản ứng chuyển vị Hofmann trong đó khả năng mất brom cho nitren và chuyển vị tiếp theo hay có thể thuận lợi hơn là cả hai là đồng bộ,

## 4- Phản ứng tách lấy hydro:



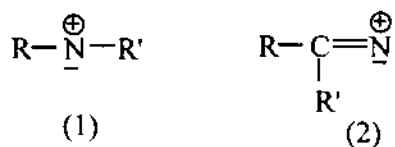
## 5- Phản ứng dime hoá:

Một trong những phản ứng điển hình của nitren là dime hoá cho diimit  $N_2H_2$  như đã thấy sự tạo thành azobenzen trong phản ứng là dime hoá của aryl nitren:



Sự dime hoá của nitren quan trọng hơn cacben nhiều, nhưng không nên cho đó là chứng minh cho nitren có tồn tại ở trạng thái tự do.

Ngoài nitren còn có ion nitreni mà nguyên tử nitơ mang điện tích dương như là chất trung gian trong một số phản ứng. Như dạng (1) có nguyên tử nitơ liên kết với hai nguyên tử như là tiểu phân proton hoá của nitren và dạng (2) có nguyên tử nitơ liên kết với một nguyên tử:



Cũng giống như cacben và nitren, ion nitreni cũng tồn tại ở hai dạng singlet và triplet.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1- Г. Бескер, Введение в электронную теорию органических реакций; Мир, 1974.
- 2- Р. Бреслоу, Механизмы органических реакций; М. 1968.
- 3- Ф. Кери, Р. Садьбер, Углублённый курс органической химии; Химия, 1981.
- 4- A. Streiwieser, Introduction to organic chemistry; McGraw- Hill, 1977.
- 5- И. И. Грандберт, Органическая химия; М. Вы. школа, 1974.
- 6- Т. Д. Жилкрист, Р. Сторр, Органические реакции и орбитальные симметрии. Мир, 1976.
- 7- А. Днерровский, Т. И. Темникова, Теоретические основы органической химии. Химия, 1978.
- 8- R. T. Morrison, R. N. Boyd, Organic chemistry, Boston, 1970.
- 9- J. McMurry, Organic chemistry, Brooks/ Cole Publishing Company, 1996.
- 10- Peter Sykes, A primer to mechanism in organic chemistry, Longman Scientific Technical, 1995.
- 11- А. Терней, Современная органической химии. Мир, 1981.
- 12- К. Ингольд, Теоретические основы органической химии. Мир, 1975.
- 13- Р. Пирсон, Правила симметрии в органической химии. Мир, 1979.
- 14- O. Reutov. Theoretical principle of organic chemistry. Mir, 1970.
- 15- Ж. Матье, Р. Панико; Курс теоретических основ органической химии. Химия, 1975.
- 16- Jerry March, Advanced organic chemistry; John Wiley & Sons, 1992.
- 17- F. A. Carey, Organic chemistry, McGraw - Hill, 1996.
- 18- M. B. Smith, March's advanced organic chemistry; John Willey and Sons, 2001.
- 19- R. C. Atkins, Organic chemistry; McGraw - Hill, 2002.
- 20- А. Н. Немеянов, Начала органической химии. Химия, 1974.
- 21- Thái Doãn Tĩnh, Cơ sở lý thuyết hoá hữu cơ. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội, 2000.
- 22- 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
<b>Chương 1. LIÊN KẾT HÓA HỌC</b>	<b>5</b>
1.1. Orbital nguyên tử	5
1.1.1. Cấu trúc electron của nguyên tử	5
1.1.2. Orbital lai hoá	7
1.2. Độ âm điện	18
1.3. Orbital phân tử	21
1.4. Liên kết hoá học	25
1.4.1. Liên kết tĩnh điện	25
1.4.2. Liên kết cộng hoá trị	32
1.4.3. Liên kết cho nhận	46
1.4.4. Sự giải toả orbital	51
1.5. Cấu trúc electron của phân tử	57
1.6. Tính thơm và hợp chất thơm	58
1.7. Thuyết cộng hưởng và mesomer	82
<b>Chương 2. HIỆU ỨNG CẤU TRÚC VÀ HOẠT TÍNH</b>	<b>86</b>
2.1. Hiệu ứng cảm ứng	86
2.2. Hiệu ứng liên hợp	94
2.3. Hiệu ứng siêu liên hợp	103
2.4. Hiệu ứng lập thể	107
2.5. Quy luật ảnh hưởng của nhóm thế	109
2.6. Axit và bazơ hữu cơ	119
2.7. Quan niệm về axit - bazơ cứng mềm	128
2.8. Hiệu ứng cấu trúc đến lực axit - bazơ	132
2.9. Tính axit của dung môi	140
2.10. Cơ chế phản ứng chuyển proton	141
2.11. Xúc tác axit bazơ	143
2.12. Hiện tượng tautome	144

<b>Chương 3. HOÁ HỌC LẬP THỂ</b>	148
3.1. Đồng phân hình học	148
3.2. Đồng phân quang học	163
3.3. Đồng phân cấu dạng	195
3.4. Đồng phân của hệ vòng ngưng tụ	235
3.5. Hoá học lập thể động	236
3.6. Sự tạo thành các trung tâm không trùng ảnh vật	239
<b>Chương 4. PHẢN ỨNG HỮU CƠ VÀ CƠ CHẾ PHẢN ỨNG</b>	245
4.1. Phân loại phản ứng hữu cơ	245
4.2. Phản ứng hữu cơ	247
4.3. Chỉ số khả năng phản ứng	252
4.4. Phương pháp nghiên cứu và thiết lập cơ chế	253
4.5. Trạng thái chuyển tiếp hay phức hoạt hoá	262
4.6. Chất trung gian	265
4.7. Tiên đề Hammond - Quy tắc BEP	266
4.8. Khống chế động học và nhiệt động học	269
4.9. Hiệu ứng đồng vị	275
4.10. Hiệu ứng không gian và hằng số không gian $E_s$	279
4.11. Hiệu ứng tiếp cận hay nhân tố lập thể tiếp cận	282
4.12. Dung môi và hiệu ứng dung môi	285
4.13. Xúc tác của phản ứng hữu cơ	290
4.14. Các tiểu phân trung gian trong phản ứng hữu cơ	295
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	341



# CƠ CHẾ VÀ PHẢN ỨNG HOÁ HỌC HỮU CƠ

## TẬP 1

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:*

HƯƠNG LAN

**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: 75-2007/CXB/72.1-02/KHKT-23/01/2007

In xong và nộp lưu chiểu Quý I năm 2008.

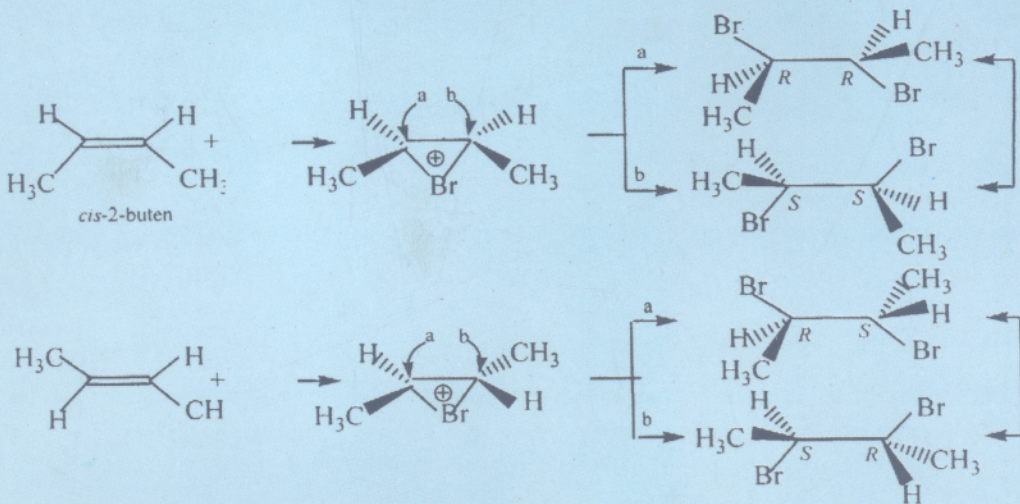
2 0 7 2 8 8



**Giá: 82.000<sup>d</sup>**

# 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
DMAP	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

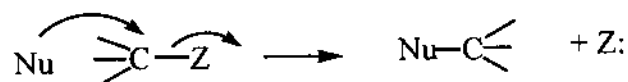
2- Các thuật ngữ từ tiếng La Tinh được giữ nguyên gốc.

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  $\text{C}^-$ ,  $\text{H}^-$ ,  $\text{O}^-$ ,  $\text{S}^-$ ,  $\text{N}^-$ ... hoặc những phân tử trung hòa như HOH,  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{PH}_3$ ...

Nhóm đi ra Z là những nguyên tố hay nhóm nguyên tố có độ âm điện cao đi ra ở dạng anion  $\text{Z}^-$  như Hal, OH, OR,  $\text{OSO}_2\text{R}$ ... hoặc những nhóm mang điện tích dương đi ra ở dạng phân tử trung hoà như  $\text{N}^+\text{R}_2$ ,  $\text{S}^+\text{R}_2$ ...

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...

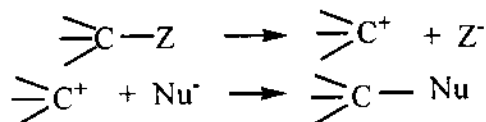
Trong tất cả các trường hợp Nu đều có cặp electron không liên kết, có nghĩa là Nu là những bazơ Lewis. Nếu Nu đồng thời là dung môi, phản ứng gọi là dung môi phân.

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.

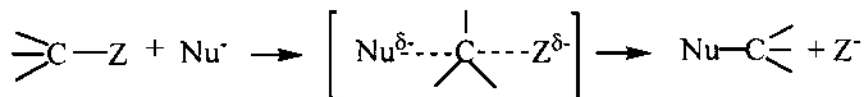
Về mặt cơ chế phản ứng, có thể phân loại phản ứng  $S_N$  như sau:

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



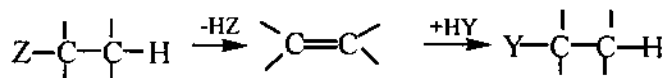
Phản ứng trên thuộc loại phản ứng  $S_N1$ .

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



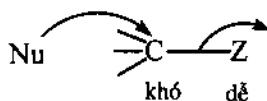
Phản ứng đi qua trạng thái chuyển lưỡng phân tử nên là  $S_N2$ .

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).

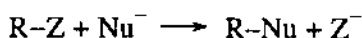
Trước hết cần chú ý rằng, các nhóm thế cho electron làm dễ dàng cho sự phân cắt anionit, các nhóm thế hút electron làm dễ dàng cho sự tấn công nucleophin, nên trong cấu trúc ban đầu, nếu phản ứng xảy ra dễ dàng thì sự tấn công lại khó:



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.

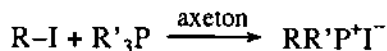
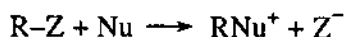
## 5.2. PHẢN ỨNG THẾ NUCLEOPHIN CỦA HYDROCACBON NO

Phương trình chung là:

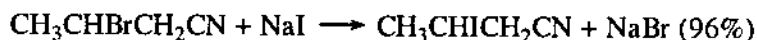
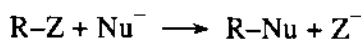


Có các loại sau:

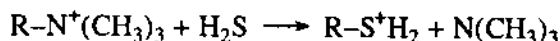
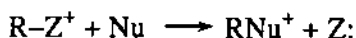
1- Chất đầu trung hoà + Nu trung hoà:



2- Chất đầu trung hoà + Nu anion:

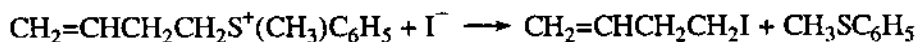
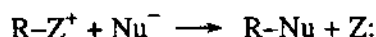


3- Chất đầu cation + Nu trung hoà:





4- Chất đầu cation + Nu anion:

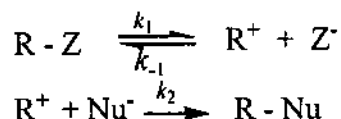


Các phản ứng trên đều tuân theo những cơ chế chung với hai cơ chế giới hạn, đồng thời cũng có những cơ chế trung gian của hai cơ chế đó, ở đây chỉ đi sâu vào hai cơ chế giới hạn  $S_N1$  và  $S_N2$ , đồng thời những thay đổi về cơ chế khi có nhóm kề và chuyển vị.

### 5.2.1. Cơ chế $S_N1$

#### 5.2.1.1. Cơ chế

Phản ứng có hai giai đoạn:



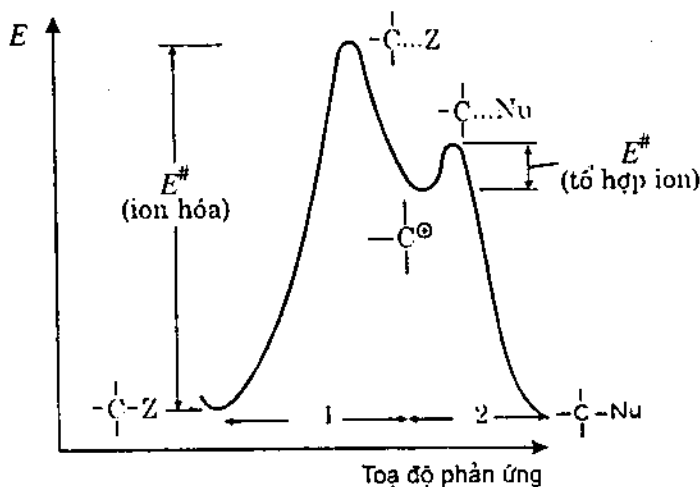
Tốc độ phản ứng là:

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

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  $Z^{\delta-}$ .

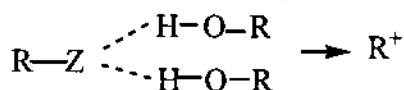
Sự phân cắt này đòi hỏi năng lượng lớn, nhưng được bù trừ bằng năng lượng solvat hoá vì dung môi solvat ion lớn hơn chất ban đầu, song năng lượng phân ly vẫn còn lớn nên giai đoạn này vẫn là thu nhiệt. Theo tiên đề Hammond, trạng thái chuyển này gần với cấu trúc ion hay cặp ion hơn, nghĩa là liên kết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

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

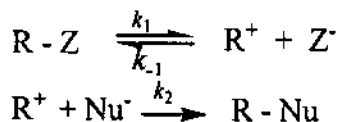
nghĩa là tương tác này được đánh giá bằng lực Coulomb.

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:



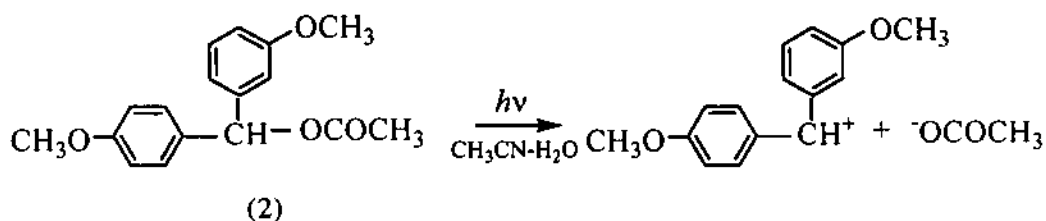
$$v = \frac{k_1 \cdot k_2 [RX][Nu^-]}{k_{-1}[Z] + k_2[Nu^-]} \quad (2)$$

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.

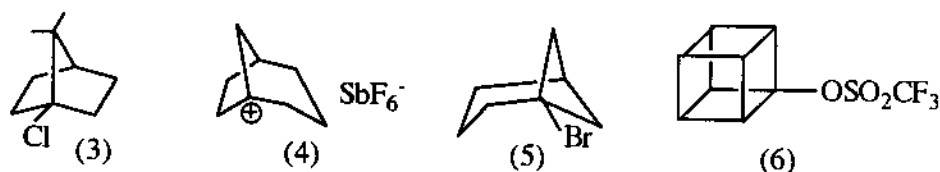
Nếu Z hình thành trong phản ứng làm giảm tốc độ, có thể tìm thấy bằng thêm ion Z từ ngoài và sẽ thấy giảm tốc độ. Sự chậm đó khi thế Z gọi là hiệu ứng ion chung hay hiệu ứng định luật khối lượng. Khi thêm ion Z làm giảm tốc độ đối với diarylmethyl, không giảm đối với *tert*-butyl.

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.

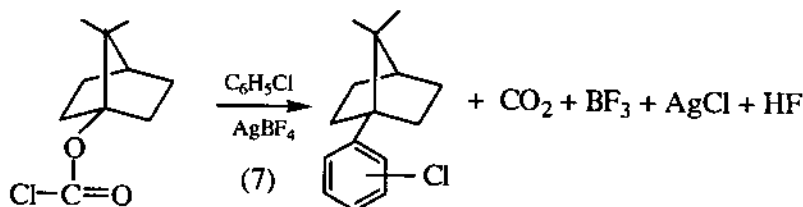
Cacbocation trong  $S_N1$  khó có thể phát hiện vì đời sống ngắn, nhưng trong trường hợp 3,4'-dimetoxydiphenylmethyl axetat (2) và vài chất khác trong dung môi phân cực có thể kích thích quang phân và dưới điều kiện đó phổ UV có thể phát hiện chất trung gian cation chứng minh cho  $S_N1$ :



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  $S_N1$ .



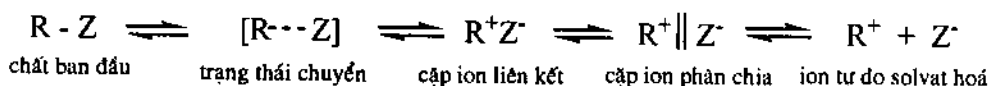
Một số phản ứng thế nucleophin có xảy ra ở norbornyl đầu cầu như là phản ứng tạo cacbocation bình thường (tuy không phải là tất cả), nếu nhóm đi ra không có chức năng như là một nucleophin như phản ứng sau (7) với nucleophin là  $C_6H_5Cl$ :



### 5.2.1.2. Cơ chế cặp ion của $S_N1$

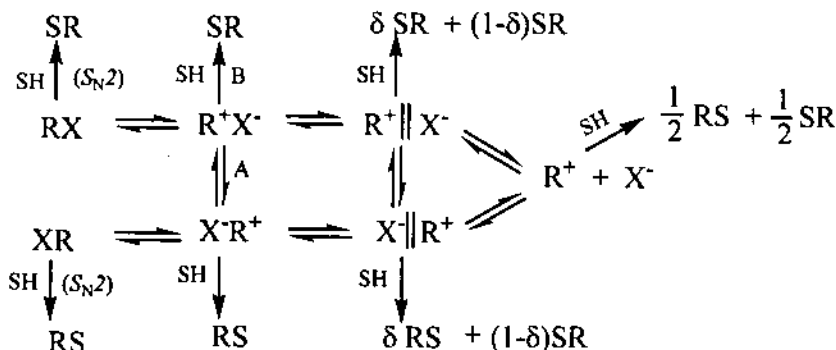
Trong phản ứng  $S_N1$  có sự hình thành cacbocation, nếu cacbocation này tự do, cấu trúc phẳng và sự tấn công của Nu ở hai phía của mặt phẳng giống nhau thì thu được sản phẩm *racemic* hoá hoàn toàn. Song có nhiều phản ứng cho sản phẩm *racemic* hoá, nhiều phản ứng khác lại không, có phản ứng nghịch 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<sup>-</sup> 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*,  $\delta$  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;

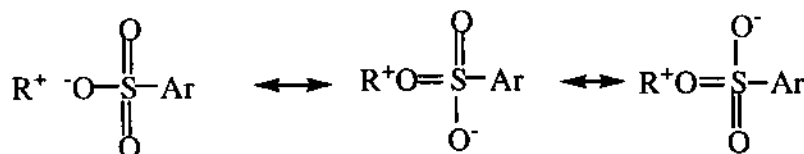
4- nếu  $R^+$  tự do hình thành và phẳng, SH tấn công có *raxemic* hoá hoàn toàn.

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

1- Thủy 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 thủy 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 thủy phân este  $R-^{18}O-COR'$  với nhóm đi ra  $R'COO^-$ , thêm  $RCOO^-$  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

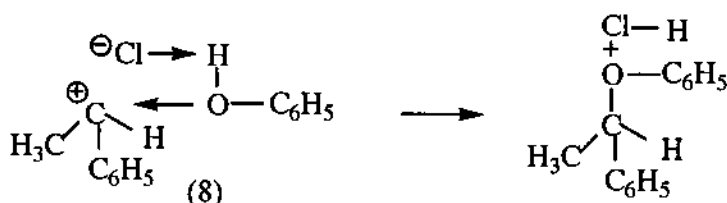
nước của  $\alpha$ -*p*-anisyletyl-*p*-nitrobenzoat, trong trường hợp khác tìm thấy bảo toàn hoàn toàn hay một phần khi dung môi phân axeton nước của *p*-clobenhydril-*p*-nitrobenzoat. Sự *raxemic* hóa gây ra theo cách:



Trong một số trường hợp sự quay trở về có sự *raxemic* hoá và có khi nhanh hơn là dung môi phân, như *p*-clobenhydril 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 phân  $\alpha$ -phenyletyl clorua (8), trong đó ete tìm thấy cấu hình bảo toàn do cơ chế 4 trung tâm:



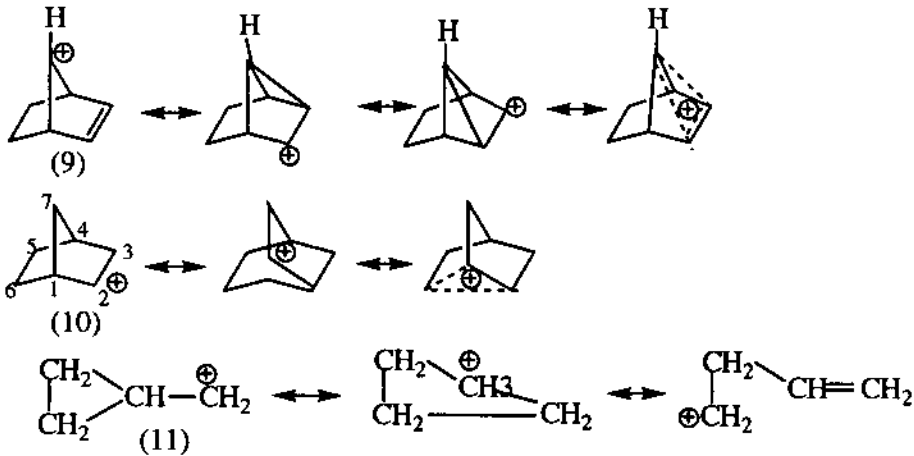
Kết luận tìm thấy sự bảo toàn một phần trong hệ clorua hay nhóm trung tính đi ra khác, còn với nhóm mang điện tích dương trong đó ít nhiều tạo liên kết hydro với dung môi thì không có bảo toàn cấu hình. Sự bảo toàn một phần gây ra bởi cặp ion bị chắn ở phía sau bởi chất thêm vào như axetonitrin, axeton,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

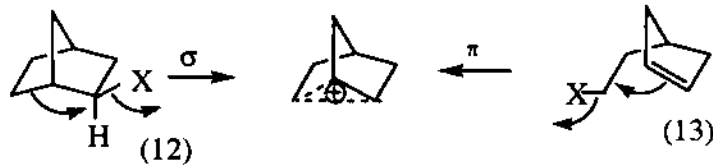
### 5.2.1.3. Hiệu ứng nhóm kế

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 carbon hay được giải toả bởi liên kết đôi hay ba ở vị trí allyl, còn trong cation không cổ điển điện tích dương được giải toả 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 carbon giữa carbon mang điện tích dương và liên kết đôi.



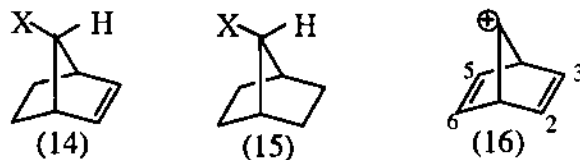
Các cation này hình thành bằng nhiều cách, thường bằng sự đi ra của nhóm đi ra:



Trường hợp tạo cation từ (12) gọi là cách  $\sigma$  đi tới cation không cổ điển vì có sự tham gia của liên kết  $\sigma$ , còn từ (13) gọi là cách  $\pi$ . 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  $\pi$  hay  $\sigma$  như là chất trung gian trong nhiều phản ứng.

1- Nhóm kề C=C: Sự tham gia của nhóm kề 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 C7.

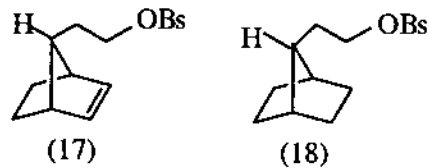


Cũng như khi axeton phân dẫn xuất tosylat của (14) (với X = OTs) nhanh hơn dẫn xuất (15) đến  $10^{11}$  lần và bảo toàn cấu hình. Ở (16) liên kết đôi có tính hình học thích hợp cho sự tấn công sau của nhóm đi ra thể hiện được hiệu ứng *anchime*.

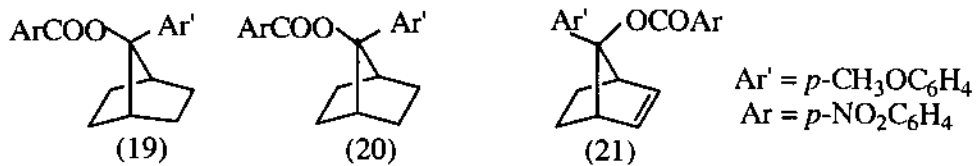
Cũng như axeton phân hợp chất  $\beta$ -(*syn*-7-norbornyl)etyl brosylat (17) ở 25°C, axeton phân nhanh hơn hợp chất no tương ứng (18) đến 140.000 lần.

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

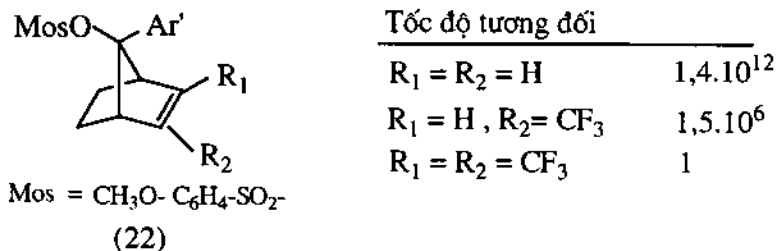


Khi axeton phân (19) ở 85°C nhanh hơn (20) chỉ có 2,5 lần. Cả hai (19) và đồng phân (21) đều cho cùng một hỗn hợp sản phẩm nhưng không có tính chọn lọc lập thể như ở (14).



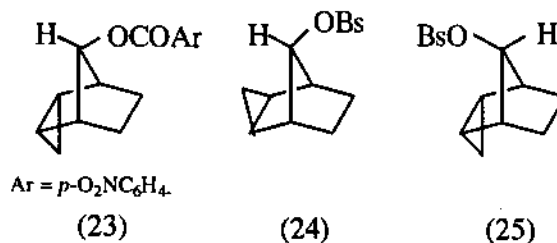
Sự khác nhau giữa (19) và (14) là ở (19) có điện tích dương ở vị trí 7 trong trạng thái chuyển được ổn định lớn bằng nhóm *p*-anisyl. Tính ổn định của cation bằng nhóm *p*-anisyl lớn hơn nhóm kề C=C nên không có sự tham gia của C=C. Nếu dùng phenyl thay cho *p*-anisyl thì không đủ để ngăn cản hoàn toàn 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 CF<sub>3</sub> đính với liên kết đôi như ở (22) sự thủy phân chậm hơn một giá trị 10<sup>6</sup>.



Nếu có hai nhóm CF<sub>3</sub> 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.

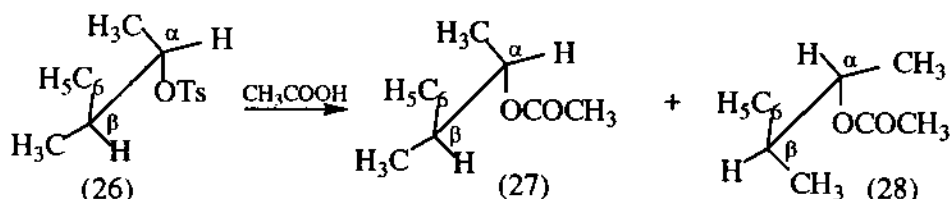
2- *Nhóm kề xyclopropyl*: Tính chất của vòng xyclopropan giống nối đôi nên có thể tham gia như nhóm kề:



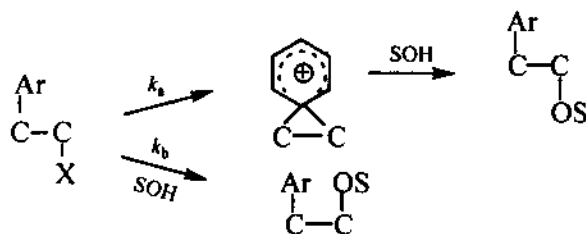


Thủy phân *endo-anti-tricyclo-[3.2.1.0<sup>2,4</sup>]*octan-8-yl *p*-nitrobenzoat (23) nhanh hơn *p*-nitrobenzoat của (15-OH) đến  $10^{14}$  lần chứng tỏ vòng xyclopropan có hiệu ứng mạnh hơn nối đôi nhưng hợp chất (25) chỉ nhanh hơn (15-OBs) có 5 lần, còn (24) thì chậm hơn (15-OBs) 3 lần. Điều đó cho 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 kề vòng thơm*: Các vòng thơm ở vị trí  $\beta$  có chức năng là nhóm kề. 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 kề. Nếu nhóm aryl  $\beta$  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 kề thúc đẩy nhóm đi ra tới ion cấu 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 carbon bậc nhất và hai nên hai cách đều độc lập nhau, nhưng khi có carbon bậc ba, trong trường hợp  $S_N1$  tạo cation mạch hở  $ArCH_2CR_2^+$  là chất trung gian thì theo cách khác với  $k_c$  mà không theo  $k_a, k_b, \dots$ . Cách  $k_a$  và  $k_b$  phụ thuộc vào dung môi và nhóm kề aryl. Như khi Cl là nhóm kề, tỷ lệ  $k_a / k_b$  cao nhất đối với dung môi có tính nucleophilin kém và cạnh tranh rất kém với nhóm aryl. Đối với dung môi thường, tỷ lệ  $k_a / k_b$  tăng theo thứ tự:  $C_2H_5OH < CH_3COOH < HCOOH < CF_3COOH$ . Đã tìm thấy độ phân trăm bảo toàn cấu hình khi dung môi phân 1-phenyl-2-propyl tosylat ở  $80^\circ C$  trong  $C_2H_5OH$  là 7%,  $CH_3COOH$  35%,  $HCOOH$  85%, có nghĩa là  $k_b$  quyết định trong  $C_2H_5OH$  (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  $75^\circ C$  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  $90^\circ C$  cho kết quả phụ thuộc nhóm thế.

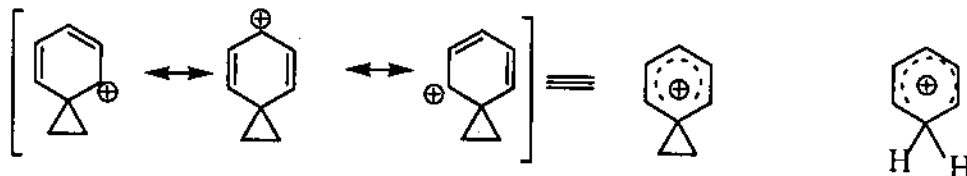
**Bảng 5.1.** Tỷ lệ  $k_a/k_b$  khi axeton phân  $ZC_6H_5CH_2CH_2OTs$

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

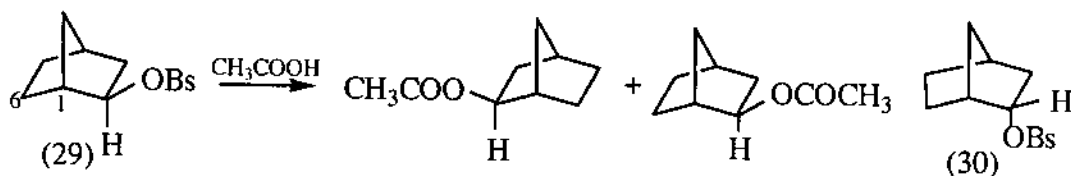
Ion phenoni được nghiên cứu bằng phổ  $^1H$ NMR và  $^{13}C$ NMR cho thấy có cấu trúc của vòng ba cạnh xyclopropan bình thường, chỉ có cộng hưởng ở trong vòng 6 cạnh và không có đặc tính thơm như là chất trung gian trong phản ứng thế nhân thơm:



#### 4- Nhóm kế là liên kết đơn carbon-carbon

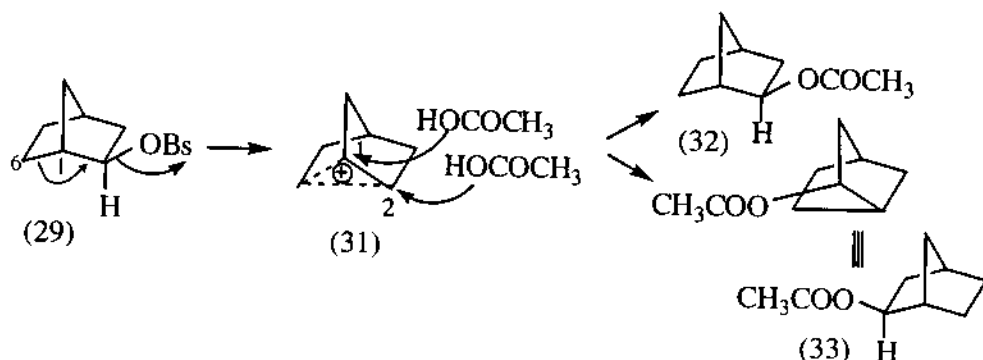
Liên kết đơn carbon-carbon có vai trò nhóm kế trong những hệ, thường là hệ vòng:

*a*- 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*:



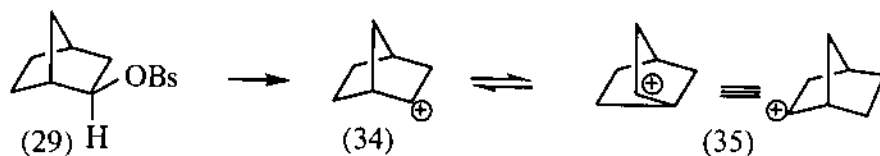
Đồng phân *exo* dung môi phân 350 lần nhanh hơn đồng phân *endo*, và thường tìm thấy trong hệ [2.2.1]. Như vậy, dung môi phân một đồng phân *exo* cho hỗn hợp racemic đồng phân *exo* và tỷ lệ tốc độ *exo* / *endo* cao, cho thấy liên kết 1,6 tham gia vào sự đi ra của nhóm đi ra và tạo cation không cố điển.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

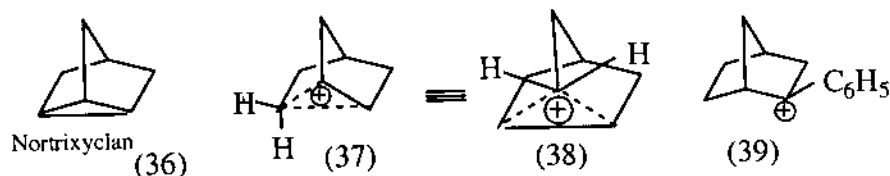
Từ kết quả đó, Brown cho rằng, dung môi phân (29) không có sự tham gia của liên kết 1,6 mà cho cation cổ điển (34) với cân bằng nhanh với cation (35):



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 *exolendo* 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  $^{13}\text{C}$ NMR ở nhiệt độ thấp, phổ electron tia X cho thấy có sự tồn tại của cation không cổ điển. Như nghiên cứu hệ

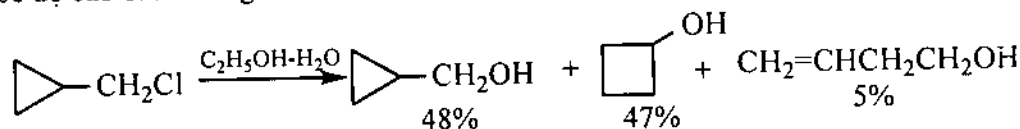
nortrixyclan (36) cho thấy cấu trúc không cổ điển (37) hay (38) có tính đối xứng hơn đều có điện tích dương tập trung ở C<sub>1</sub> và C<sub>2</sub>, rất nhỏ ở C<sub>6</sub> cho thấy cation 2-norbornyl bền hơn cation không cổ điển là 6 + 10 kcal/mol hay 25 + 40 kJ/mol mà tính toán cho thấy cation không cổ điển có năng lượng cực tiểu hơn.



Nghiên cứu cũng cho thấy, cation bậc ba 2-metyl và 2-etylnorbornyl kém giải tỏa, 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, <sup>13</sup>CNMR 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.

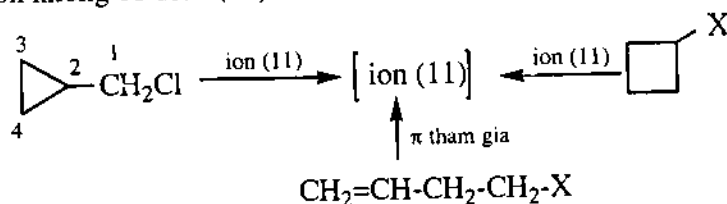
### b- Hệ xyclopropylmetyl

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:

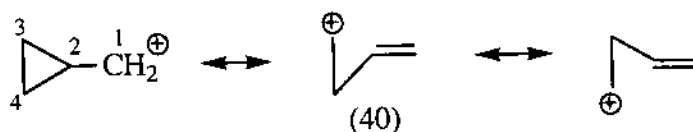


và nếu dùng môi phân chất ban đầu là hệ xyclobutyl cũng cho sản phẩm tương tự.

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:



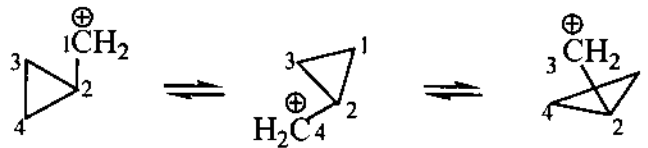
Khi dung môi phân hệ xyclopropylmetyl đơn giản, tốc độ cao do có sự tham gia của cả hai liên kết σ của vòng. Ion ban đầu hình thành là cation xyclopropylmetyl không chuyển vị là ion ổn định đối xứng có hai liên kết σ 2,3 và 2,4 đều làm ổn định điện tích dương. Nhóm xyclopropyl làm ổn định điện tích dương 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 cyclopropylcarbiniyl-3,5-dinitrobenzoat với 10 lần nhanh hơn cho một nhóm methyl. Nếu chỉ liên kết  $\sigma$  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.

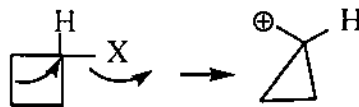
Tính hình học bền nhất của cation cyclopropylmetyl là sự tham gia của orbital trống với các liên kết  $\sigma$  (xem phần carbocation) mà khi không có tính hình học này thì phản ứng chậm.

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

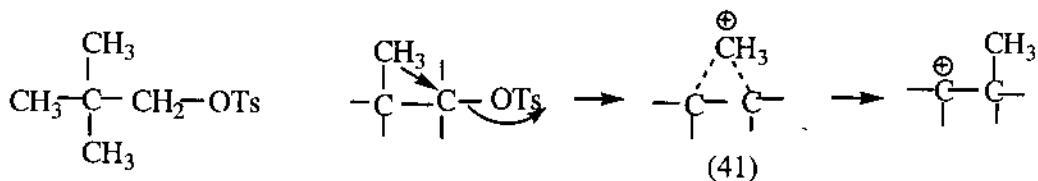
Tốc độ dung môi phân chất ban đầu cyclobutyl bậc hai gây ra bởi sự phân cắt trực tiếp liên kết để tạo thành ion trung gian (40), nên thực tế thu được cùng một hỗn hợp sản phẩm khi dung môi phân chất ban đầu là cyclobutyl và cyclopropylmetyl, nhưng chưa chứng minh được sự tạo thành cation cyclobutyl là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



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

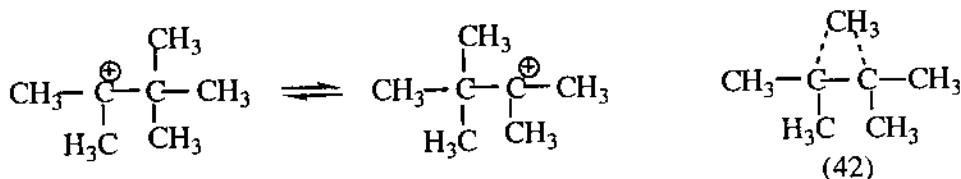
### c- Nhóm kế methyl

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



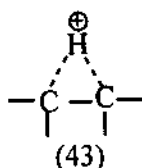
Hệ neopentyl chịu chuyển vị hoàn toàn, liên quan tới hai vấn đề: sự đi ra của nhóm đi ra để tạo thành liên kết CH<sub>3</sub>-C là đồng bộ hay không và ion cầu (41) là chất trung gian hay trạng thái chuyển. Bằng hiệu ứng đồng vị cho thấy nhóm metyl tham gia trong hệ neopentyl nhưng không làm tăng lớn 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 <sup>1</sup>HNMR và <sup>13</sup>CNMR, 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 cấu metyl (42):

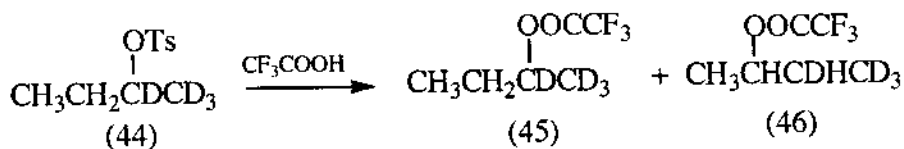


*d- Nhóm kế hydro*

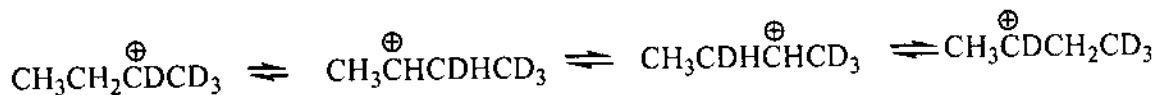
Vấn đề nhóm kế hydro, cũng như nhóm metyl trên, là hydro có tham gia vào sự đi ra của nhóm đi ra và ion cầu là chất trung gian hay trạng thái chuyển:



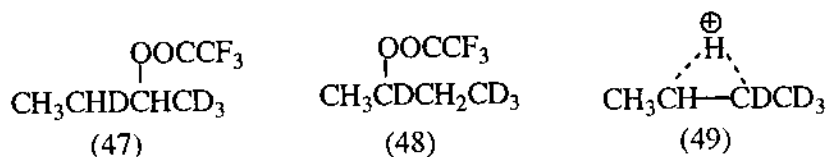
Trên cơ sở dung môi phân *sec*-butyl tosylat deuteri hoá (44) trong axit trifloaxetic thu được hỗn hợp đương lượng (45), (46) sau:



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 $S_N1$

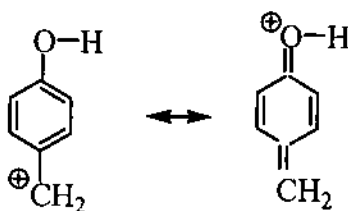
##### 1- Cấu trúc chất ban đầu

##### 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  $\alpha$  đối với trung tâm phản ứng làm ổn định cacbocation, làm tăng tốc độ phản ứng:



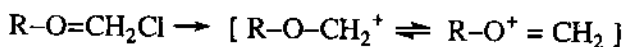
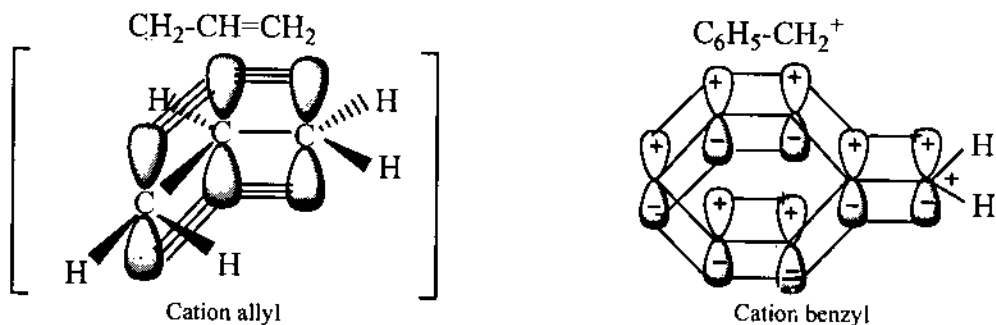
Khi nghiên cứu dãy phản ứng  $p\text{-ZC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{X}$  có hiệu ứng lập thể nhỏ của Z cho thấy ảnh hưởng của hiệu ứng electron của Z. Khi Z là nhóm thế hút electron làm giảm tốc độ phản ứng, nhóm thế cho electron làm tăng phản ứng, các nhóm cho electron làm giảm năng lượng của trạng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



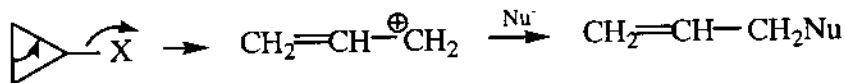
còn nhóm hút electron làm tăng điện tích dương, làm mất ổn định cacbocation.

Phương trình Hammett với  $\sigma^+$  thay cho  $\sigma$  phù hợp với tốc độ trong nhiều phản ứng, giá trị  $\rho$  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:

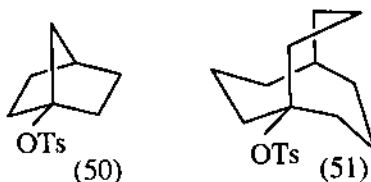


Các dẫn xuất cyclopropyl bền với sự tấn công của nucleophin, chẳng hạn cyclopropyl-tosylat dung môi phân  $10^6$  lần nhanh hơn cyclobutyltosylat trong axit axetic ở  $60^\circ\text{C}$ . Phản ứng xảy ra theo cơ chế mở vòng (trừ một vài trường hợp), đặc biệt khi có nhóm thế ankoxy hay aryl ở vị trí 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



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  $l$ .

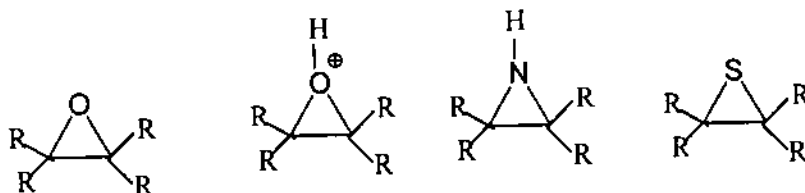
Hoạt tính của các dẫn xuất đầu cầu theo  $S_N1$  chỉ xảy ra với các vòng lớn, chẳng hạn với các chất sau:



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 cacbocation.

#### b- Ảnh hưởng của nhóm đi ra Z

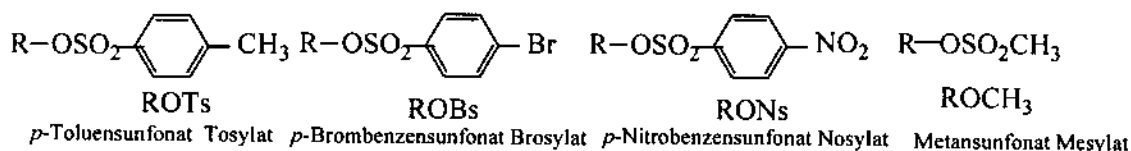
Nhóm đi ra thành tiểu phân bền hơn là những nhóm đi ra có tính bazơ yếu nhất. Chẳng hạn, iodua là nhóm đi ra tốt nhất, còn florua là kém nhất nên ZH luôn luôn là bazơ yếu hơn  $Z^-$ . Sự thế nucleophin của chất ban đầu  $\text{RXH}^+$  luôn luôn dễ hơn  $\text{RX}$ , chẳng hạn  $\text{ROH}^+$  dễ hơn  $\text{ROH}$ . Phản ứng mà nhóm đi ra cần phải proton hoá gọi là  $S_N1cA$  (cA có nghĩa là dạng axit liên hợp – conjugate acid) cũng như ở  $S_N2$  có  $S_N2cA$ . Trong một số trường hợp nhóm đi ra tốt như  $\text{HO}$ ,  $\text{NH}_2$  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:



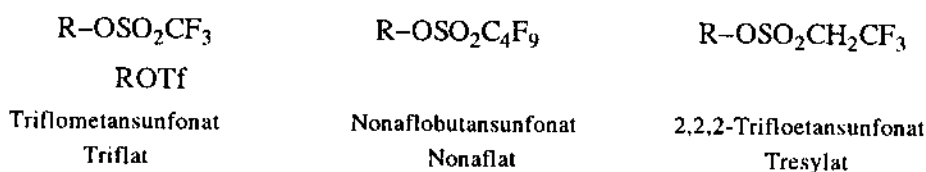
Phản ứng  $S_N1$  không cần có tác nhân electrophin mạnh nhưng lại cần nhóm đi ra mạnh.



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  $\text{ROR}_2^+$ , ankyl clorat  $\text{ROClO}_3$ , amoni ankansunfonat (besylat)  $\text{ROSO}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ , ankyl flosunfonat  $\text{ROSO}_2\text{F}$ , triflat, nonaflat, tresylat (tresylat kém hoạt tính hơn triflat đến 400 lần nhưng nhanh hơn tosylat đến 100 lần):

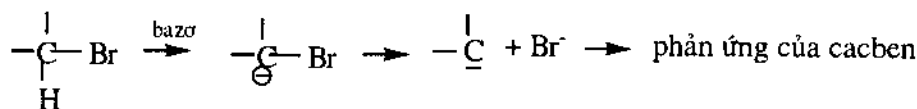


Những nhóm khó đi ra như  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}$ ,  $\text{NR}_2$  có thể chuyển thành ditosylat  $\text{RNTs}_2$  là nhóm đi ra tốt hoặc chuyển thành hợp chất pyridinium bằng tác dụng  $\text{RNH}_2$  với ion pyrilium là nhóm dễ đi ra (phương pháp Katritzky):

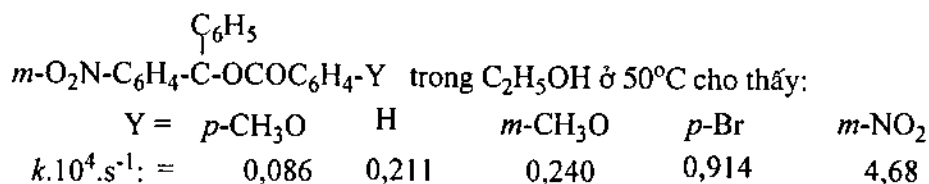


Nhóm  $\text{NR}_2$ , dễ đi ra trong phản ứng Mannich, nhóm  $\text{N}_2$  trong  $\text{RN}_2^+$  là nhóm dễ đi ra nhất mà theo  $\text{S}_{\text{N}}1$  hay  $\text{S}_{\text{N}}2$  còn nhiều chứng minh khác nhau.

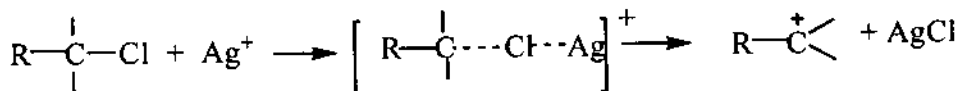
Cũng có những phản ứng  $\text{S}_{\text{N}}1$  hay  $\text{S}_{\text{N}}2$  có giai đoạn đầu là tách proton bằng bazơ còn giai đoạn sau là  $\text{S}_{\text{N}}1$  thường (hay  $\text{S}_{\text{N}}2$  thường) như trong các phản ứng cho chất trung gian cacben (có khi gọi là  $\text{S}_{\text{N}}1\text{cb}$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



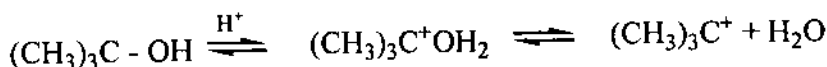
Tốc độ phản ứng  $\text{S}_{\text{N}}1$  phụ thuộc vào bản chất nhóm đi ra Z, nếu nhóm đi ra Z thành dạng  $\text{Z}^-$  càng ổn định thì tốc độ phản ứng càng lớn. Các nhóm thế hút electron trong nhóm đi ra làm ổn định điện tích âm ở anion, làm tăng phản ứng. Chẳng hạn, tốc độ thủy phân của:



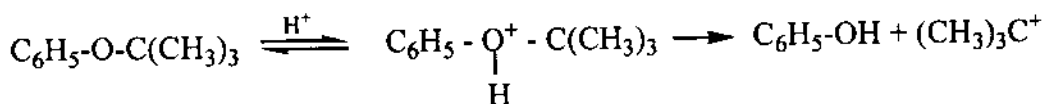
Sự tăng tính ổn định của nhóm đi ra có thể đạt được bằng cách dùng xúc tác. Chẳng hạn, phản ứng của dẫn xuất halogen RX tăng khi có xúc tác  $Ag^+$  có khả năng tạo phức với halogen:



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:

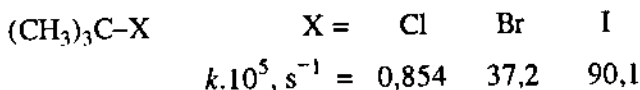
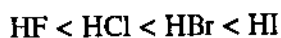
$$E_i = E_{R-Z} + I_R - A_Z$$

$E_i$  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:  $\text{ROH} < \text{CH}_3\text{COOR} < \text{CF}_3\text{COOR} < \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{R}$

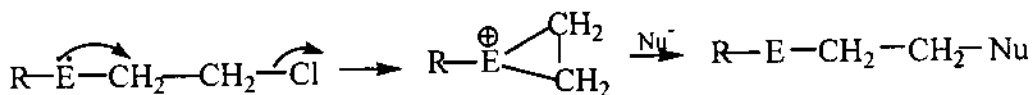
Tính axit:  $\text{H}_2\text{O} < \text{CH}_3\text{COOH} < \text{CF}_3\text{COOH} < \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$

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

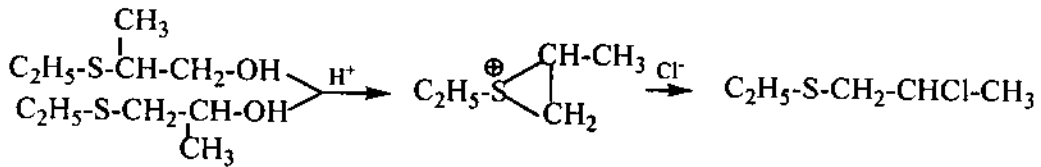
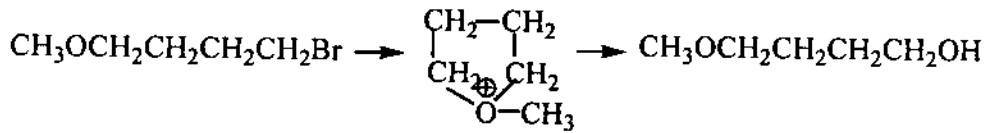


Vai trò đặc biệt quan trọng làm ổn định nhóm đi ra là tính solvat hoá sẽ đề cập ở sau.

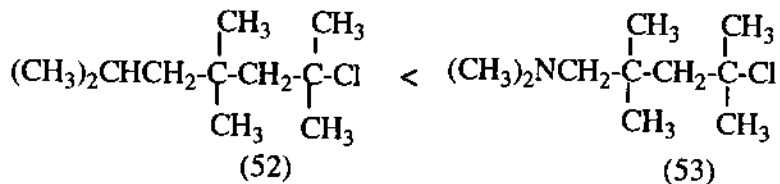
Khả năng đi ra của Z chịu ảnh hưởng của nhóm kề, gọi là hiệu ứng *anchime*, làm tăng tốc độ phân ly của nhóm đi ra. Các nguyên tử có cặp electron  $n$  ở cách nhóm đi ra 2 cacbon có khả năng làm ổn định ion tạo thành bằng cách tạo nên hợp chất vòng, cực đại ở vòng 5, 6 cạnh. Giai đoạn xác định của phản 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:



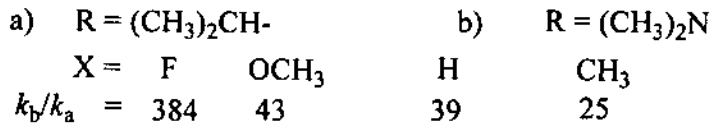
Tác dụng *anchime* làm ổn định cation lớn nên ngay ở dẫn xuất bậc nhất cũng có những hiệu ứng này:



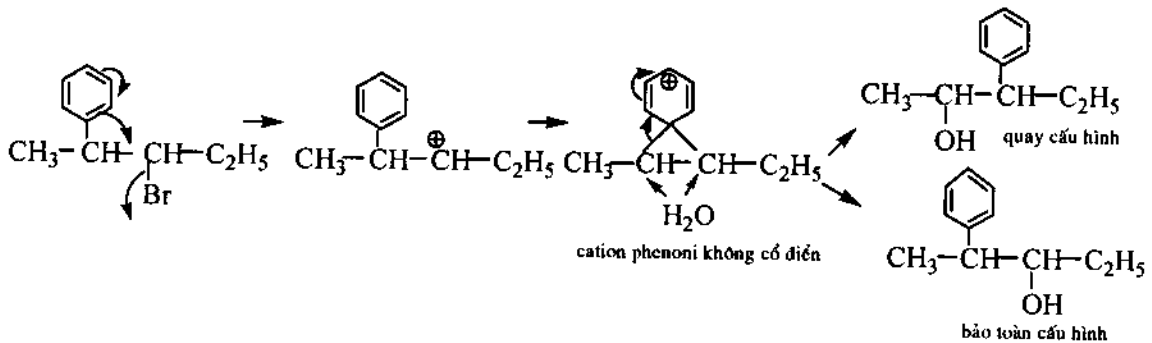
Cacocation tạo thành càng kém ổn định thì tác dụng *anchime* đóng góp vào sự ổn định đó càng lớn, do đó tác dụng *anchime* trong dẫn xuất bậc nhất lớn hơn trong dẫn xuất bậc hai, còn tác dụng *anchime* trong dẫn xuất bậc ba không thực hiện được do khó khăn lập thể. Tuy vậy cũng có trường hợp, bậc ba 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:

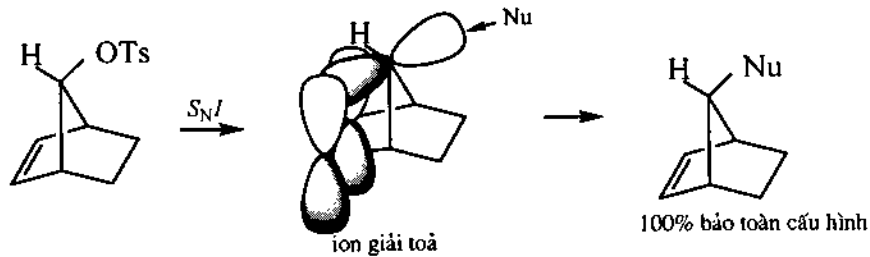


Hiệu ứng *anchime* cũng xuất hiện ở các nhân aryl làm ổn định cation bằng cách tạo nên ion ổn định không cổ điển, làm thay đổi hướng của phản ứng ở giai đoạn sau:

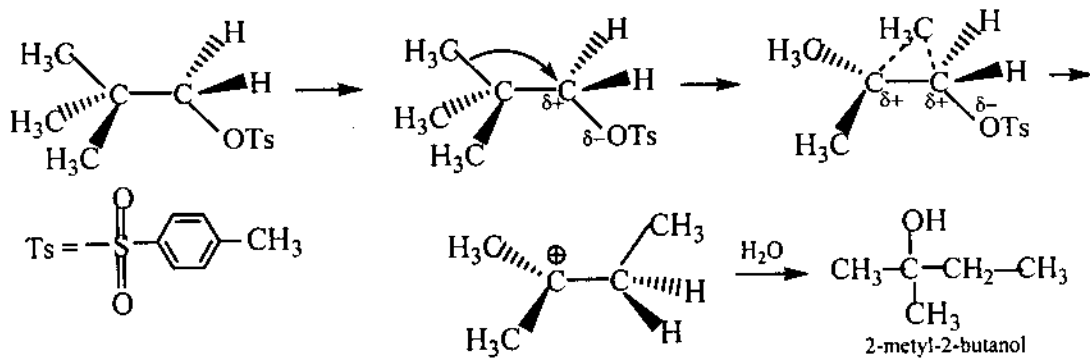


Ở đây orbital trống không liên kết tạo thành khi phân cắt liên kết C-Z có điện tích dương, có thể tương tác với orbital bị chiếm của các nguyên tử khác tạo nên cacocation

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 neopentyl:



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 cacbocation với Nu. Theo nguyên tắc, cacbocation 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.

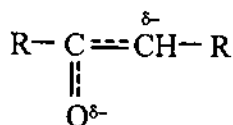
Tương tác của  $C^+$  với Nu là tương tác axit - bazơ, do đó tương tác phụ thuộc vào tính bazơ của Nu. Tốc độ quá trình tăng với tính bazơ của Nu, tăng với mật độ electron định chỗ trên Nu, nghĩa là có điện tích âm cực đại của Nu, đồng thời cũng phụ thuộc vào nồng độ của

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

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

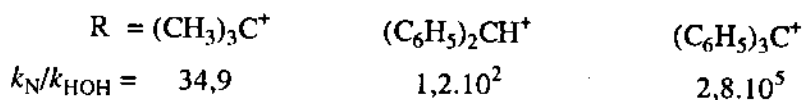
do đó tốc độ quá trình tăng khi tăng tính bazơ của Nu.

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 lọc 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:

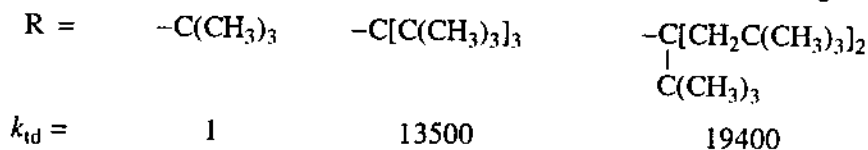


Tính ổn định của cacbocation tăng làm tăng tốc độ phản ứng  $S_N1$ , đồng thời làm tăng tính chọn lọc của phản ứng. Hai quá trình này có sự phụ thuộc tuyến tính.

#### d- Ảnh hưởng lập thể

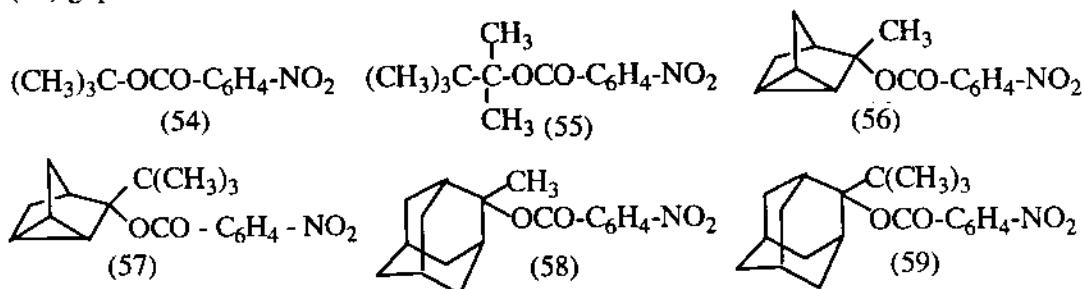
Trong cacbocation, nguyên tử trung tâm là lai hoá  $sp^2$ , còn ở chất ban đầu là  $sp^3$ , nếu tăng thể tích của nhóm thế ở nguyên tử trung tâm, tăng lực đẩy lập thể và tăng năng lượng của hệ, trong đó trạng thái đầu tăng lớn hơn là cacbocation cho nên trạng thái chuyển đi gần về phía cacbocation hơn. 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:  $R-OCOC_6H_4-NO_2$

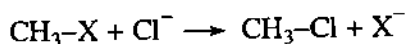


Tốc độ tăng khi tăng thể tích nhóm thế ở phản ứng  $S_N1$  ở hợp chất mạch thẳng nhỏ,

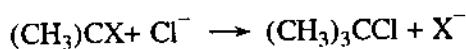
nhưng biểu hiện rất lớn ở trong hợp chất đa vòng cứng. Chẳng hạn, tốc độ axeton phân ở 25°C của este (55) chỉ gấp 4 lần của (54), còn của (57) gấp 1790 lần tốc độ của (56), từ (58) tới (59) gấp 225000 lần:



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:



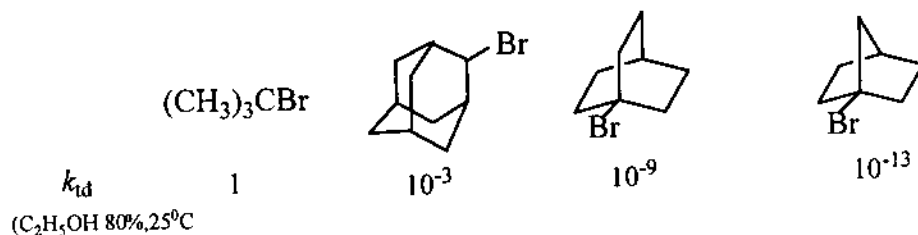
$$\text{X} = \text{Br, O-Ts: } k_{\text{OTs}} / k_{\text{Br}} = 0,42$$



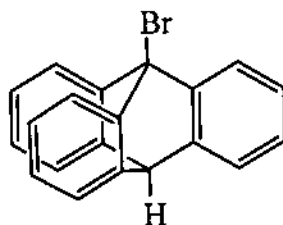
$$\text{X} = \text{Br, O-Ts: } k_{\text{OTs}} / k_{\text{Br}} = 1000$$

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  $\text{C}^+$  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  $\alpha$  và  $\beta$

Trong phản ứng  $S_N1$ , độ phân nhánh  $\alpha$  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  $\alpha$ , làm giảm năng lượng tự do của ion cũng làm giảm năng lượng trạng thái chuyển. Đối với anky 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 phân RBr

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

Từ bảng 5.3, isopropyl phản ứng gấp hai lần etylbromua, còn bậc ba đến 10<sup>4</sup> 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 <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,26	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,69
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	8,6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	100
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	10 <sup>5</sup>	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> C	10 <sup>10</sup>

Độ phân nhánh ở cacbon  $\beta$  ảnh hưởng nhỏ hơn với  $S_N1$  trừ độ phân nhánh  $\beta$  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 $\beta$ . Một số dẫn xuất bậc ba theo cơ chế SET như *p*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl cho hiệu suất tốt khi tác dụng với nucleophin.

2- Độ chưa no ở cacbon  $\alpha$

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 carbon $\beta$

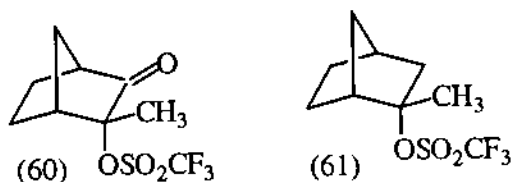
Tốc độ  $S_N1$  tăng khi có liên kết đôi ở vị trí  $\beta$  như loại allylic và benzylic đã nói trên do ổn định cation bằng cộng hưởng.

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.

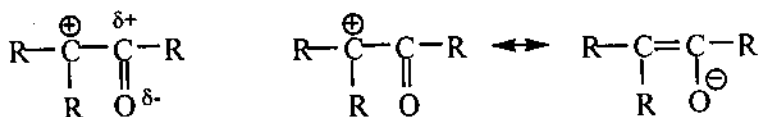
### 4- Hợp chất thế $\alpha$

Hợp chất thế  $\alpha$  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 1 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:

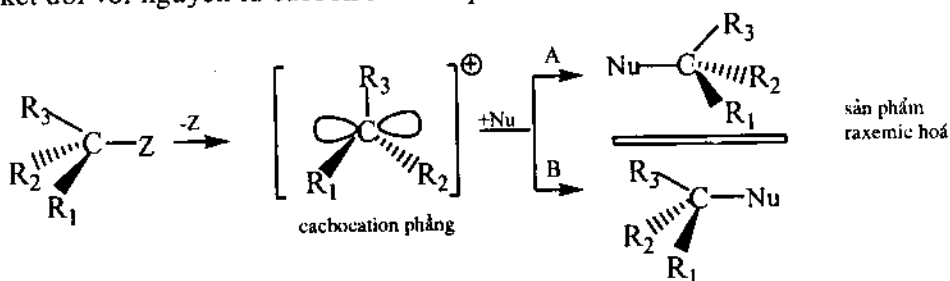


Khi  $Z = SOR$  hay  $SO_2R$  tức là loại  $\alpha$ -halogen sunfoxit hay sunfon thì phản ứng  $S_N1$  xảy ra rất chậm do hiệu ứng hút electron.

### 5- Hợp chất thế $\beta$

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.

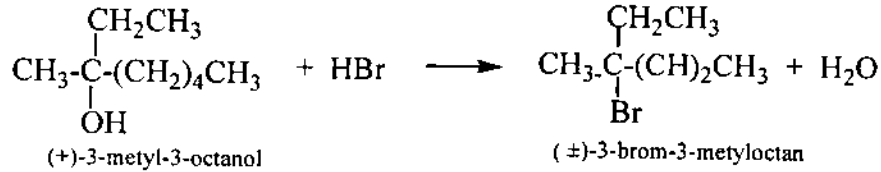
Về mặt hoá học lập thể, hợp chất ban đầu là không trùng ảnh vật (*chiral*), nghĩa là có trung tâm bất đối xứng, sẽ tạo thành hợp chất trung gian cacbocation *achiral* có tính đối xứng. Tính hình học của cacbocation này có năng lượng cực tiểu nếu có sự phân bố phẳng các liên kết đối với nguyên tử carbon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



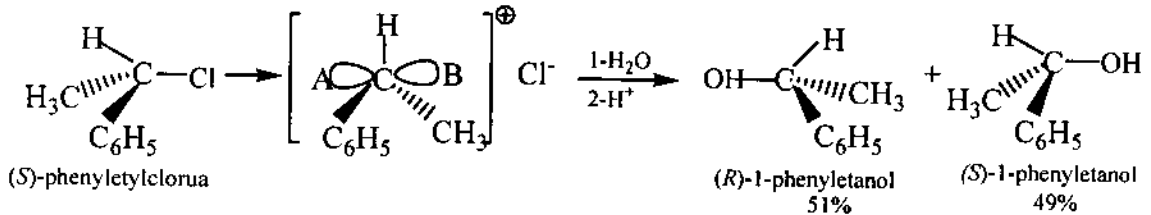


Cation này có mặt phẳng đối xứng nên là *achiral*. Tốc độ tương tác của cation này với nucleophin không phụ thuộc vào phía nào của mặt phẳng xảy ra sự tấn công của Nu. Như vậy hợp chất ban đầu là hoạt động quang học thì sản phẩm thu được của  $S_N1$  là sản phẩm raxemic hoá.

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



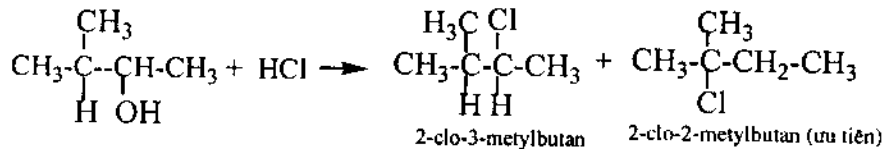
Tuy vậy, cũng có những phản ứng còn thu được một lượng sản phẩm quay cấu hình so với chất ban đầu. Chẳng hạn khi thủy phân 1-phenyletylclorua thu được hai sản phẩm với tỷ lệ 51 : 49%:



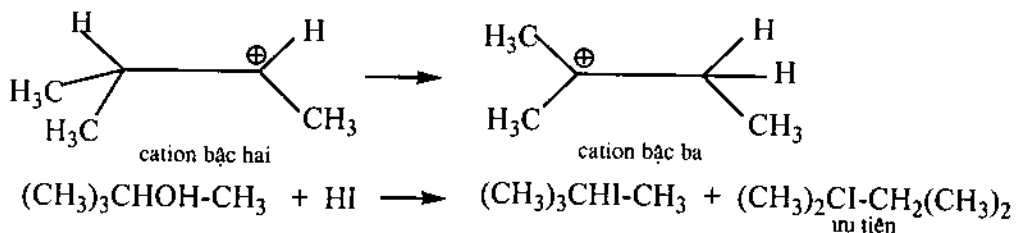
Trong phản ứng này, Nu tấn công vào hai phía của mặt phẳng cacbocation khác nhau, có thể giải thích bằng sự chắn của nhóm đi ra ( $\text{Cl}^-$ ) ở phía nhóm đi ra, làm giảm khả năng tấn công vào phía đó của nucleophin hoặc có thể do trạng thái cặp ion như trên.

### 6- Sự chuyển vị cacbocation

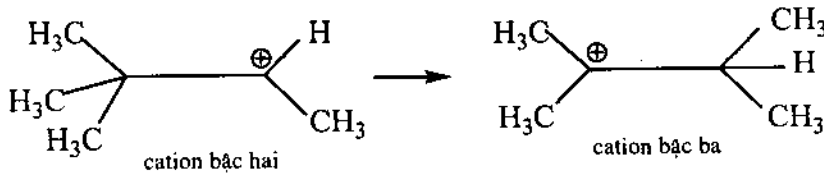
Do độ bền của cacbocation nên trong các phản ứng thế  $S_N1$  có sự chuyển vị cacbocation từ bậc thấp sang bậc cao và sản phẩm thu được cũng phụ thuộc vào sự chuyển vị này, chẳng hạn:



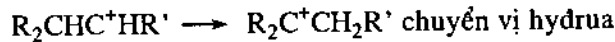
Do có chuyển vị cacbocation:



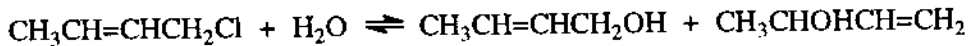
do chuyển vị:



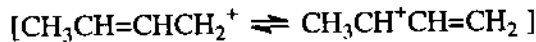
Thường có hai trường hợp chuyển vị:



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 orbital 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  $\epsilon$  của dung môi:

Dung môi	: $C_6H_6$	$C_6H_5COCH_3$	$C_6H_5CF_3$	$C_6H_5NO_2$	$C_6H_5CN$
$\epsilon$	: 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 dimethylformamit (DMF), axetonitrin, axeton, sunfua đioxit, hexamethylphosphoramit (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  $Y$ :

	$\epsilon$	$Y$		$\epsilon$	$Y$
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

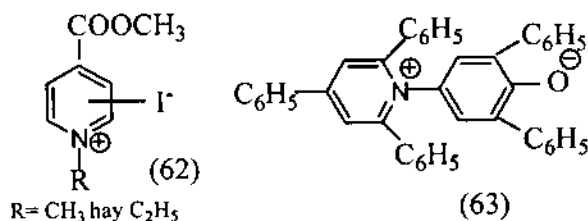
Sự phụ thuộc tuyến tính giữa độ thẩm điện môi  $\epsilon$  và lực ion hoá  $Y$  không quan sát được khi dung môi tạo được liên kết hydro bền với anion.

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.

$Y$  do 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  $Y$ ). Một 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  $\pi^*$ , thang  $\pi^*_{AZO}$ .

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

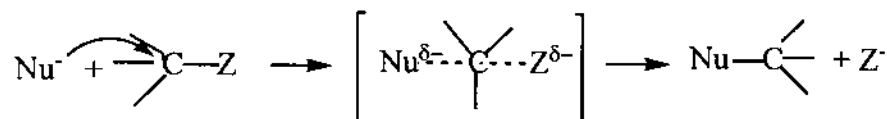
**Bảng 5.5 (tiếp theo)**

Dung môi	Y	Y <sub>ots</sub>	Z	E <sub>T</sub> (30)
THF				37,4
Đioxan				36,0
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> O				34,5
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>			54	34,3
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>				33,9
CCl <sub>4</sub>				32,4
n-Octan				31,1
n-Hexan				31,0
Xyclohexan				30,9

## 5.2.2. PHẢN ỨNG THỂ S<sub>N</sub>2

### 5.2.2.1. Cơ chế S<sub>N</sub>2

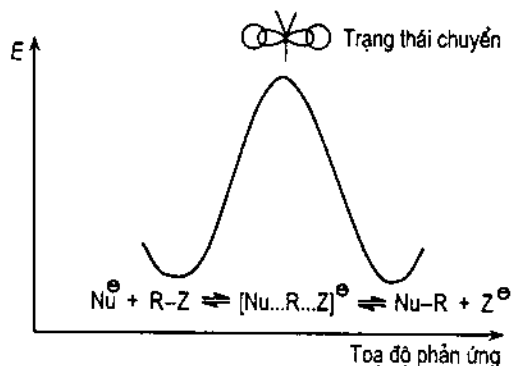
Cơ chế S<sub>N</sub>2 là cơ chế đồng bộ, trực tiếp không có hợp chất trung gian mà tạo thành trạng thái chuyển lưỡng phân tử xác định tốc độ của phản ứng:



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<sub>N</sub>2

**Bảng 5.6. Một số chuyển hoá bằng phản ứng  $S_N2$**

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

Mô hình obitan phân tử như sau:



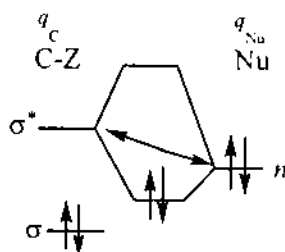
Năng lượng cần thiết cho sự phân cắt C-Z được đáp ứng bằng sự hình thành đồng thời liên kết C-Nu. Vị trí ở đỉnh đường cong năng lượng hoạt hoá trên giản đồ là trạng thái chuyển do nhóm đi vào và đi ra, đồng thời vì cacbon trung tâm không thể có hơn 8 electron và cacbon từ  $sp^3$  chuyển sang  $sp^2$  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  $\sigma^*$  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.

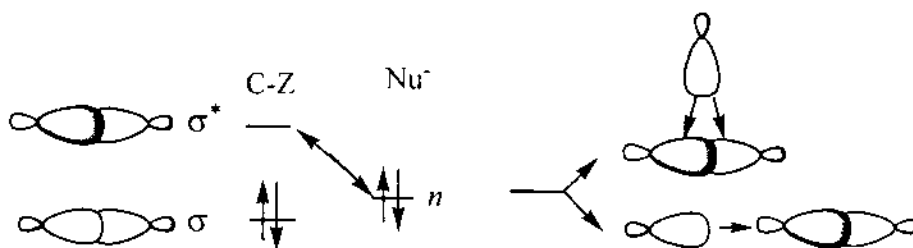
Trong pha khí hay dung môi phân cực aprotôn, sự solvat anion nhỏ, điện tích ở Nu định chỗ, phản ứng chủ yếu là không chế điện tích.

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.

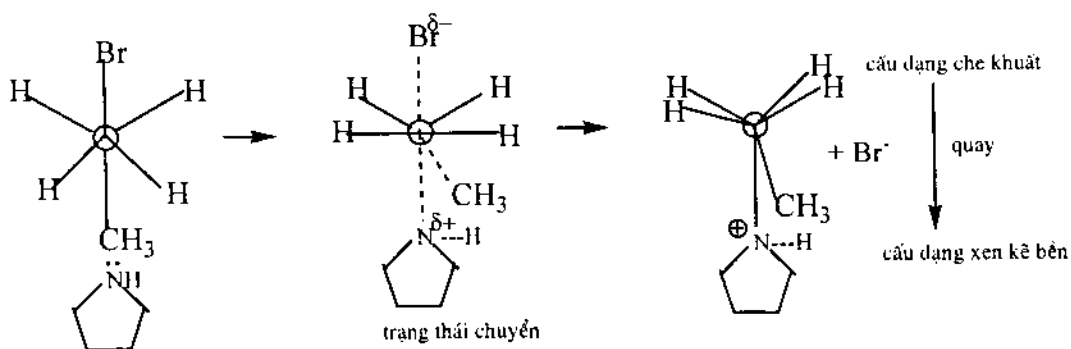
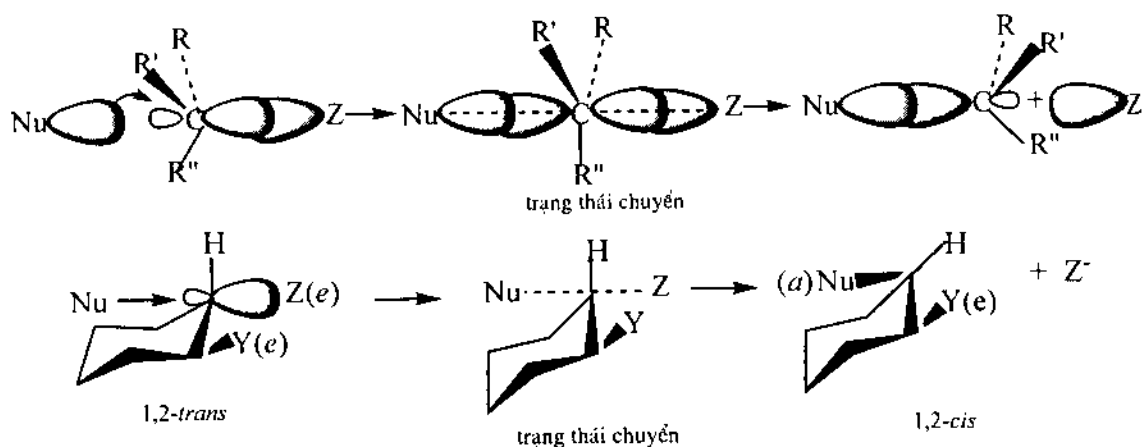
Như vậy trung tâm phản ứng là trung tâm mềm nên dễ phản ứng với Nu mềm, khác với  $S_N1$  là cacbocation là axit cứng để phản ứng với Nu cứng.

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  $\sigma^*$  thì tương tác bằng 0 vì có nút trên  $\sigma^*$  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:



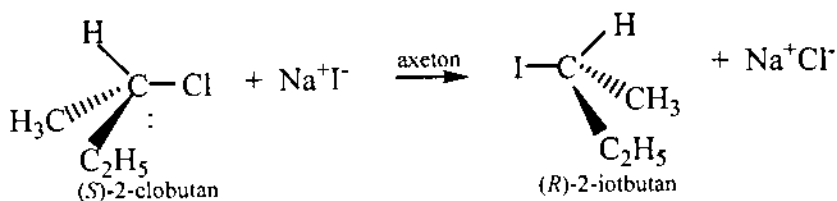
Sự tấn công này còn gọi là tấn công *trans* hay *anti* để hình thành trạng thái chuyển bên và cuối cùng để hình thành sản phẩm bên quay cấu hình.



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.

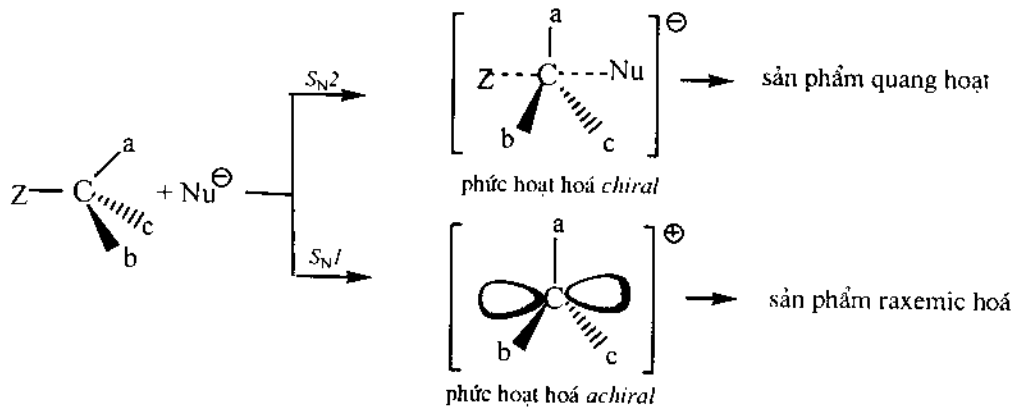
Năng lượng hoạt hoá của  $S_N2$  thấp hơn  $S_N1$ , còn entropi hoạt hoá lại âm hơn vì trạng thái chuyển có tính trật tự cao hơn chất ban đầu.

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:



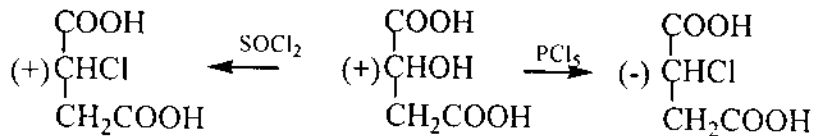


Có thể so sánh với  $S_N1$  về hoá học lập thể:

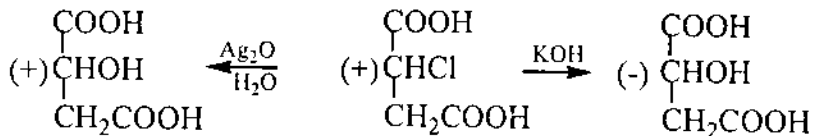


Vì phản ứng  $S_N2$  xảy ra ở cùng vị trí của nhóm đi ra và quay cấu hình nên được dùng nhiều để xác định cấu trúc trong tổng hợp, đồng thời để chuyển hoá các nhóm chức khác nhau.

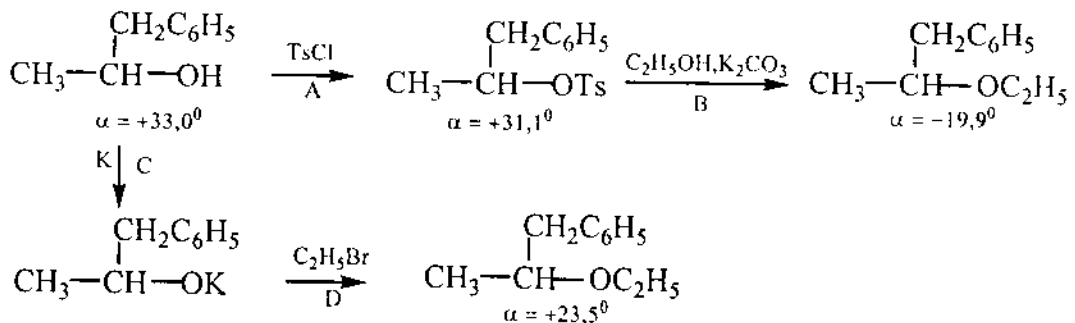
Walden đã thực hiện nhiều thực nghiệm, chẳng hạn axit (+)-malic thành (+)-closuxinic và (-)-closuxinic:



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

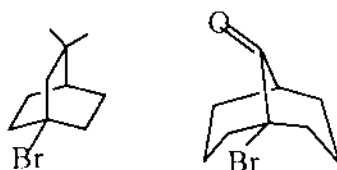


Phillip cũng thực hiện một chu trình chuyển hoá sau:

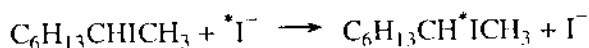


Trong chu trình trên, phản ứng A, C, D là bảo toàn cấu hình vì không có phân cắt liên kết C-O, phản ứng B là nghịch đảo cấu hình.

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:



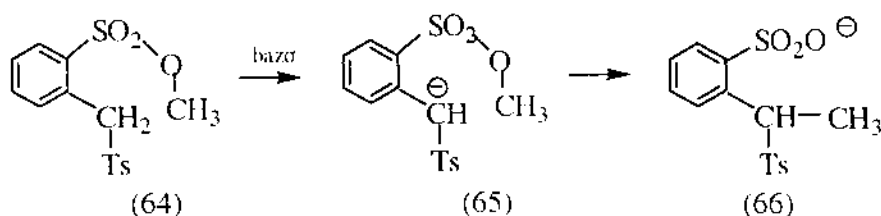
thu được hỗn hợp racemic, nếu từ (*R*) sẽ cho đồng phân (*S*) và khi hàm lượng (*S*) tăng lại cạnh tranh với  $I^-$  cho (*R*). So sánh tốc độ nghịch đảo và độ phóng xạ của  $^*I^-$  đã tìm thấy kết quả với sai số thực nghiệm:

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

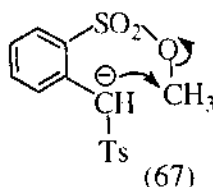
$$\text{Tốc độ trao đổi: } 3,00 \pm 0,25 \cdot 10^{-3}$$

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  $\alpha$ -tosyl-*o*-toluensunfonat (64) với bazơ mạnh cho *o*-(1-tosyletyl)benzensunfonat (66) do bazơ lấy proton  $\alpha$  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 carbon 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)

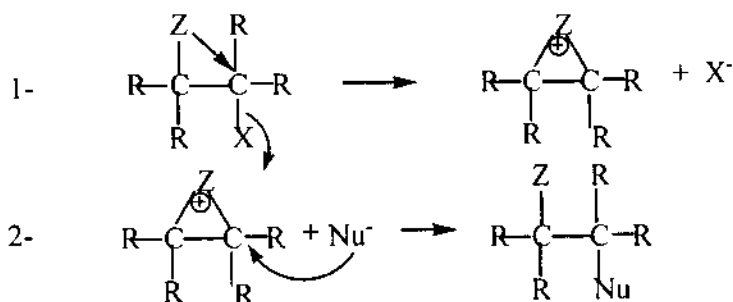
1	$RX + HO^- \rightarrow ROH$	anol
2	$RX + RO^- \rightarrow ROR$	ete
3	$ROSO_2OR' + R''O^- \rightarrow ROR''$	ete
4	$RX + SH^- \rightarrow RSH$	thioanol
5	$RX + R'S^- \rightarrow RSR'$	thioete
6	$RX + S^{2-} \rightarrow RSSR$	
7	$RX + SO_3^{2-} \rightarrow RSO_2O^-$	ankyl sunfat
8	$RX + SCN^- \rightarrow RSCN$	ankylthioxyanua
9	$2ROH \rightarrow ROR$	ete
10	$R_2O' + R'OH \rightarrow ROR'$	ete
11	$\begin{array}{c}   \quad   \\ -C - C- \\   \quad   \\ Cl \quad OH \end{array} \rightarrow \begin{array}{c}   \quad   \\ -C - C- \\ \diagdown \diagup \\ O \end{array}$	epoxy
12	$\begin{array}{c}   \quad   \\ -C - C- \\ \diagdown \diagup \\ O \end{array} \rightarrow \begin{array}{c}   \quad   \\ -C - C- \\   \quad   \\ OH \quad OH \end{array}$	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	$\begin{array}{c}   \quad   \\ -C - C- \\ \diagdown \diagup \\ O \end{array} + RNH_2 \rightarrow \begin{array}{c}   \quad   \\ -C - C- \\   \quad   \\ OH \quad NHR \end{array}$	$\beta$ -hydroxylamin
17	$RX + R'CONH^- \rightarrow RNHCOR'$	amit
18	$RX + NO_2^- \rightarrow RNO_2 + RONO$	nitro, nitroso
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	$\begin{array}{c}   \quad   \\ -C - C- \\ \diagdown \diagup \\ O \end{array} + HX \rightarrow \begin{array}{c}   \quad   \\ -C - C- \\   \quad   \\ OH \quad X \end{array}$	$\beta$ -halogenanol
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	$\begin{array}{c}   \quad   \\ -C-C- \\   \quad   \\ \quad O \end{array} + LiAlH_4 \rightarrow \begin{array}{c}   \quad   \\ -C-C- \\   \quad   \\ OH \quad H \end{array}$	ancol
33	$RX + R'CuLi \rightarrow RR'$	ankan
34	$\begin{array}{c}   \quad   \\ -C-C- \\   \quad   \\ \quad O \end{array} + RMgX \rightarrow \begin{array}{c}   \quad   \\ -C-C- \\   \quad   \\ OH \quad R \end{array}$	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	$RX + \begin{array}{c} S \\   \\ \ominus \\   \\ H \end{array} \begin{array}{c} S \\   \\ \ominus \\   \\ H \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} R \quad S \\   \quad   \\ C-C \\   \quad   \\ H \quad S \end{array}$	ankyl hoá

### 5.2.2.2. Hiệu ứng nhóm kề trong $S_N2$

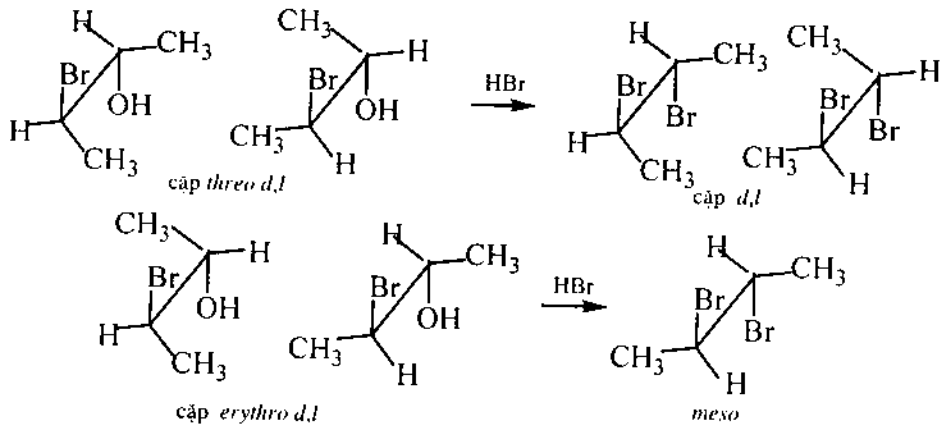
Trong một số phản ứng khi ở cacbon có nhóm kề làm tăng khả năng phản ứng và bảo toàn cấu hình của cacbon trung tâm *chiral*:



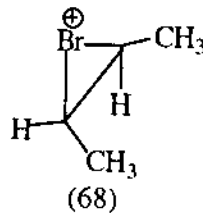
Giai đoạn đầu, nhóm kề đóng vai trò của nucleophin có tác dụng đẩy nhóm đi ra và liên kết với phân tử. Giai đoạn thứ hai là tấn công của Nu ngoài. Cơ chế này tìm thấy phản ứng là bậc nhất vì Nu không nằm trong giai đoạn xác định tốc độ. Sự tấn công của Z nhanh hơn Nu bởi vì nhóm Z dễ gặp vị trí kề để 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-dibrombutan, còn cặp *erythro* cho đồng phân *meso*:

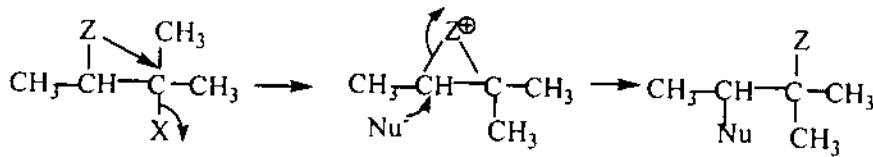


Sự tạo thành *enantiome* là do tạo được chất trung gian chung (68) khi tấn công của nhóm kẽ :

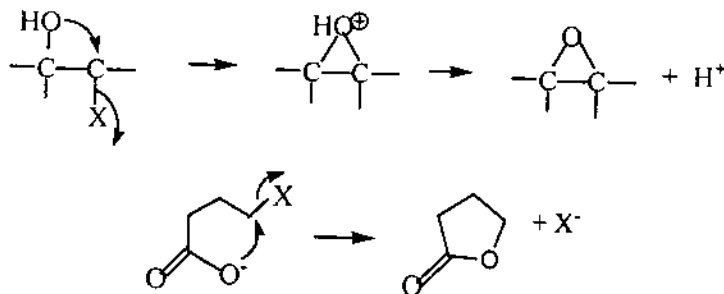


là ion bromoni đối xứng nên nucleophin tấn công ở hai cacbon như nhau.

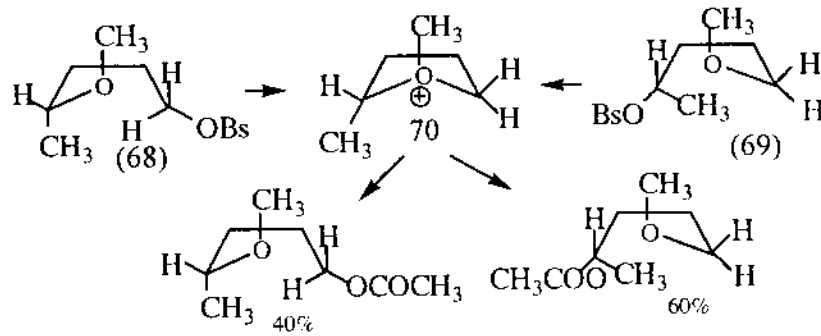
Cũng có trường hợp Nu tấn công không phải vào vị trí nhóm đi ra mà vào vị trí của nhóm kế ban đầu như trường hợp sau:



Có nhiều trường hợp chất trung gian bền hay tìm khả năng dễ 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:

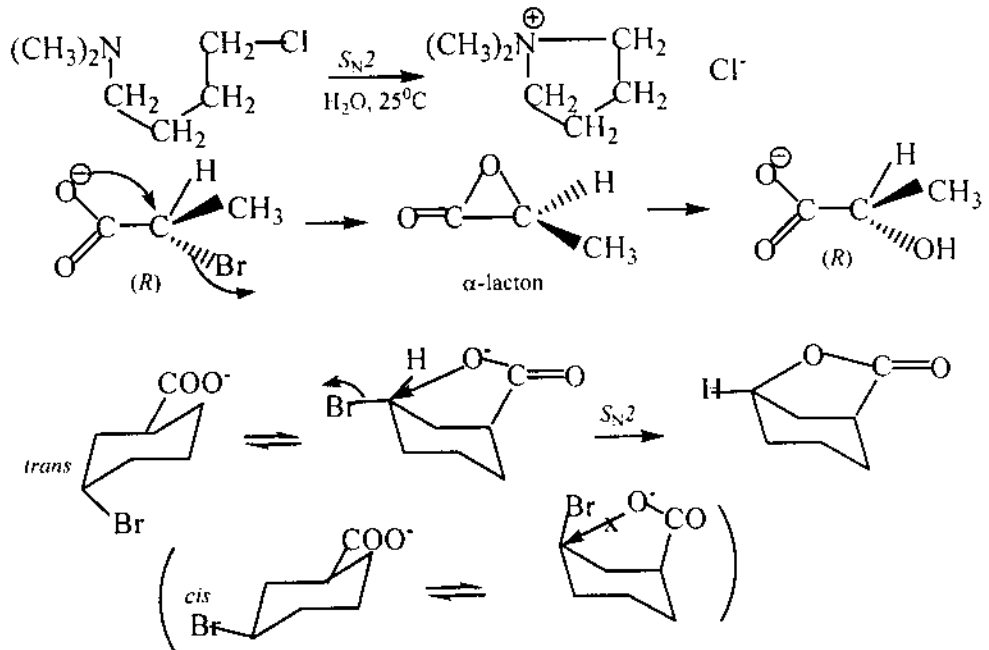


Một chứng minh rõ cho khả năng tham gia của nhóm kế là axeton phân 4-metoxi-1-pentylbrosylat (68) và 5-metyl-2-pentylbrosylat (69) cho hỗn hợp sản phẩm với sự tham gia của nhóm kế có chất trung gian (70) chung cho cả hai sản phẩm:



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 bên 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:

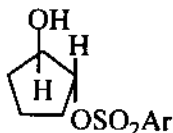


Cơ chế nhóm kế dựa trên cơ sở tạo hợp chất vòng khi kích thước vòng phù hợp đúng cho nhóm kế tham gia tấn công, chẳng hạn  $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OBs}$  nhóm kế tham gia quan trọng khi  $n = 4$  hay  $5$  (tương ứng với vòng 5 hay 6 cạnh trung gian) nhưng không có khi  $n = 2, 3$  hay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

Các nhóm kế quan trọng là  $\text{COO}^-$ , (nhưng không phải  $\text{COOH}$ ),  $\text{COOR}$ ,  $\text{COAr}$ ,  $\text{OCOR}$ ,  $\text{OR}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{O}^-$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}$ ,  $\text{NR}_3$ ,  $\text{NHCOR}$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}$ ,  $\text{S}^-$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ . 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*-hydroxyxyclopentyl arensunfonat:



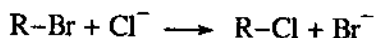
Nhóm kễ OH chỉ tham gia khi nhóm đi ra là tosylat mà không phải nosylat vì nhóm nosylat đi ra quá nhanh để nhóm kễ có thể tham gia.

### 5.2.2.3. Những nhân tố ảnh hưởng của phản ứng $S_N2$

#### 1- Cấu trúc chất ban đầu

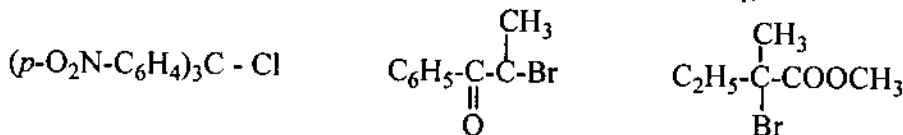
- Độ phân nhánh ở cacbon  $\alpha$  và  $\beta$ :

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 <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
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  $S_N2$ :



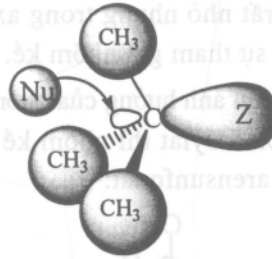
Lý do giảm tốc độ là do tính lập thể, trạng thái chuyển bị choán nhiều không gian khi nhóm thế thể tích lớn hơn sẽ không cho tác nhân tiếp cận tới trung tâm cacbon.

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 <sup>-5</sup>
Propyl	0,4	Allyl	40
Butyl	0,4	Benzyl	120
Isopropyl	0,025		

Các nhóm thế ở cacbon  $\alpha$  và  $\beta$  đều làm giảm tốc độ  $S_N2$ .

Khi tăng thể tích nhóm thế ở  $C_{\alpha}$ , khả năng phản ứng  $S_N2$  giảm, chẳng hạn hệ neopentyl có khả năng phản ứng rất thấp.



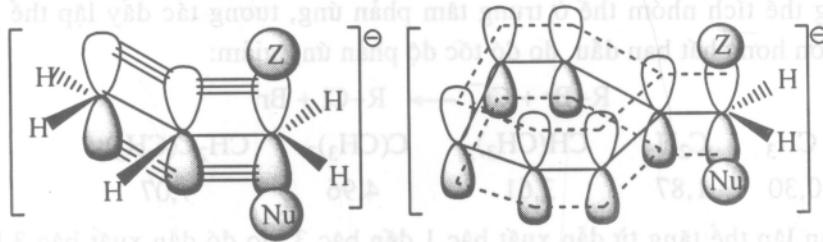
Hình 5.5. Ảnh hưởng không gian của  $S_N2$

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  $\alpha$  và  $\beta$ :

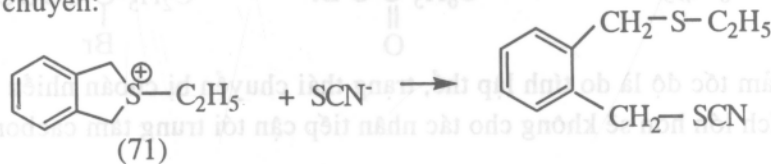
Phản ứng  $S_N2$  ở cacbon  $\alpha$  không no cũng xảy ra rất chậm hay không có phản ứng.

Các hợp chất allyl, benzyl thế theo  $S_N2$  rất dễ do tạo trạng thái chuyển bền bằng tương tác giữa orbital  $\pi$  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  $\beta$  (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  $\alpha$ :

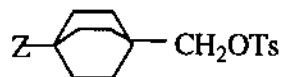
Các nhóm thế ở cacbon  $\alpha$  loại  $ZCH_2X$ , tốc độ  $S_N2$  tăng lớn đối với một số nucleophin, như ion halogenua hay giống halogenua, nhưng giảm hay không phản ứng với nucleophin khác. Chẳng hạn,  $\alpha$ -cloaxetophenon  $C_6H_5COCH_2Cl$  phản ứng với KI ở  $75^\circ C$  nhanh hơn 1-clobutan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

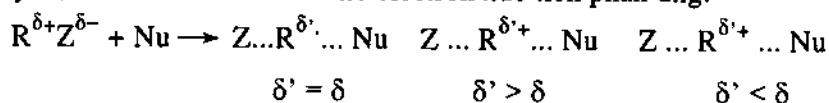
- Các hợp chất vòng:

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  $\rho$ .

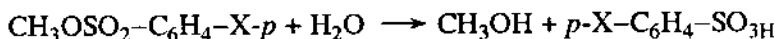
- Sự thế D:

Hiệu ứng đồng vị bậc hai ở cacbon  $\alpha$  và  $\beta$  ảnh hưởng đến tốc độ quá trình. Đo được

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

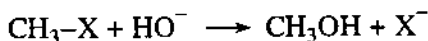
### 2- Ảnh hưởng của nhóm đi ra

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.



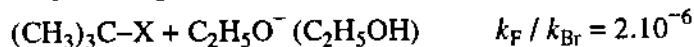
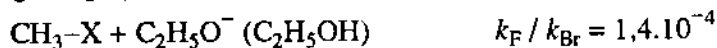
$$K_{1d}, 50^\circ\text{C} = \begin{matrix} 5,9 & 1,7 & 1 & 0,69 & 0,5 \end{matrix} \quad \rho = 0,9$$

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



$$k \cdot 10^3, \text{ l/mol.s} = \begin{matrix} 59,5 & 4700 & 1,4 \end{matrix}$$

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:



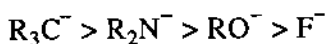
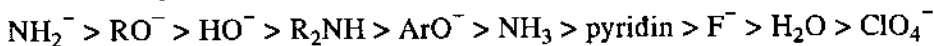
có nghĩa là sự thay đổi nhóm đi ra trong phản ứng  $S_N2$  có độ nhạy rất nhỏ, nhỏ hơn  $S_N1$ .

### 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.

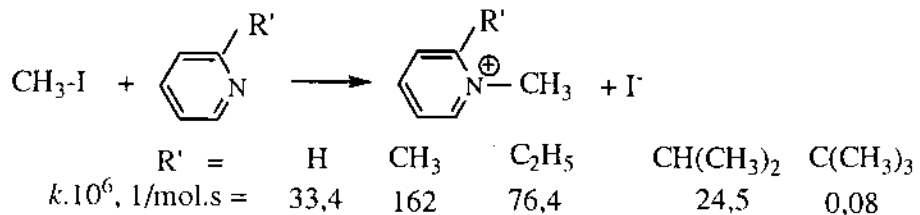
Lý do để phân biệt tính bazơ và tính nucleophilin là điện tích âm solvat mạnh bởi các dung môi phân cực proton vì điện tích âm ở  $\text{Cl}^-$  tập trung hơn so với  $\text{I}^-$ , hình thành nên một lớp vỏ dung môi chặt hơn tạo nên một hàng rào giữa nó và chất ban đầu, mà điều quan trọng đối với dung 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 aprotone nhanh hơn trong dung môi proton.

Trong pha khí, không có dung môi, tính nucleophilin thay đổi:  $\text{HO}^- > \text{F}^- > \text{CH}_3\text{O}^-$ ,  $\text{CH}_2\text{S}^-, \text{Cl}^- > \text{CN}^- > \text{Br}^-$ .

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 ankyll là mềm, nên ankyll thích hợp cho nucleophilin mềm hơn là proton. Những nucleophilin lớn và phân cực hoá lớn (mềm) có hoạt tính tốt với carbon ankyll hơn là proton.

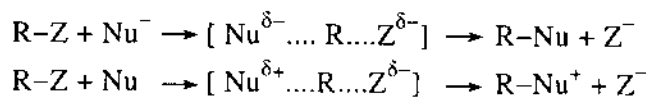
d- Các nucleophilin tự do luôn có tốc độ lớn hơn, như tốc độ tấn công của  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC})_3\text{CC}_4\text{H}_9^-\text{Na}^+$  trong benzen tăng khi thêm chất mới như 1,2-dimetoxyetan, để solvat đặc biệt ion  $\text{Na}^+$  để cho anion tự do nên tốc độ phản ứng tăng.

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

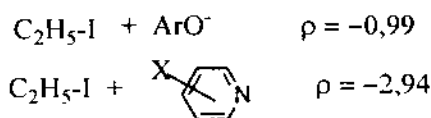


Khi đưa nhóm thế vào vị trí  $\alpha$  của pyridin, làm tăng mật độ electron ở trung tâm phản ứng của Nu, đồng thời tăng khó khăn lập thể cho sự tương tác Nu với trung tâm phản ứng chất ban đầu nên làm giảm phản ứng, nhưng yếu tố sau thực tế có giá trị lớn hơn. Khi tăng thể tích của gốc trong dẫn xuất 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  $\alpha$  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  $\text{Nu}^-$  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  $\rho$  âm:

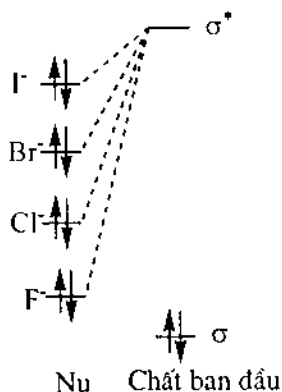


Các Nu có nhóm thế hút electron có tính bazơ giảm, đồng thời cũng làm giảm khả năng phản ứng, chẳng hạn:

Nu =	$\text{NO}_3^-$	$\text{CH}_3\text{COO}^-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$
$k_{\text{td}}$ =	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 orbital 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 nucleophilin. 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 orbital tăng vì năng lượng orbital không liên kết tăng từ F đến I, nên tương tác orbital nucleophilin với orbital phản liên kết của trung tâm phản ứng lại tăng từ F đến I:



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

Trong phản ứng  $S_{\text{N}}2$ , tác nhân Nu tấn công vào trung tâm phản ứng bằng khả năng đưa cặp electron tham gia vào liên kết với carbon 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 nucleophilin.

Tính nucleophilin 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 nucleophilin 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:

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

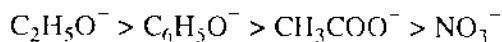
với  $n$  - hằng số nucleophin;  $s$  - độ nhạy chỉ phụ thuộc chất ban đầu và điều kiện phản ứng, đặc trưng cho độ nhạy của quá trình khi thay đổi nucleophin,  $k$  - hằng số tốc độ Nu nghiên cứu với  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $k_0$  - hằng số tốc độ của  $\text{CH}_3\text{I}$  (với Nu là  $\text{H}_2\text{O}$ ), hiện nay dùng  $\text{CH}_3\text{O}^-$  trong  $\text{CH}_3\text{OH}$  ở  $25^\circ\text{C}$ .

**Bảng 5.9.** Giá trị  $n$  của một số nucleophin

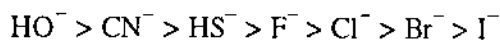
Nucleophin	$n$	Nucleophin	$n$	Nucleophin	$n$
$\text{H}_2\text{O}$	1	$\text{SCN}^-$	4,4	$\text{F}^-$	2,0
$\text{NO}_3^-$	1,03	$\text{N}_3^-$	4,0	$\text{N}_3^-$	4,0
$\text{Cl}^-$	2,7	$\text{HO}^-$	4,2	$\text{CN}^-$	5,1
$\text{Br}^-$	3,5	$\text{CH}_3\text{COO}^-$	2,7	$\text{SH}^-$	5,1
$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$	3,5	$\text{I}^-$	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.

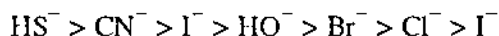
Tính nucleophin thay đổi song song với tính bazơ:



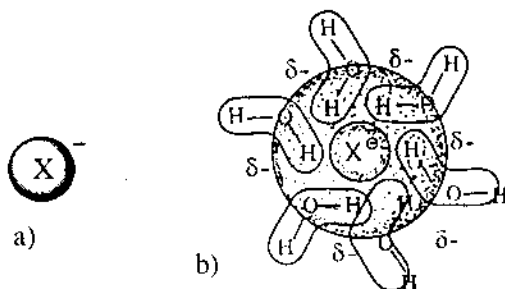
Tính song song này chỉ có đối với những Nu có trung tâm phản ứng ở trên cùng một nguyên tử, chẳng hạn cùng là O, còn nếu cấu trúc của các Nu khác nhau nhiều, tính bazơ không phải là nhân tố độc nhất xác định tốc độ phản ứng và tính nucleophin thay đổi rất mạnh trong các dung môi khác nhau. Chẳng hạn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



còn tính nucleophin thay đổi theo thứ tự sau:



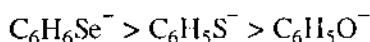
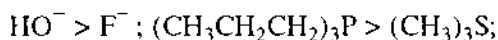
Trong dung môi aprotôn, tính bazơ và tính nucleophin trùng nhau, còn trong dung môi proton thì hầu như ngược nhau. Điều này có liên quan tới khả năng desolvat hoá của Nu khi tiếp cận tới trung tâm phản ứng (nghĩa là sự thay đổi solvat hoá của tác nhân) và phụ thuộc vào độ phân cực hoá của tác nhân. Trong 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)

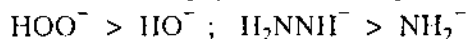
Các anion thể tích nhỏ được solvat bằng dung môi tạo nên tiểu phân có điện tích âm phân bố trên một thể tích lớn của màng solvat. Khi tham gia phản ứng nucleophin, anion này cần một năng lượng để giải phóng các phân tử dung môi lớn hơn các anion kích thước lớn. Như vậy, trong dung môi proton, tính nucleophin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



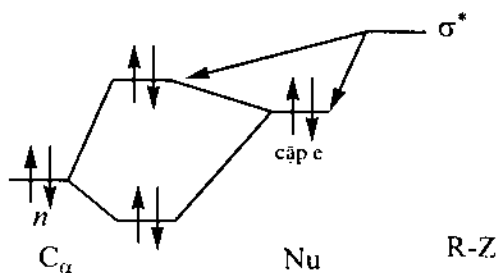
cũng có ngoại lệ:  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{P} > (\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{As} > (\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$

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



Sự tăng tính nucleophin này gọi là hiệu ứng  $\alpha$ .

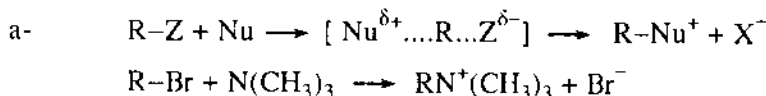
Có thể giải thích hiện tượng này bằng cặp electron  $n$  trong Nu làm mất ổn định Nu ở trạng thái cơ bản do lực đẩy của  $n$ , nhưng khi tiếp cận tới trung tâm phản ứng thì sự mất ổn định này bị giảm, hoặc do sự chuyển electron từ dị tố tới trung tâm làm ổn định trạng thái chuyển.



Theo thuyết MO, khi ở vị trí  $\alpha$  của tác nhân Nu có cặp electron  $n$ , như  $\text{HOO}^-$ ,  $\text{ROO}^-$ ,  $\text{H}_2\text{NNH}^-$ , 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  $\alpha$  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  $\sigma^*$  với obitan không liên kết của Nu mà với obitan MO mới, trong đó sự khác nhau giữa obitan  $\sigma^*$  với obitan bị chiếm năng lượng cao nhỏ hơn, do đó tăng tương tác obitan làm tốc độ tăng.

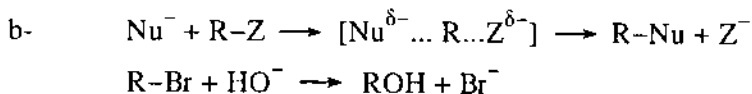
#### 4- Ảnh hưởng của dung môi trong $S_N2$

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:

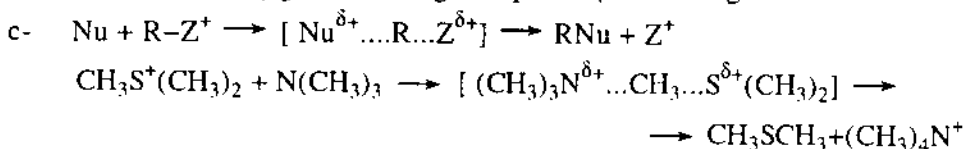


Dung môi:	$\text{C}_6\text{H}_6$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$
$\epsilon$ :	2,2	5,6	35	49
$k \cdot 10^5, 1/\text{mol.s}$ :	40,8	91	1380	12000

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.

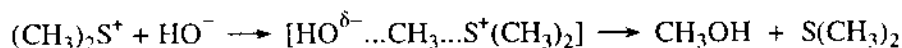
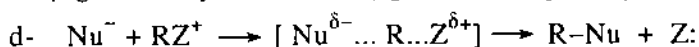


Trạng thái chuyển giải toả điện tích âm hơn, hệ có sự giảm tính phân cực làm yếu khả năng solvat hoá, nên tốc độ giảm khi tăng tính phân cực của dung môi:



Dung môi :	$\text{CH}_3\text{NO}_2$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{OH}$	$\text{H}_2\text{O}$
$k_{\text{td}}$ :	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.

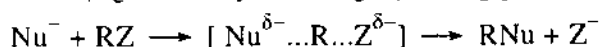


% hàm lượng H<sub>2</sub>O/ C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH:    0        20        40        100

$k_{td}$ : 20000    480        40        1

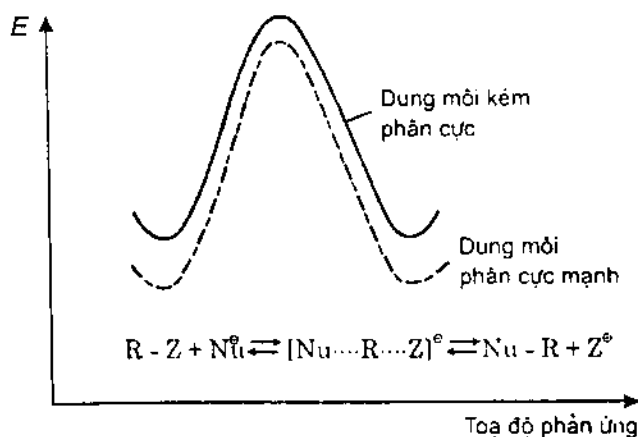
trung hoà điện tích khác dấu nên giảm tốc độ khi tăng tính phân cực của dung môi.

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<sup>-</sup> 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 S<sub>N</sub>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:

	$\text{CH}_3\text{OH}$	$\text{HCONH}_2$	$\text{HCONHCH}_3$	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
$k_{\text{td}} =$	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
$\text{H}_2\text{O}$	39	Pyridin	0,013
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ 80%	1,85	Axeton	0,0051
$\text{CH}_3\text{COOH}$	1,00	$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$	$6,7 \cdot 10^{-4}$
$\text{CH}_3\text{OH}$	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	$\text{CHCl}_3$	rất nhỏ
Axit octanoic	0,043	Benzen	
$\text{CH}_3\text{CN}$	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: thế 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-hexaflor-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 bạc 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

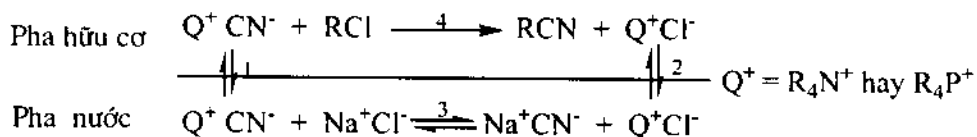
Trong phản ứng thế nucleophin, chất ban đầu thường không tan trong nước và dung môi phân cực khác, còn nucleophin là anion nên thường tan trong nước nhưng không tan trong chất ban đầu hay dung môi hữu cơ khác, do đó nồng độ ở trong cùng một pha thấp không đủ cho tốc độ của phản ứng. Để giải quyết khó 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:

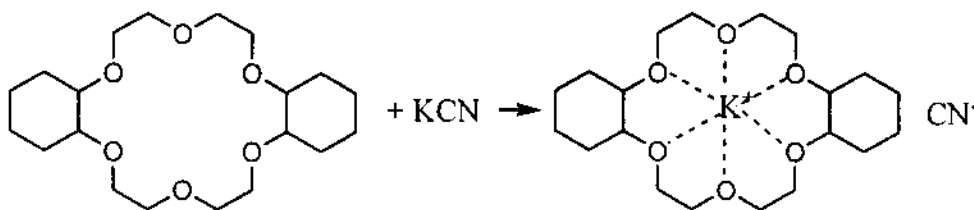


Ion  $Na^+$  giữ trong pha nước không thể vượt qua. Ion  $Q^+$  có thể đi vào bề mặt phân chia hai pha kéo theo cả ion  $CN^-$ , ở thời điểm ban đầu của phản ứng, anion chính là  $CN^-$ , đi vào pha hữu cơ (cân bằng 1) để phản ứng với  $RCl$  cho  $RCN$  và ion  $Cl^-$ . Ion  $Cl^-$  có thể đi vào pha 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, điện 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 aprotone 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".

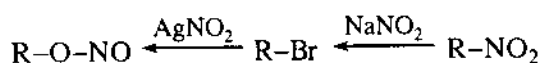
Một kỹ thuật khác làm tăng tốc độ phản ứng là dùng siêu âm. Kỹ thuật của phương

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:

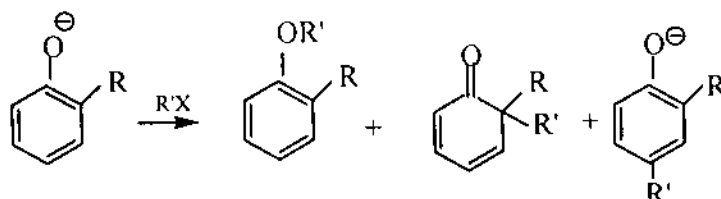


Thường có những nucleophin sau:

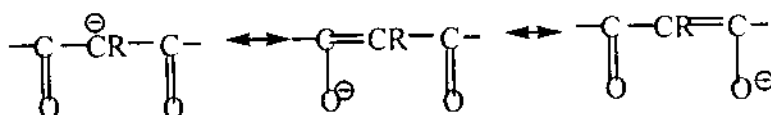
1- Ion nitrit cho este nitrit RONO và nitro RNO<sub>2</sub>.

2- Ion CN<sup>-</sup> cho nitrin RCN và isonitrin RNC.

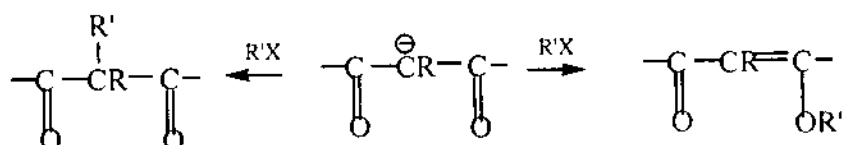
3- Ion phenoxit (tương tự enol) cho sản phẩm C-ankyl và O-ankyl hoá:



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

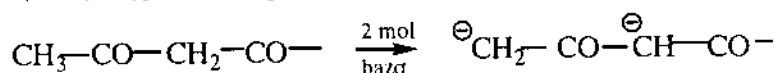


nên có thể tấn công vào carbon no hay oxy:

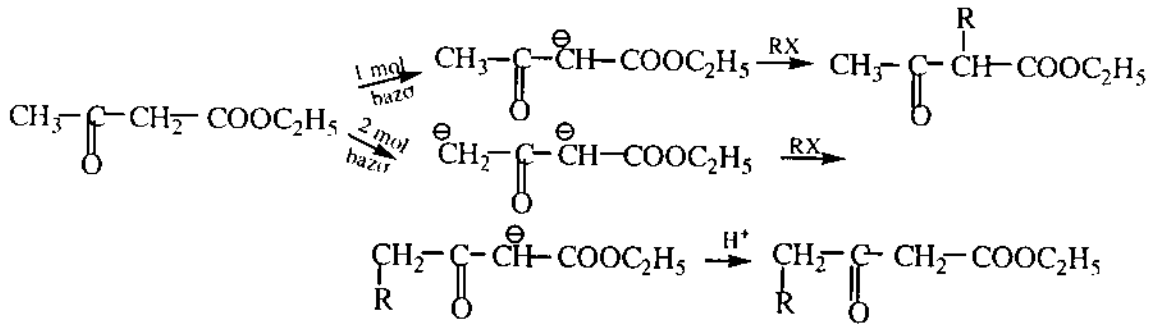


Nếu ion không đối xứng cho ba sản phẩm C-ankyl hoá và hai sản phẩm O-ankyl hoá.

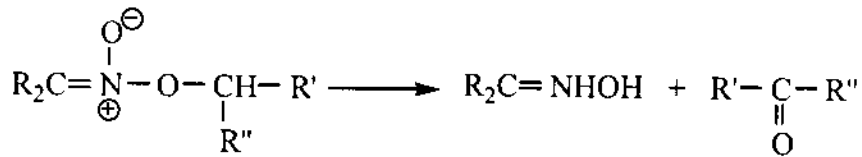
5- Ion thuộc loại hợp chất  $\text{CH}_2\text{CO-CH}_2\text{-CO}$  tách hai proton cho dicacbanion:



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 CH<sub>2</sub> 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 R<sub>2</sub>C<sup>-</sup>-NO<sub>2</sub> 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 khối 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 khối 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<sub>N</sub>1, nucleophin tấn công vào cacbocation là axit cứng, trong S<sub>N</sub>2 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.

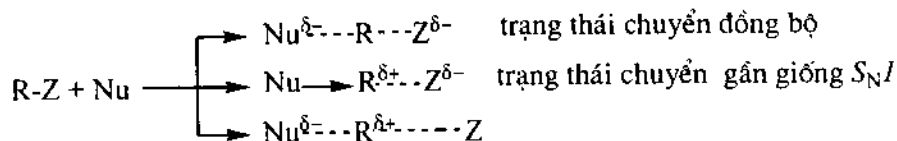
Khả năng phản ứng của những nucleophin này dựa theo quy tắc Kornblum:

- Ở phản ứng S<sub>N</sub>1, 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).

- Ở phản ứng  $S_N2$ , trung tâm phản ứng tác dụng với trung tâm nucleophin có tính nucleophin lớn hơn (nghĩa là có độ phân cực hoá lớn hơn).

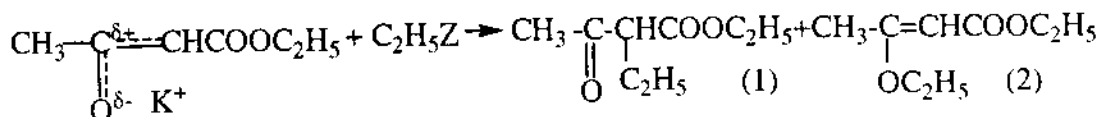
Như vậy có thể nói trong phản ứng  $S_N1$ , carbocation phản ứng với Nu có mật độ electron lớn nhất, trong  $S_N2$  với Nu có mật độ electron nhỏ nhất và khi thay đổi cơ chế có thể thay đổi khả năng phản ứng của hai trung tâm trong nucleophin.

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 ba trạng thái chuyển  $S_N2$  có thể có ở trên, trạng thái chuyển giống  $S_N1$  có nguyên tử C trung tâm có mật độ electron nhỏ nhất, tức điện tích dương lớn nhất, do đó tác nhân tấn công cần có mật độ electron lớn nhất, tức là O trong phản ứng trên khi dùng  $AgNO_2$ . Theo thuyết MO, khi tăng điện tích dương ở C trung tâm chất ban đầu, phản ứng là không chế điện tích và tốc độ tương đối trong quá trình phụ thuộc vào tổng điện tích trên các nguyên tử (C và O) bởi vì điện tích âm ở O lớn hơn nên phản ứng là tạo liên kết C-O.

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 obitan càng lớn, do đó nucleophin tương tác với nguyên tử có hệ số obitan phân tử ở nguyên tử có độ âm điện nhỏ. Chẳng hạn phản ứng:



$$\text{Tỷ lệ sản phẩm 2/1} = 8 \quad 1,5 \quad 8,6 \quad 0,15$$

Theo quy tắc trên, phản ứng  $S_N1$  cho sản phẩm O-ankyl hoá là chủ yếu do tương tác của C và O ở dạng enolat có điện tích âm lớn nhất, nghĩa là theo không chế điện tích, còn phản ứng  $S_N2$  cho sản phẩm C-ankyl hoá là chính do tương tác của C có điện tích dương nhỏ với nguyên tử có hệ số cực đại của obitan bị chiếm có năng lượng cao, nghĩa là theo không chế obitan.

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-ankyl hoá tăng trong dung môi proton.

Cũng như trong phản ứng với ion  $NO_2^-$ , tỷ lệ sản phẩm nitrit và nitro thay đổi phụ thuộc vào bản chất dung môi; với dung môi có khả năng solvat kém thì ưu tiên cho sản phẩm nitrit, đồng thời cũng phụ thuộc vào cấu trúc chất ban đầu: với chất ban đầu có nhóm

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  $\text{Ag}^+$  (hay những ion khác có khả năng giúp đỡ cho nhóm đi ra) dễ hơn ion  $\text{Na}^+$  hay  $\text{K}^+$  làm cho trạng thái chuyển giống  $S_N1$ . Do đó hay dùng ion  $\text{Ag}^+$  để kích thích sự tấn công vào nguyên tử âm điện hơn. Chẳng hạn, ankylo halogenua tác dụng với  $\text{NaCN}$  cho RCN nhưng dùng  $\text{AgCN}$  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 naphtyloxit 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  $\text{Li}^+$  tới  $\text{Na}^+$  hay  $\text{K}^+$  (trong dung môi không phân cực) cũng thích hợp cho O-ankyl hoá hơn C-ankyl hoá (do  $\text{K}^+$  dễ cho nucleophin tự do nhiều hơn  $\text{Li}^+$ ), cũng tương tự như khi dùng ete crown solvat tốt cation. Ankylo hoá ở pha khí có nucleophin hoàn toàn tự do thì chỉ cho sản phẩm O-ankyl hoá, không có C-ankyl hoá.

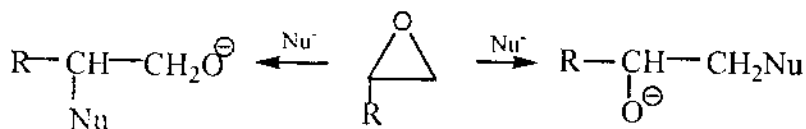
Ngoài ra cũng có nguyên nhân lập thể.

#### 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 epoxy:

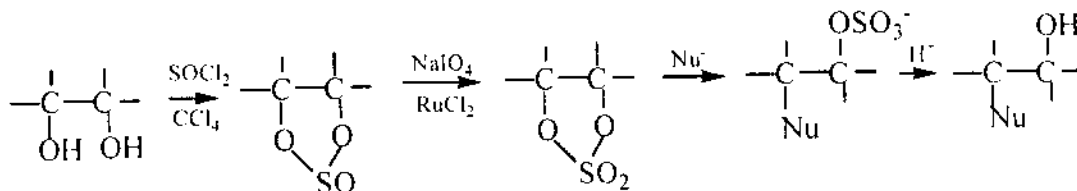


Phản ứng của epoxit xảy ra dưới điều kiện trung tính hay bazơ và thường theo  $S_N2$ . Hợp chất bậc nhất chịu sự tấn công theo  $S_N2$  dễ hơn là bậc hai, các epoxit không đối xứng trong môi trường trung tính hay bazơ chịu sự tấn công vào cacbon ít thế hơn và đặc thù lập thể với sự nghịch đảo cấu hình ở cacbon đó. Trong điều kiện axit, nhóm epoxit được proton hoá có khả năng theo  $S_N1$  hay  $S_N2$ , phản ứng  $S_N1$  thì cacbon bậc ba thích hợp hơn cho sự tấn công, nghĩa là tấn công vào cacbon thế nhiều nhất. Khi epoxit proton hoá phản ứng theo  $S_N2$ , nucleophin thường tấn công vào vị trí thế cao hơn. Như vậy thay đổi môi trường axit hay bazơ, thay đổi hướng mở vòng epoxy từ bazơ tới axit hay ngược lại.

Khi mở vòng của ancol 2,3- epoxy khi có  $Ti(O-iso-C_3H_7)_4$  làm tăng tốc độ ở cả hai cơ chế và có tính chọn lựa vị trí, trong đó tấn công ở  $C_3$  dễ hơn vào  $C_2$ .

Khi nhóm epoxy ngưng tụ với vòng cyclohexan thì phản ứng mở vòng  $S_N2$  theo hướng mở vòng *diaxial* dễ hơn *diequatorial*.

Các sunfat vòng tổng hợp từ diol phản ứng tương tự vòng epoxy nhưng tốc độ nhanh hơn nhiều:



### 5.2.5. Quan hệ giữa $S_N1$ và $S_N2$

Hai cơ chế trên là hai giới hạn về cơ chế, sự thay đổi giữa hai cơ chế phụ thuộc vào thế tích nhóm thế trong chất ban đầu, hiệu ứng electron của nhóm thế, nhất là ảnh hưởng của tác nhân nucleophin và dung môi. Sơ đồ phức tạp là sự tương quan chuyển hoá giữa hai cơ chế, nhất là khi tốc độ của  $S_N1$  và  $S_N2$  trùng nhau.

Về mặt hoá học lập thể, cơ chế  $S_N1$  thường cho sản phẩm racemic hoá,  $S_N2$  có sự quay cấu hình do cấu trúc của chất trung gian cacbocation và trạng thái chuyển phối trí 5, song trong thực tế, tính hoá học lập thể không thu được nghiêm ngặt như vậy.

Phản ứng  $S_N1$  và  $S_N2$  chỉ là hai giới hạn, nói một cách nghiêm ngặt thì không có sự khác nhau giữa hai cơ chế đó và phản ứng có thể xảy ra qua những cơ chế trung gian của hai cơ chế đó.

Theo Ingold và Hugges, hai cơ chế này là cạnh tranh song song với nhau hoặc là hỗn hợp hai cơ chế hoặc là hai cơ chế chuyển hoá cho nhau qua những dạng trung gian ban đầu của hai cơ chế  $S_N1$  và  $S_N2$ .

Chẳng hạn khi thủy phân 1-phenyletylclorua ở  $70^\circ C$  khi có  $CH_3ONa$ , bậc động học theo natri metylat là 3,5M, phản ứng có 61% theo  $S_N2$ , 39% theo  $S_N1$ . Phản ứng là hỗn hợp của hai quá trình. Ingold và Hugges cho rằng, cacbocation tạo thành bị chặn theo  $S_N1$ .



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

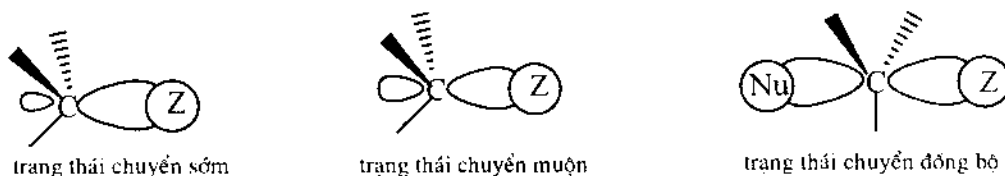
$S_N1$	$S_N2$
$\text{Ar}_3\text{CX}$	$\text{Ar}_3\text{CX}$
$\text{Ar}_2\text{CHX}$	$\text{Ar}_2\text{CHX}$
$\text{RCOCH}_2\text{X, RSCH}_2\text{X, R}_2\text{NCH}_2\text{X}$	$\text{ArCH}_2\text{X}$
$\text{R}_3\text{CX}$	$\text{ZCH}_2\text{X}$
$\text{ArCH}_2\text{X}$	$-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{CH}_2\text{X}$
$-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{CH}_2\text{X}$	$\text{RCH}_2\text{X, RCHDX, RCHDCH}_2\text{X}$
$\text{R}_2\text{CHX}$	$\text{R}_2\text{CHX}$
$\text{RCH}_2\text{X, R}_2\text{CCH}_2\text{X}$	$\text{R}_3\text{CX}$
$\text{RCHDX}$	$\text{ZCH}_2\text{CH}_2\text{X}$
$\text{RCHDCH}_2\text{X}$	$\text{R}_3\text{CCH}_2\text{X}$
$-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{X}$	$-\text{C}=\text{CX}$
$\text{ZCH}_2\text{X}$	$\text{ArX}$
$\text{ZCH}_2\text{CH}_2\text{X}$	$\text{Bicyclo-X-đầu cầu}$
$\text{ArX}$	
[2.2.1]-Bicyclo-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  $\text{Cl}^-$  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  $\text{R-Z}$  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:

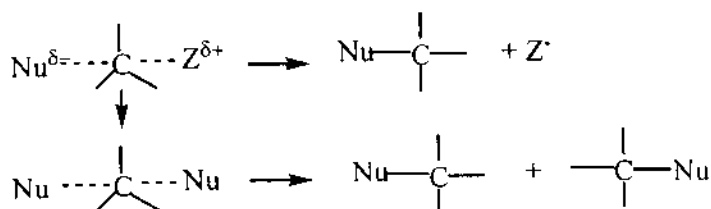


Tương tác hoá trị với nucleophin đòi hỏi sự xen phủ obitan tự do của nucleophin với phần obitan sau của obitan  $p$  tạo thành. Trong trạng thái chuyển sớm, tương tác này cực tiểu vì kích thước phần sau nhỏ và bị che khuất bởi tính hình học tứ diện. Như vậy trạng thái chuyển sớm chưa bao gồm tương tác 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:

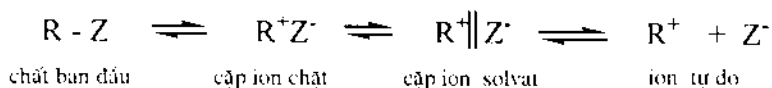


Nếu trạng thái chuyển loại ngay nhóm đi ra sẽ cho sản phẩm quay cấu hình, nếu thế bằng một Nu khác để tạo thành hợp chất trung gian khác phối trí 5 có tính đối xứng thì hợp chất này sẽ có sản phẩm raxemic hoá.

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.

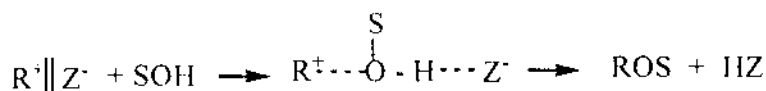
Khi nghiên cứu chi tiết động học của phản ứng ion, chủ yếu bằng hiệu ứng muối trong phản ứng dung môi phân, Wenstein cho rằng ngoài ion cacboni và ion ngược dấu của nhóm đi ra đã phân ly, còn có hai dạng chất trung gian ở dạng cặp ion khác nhau phù hợp với tài

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:

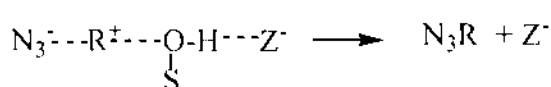


Cơ chế này gọi là cơ chế cặp ion, khác với hai cơ chế trên là hai cơ chế cổ điển. Sự tấn công của Nu hay dung môi có thể xảy ra ở các dạng ion trên. Khi tấn công vào cặp ion chất hay là chất ban đầu, tác nhân chỉ có thể tấn công sau, nên cho sản phẩm quay cấu hình. Chẳng hạn:  $S-O^- \dots R^+Z^- \rightarrow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

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 raxemic 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:

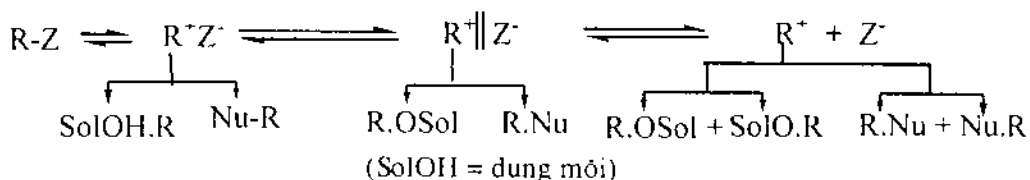


nếu là  $N_3^-$  không có khả năng tạo cầu giữa cation và anion thì tấn công sau, nên quay cấu hình:

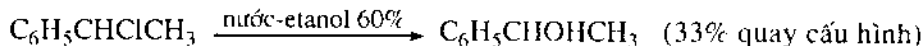


Sự phá huỷ màng solvat phía điện trong cặp ion solvat đơn giản hơn, nên thường bảo toàn cấu hình.

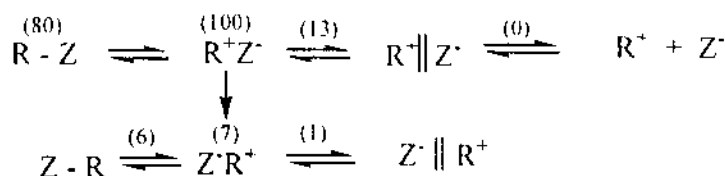
Khi tấn công vào ion tự do, sản phẩm raxemic hoá:



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



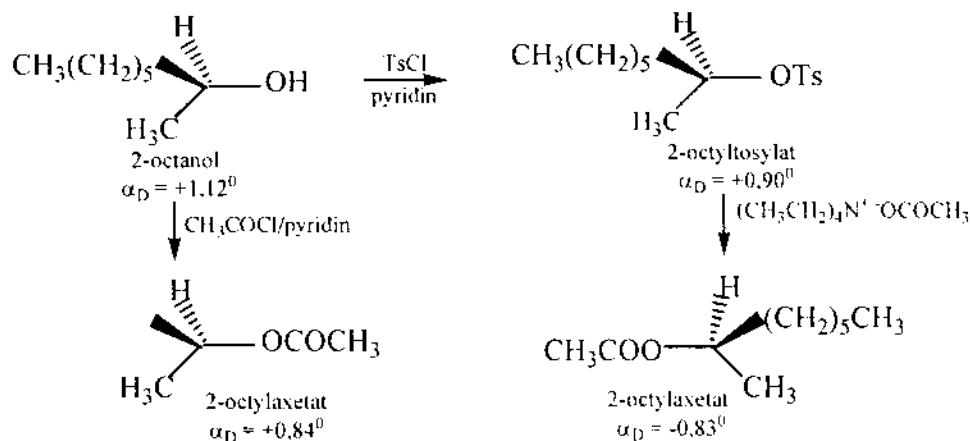
Giai đoạn xác định tốc độ là sự tạo thành cặp ion solvat và phần lớn sản phẩm do sự tấn công vào cặp ion này.



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:

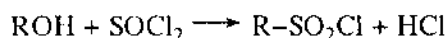


(+)-2-Octyl axetat có cùng cấu hình với 2-octanol vì trung tâm phản ứng không thay đổi, còn từ 2-octanol đến (-)-2-octyl axetat qua tosylat là quay cấu hình hoàn toàn, trong đó giai đoạn tạo tosylat không làm thay đổi trung tâm phản ứng nên sự quay cấu hình chỉ xảy ra ở giai đoạn thế nucleophin. Hướng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

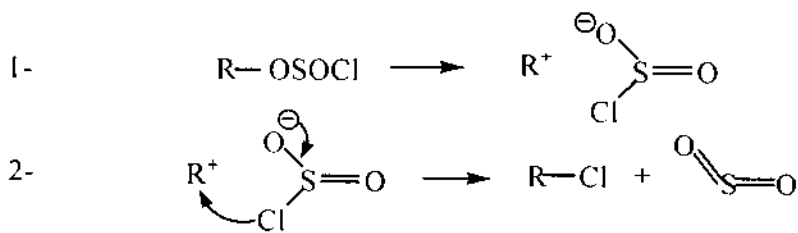
### 5.3. CƠ CHẾ $S_Ni$

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.

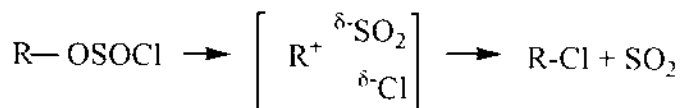
Phản ứng đặc trưng là phản ứng của:



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



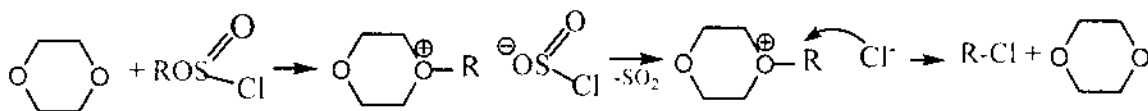
hay cơ chế có thể ở dạng cặp ion với sự tấn công điện của halogen:



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  $\text{Cl}^-$  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  $\text{ROSOCl}$  khi đun nóng thì là bậc nhất. Phản ứng của ancol với  $\text{POCl}_3$ , chẳng hạn từ 1-phenyletanol trong pyridin chuyển thành 85% 1-phenyletylclorua quay cấu hình do tấn công sau của  $\text{Cl}^-$  tự do.

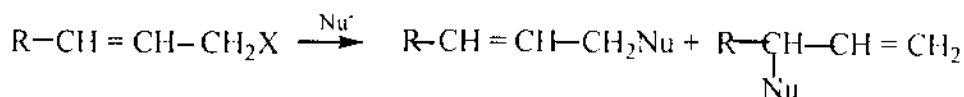
Phản ứng  $\text{S}_{\text{N}}1$  tương đối hiếm. Phản ứng quan trọng loại này là khi tác dụng ancol với  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PX}_3$ ,  $\text{POX}_3$  cho sản phẩm bảo toàn cấu hình do sự tấn công điện của X, phản ứng phân tích  $\text{ROCOCl}$  cho  $\text{RCl}$  và  $\text{CO}_2$  cũng thuộc 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  $\text{Cl}^-$ , nếu trong dung môi đioxan tạo thành 84% 2-octyl clorua bảo toàn cấu hình do tấn công điện của  $\text{Cl}^-$ :



#### 5.4. CƠ CHẾ $\text{S}_{\text{N}}$ 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  $\text{S}_{\text{N}}1'$ .

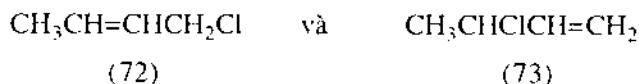


Hai sản phẩm hình thành từ một loại cation allyl lai hoá cộng hưởng:



nên ở C<sub>1</sub> và C<sub>3</sub> 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<sub>N</sub>I'.

Với phản ứng S<sub>N</sub>I khác, có chứng minh rõ ràng phản ứng S<sub>N</sub>I' 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% CH<sub>3</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>OH và 40% CH<sub>3</sub>CHOHCH=CH<sub>2</sub>, 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 CH<sub>2</sub>=CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl tác dụng với axit axetic tìm thấy cả hai axetat nhưng cũng tìm thấy cả ClCH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> và sự đồng phân hoá xảy ra nhanh hơn sự hình thành axetat. Điều đó không phải do Cl<sup>-</sup> hoàn toàn tự do tăng lên quay trở về cacbon mà tốc độ hình thành clorua không hiệu dụng với Cl<sup>-</sup> 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.

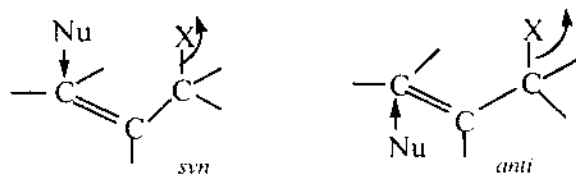
Phản ứng thế nucleophin ở cacbon allyl cũng có phản ứng theo S<sub>N</sub>2, song cũng có chuyển vị allyl như trường hợp sau khi nucleophin tấn công vào vị trí γ:



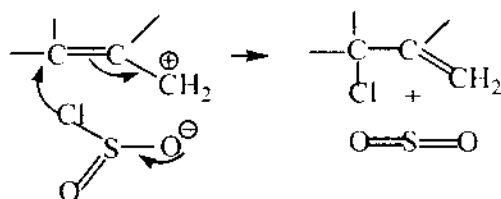
Cơ chế này là chuyển vị bậc hai và thường xảy ra khi phản ứng thế S<sub>N</sub>2 bình thường bị chậm vì lập thể khi thế α. Nhiều trường hợp cơ chế S<sub>N</sub>2' ở chất ban đầu loại C=C-CH<sub>2</sub>X, hợp chất có dạng C=C-CR<sub>2</sub>X cho chuyển vị S<sub>N</sub>2' tốt theo phản ứng lưỡng phân tử, tăng kích thước của nucleophin cũng tăng hàm lượng S<sub>N</sub>2', giảm S<sub>N</sub>. Trong một số trường hợp nhóm đi ra cũng có tác dụng tới sự chuyển vị như C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>X tác dụng với LiAlH<sub>4</sub> cho 100% phản ứng S<sub>N</sub>2 (không chuyển vị) khi X = Br hay Cl, nhưng cho 100% S<sub>N</sub>2' khi X = P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>Br<sup>-</sup>.

Cơ chế S<sub>N</sub>2' 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<sub>N</sub>2' thật còn chưa thật rõ, có chứng minh đồng ý và phản đối đề nghị này.

Hoá 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:

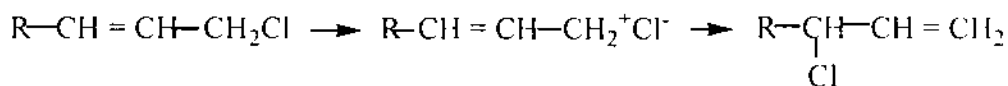


Khi trong phân tử có một nucleofuge ở vị trí allyl có khả năng cho phản ứng  $S_N1'$ , điều đó có thể do nucleophin tấn công vào vị trí  $\gamma$  thay cho vị trí  $\alpha$ . Phản ứng gọi là  $S_N1'$  như phản ứng 2-buten-1-ol và 3-buten-2-ol:



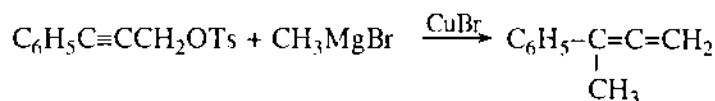
Cả hai cho 100% chuyển vị allyl khi tác dụng với thionyl clorua trong ete. Sự chuyển vị allyl bình thường ( $S_N1'$  và  $S_N2'$ ) không tìm thấy 100% chuyển vị trong cả hai trường hợp.

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:

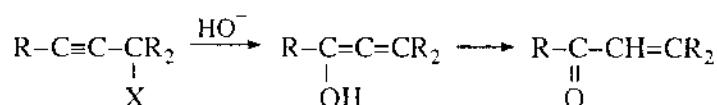


Nhiều  $S_N1'$  theo dạng này.

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 andehit hay xeton  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no.



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

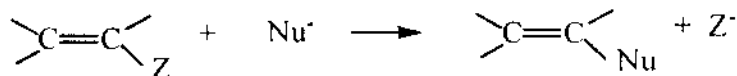


## 5.5. PHẢN ỨNG THỂ $S_N$ CỦA HYDROCACBON KHÔNG NO

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

electron ở carbon 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, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CN...) ở gần trung tâm phản ứng. Chẳng hạn 1,1-diclo-2,2-dipentyletan không thể Cl bằng HO<sup>-</sup> hay RO<sup>-</sup> nhưng lại bị thế bởi H<sub>2</sub>N<sup>-</sup> trong NH<sub>3</sub> lỏng.

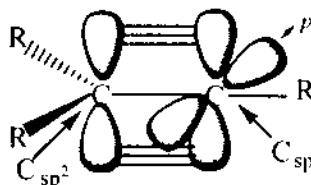
Phản ứng có sơ đồ chung:



Phản ứng có thể xảy ra theo cơ chế S<sub>N</sub>1 hay S<sub>N</sub>2 nhưng đặc trưng là S<sub>N</sub>2.

### 5.5.1. Phản ứng S<sub>N</sub>1

Phản ứng S<sub>N</sub>1 xảy ra qua trạng thái trung gian cation vinyl rất không bền và có năng lượng cao:



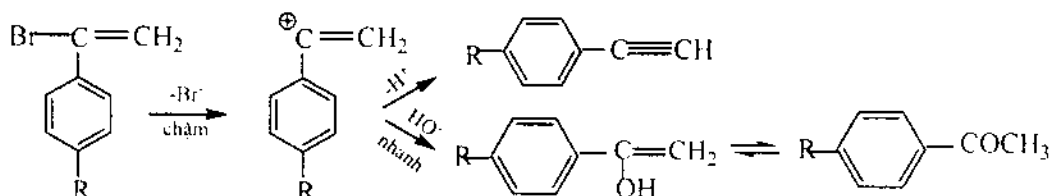
Trong cation này, orbital trống nằm thẳng góc với orbital π nên không có tương tác được với orbital này và điện tích dương hầu như định chỗ. Cation này nếu tạo thành cân được ổn định bằng hai cách:

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

2- Dùng hợp chất có nhóm đi ra thật tốt như OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (triflat).

Hoá học lập thể của S<sub>N</sub>1 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<sub>N</sub>1 ở carbon không no có tốc độ nói chung thấp hơn hợp chất no.

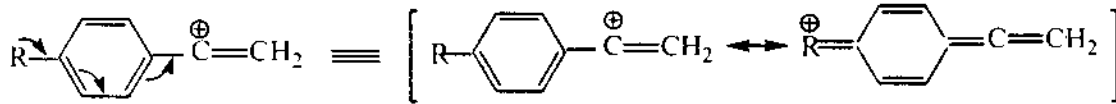
Song cũng quan sát thấy một vài phản ứng xảy ra theo S<sub>N</sub>1 như thủy phân α-bromstyren trong etanol 80% tạo ra axetophenon theo S<sub>N</sub>1 do cation hình thành có tính ổn định cao:





(ở đây khi ion hoá  $\alpha$ -bromstyren phẳng, xảy ra sự quay vòng benzen  $90^\circ$ ).

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



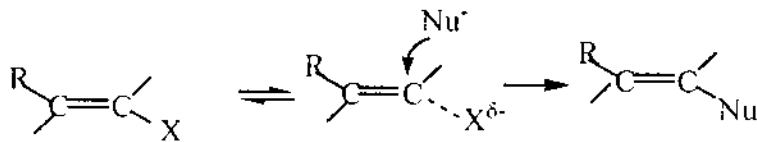
Sơ đồ trên đã được xác nhận bằng thực nghiệm, khi có nhóm thế cho electron như  $R = \text{NH}_2, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CONH}$ , làm tăng tốc độ tương ứng đến  $10^8, 10^4, 10^3$  lần so với  $\alpha$ -bromstyren không thế, còn các nhóm hút electron làm chậm phản ứng. Nếu dùng etanol 50%, tốc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

### 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  $\text{COOC}_2\text{H}_5, \text{CN}, \text{CO} \dots$

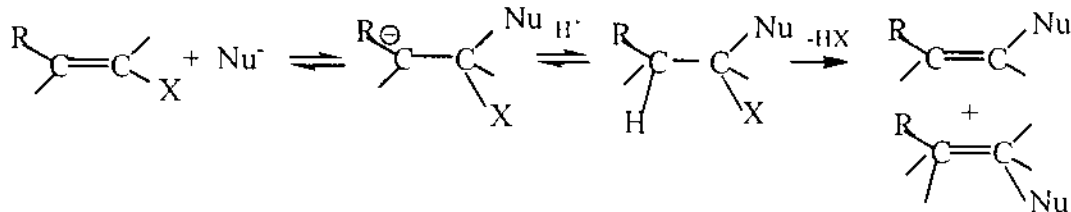
Có thể có các loại cơ chế sau:

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 dữ kiện thực nghiệm.

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



Cơ chế này chưa có dữ kiện thực nghiệm.

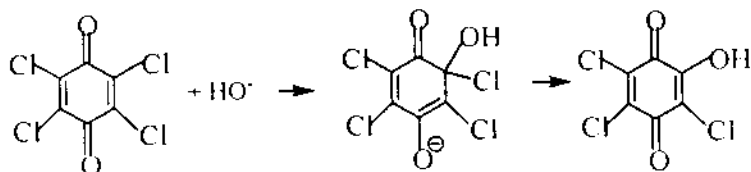
3- Cơ chế cộng - tách qua anion trung gian:



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.

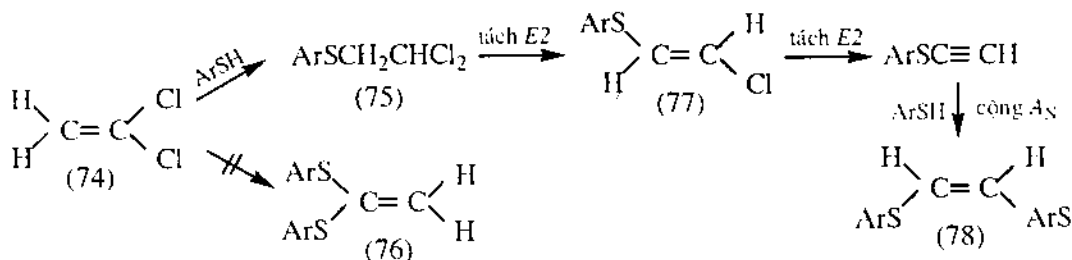
Phản ứng thủy phân cloranyl bằng kiềm xảy ra qua sản phẩm cộng tách:



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 *pic*-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.

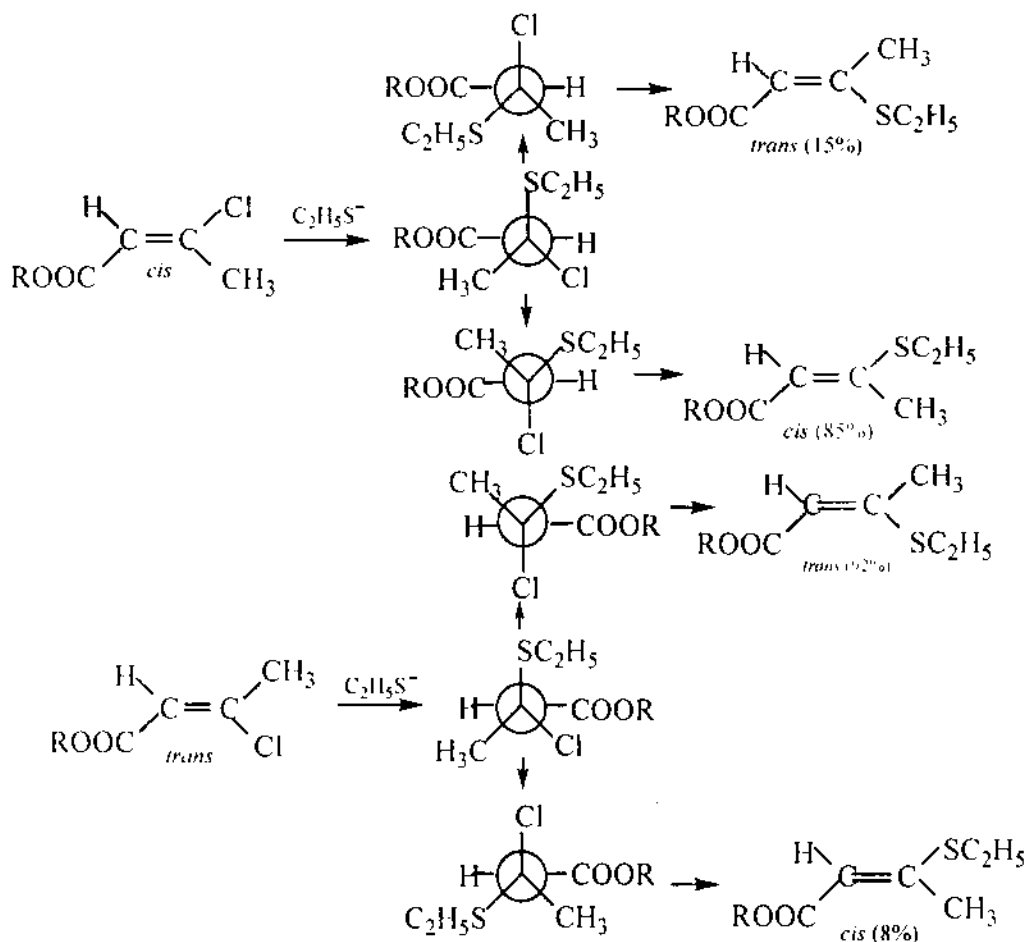
Phản ứng cộng tách được chứng minh bằng phản ứng của 1,1- dicloeten (74) với  $RS^-$ :



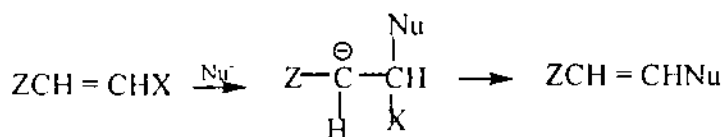
xúc tác  $C_2H_5O^-$  không cho sản phẩm 1,1-dithiophenoxy (76) nhưng cho sản phẩm tách cho ankyne rồi cho sản phẩm (78) chuyển vị, tách sản phẩm trung gian (75) và (77) chứng minh cho phản ứng cộng tách. Trong đó giai đoạn đầu là cộng nucleophin của ArSH cho (75), giai đoạn thứ hai là tách E2 cho anken (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 carbon-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  $\beta$ -halogenvinylsunfon  $ArSO_2CH=CHI$  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  $p-CH_3-C_6H_4SO_2CD=CHI$ , 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*- $\beta$ -clocrotonic với ion thiolat trong ancol là phản ứng đặc thù lập thể:

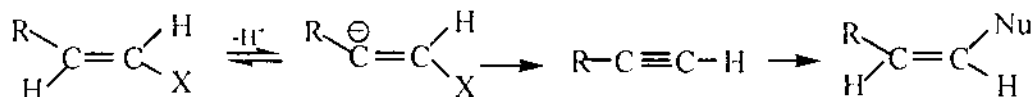


Phản ứng là bậc hai (bậc 1 cho mỗi tác nhân). Phản ứng là bảo toàn cấu hình nên không thể xảy ra theo cơ chế (1), không có deuteri hoá trong deuteri etanol chứng tỏ không theo cơ chế (2) và chỉ có thể theo cơ chế (3) là cộng-tách qua anion trung gian:



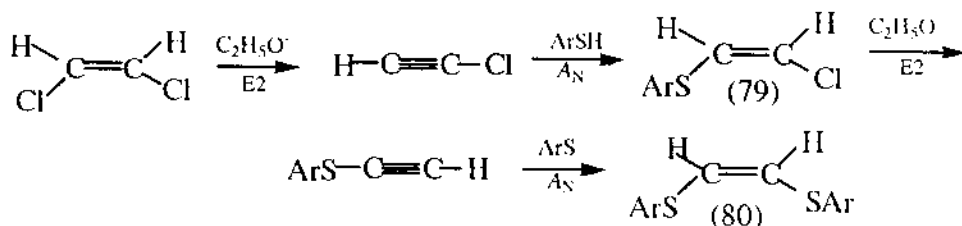
Phản ứng này xảy ra nói chung với loại hợp chất  $ZCH=CHX$  khi Z là nhóm hút electron như HCO, RCO, COOR,  $ArSO_2$ , CN, F... ở vị trí  $\beta$  làm ổn định cacbanion.

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  $\text{ArS}^-$  và  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ :



Phản ứng xảy ra như sau:

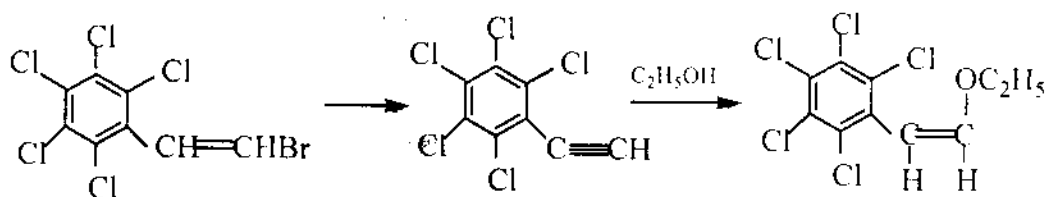
1- Phản ứng không xảy ra nếu không có etoxit và tốc độ phụ thuộc vào ion này, mà không phụ thuộc vào nồng độ ion  $\text{ArS}^-$ ;

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

3- Hợp chất (79) phản ứng với  $\text{ArS}^-$  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.

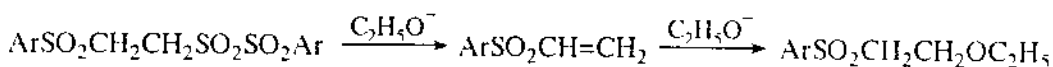
Phản ứng điển hình là phản ứng của *cis*- và *trans*-1-brom-2-pentaclophenyletylen tác dụng với kali etylat đều thu được *cis*-1-etoxy-2-pentaclophenyletylen:



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 mỗi trường hợp cộng và tách đều là *anti*.

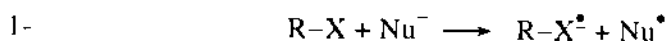
Ngoài ra, cơ chế tách cộng cũng có ở một số hợp chất no khi tác dụng với etoxit:



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

## 5.6. CƠ CHẾ SET

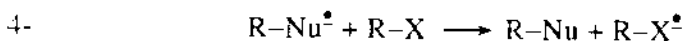
Phản ứng thế nucleophin có thể xảy ra qua chất trung gian gốc hay ion gốc. Giai đoạn đầu của phản ứng là chuyển một electron từ tác nhân nucleophin sang chất ban đầu tạo anion - gốc:



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



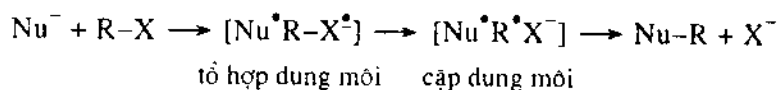
Gốc tạo thành có thể tương tác với  $Nu^{\cdot}$  sinh ra ở giai đoạn 1 hay với nucleophin ban đầu cho sản phẩm.



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

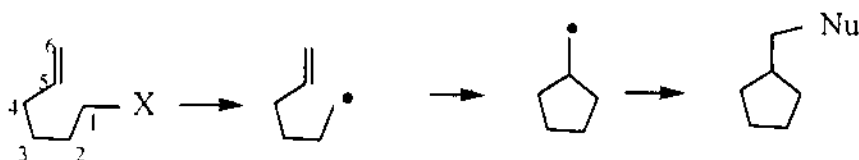
Trong cơ chế SET cũng tìm thấy sự racemic hoá. Nếu gốc tự do thì cho RNu hoàn toàn racemic hoá nhưng cũng có đề nghị rằng, cơ chế SET là quá trình nghịch đảo cấu hình.

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%.

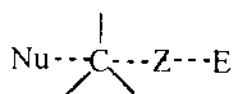
Một phản ứng khác theo cơ chế SET đã xác định gốc hay ion gốc bằng ESR hay CIDNP, tìm thấy phản ứng xảy ra ở đầu cầu 1-norbornyl và sự hình thành sản phẩm phụ vòng khi chất ban đầu có liên kết đôi ở vị trí 5 và 6:



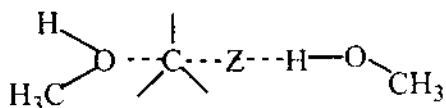
Cơ chế này thường xảy ra khi  $X = I, NO_2$ . Trong cơ chế này, sự tấn công ban đầu bằng sự cho electron dễ hơn là tấn công nucleophin.

## 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:



Chẳng hạn với dung môi là CH<sub>3</sub>OH, 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 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH thì có phương trình:

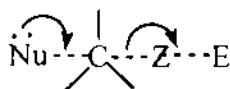
$$v = k' [\text{RZ}] [\text{CH}_3\text{OH}] [\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}]$$

Chẳng hạn với (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CCl:

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

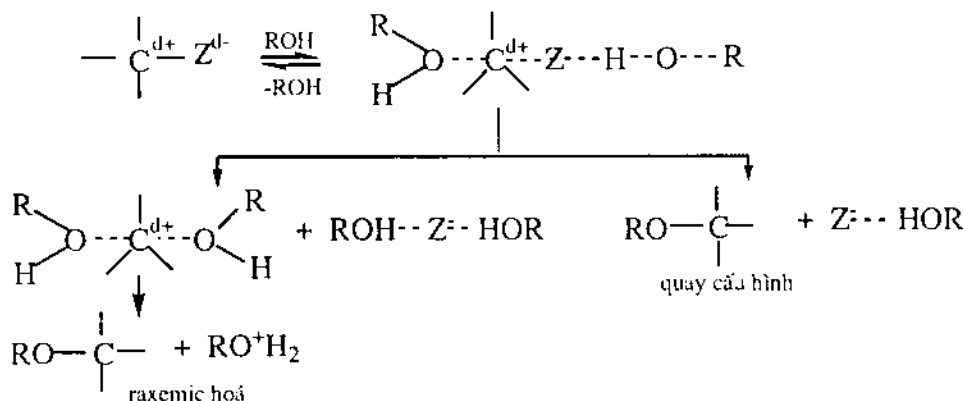
nhưng chỉ tạo thành dẫn xuất metoxy (có nghĩa là phenol không có trong phương trình hợp thức của phản ứng). Trong trường hợp này, metanol là bazơ mạnh hơn tương tác với trung tâm phản ứng, phenol có tính axit hơn tách ion Cl. Như vậy, phản ứng đồng thời có hai tương tác: một là hút tách nhóm đi ra, một 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 C-Z và tạo thành C-Nu có thể đồng bộ S<sub>N</sub>2 hay phân cắt trước, tương tác sau S<sub>N</sub>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  $C_6H_5CH_2OTs$  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:

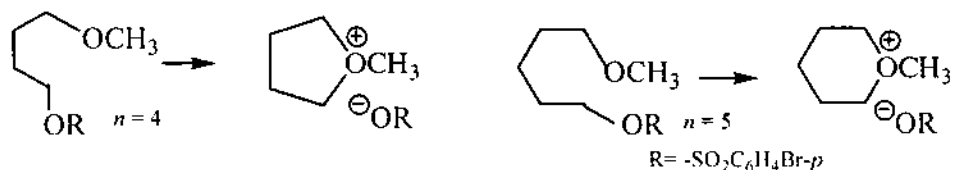


Phản ứng loại này xảy ra nhanh và dễ. Chẳng hạn, phản ứng dung môi phân  $\omega$ -metoxyankyl-*p*-brombenzensunfonat  $CH_3O(CH_2)_nOSO_2C_6H_4Br$  trong các dung môi khác nhau qua ion oxoni vòng xảy ra với tốc độ phụ thuộc vào  $n$ . Tốc độ cao nhất khi  $n = 4$  và  $n = 5$ , chúng tỏ có sự tham gia 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

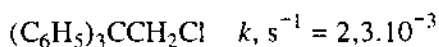
Phản ứng tạo được trạng thái chuyển vòng do có hiệu ứng của nhóm kế với sự tham gia của nhóm  $\text{CH}_3\text{O}$ :



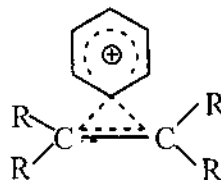
Sự thừa nhận cơ chế nhiều trung tâm hay dung môi phân cho phép giải thích tương tác *anchimeric* trong phản ứng nucleophilic.

Nếu MO liên kết trống tạo thành khi phân cắt liên kết  $\text{C-Z}$  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  $\alpha$  có tốc độ lớn hơn khi không có nhóm aryl, chẳng hạn thủy phân trong axit fomic 99% của:

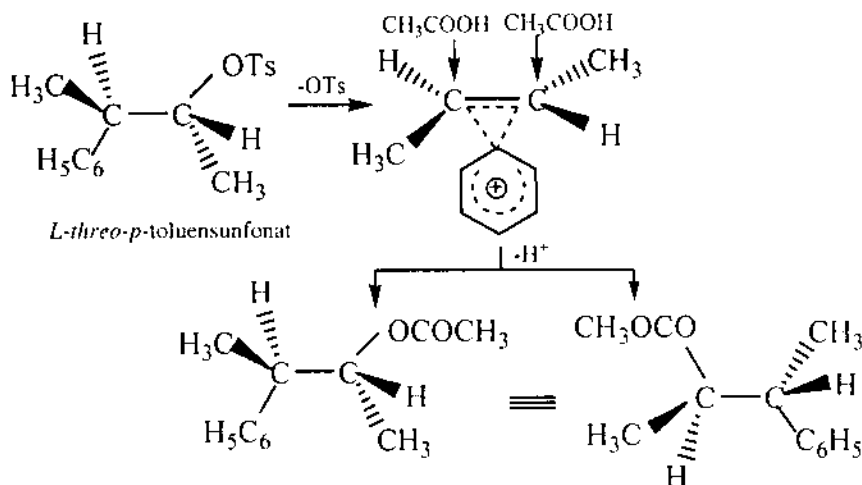


do dẫn xuất thế aryl có khả năng tạo ion cầu không cổ điển:



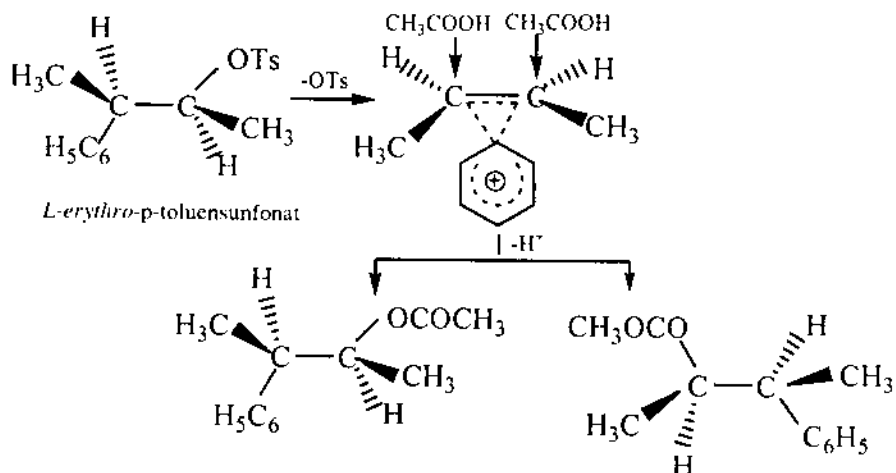
Cũng như khi nghiên cứu hoá học lập thể của phản ứng dung môi phân của tosylat 2-phenyl-2-butanol trong axit axetic cho thấy:

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  $\alpha$ , 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:

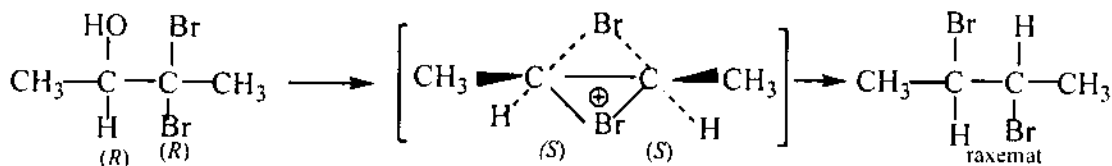
$$k = k_{sol} + F.k_{an}$$

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

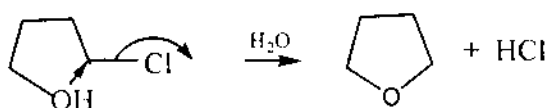
Như vậy, phản ứng dung môi phân dẫn xuất bậc một và hai xảy ra bằng hai tương tác nucleophin của dung môi và tương tác *anchime*, còn bậc ba không có tương tác nucleophin của dung môi.

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.

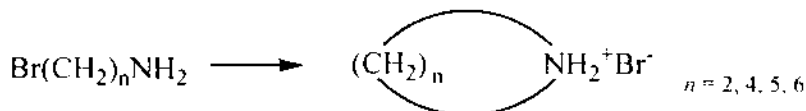
Sự hình thành cacbocation nhiều trung tâm có thể do tương tác của orbital trống với orbital  $p$ ,  $\pi$ ,  $n$  hay  $\sigma$  ở cạnh cation mạch hở với sự tham gia của nhóm bên cạnh  $\sigma$  hay với sự tham gia của electron  $p$  và  $\pi$ :



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:

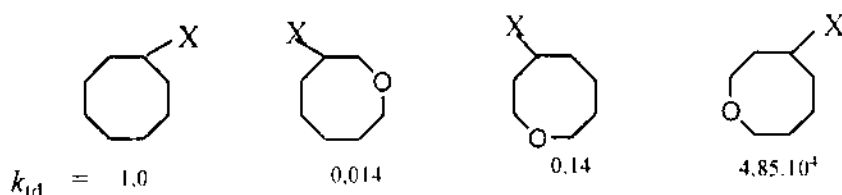


Hoặc dùng môi phân dẫn xuất halogen có nhóm nucleophin trong phân tử cho sản phẩm vòng hoá:

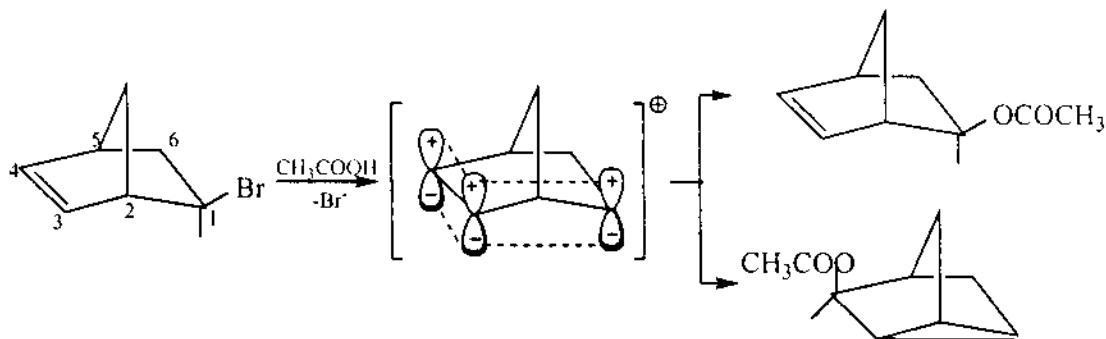


Hiệu ứng cũng biểu hiện trong các vòng no, không chỉ có liên quan tới nhóm kế mà còn phụ thuộc vào vị trí đồng phân, chẳng hạn đồng phân *trans*-2-axetoxycyclohexyl-*p*-toluensunfonat dùng môi phân nhanh hơn đồng phân *cis*- đến 670 lần. Đồng phân *cis*- cho sản phẩm quay cấu hình còn *trans*- cho sản phẩm bảo toàn cấu hình, do đồng phân *trans* có nhóm axetoxyl 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:

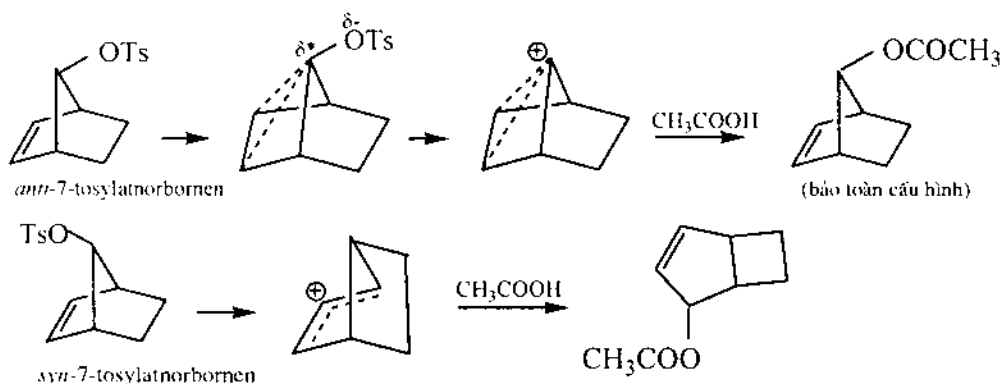


Hiệu ứng qua nhân với sự tham gia của orbital  $\pi$  như dùng môi phân 1-bromnorboren:

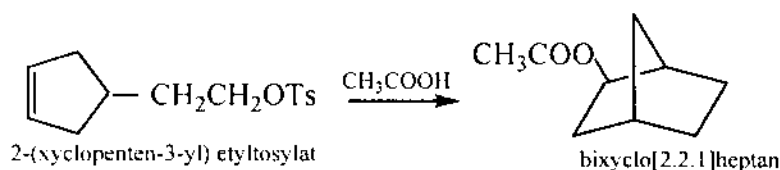


Song nếu dùng môi phân 7-tosylnorboren thì lại thấy ảnh hưởng của vị trí đồng phân, trong đó, đồng phân *syn*- phản ứng chậm hơn đồng phân *anti* đến  $10^7$  lần và đồng phân *anti* cho sản phẩm bảo toàn cấu hình.

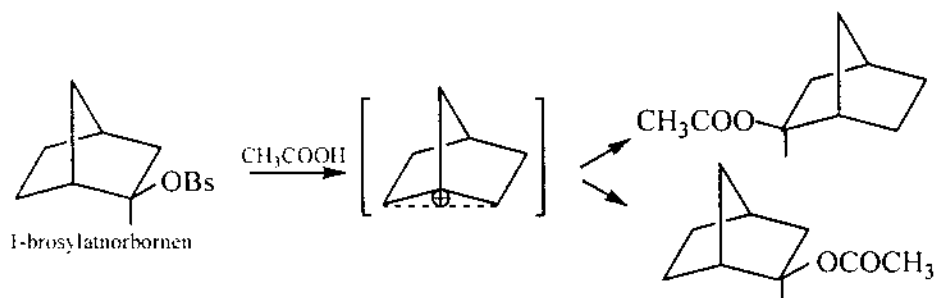
Đồng phân *anti*- có liên kết đôi thuận lợi cho quá trình tạo ion giải toả được điện tích dương làm tăng tốc độ ion hoá, còn đồng phân *syn* tạo được dạng allyl cho sản phẩm chuyển vị của ion này.



Sự tham gia của liên kết  $\pi$  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  $\sigma$ :

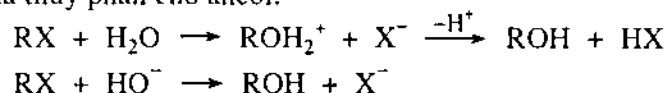


Phản ứng trên cho sản phẩm racemic hoá.

## 5.8. CÁC PHẢN ỨNG THỂ NUCLEOPHIN

### 1- Phản ứng thủy phân ankyhalogenua

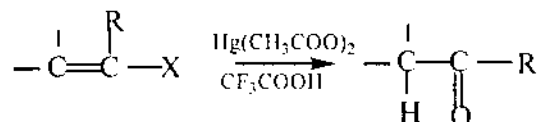
Các ankyhalogenua thủy phân cho ancol:



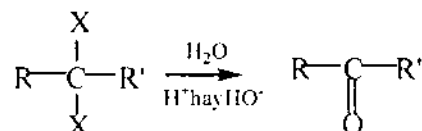
Các dẫn xuất hoạt động như loại allyl hay benzyl có thể thủy phân trong nước, còn các dẫn xuất thường cũng có thể thủy phân trong nước nếu dung môi là HMPA hay N-metyl-2-pyrrolidon. Các dẫn xuất bậc ba thường có phản ứng tách ưu tiên hơn. Thực tế, phản ứng này ít dùng vì chính các ankyhalogenua được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

Các dẫn xuất RX bậc 1 xảy ra theo cơ chế  $S_N2$ , bậc 3 theo  $S_N1$ , còn bậc 2 theo cả hai cơ chế  $S_N1$  và  $S_N2$ .

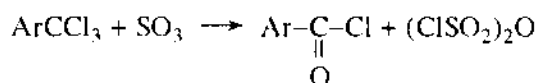
Các dẫn xuất vinyl không phản ứng nhưng có thể thủy phân thành xeton ở nhiệt độ phòng với trifloaxetat thủy ngân hay axetat thủy ngân trong trifloaxetic hoặc trong axit axetic chứa eterat  $-\text{BF}_3$ :



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 anđol hay Cannizzaro:

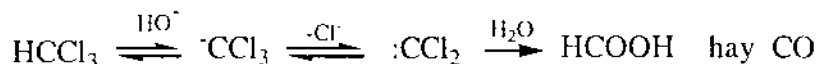


Các 1,1,1-trihalogen ankyl dễ thủy phân trong nước cho axit, nếu trong ancol thì trực tiếp thu được este cacboxylic. Các 1,1,1-triflorua không cho phản ứng này trừ một số trường hợp riêng. Các aryl 1,1,1-trihalogenmetan chuyển thành aryl clorua với  $\text{SO}_3$ :



Các 1,1-đicloanken cũng thủy phân cho axit khi tác dụng với axit  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

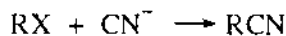
Clorofom thủy phân bằng bazơ dễ hơn diclometan và tetracolorua cacbon cho axit fomic và CO. Phản ứng với giai đoạn đầu là loại proton cho  $\text{CCl}_3^-$  rồi tách  $\text{Cl}^-$  cho diclocacben và thủy phân tiếp cho CO và axit fomic:



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:



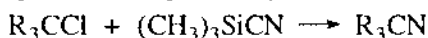
Các dẫn xuất halogenua bậc nhất, allyl và benzyl cho hiệu suất tốt, dẫn xuất bậc hai đạt trung bình, còn dẫn xuất bậc ba cho hiệu suất thấp và có phản ứng tách kèm theo ở cùng điều kiện phản ứng. Dung môi tốt nhất là dimetylsunfoxit và dùng xúc tác chuyển pha hay siêu âm.

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  $SnCl_2$ :



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 ankyloclorua 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.

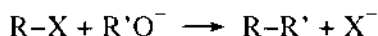
Dẫn xuất florua tổng hợp từ ankylohalogenua khác với tác nhân flo hoá bất kỳ như  $AgF$ ,  $KF$ ,  $HgF_2$ ,  $HF_2$ ,  $BrF_3$ , hay  $HF$  với  $SbF_3$ , còn  $HF$  khan chỉ dùng với dẫn xuất benzyl hay allyl. Cân bằng ở đây chuyển dịch bằng RF hình thành bền không phản ứng trở lại chất ban đầu. Có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

Ankyloclorua 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 ankyloclorua 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:



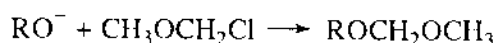
Phản ứng Williamson chủ yếu theo cơ chế  $S_N2$ , có một số trường hợp theo cơ chế SET, nhất là với ankyloiodua.

Phản ứng cũng dùng  $ArX$  và có phản ứng phụ là C-ankylo. 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  $HBF_4$  trong  $CH_2Cl_2$ . Phản ứng không dùng cho ancol bậc

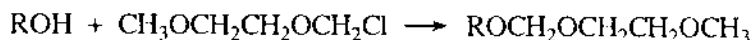
ba, còn ancol bậc hai cho hiệu suất thấp. Ete có nhóm bậc ba tổng hợp từ ankyhalogenua với anoxi bậc ba. Di-*tert*-butyl ete điều chế bằng tác dụng trực tiếp ancol bậc ba với cation *tert*-butyl. Các halogenua hoạt động như  $Ar_3CX$  tác dụng với ancol khi có  $Ag_2CO_3$  hay  $Ag_2O$ . Các phản ứng này theo  $S_N1$ . Aryl anky ete điều chế bằng ankyhalogenua với aryl axetat khi có  $K_2CO_3$  và ete crown.

*gem*-Dihalogenua với ancol cho điaxetal 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:

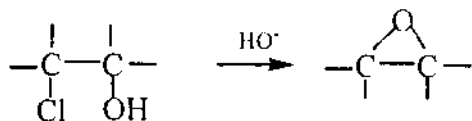


Cả hai nhóm MOM và MEM có thể bị phân cắt với đianky và diarylboran như  $(CH_3)_2BBr$ . Phenaxyl bromua  $ArCOCH_2Br$  cũng dùng để bảo vệ nhóm hydroxy. Ete thu được dễ thủy phân với kẽm và axit axetic.

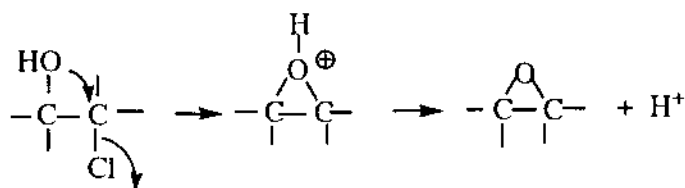
Phương pháp thường dùng tổng hợp metyl anky ete là tác dụng ancoxít hay aroxít với dimetylsulfat và nhôm trong xyclohexan.

#### 5- Phản ứng hình thành epoxít

Epoxít thường tạo thành từ epiclohydrin theo  $S_N2$  nhưng là nội phân tử:



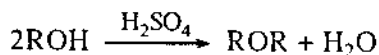
Bazơ tách lấy proton từ nhóm OH để chuyển thành nhóm ancoxy tấn công nội phân tử theo  $S_N2$ :



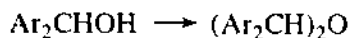
Nhiều epoxít tổng hợp theo cách này, kể cả tổng hợp các ete vòng lớn 5 và 6 cạnh.

#### 6- Phản ứng dehydrat hoá ancol

Dehydrat ancol khi có xúc tác axit cho ete:

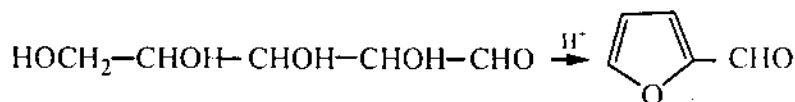


Tác nhân đi ra từ  $R^+OH_2$  hay  $ROSO_2OH$  và tác nhân nucleophin là phân tử ROH khác. Phản ứng theo cơ chế  $S_N1$  hay  $S_N2$  tương tự như phản ứng Williamson. Thường ancol bậc 1 theo  $S_N2$ , còn ancol bậc 2 và bậc 3 theo  $S_N1$ . Phản ứng phụ luôn kèm theo là phản ứng tách, nhất là ancol 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 dimetylaxetal  $[(CH_3O)_2CHN(CH_3)_2]$ , 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 andozo:



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

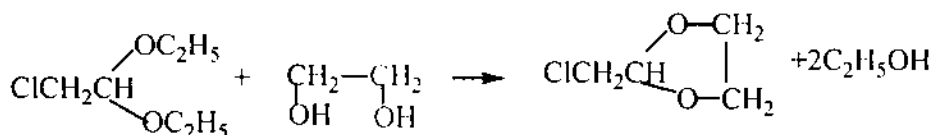
Phản ứng trao đổi nhóm ankoxy trong ete nói chung hiếm, thường xảy ra với R hoạt động như diphenylmetyl với axit *p*-toluensunfonic làm xúc tác:



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

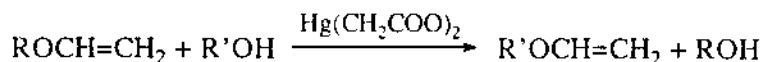


đặc biệt các axetal và orthoeste trao đổi ankoxy rất nhanh:



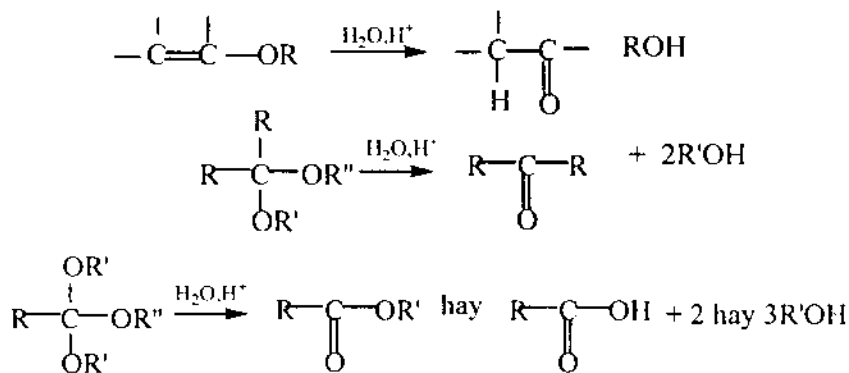
vì nhóm đi ra từ axetal cho cacbocation ổn định, tuy nhiên phản ứng là cân bằng nên cần chưng cất ancol sôi thấp ra khỏi phản ứng.

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



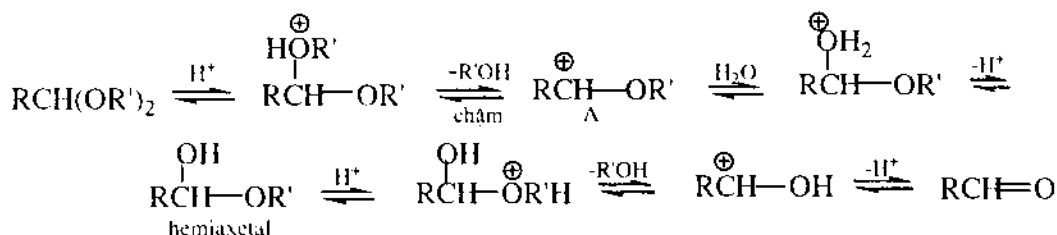
### 8- Phản ứng thủy phân axetal và enol ete

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



Các hợp chất này chuyển thành axit liên hợp trước khi thủy phân bằng axit mạnh để dàng phân cắt ete nhưng cũng dễ thủy phân trong axit loãng do tạo thành ion RO-C<sup>+</sup> ổn định bằng cộng hưởng.

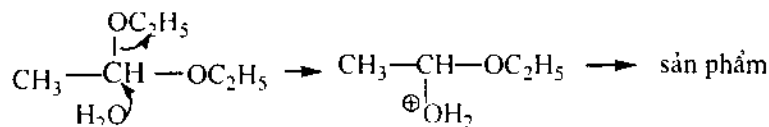
Phản ứng theo cơ chế S<sub>N</sub>1:



là cơ chế ngược với cơ chế tổng hợp axetal từ andehit và ancol (cơ chế A1). Cơ chế này xác minh bằng các dữ kiện:

- 1- cần xúc tác axit điển hình H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> nhanh hơn D<sub>3</sub>O<sup>+</sup>;
- 2- ROH quang hoạt không racemic hoá;
- 3- nếu là *tert*-butyl ancol không có phân cắt liên kết R-O bằng đồng vị;
- 4- chất trung gian A có thể tách ra trong nhiều trường hợp;
- 5- tốc độ thủy phân tăng: CH<sub>2</sub>(OR')<sub>2</sub> < RCH(OR')<sub>2</sub> < R<sub>2</sub>C(OR')<sub>2</sub> < RC(OR')<sub>3</sub> chứng tỏ hình thành cacbocation trung gian A quyết định tốc độ.

Ngoài ra cũng tìm thấy cơ chế khác, trong đó giai đoạn hai và ba là đồng bộ, nghĩa là cơ chế S<sub>N</sub>2 hay S<sub>N</sub>2cA như khi thủy phân 1,1-dietoxyetan bằng phương pháp đồng vị:

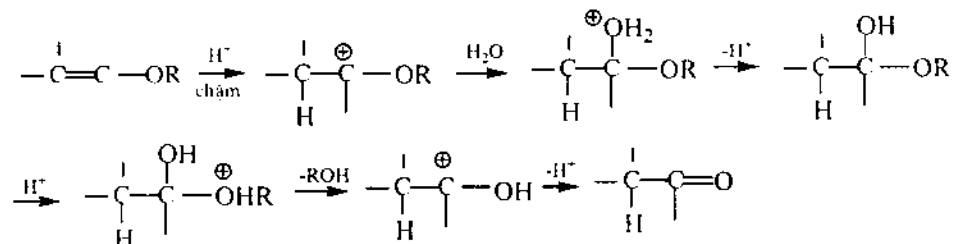


Trong trường hợp thủy phân 2-(*p*-nitrophenoxy)tetrahydropyran dùng axit chung tìm thấy giai đoạn chất ban đầu proton hoá là giai đoạn chậm quyết định tốc độ. Các phản ứng xúc tác axit chung có giai đoạn proton hóa là chậm gọi là phản ứng A-S<sub>E</sub>2. Phản ứng thủy phân orthoeste cũng theo cơ chế xúc tác axit chung.



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, NR<sub>2</sub>, 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 CF<sub>3</sub>COOH trong CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, HgCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-HCl, *tert*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>Br-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO-HCl-dioxan, CuSO<sub>4</sub> 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:

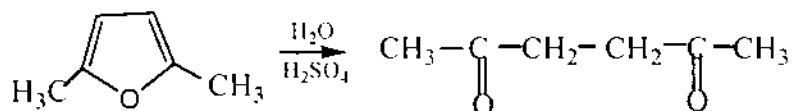


Cơ chế phản ứng có thể là cơ chế A-S<sub>E</sub>2 vì chất ban đầu bị proton hoá ở giai đoạn chậm quyết định tốc độ và có bằng chứng cho cơ chế này là:

- 1- Dùng O<sup>18</sup> 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.

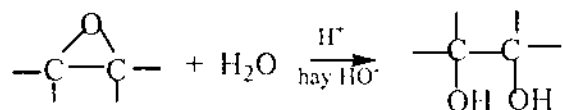
Các enamín cũng thủy phân theo cơ chế tương tự. Các dithioaxetan R<sub>2</sub>C=C(SR')<sub>2</sub> cũng thủy phân tương tự nhưng giai đoạn đầu proton hoá là cân bằng.

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:

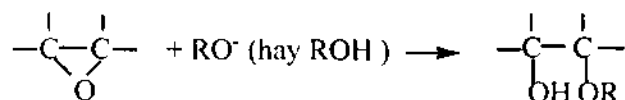


Phản ứng được xúc tác bằng axit hay bazơ. Xúc tác axit proton hoá oxy theo cơ chế S<sub>N</sub>1 hay S<sub>N</sub>2 và vị trí thích hợp cho tấn công là cacbon thế cao nhất. Trong điều kiện trung tính hay bazơ, cơ chế là S<sub>N</sub>2 tấn công vào cacbon ít thế hơn.

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

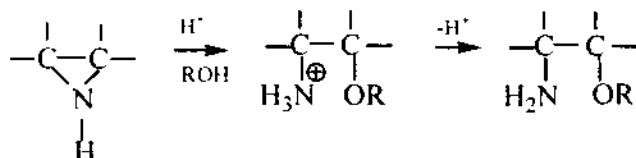
### 10- Phản ứng ancol phân epoxit

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:

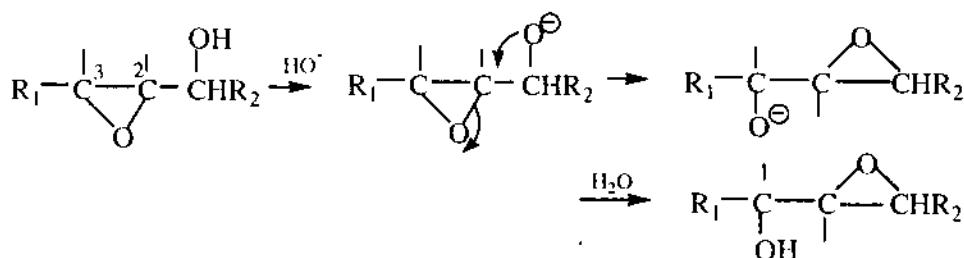


Phản ứng theo cơ chế  $S_N1$  hay  $S_N2$ . Dung môi thường dùng là dietylen glycol, cellosolve...

Aziridin cũng cho phản ứng tương tự cho  $\beta$ -amino ete:



Các 2,3-epoxy ancol có thể đồng phân hoá trong dung dịch bazơ:



Phản ứng gọi là chuyển vị Payne. Phản ứng cũng có thể trở lại chất ban đầu, nên nói chung cho hỗn hợp epoxy ancol.

### 11- Phản ứng của anky halogenua với muối axit cacboxylic

Este cacboxylic cũng thu được khi tác dụng RX với anion cacboxylat:



Phản ứng xảy ra nhanh với dẫn xuất bậc nhất, bậc hai của bromua và iodua ở nhiệt độ phòng trong dung môi phân cực aprotone, đặc biệt HMPA cho hiệu suất este cao. Phương pháp khác là dùng xúc tác chuyển pha với halogenua bậc nhất, bậc hai, benzyl, allyl và phenaxyl.

Cơ chế của phản ứng là  $S_N2$ . Với halogenua bậc nhất mạch dài thì dùng halogenua và muối axit rắn trên chất mang nhôm và bức xạ sóng ngắn.

Ngoài hai phương pháp xúc tác chuyển pha và dung môi phân cực aprotone, phản ứng chỉ dùng với dẫn xuất có R hoạt động như allyl, benzyl nhưng theo cơ chế  $S_N1$ .

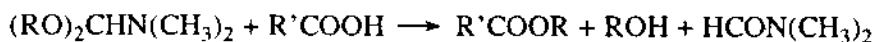
Lacton cũng thu được khi dùng halogenua axit tác dụng với bazơ, thường cho  $\gamma$  và  $\delta$  lacton nhưng cũng có thể thu được lacton 11 tới 17 cạnh.

Vinyl halogenua chuyển thành este vinylic khi tác dụng với axetat natri khi có clorua paladi (II).

Axit cacboxylic cũng có thể là nucleophin khi có  $\text{F}^-$ . Dihalogenua chuyển thành este

bằng phương pháp này khi nhóm COOH được bảo vệ bằng phản ứng với ArCOCH<sub>2</sub>Br và este thu được dễ phân tích bằng kẽm và axit axetic.

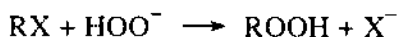
Anion RCOO<sup>-</sup> có thể thay thế các nhóm đi ra khác như ankyloxy, sulfonyl, dẫn xuất sunfonic, ditosylamin NTs<sub>2</sub>, triankylphosphat, axit sunfuric và axit vô cơ khác để cho este. Chẳng hạn triankylphosphit P(OR)<sub>3</sub> và axetal của diankyloxyfomamit:



Phản ứng theo S<sub>N</sub>2 và nghịch đảo R. Đimetylsulfat hay trimetylphosphat dùng methyl hoá axit có khó khăn lập thể.

### 12- Phản ứng tạo thành peroxit hay hydroperoxit

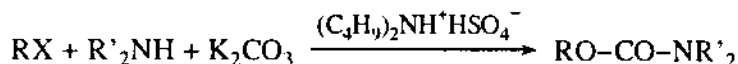
Hydroperoxit điều chế khi tác dụng RX, este sunfuric hay sunfonic hay ancol với hydroperoxit trong bazơ với tác nhân thực là HOO<sup>-</sup>:



Peroxit thu được khi tác dụng natri peroxit với RX: RX + Na<sub>2</sub>O<sub>2</sub> → ROOR hoặc tác dụng RX hay tosylat với K<sub>2</sub>O khi có ete crown hoặc ankyloxy triflat với peroxit germani và thiếc.

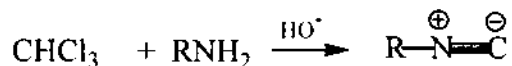
Một phương pháp khác là tác dụng RX với H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hay peroxit khi có trifloaxetat bạc.

Tương tự như phản ứng trên, ankyloxy halogenua tác dụng với amin bậc hai và K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ở điều kiện chuyển pha thu được cacbamat:

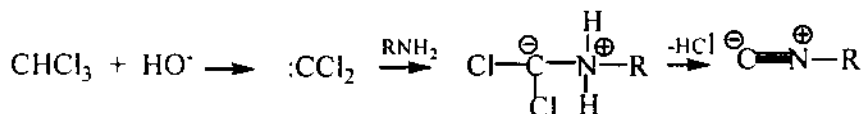


### 13- Phản ứng tạo thành isoxyanua

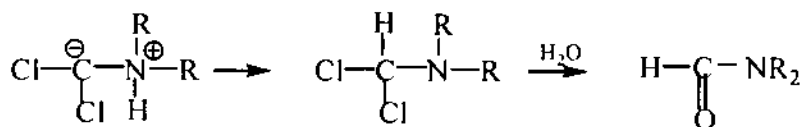
Phản ứng của amin bậc nhất với clorofom trong kiềm cho isonitrin:



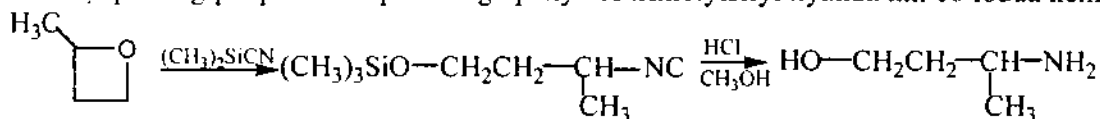
Phản ứng theo cơ chế S<sub>N</sub>/cb với chất trung gian là điclocacben:



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:



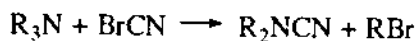
Một phương pháp khác là phản ứng epoxy với trimetylsilyl xyanua khi có iodua kẽm:



Sản phẩm dễ thủy phân cho hydroxylamin.

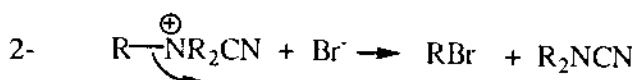
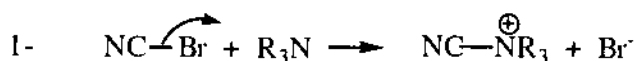
#### 14- Phản ứng tạo thành xyanamid từ amin bậc ba

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.

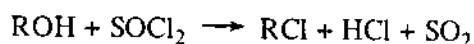
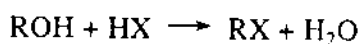
Cơ chế của phản ứng là các phản ứng thế nucleophin liên tiếp: với nucleophin đầu là amin bậc ba và sau là ion  $Br^-$ :



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

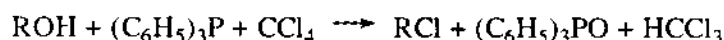
Ancol chuyển thành ankyl halogenua với tác nhân chung  $HX$  và halogenua axit vô cơ như  $SOCl_2$ ,  $PCl_5$ ,  $PCl_3$ ,  $POCl_3$ :



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 ioda 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  $S_Ni$ .

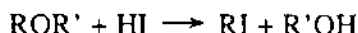
Các bromua và ioda, đặc biệt  $PBr_3$  cũng dùng thường là *in situ* nhưng ít hơn  $HI$  và  $HBr$ . Các ancol bậc hai thường có chuyển vị như 3-pentanol với  $PBr_3$ ,  $POBr_3$  hay  $PBr_5$  cho 2- và 3-brompentan, để tránh được chuyển vị thì chuyển ancol thành sunfonat hay dùng xúc tác chuyển pha.  $HF$  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-bromosuxinimit và metyl sunfua đạt hiệu suất 87% là đặc thù lập thể như (Z)-HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>OH cho (Z)HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>Cl. Các ancol allyl hay benzyl chuyển thành bromua hay iđua với NaX-BF<sub>3</sub> eterat và iđua khí dùng AlI<sub>3</sub>.

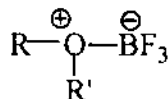
#### 16- Phản ứng phân cắt ete cho ankyl halogenua

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



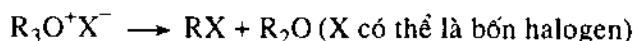
HBr chậm hơn HI nhưng dùng nhiều hơn vì ít phản ứng phụ. Điankyl ete bị phân cắt theo S<sub>N</sub>1 hay S<sub>N</sub>2 không có quy tắc chung thường phân cắt cả hai phía cho hai RX và hai ROH, riêng metyl ankyl ete luôn cho CH<sub>3</sub>X và ancol, nếu dư HX chuyển ancol thành RX nên nói chung cho 2RX, còn ankyl aryl ete luôn phân cắt ankyl-oxy cho RX và phenol. Trong phản ứng này, nhóm đi ra không phải RO<sup>-</sup> mà là RO<sup>+</sup>H.

Ete vòng (thường dẫn xuất tetrahydrofuran) cũng bị phân cắt. Ete cũng bị phân cắt khi có axit Lewis như BF<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>BBr, BBr<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, nhưng trong trường hợp này nhóm đi ra là RO ở dạng phức với axit Lewis:



Tác nhân NaI-BF<sub>3</sub> eterat phân cắt chọn lọc ete theo thứ tự: ete benzylic > ankyl metyl ete > arylmetyl ete.

Các muối oxoni phân cắt cho RX:



#### 17- Phản ứng Wurtz

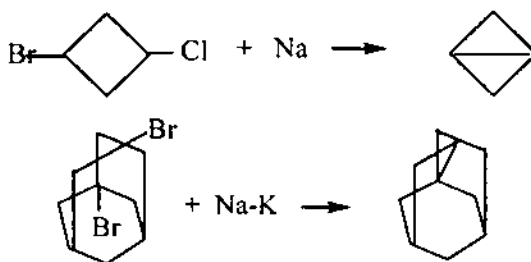
Phản ứng của RX với Na cho sản phẩm đối xứng là phản ứng ghép đôi của RX, gọi là phản ứng Wurtz:



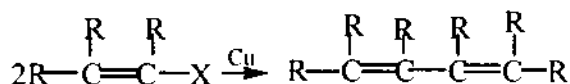
Phản ứng phụ kèm theo là tách và chuyển vị. Phản ứng Wurtz từ hỗn hợp hai RX ít dùng vì cho hỗn hợp sản phẩm, nhưng giữa ankyl và aryl với natri cho sản phẩm ankyl hoá nhân thơm, gọi là phản ứng Wurtz-Fittig, còn phản ứng ghép hai aryl halogenua không thực hiện được. Các kim loại khác cũng dùng là kẽm, 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-đibrompropan 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<sup>3,7</sup>.0<sup>1,3</sup>]đecan:



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-NiCl<sub>2</sub>, butyl liti trong ete có MnCl<sub>2</sub>:



### 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:

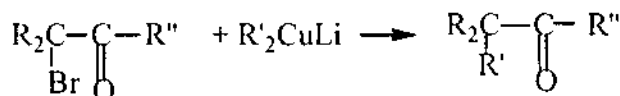


Phạm vi ứng dụng của phản ứng rất rộng với R là ankyl, allyl, benzyl, aryl, vinyl hay allenic và có thể chứa nhóm CO, COOH, COOR, CONR<sub>2</sub>. Phản ứng của vinyl là đặc thù lập thể và bảo toàn cấu hình, khi có hai nhóm vinyl cho hiệu suất cao và đặc thù lập thể khi dùng ZnBr<sub>2</sub> và phức 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 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHCl<sub>2</sub> → C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), còn 1,2-dihalogen cho sản phẩm tách.

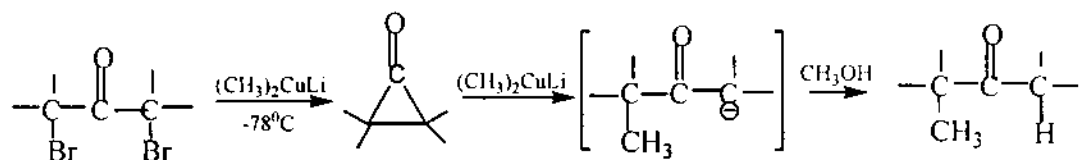
R' trong R'<sub>2</sub>CuLi có thể là ankyl bậc nhất, allyl hay aryl. Phản ứng không dùng khi R và R' là bậc hai hay ba.

Các hợp chất allen tác dụng với R'(CN)CuLi cho phản ứng thế bình thường với bảo toàn cấu hình hay theo S<sub>N</sub>2' cho ankyn và nếu allen *chiral* thì cũng cho ankyn *chiral*.

Các R'<sub>2</sub>CuLi 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 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CuLi 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  $\text{CH}_3\text{I}$  thay cho  $\text{CH}_3\text{OH}$  thì thu được  $\alpha, \alpha'$ -dimetylketon do tấn công  $S_N2$  của ion enolat vào metyl iodua nhưng chỉ có ankyt halogenua hoạt động cao như metyl hay benzyl mới có tấn công  $S_N2$ . 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  $\text{R}_2\text{CuZnCl}$  cho phản ứng ghép chuyển vị hoàn toàn theo  $S_N2'$  và phản ứng chọn lọc lập thể *dia* nếu allyl halogenua có nhóm ankoxy ở vị trí  $\delta$ .

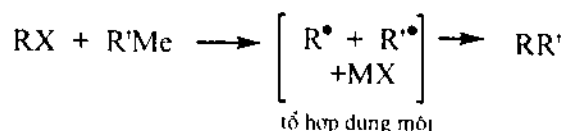
Tác nhân Grignard chỉ ghép với halogenua ankyt hoạt động như allyl (nói chung không có chuyển vị) hay benzyl, còn dẫn xuất khác rất chậm, nhưng muốn có hiệu suất tốt cần xúc tác như thêm muối Cu (I) hay Ni (II).

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 carbon bậc bốn) và benzylic ở  $-78^\circ\text{C}$ , cũng có thể áp dụng cho allyl, và 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  $S_N1$  và  $S_N2$  và cơ chế gốc tự do, một số theo cơ chế SET.

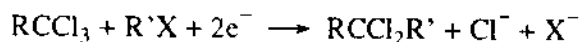
Phản ứng theo cơ chế  $S_N2$  có sự quay cấu hình của R, chẳng hạn tác dụng tác nhân allyl liti hay benzyl liti với halogenua bậc hai hoặc như 2-brombutan với  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CuLi}$  cho nghịch đảo cấu hình, còn với 2-iotbutan trong cùng điều kiện lại cho raxemic hoá.

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



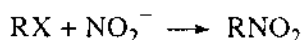
nên cho sản phẩm  $\text{RR}'$  là chính, nếu là gốc tự do hoàn toàn thì cho 50%  $\text{RR}'$ , 25%  $\text{RR}$  và 25%  $\text{RR}'$ . Trong trường hợp chất ban đầu là aryl hay vinyl thì quá trình  $S_N$  không chỉ theo một cơ chế, mà có thể có phản ứng trao đổi:  $\text{ArX} + \text{RM} \rightarrow \text{RX} + \text{ArM}$  và phản ứng nucleophin tiếp theo. Nhiều chứng minh khác về phản ứng ghép đôi của tác nhân cơ kim với nhóm ankyt đơn giản như quan sát của CIDNF của phản ứng ankyt 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 ankyt cũng xảy ra bằng con đường điện hoá, đặc biệt tổng hợp *gem*-dihalogen từ ankyt halogenua với  $\text{RCCl}_3$  bằng điện hoá:



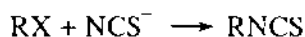
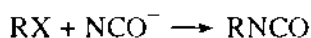
### 19- Phản ứng tạo thành hợp chất nitro từ RX

Nitrit natri tác dụng với anky 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

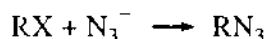


Các anky halogenua bậc nhất chuyển thành isoxyanat khi tác dụng với natri nitroxyanamat  $NaN_2CO$  và axit *m*-cloperbenzoic, đun nóng sản phẩm tạo thành  $RN(NO_2)CN$  ban đầu. Khi dùng ion  $NCO^-$  có etanol có thể trực tiếp hình thành cacbamat qua chất trung gian isoxyanat tác dụng với ancol.

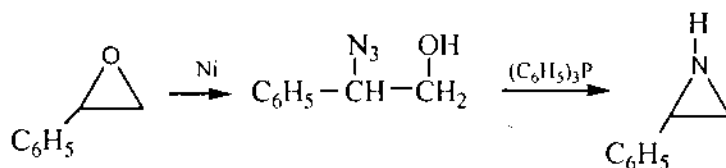
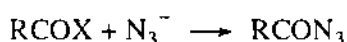
Chú ý là khi dùng ion thioxyanat có thể S-anky hoá hay N-anky hoá nhưng thường ưu tiên là N-anky hoá.

### 21- Phản ứng tạo thành azit

Anky halogenua tác dụng với ion azit tạo thành anky 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  $\beta$ -azit để chuyển hoá thành aziridin:



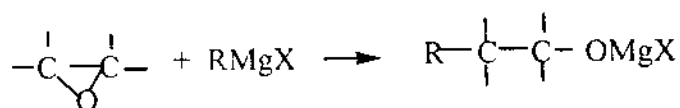
Một vài hydro như hydro benzylic cũng có khả năng thay thế bằng  $N_3^-$  khi tác dụng với  $HN_3$  trong  $CHCl_3$  khi có DDQ (2,3-điclo-5,6-đixyano-1,4-benzoquinon).

Anky azit bậc ba tổng hợp từ anky 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:



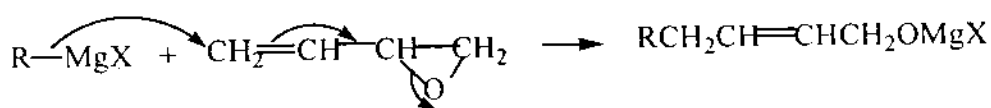


Litiangkyl đồng cũng cho phản ứng này nhưng không phản ứng với este, xeton hay nhóm cacbonyl nên có thể dùng phản ứng chọn lọc vị trí của este hay xeton có nhóm epoxy.

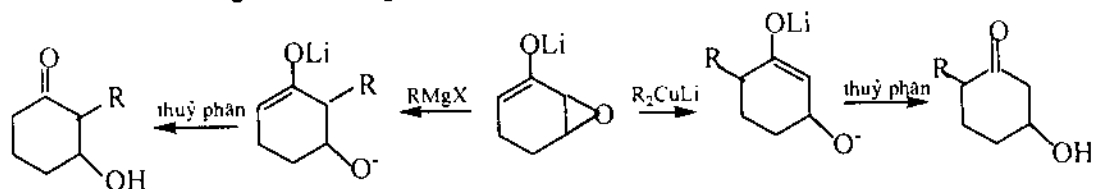
Các *gem*-diangkyl epoxit tác dụng với Grignard thì gốc ankyl mới tấn công vào cùng cacbon có nhóm OH, trong một số trường hợp có đồng phân hoá thành andehit hay xeton trước khi tác dụng với Grignard:



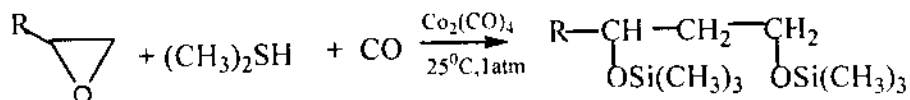
Các vinyl epoxit tác dụng với Grignard cho sản phẩm thế bình thường và sản phẩm chuyển vị allyl, thường  $S_N2$  ưu tiên hơn:



Nếu dùng  $\text{R}_2\text{CuLi}$  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  $\text{RMgX}$  hay  $\text{RLi}$  cho sản phẩm thế bình thường, còn với  $\text{R}_2\text{CuLi}$  cho sản phẩm chuyển vị  $S_N2'$  là chính:

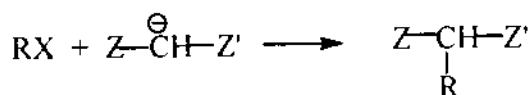


Vòng epoxy tác dụng với dimethylsilan và CO với xúc tác dicoban octacacbonyl cho phản ứng cộng 1,3 rồi thủy phân cho 1,3-diol:



### 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 ankyl hoá:

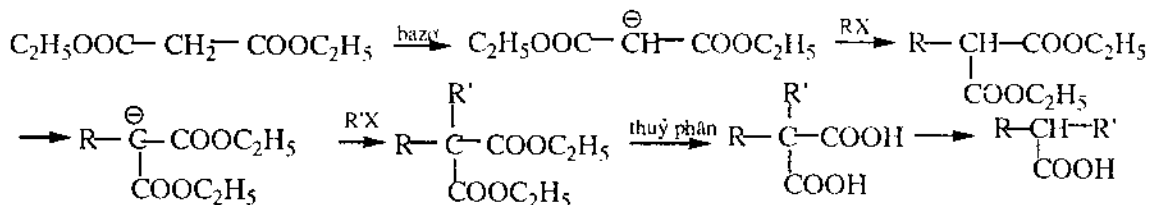


Z và Z' là  $\text{COOR}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{COR}'$ ,  $\text{CONR}'_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$ ,  $\text{SOR}'$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}'_2$ ...

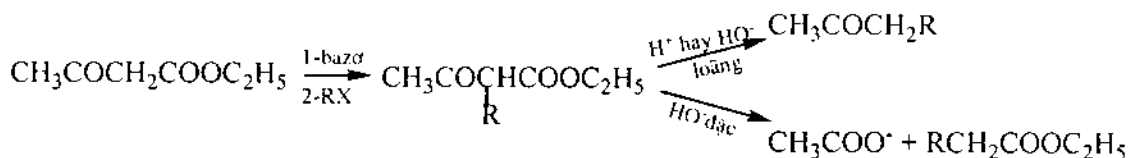
Nguyên tử cacbon có hydro linh động, dễ tạo cacbanion khi có bazơ hay ở dạng enolat. Trong một số trường hợp có thể ankyl hoá lần hai khi còn có hydro linh động.

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

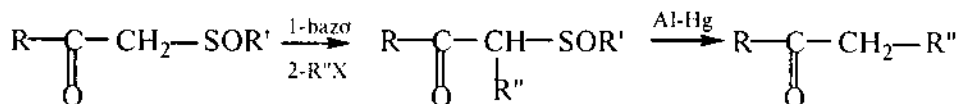
Phản ứng quan trọng trong loại này là tổng hợp este malonic với Z và Z' là COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>:



Và tổng hợp este axetoaxetic với Z = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> và Z' = COCH<sub>3</sub>.



Tương tự với β-xeto sunfoxit và sunfon:

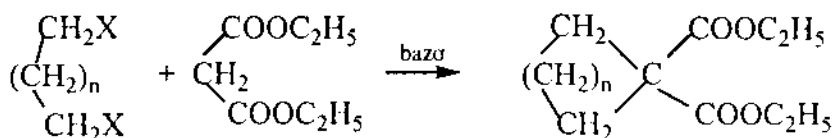


Ngoài ra còn có tổng hợp este vyanoxetic với Z = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> và Z' = CN. Phương pháp Sorensen tổng hợp aminoaxit từ este N-axetylaminomalonic este (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OOC)<sub>2</sub>CHNHCOCH<sub>3</sub>, sau khi thủy phân cho α-aminoaxit.

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 ZCH<sub>2</sub>Z' mà các hydro axit khác CH như hydro methyl của α-aminopyridin, hydro methyl của ynamin CH<sub>3</sub>C≡NR<sub>2</sub>, 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:

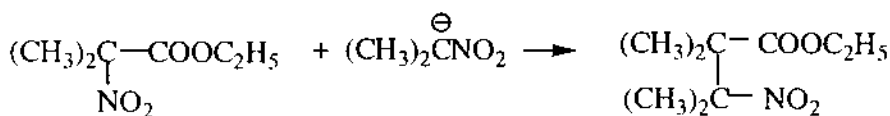


Và cũng có vòng hoá nội phân tử:

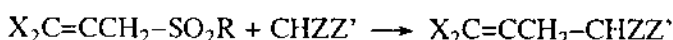


Cơ chế của các phản ứng này chủ yếu là  $S_N2$  với sự nghịch đảo cấu hình của RX quang hoạt, các nhóm ankyl bậc ba theo cơ chế  $S_N1$  nếu  $ZCH_2Z'$  (không phải enolat) tác dụng với cacbocation bậc ba tạo thành *in situ* từ ancol hay ankyl halogenua và  $AlCl_3$  hay  $BF_3$  hoặc ankyl peclorat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

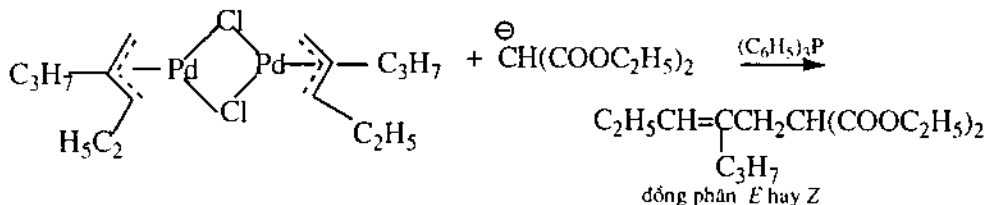
Một số trường hợp theo cơ chế SET, nhất là khi chất ban đầu hay tác nhân có nhóm nitro hay xyan như từ  $\alpha$ -nitro este, xeton, nitrin và  $\alpha,\alpha$ -dinitro có nhóm nitro bị thay thế, thường hợp chất nitro bậc ba dạng  $R_3CNO_2$  hay  $ArR_2CNO_2$  bởi muối của nitroankan:



Nếu là  $\alpha$ -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  $Mo(CO)_6$ :



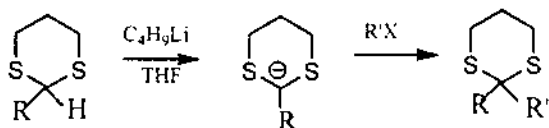
Các phức  $\pi$ -allyl paladi cũng tác dụng với anion của  $ZCHZ'$  khi có triphenylphosphin



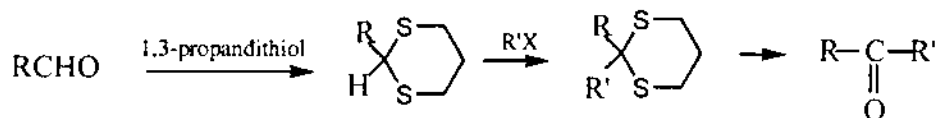
Các phức này tạo thành *in situ* và nếu dùng phức Pd có phối tử quang hoạt thì có chọn lọc lập thể đối quang. Phức  $\pi$ -allyl molybden cũng phản ứng tương tự.

#### 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:

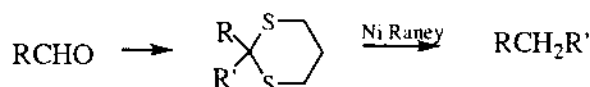


vì 1,3-dithian điều chế từ andehit hay axetal với 1,3-propandithiol rồi thủy phân cho xeton nên phản ứng dùng để chuyển andehit thành xeton:

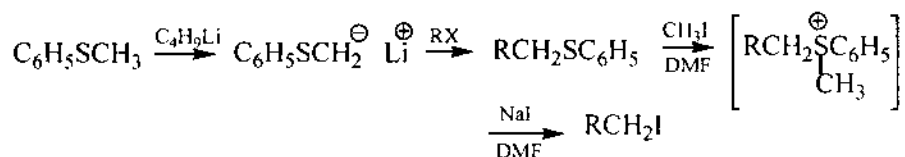


Có thể dùng 1,3-dithian không thế để có thể đưa vào một hay hai nhóm ankyl và  $R'$  là ankyl bậc nhất hay bậc hai hoặc benzy, còn dẫn xuất iodua cho kết quả tốt nhất.

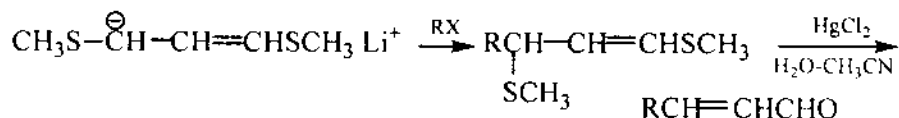
1,3-Dithian cũng phản ứng với epoxit và hợp chất dithian có thể chuyển thành ankan khi dùng niken Raney:



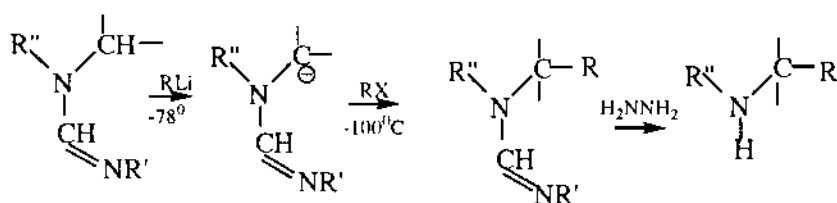
Cacbanion của 1,3-dithian được ổn định bằng hai nhóm ete, **nhưng** trường hợp của benzyl hay allyl thioete hay thioete dạng  $\text{RSCH}_3$  thì cũng có khả năng tạo cacbanion và ankyli hoá ở cacbon bên cạnh S. Phương pháp này dùng để đồng đẳng hoá dẫn xuất halogen bằng hai giai đoạn sau, chẳng hạn thioanizol tác dụng với butyl liti cho cacbanion tiếp tục thực hiện các phản ứng sau:



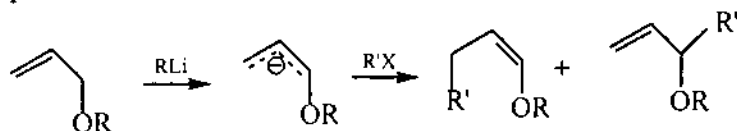
Các vinyl sunfua có hydro  $\alpha$  cũng dễ ankyli hoá bằng ankyli halogenua hay epoxit cho hợp chất bis-(metylthio) dễ thủy phân bằng  $\text{HgCl}_2$  trong  $\text{CH}_3\text{CN}$ , thường dùng để chuyển anđehit thành anđehit  $\alpha,\beta$ -không no:



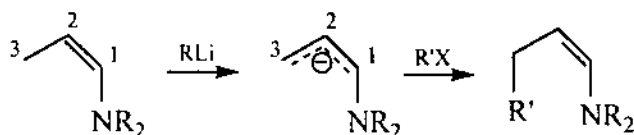
Phản ứng ankyli hoá cũng xảy ra ở hydro  $\alpha$  của dị tố khác, chẳng hạn như nitơ của amin bậc ba, còn amin bậc hai khó khăn vì tính axit của hydro cao hơn hydro của CH. Ankyli hoá amin bậc nhất hay hai thực hiện được khi đã bảo vệ nhóm amin chuyển thành amit, cacbamat, fomamidin và photphoamit,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



Các ete allyl với ankyli liti ở nhiệt độ thấp  $-70^\circ\text{C}$  cũng cho phản ứng ankyli hoá hydro allyl cho hai sản phẩm:



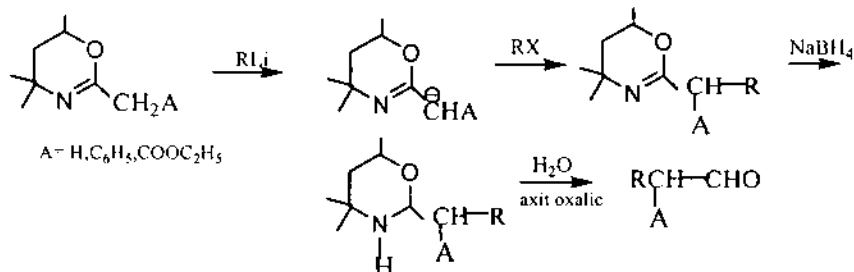
Các allyl và vinyl amin bậc ba khi tác dụng bazơ mạnh cho cacbanion rồi ankyli hoá tương tự:



sản phẩm ankyll hoá thu được ở C<sub>3</sub> mà nếu ankyll hoá trực tiếp enamin cho sản phẩm ankyll hoá ở C<sub>2</sub>.

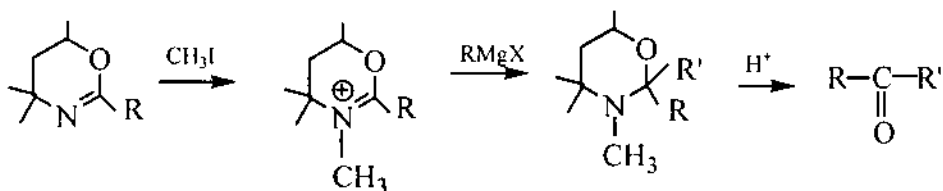
### 25- Phản ứng ankyll hoá dihydro-1,3-oxazin

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

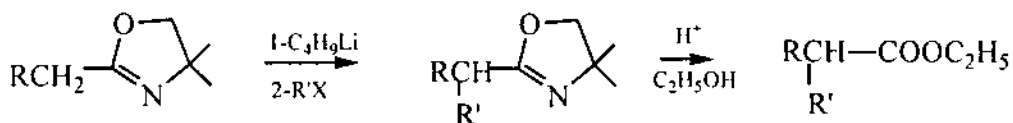


với A = H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Oxazin là tác nhân lưỡng chức nhưng ankyll hoá chọn lọc vị trí ở carbon bằng ankyll bromua hay ioduua với R = ankyll bậc nhất và hai, allyl hay benzyl hoặc CN, sau khi ankyll hoá, khử và thuỷ phân cho andehit tăng hơn hai carbon so với chất ban đầu. Tác nhân cacbanion cũng phản ứng được với epoxit cho  $\gamma$ -hydroxy andehit sau khi khử và thuỷ phân. Thiazol và thiazolin cũng cho phản ứng ankyll hoá ở vị trí 1 và 3.

Từ dihydro-1,3-oxazin tổng hợp xeton thì cho tác dụng với CH<sub>3</sub>I thành muối iminium rồi tác dụng với RMgX:

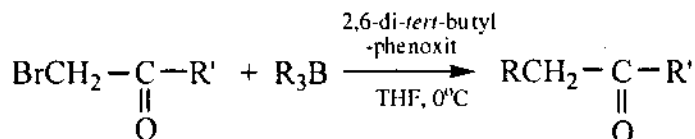


Các 2-oxazolin cũng ankyll hoá dễ chuyển trực tiếp thành este:



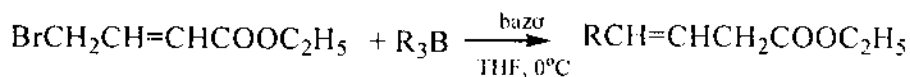
### 26- Phản ứng ankyll hoá bằng triankylboran

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

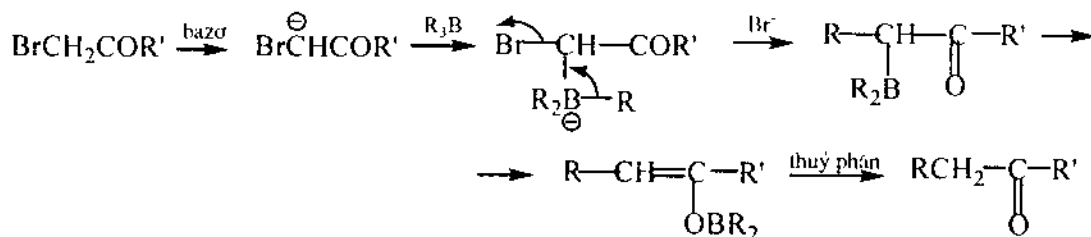


Bazơ thường dùng là butyl liti nhưng tốt hơn là dùng 2,6-di-*tert*-butylphenoxit ở 0°C trong THF.

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



Cơ chế của phản ứng  $\alpha$ -halogen xeton với  $\text{R}_3\text{B}$  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.

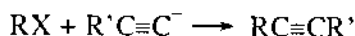


Các nhóm đi ra khác như diazo xeton, diazo este, diazo nitrin, diazo anđehit cũng theo cơ chế phản ứng tương tự nhưng không cần bazơ.

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

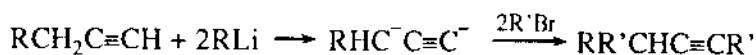
### 27- Phản ứng ankyl hoá bằng cacbon ankynyl

Ankyn tác dụng với bazơ mạnh như  $\text{NaNH}_2$  cho anion axetylua phản ứng với  $\text{RX}$  theo  $\text{S}_{\text{N}}2$ :



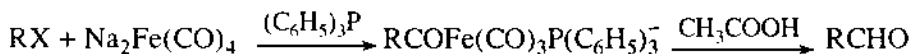
Phản ứng chỉ dùng với ankyl halogenua không nhánh ở vị trí  $\beta$  còn allyl halogenua phản ứng khi có  $\text{CuI}$ . Có thể dùng magie axetylua nhưng chỉ phản ứng với dẫn xuất halogen hoạt động như allyl, benzyl, propargyl, không tác dụng với dẫn xuất bậc nhất.

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

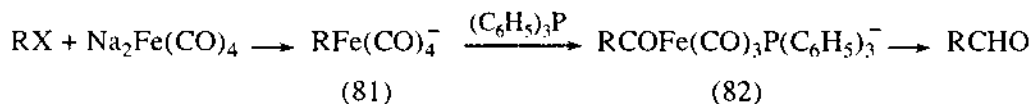


### 28- Phản ứng chuyển hoá ankyl halogenua thành anđehit hay xeton

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:

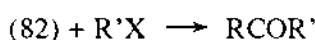


Ankyl bromua bậc nhất cho hiệu suất tốt, bậc hai kém hơn và không dùng cho bromua benzylic. RX tác dụng với  $Na_2Fe(CO)_4$  cho ion  $RFe(CO)_4^-$  (81) có thể tách ra được rồi tác dụng  $(C_6H_5)_3P$  cho  $RCOFe(CO)_3P(C_6H_5)_3^-$  (82):

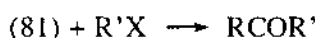


Phản ứng trên cũng dùng tổng hợp xeton theo các cách sau:

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  $\alpha, \beta$ -không no.

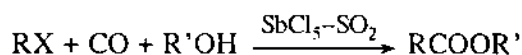
5- 1,4-Đihalogenua với  $K_2Fe(CO)_4$  cho xeton vòng 5 cạnh.

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,

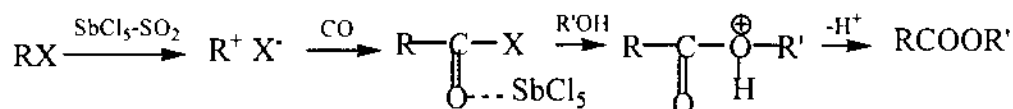
Phương pháp 1, 2, 3 dùng cho bromua iodua tosylat bậc nhất, có thể dùng tosylat bậc hai ở giai đoạn đầu, còn giai đoạn hai cần dẫn xuất hoạt động hơn như iodua và tosylat hay halogenua benzylic. Phương pháp 5 áp dụng cho chất đầu bậc nhất và hai.

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 carbon khi có xúc tác  $SbCl_5-SO_2$  ở  $-70^\circ C$ :

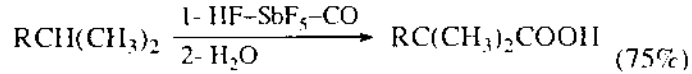


Ankyl halogenua tác dụng với  $SbCl_5-SO_2$  ở  $70^\circ C$  sẽ phân ly cho cacbocation để phản ứng với CO và nếu có ancol sẽ cho este:



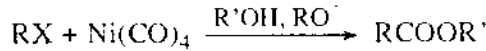
Phản ứng có thể dùng axit  $H_2SO_4$  đặc bão hoà CO. Phản ứng dùng halogenua bậc ba, nếu dùng bậc hai có thể có chuyển vị cacbocation.

Ankan có hydro bậc ba cũng có phản ứng này:



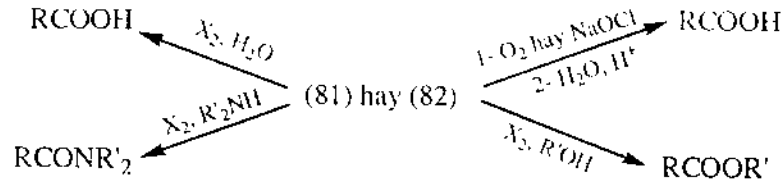
Sản phẩm là axit hay este phụ thuộc vào hỗn hợp phản ứng được thủy phân bằng nước hay ancol. Ancol bậc ba phản ứng với  $\text{H}_2\text{SO}_4$  và CO (thường tạo thành từ  $\text{HCOOH}$  và  $\text{H}_2\text{SO}_4$  trong dung dịch) cho axit axetic ba lần thế gọi là phản ứng Koch-Haaf. Nếu ancol bậc 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  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

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



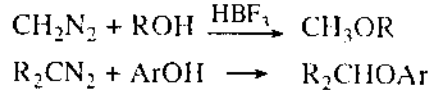
$\text{R}'$  là bậc nhất thì R chỉ là vinylic hay aryl và bảo toàn cấu hình của R vinylic, tuy nhiên ở đây không tạo cacbocation. Khi  $\text{R}'$  là bậc ba thì R có thể là bậc nhất, vinyl hay aryl. Ankyl iodua cho kết quả tốt hơn bromua. Nếu có amin thì tạo thành amit và có thể tách ra.

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



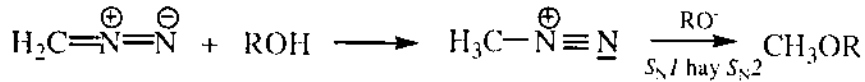
### 30- Phản ứng ankylation bằng hợp chất diazo

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



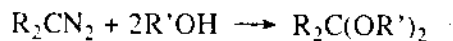
Phản ứng tăng khi tăng tính axit của ancol, ancol thường không phản ứng khi không có xúc tác như  $\text{BF}_3$  hay silicagel, phenol phản ứng tốt không cần xúc tác.

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

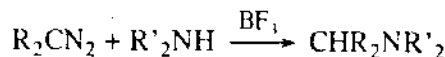


Các oxim hay xeton enol hoá cho phản ứng O-ankyl hoá cho O-ankyl oxim và enol ete. Các diazoankan chuyển thành ete trong ancol khi có nhiệt hay quang hoá, là phản ứng của cacben và cacbenoit.

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



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

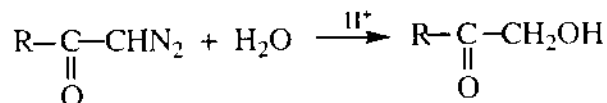




Tính axit của amin không lớn nên cần phải có xúc tác. Thường dùng diazometan để methyl hoá amin. Xúc tác thường dùng là  $\text{BF}_3$  hay xyanua đồng. Amoniac cũng cho phản ứng này nhưng cho hỗn hợp amin bậc một, hai và ba. Amin bậc nhất cho hỗn hợp amin bậc hai và ba, do amin bậc hai cho ankyll hoá tiếp. Amin thơm bậc nhất cho phản ứng tương tự nhưng diarylamin cho kết quả kém.

### 31- Phản ứng thủy phân diazoxeton

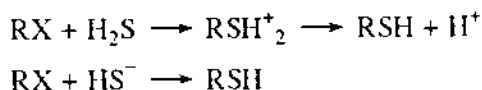
Diazoxeton khi tác dụng với axit cho phản ứng thủy phân tới ancol:



Phản ứng có sự cộng hợp proton tới diazoxeton cho muối  $\alpha$ -xetodiazoni rồi thủy phân theo cơ chế  $\text{S}_{\text{N}}1$  hay  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Các  $\alpha$ -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  $\text{N}_2$  nên tìm thấy kết quả tốt ở hợp chất  $\alpha$ -cacbonyl kém bền hơn.

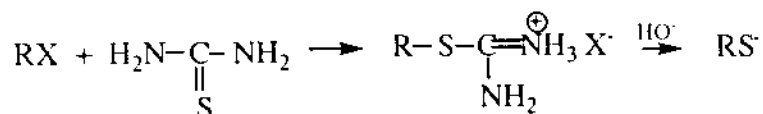
### 32- Phản ứng tạo thành thiol

Hợp chất lưu huỳnh, thường là  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NaSH}$ , là tác nhân nucleophilin tốt, thường tốt hơn hợp chất oxy:

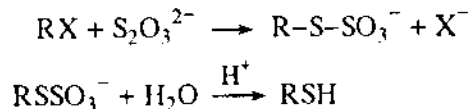


Phản ứng thường dùng cho dẫn xuất bậc nhất, bậc hai cho hiệu suất thấp hơn, còn bậc ba có phản ứng tách kèm theo.

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

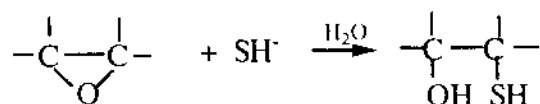


hay có thể thủy phân muối Bunte ( $\text{R}-\text{S}-\text{SO}_3^-$ ) cũng cho thiol:



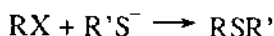
Có thể dùng ancol tác dụng với  $\text{H}_2\text{S}$  khi có xúc tác  $\text{Al}_2\text{O}_3$  nhưng chỉ giới hạn ở ancol bậc nhất, còn nếu dùng tác nhân Lawesson, muối flopyridini và natri N,N-dimethylthiocacbammat thì có thể dùng cho ancol bậc hai, bậc nhất, allyl và benzyl.

Nếu chất ban đầu là epoxit cho  $\beta$ -hydroxythiol:



### 33- Phản ứng tạo thành thioete

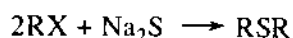
Tương tự như phản ứng trên, khi tác dụng RX với tác nhân  $RS^-$  sẽ thu được thioete:



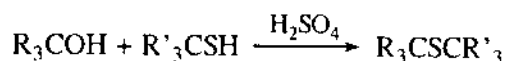
$R'$  là ankyl (trừ bậc ba) hay aryl. Nếu là thiol thay cho ion  $RS^-$  thì tiến hành trong benzen có DBU (1,8-diazobixyclo[5.4.1]undexen-7). Neopentyl bromua tác dụng với  $C_6H_5S^-$  trong amoniac lỏng cho  $(CH_3)_3CCH_2SC_6H_5$  ở  $-33^\circ C$  khi có ánh sáng cho hiệu suất tốt nhưng theo cơ 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  $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$ .

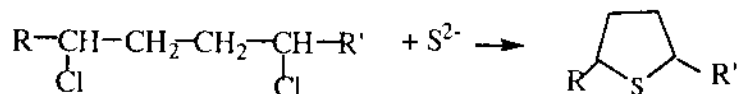
Thioete đối xứng tổng hợp khi tác dụng RX với sunfua natri:



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:

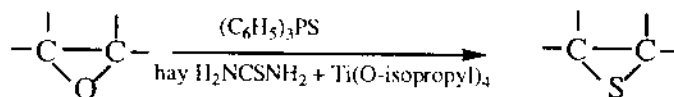


Nếu dùng dẫn xuất dihalogen như 1,4- hay 1,5-dihalogen cho phản ứng vòng hoá:

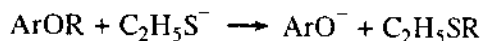


còn *gem*-dihalogen cho thioaxetan  $RCH(SR')_2$  và axetan cũng có thể chuyển thành monothioaxetan  $RCH(OR')(SR')$  hay thioaxetan.

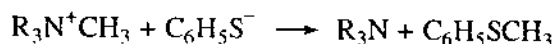
Hợp chất epoxy tác dụng với photphin sunfua, như  $(C_6H_5)_3PS^-$ , cho episunfua:



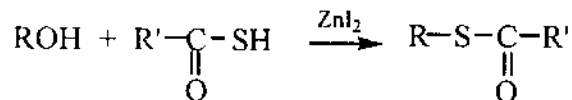
Chú ý rằng, ion thiolat là nucleophin mạnh nên dùng làm tác nhân demetyl hóa một số hợp chất như muối amoni bậc bốn, este, amin hay ete như arylmetyl ete khi đun nóng với  $C_2H_5S^-$  trong dung môi aprotone phân cực DMF:



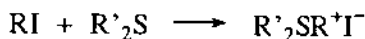
hay khi đun nóng hồi lưu muối tetraankylamoni với  $C_6H_5S^-$  trong butanon:



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

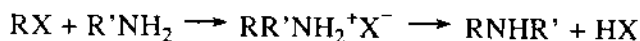
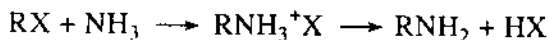


Ankyl halogenua tác dụng với thioete cho muối:

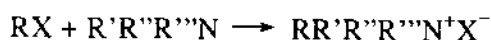
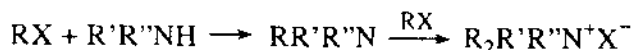
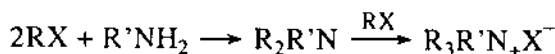
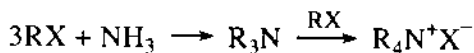


#### 34- Phản ứng ankyl hoá amin

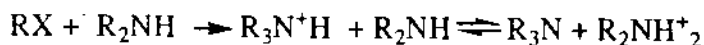
Dẫn xuất halogen tác dụng với amoniac hay amin bậc nhất cho amin bậc một hay hai, ba:



Phản ứng thường cho một hỗn hợp amin vì bazơ mạnh hơn amoniac dễ tấn công vào RX hơn nhưng phản ứng dừng 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.

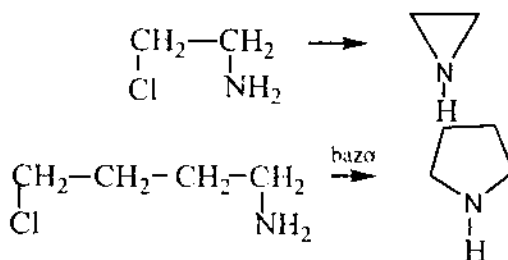
Nếu amoniac là nucleophin, ba hay bốn nhóm ankyl trong sản phẩm là đồng nhất, nếu là amin bậc nhất, hai hay ba thì khác nhau ở cùng một nitơ.

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%).

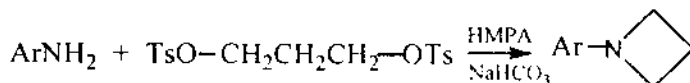
Arylamin bậc nhất dễ ankyl hoá còn diaryl hay triaryl là nucleophin rất kém.

Nếu chất ban đầu RX là bậc ba thì ưu tiên là phản ứng tách nhưng từ dẫn xuất bậc ba  $\text{R}_3\text{CCl}$  chuyển thành amin bậc nhất  $\text{R}_3\text{CNH}_2$  khi tác dụng với  $\text{NCl}_3$  và  $\text{AlCl}_3$  tương tự như amin hoá ankan bằng  $\text{NCl}_3$  và  $\text{AlCl}_3$  (phản ứng 40).

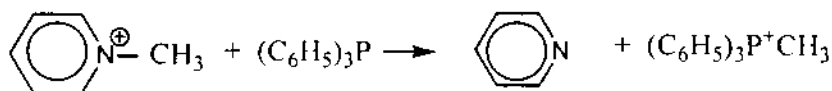
Nếu chất ban đầu là amin thế halogen cho phản ứng vòng hoá, như 2-cloetylamin cho aziridin, 2-clo-1-aminobutan cho pyrrolidin:



còn azetidín thu được bằng cách khác:

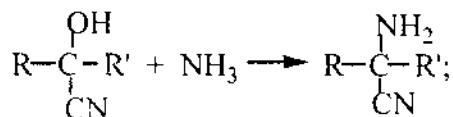


Các photphin  $\text{R}_3\text{P}$  hay muối  $\text{R}_4\text{P}^+\text{X}^-$  cũng thu được từ triphenylphotphin với muối ankylamino dị vòng trong dung môi aprotôn:



### 35- Phản ứng thế hydroxyl bằng amin

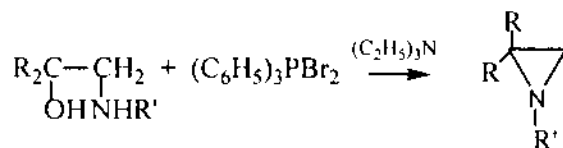
Nhóm hydroxyl của xyanohydrin chuyển thành amin khi tác dụng với amoniac:



Nếu dùng amin bậc nhất hay hai thu được xyanamin tương ứng. Các  $\alpha$ -hydroxyl xeton cũng cho phản ứng tương tự.

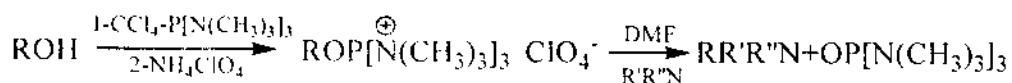
Phản ứng chuyển ancol thành amin:  $\text{ROH} \rightarrow \text{RNH}_2$  thực hiện được khi tác dụng ancol bậc nhất hay hai với axit hydrazoic, diisopropyl azodicacboxylat (*iso*- $\text{C}_3\text{H}_7-\text{OOCN}=\text{NCOO}-\text{C}_3\text{H}_7$ -*iso*) với dư  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$  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  $\beta$ -amino ancol tác dụng với triphenyl photphin đibromua khi có trietylamin cho sản phẩm vòng hoá:

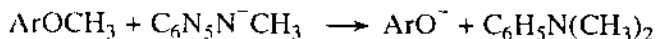


Phản ứng chuyển hoá xảy ra ở carbon có nhóm OH theo cơ chế  $\text{S}_{\text{N}}2$  với nhóm đi ra là  $\text{OP}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ .

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:

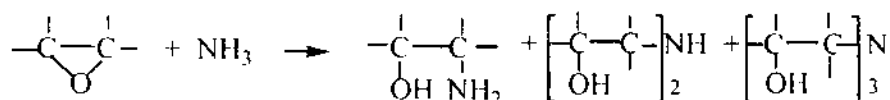


Tương tự có ứng dụng dùng dung dịch muối natri của N-metylanilin trong HMPA hay muối liti diphenylphosphit  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PLi}$  để phân cắt nhóm metyl của metyl phenyl ete (và nhóm benzyl của benzyl ete):

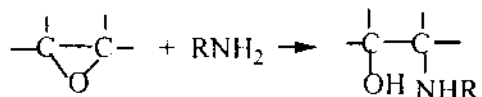


### 36- Phản ứng amin hoá epoxit

Phản ứng của epoxit với amoniac thường dùng để tổng hợp  $\beta$ -hydroxyamin:



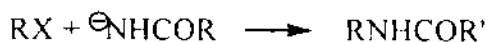
Amoniaco amin bậc nhất nhưng cũng cho amin bậc hai và ba. Dung môi thường dùng là etanolamin. Amin bậc nhất và hai cũng cho amin bậc hai và ba tương ứng:



Episulfua cũng cho  $\beta$ -aminothiol, aziridin cho 1,2-diamin cũng theo phương pháp này.

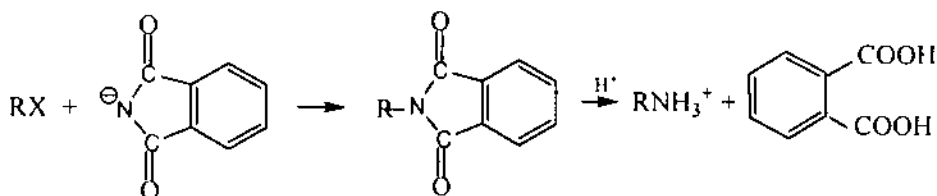
### 37- Phản ứng N-ankyl hoá amit và imit

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

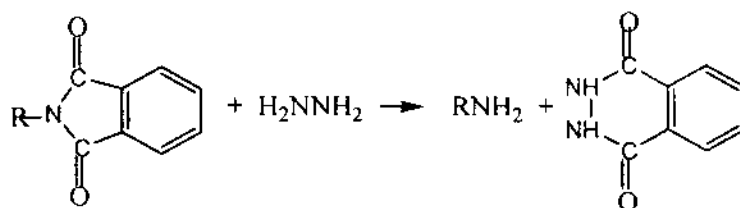


Amit không thể chuyển thành N-amit thế, còn amit thế chuyển thành amit N,N- hai lần thế. Có thể dùng chất ban đầu là este của axit sunfuric hay sunfonic, còn dẫn xuất bậc ba cho phản ứng tách. Hai amit và sunfonamit có thể ankyl hoá tốt ở điều kiện chuyển pha.

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:

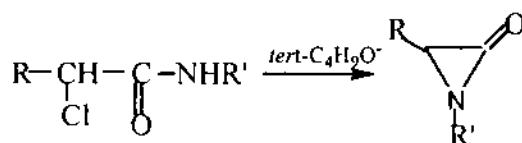


Cũng có thể dùng phương pháp khác như  $\text{Na}_2\text{S}$  trong THF hay axeton,  $\text{NaBH}_4$ -2-propanol và axit axetic, dung dịch metylamin 40% và *n*-pentylamin.

Muối của diphenylphosphinamid ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sub>2</sub>PONH<sub>2</sub> ankyli hoá bằng ankyli halogenua bậc một hay hai hoặc với ancol khi có  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  chuyển ancol thành  $\text{ROSO}_2\text{CH}_3$ . Thủy phân ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sub>2</sub>PONHR bằng HCl cho amin.

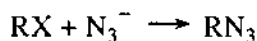
Muối của sunfonamid ( $\text{ArSO}_2\text{NH}^-$ ) cũng ankyli hoá bằng RX cho N-ankyli sunfonamid ( $\text{ArSO}_2\text{NHR}$ ) hay N-diankyli ( $\text{ArSO}_2\text{NRR}'$ ) rồi thủy phân cho amin tương ứng.

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

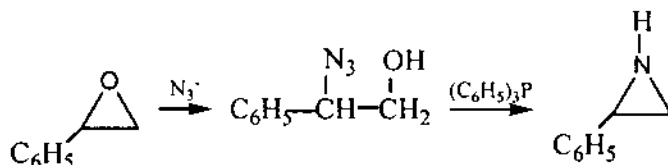


### 38- Phản ứng hình thành azit

Ankyli halogenua tác dụng với ion azit tạo thành ankyli azit tương ứng:



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

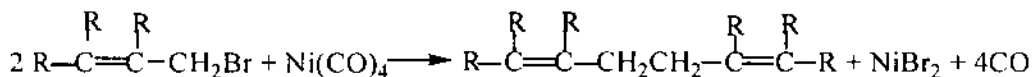


Phản ứng chuyển hoá trên là giai đoạn chính trong tổng hợp aziridin quang hoạt từ 1,2-diol quang hoạt. Hydro cũng là nhóm đi ra trong một số trường hợp như hydro benzylic có thể thay thế  $\text{N}_3$  khi tác dụng với  $\text{HN}_3$  trong  $\text{CHCl}_3$  khi có DDQ (2,3-điclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon).

Ankyli azit bậc ba cũng thu được khi khuấy ankyli halogenua bậc ba với  $\text{NaN}_3$  và  $\text{ZnCl}_2$  trong  $\text{CS}_2$  hay ancol bậc ba với  $\text{NaN}_3$  và  $\text{CF}_3\text{COOH}$  hay với  $\text{HN}_3$  và  $\text{TiCl}_4$  hay  $\text{BF}_3$ .

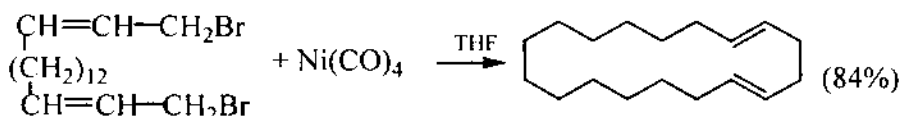
### 39- Phản ứng ghép của allyl và propargyl

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

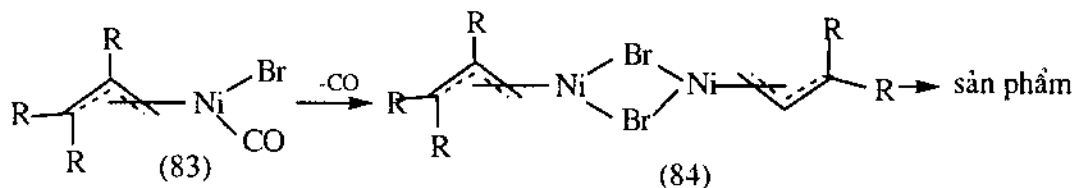


Các halogenua allyl, tosylat và axetat cho 1,5-dien đối xứng với niken cacbonyl ở nhiệt độ phòng trong dung môi THF hay DMF. Các hợp chất allyl không đối xứng sẽ ghép đôi ở đầu ít thế hơn. Hoạt tính thay đổi theo  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ .

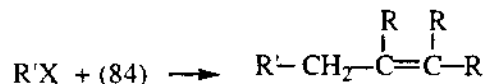
Các dẫn xuất diallyl có khả năng đóng vòng nội phân tử với hiệu suất cao (60 + 80%) ở độ pha loãng cao, thường dùng để tổng hợp các vòng lớn (11 đến 20 cạnh), chẳng hạn:



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

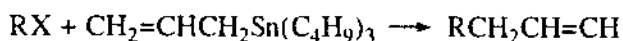


Phức (84) có thể tách ra khỏi dung dịch và kết tinh ở trạng thái rắn. Nếu tác dụng trực tiếp anky halogenua với (84) trong dung môi phân cực sẽ ghép bất đối xứng và trong trường hợp này đầu allyl kém thế hơn sẽ ghép ưu tiên:



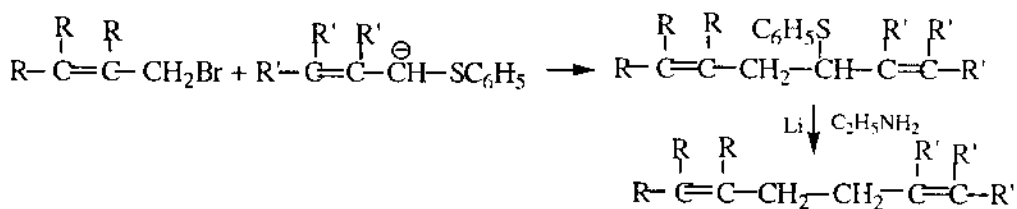
Cơ chế thực ra không đơn thuần là thế nucleophin vì aryl và vinyl halogenua cho phản ứng tốt hơn bromua bạc nhất đơn giản nên có chứng minh rằng phản ứng có thể là gốc tự do. Các nhóm hydroxyl hay cacboxyl trong gốc anky không ảnh hưởng tới phản ứng. Khi cho (84) phản ứng với allyl halogenua cho ba sản 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 allyltributylstanoan:



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* iiti allyl bo ( $\text{RCH}=\text{CHCH}_2\text{B}^-\text{R}'_3\text{Li}^+$ ).

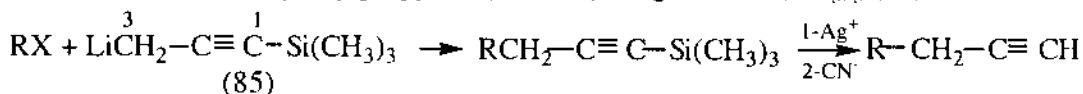
Phương pháp ghép hai nhóm allyl khác nhau là dùng allyl halogenua với cacbanion của thioete  $\beta, \gamma$ -không no:



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.

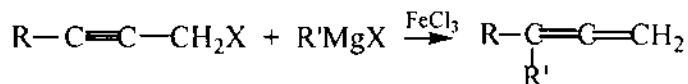
Phương pháp propargyl hoá ankyll halogenua không có chuyển vị allyl là tác dụng halogenua với liti-1-trimetylsilylpropyn được bảo vệ bằng nhóm  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  (85):



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  $\text{Ag}^+$  và tiếp theo bằng  $\text{CN}^-$ .

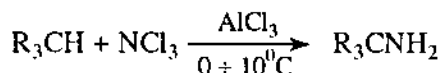
Tác nhân (85) có thể tổng hợp bằng tác dụng propyl liti với  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  cho  $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$  rồi tách proton bằng  $\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$ .

Halogenua propargyl có thể bị ankyll hoá với chuyển vị allyl hoàn toàn cho allen khi tác dụng với tác nhân Grignard và muối kim loại hay diankyl cuprat  $\text{R}_2\text{Cu}$ :



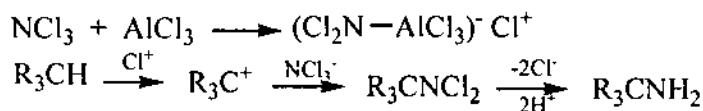
#### 40- Phản ứng amin hoá ankan

Ankan, arylankan và xycloankan có thể bị amin hoá chỉ ở vị trí bậc ba khi tác dụng với tricloamin và  $\text{AlCl}_3$  ở  $0 \div 10^\circ\text{C}$ :



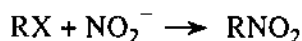
Chẳng hạn như từ  $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  cho  $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ , metylxyclopentan cho 1-amino-1-metylxyclopentan, adamantan cho 1-aminoadamantan.

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



#### 41- Phản ứng hình thành hợp chất nitro

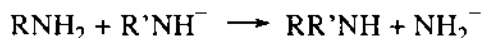
Ankyll bromua và iodua tác dụng với nitrit natri cho hợp chất nitro:





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:



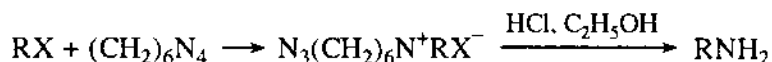
Muối amoni bậc bốn cũng bị dealkyl hoá bằng etanolamin:



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

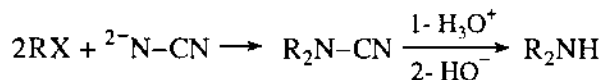
#### 43- Phản ứng chuyển hoá $RX$ thành $RNH_2$ bằng hexametylentetramin

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,  $\alpha$ -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 decacboxyl 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,  $\omega$ -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  $\text{NaBH}_4$  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  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}$ ,  $\text{CN}$  (các nhóm chức này bị khử bởi  $\text{LiAlH}_4$ ).

Tác nhân kềm (với axit hay bazơ),  $\text{SnCl}_2$ , ion crom (II), tris(trimetylsilyl)silan,  $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiH}$  (có  $\text{AlCl}_3$ ) 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,  $(\text{iso-C}_3\text{H}_7)_3\text{NLi}$ ,  $\text{CH}_3\text{SNa}$ ,  $\text{TiCl}_3$  trong nước... khử  $\alpha$ -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  $\text{LiAlH}_4$  theo  $\text{S}_{\text{N}}1$ . Cũng có chứng minh phản ứng khử halogenua vinyl, cyclopropyl và đầu cầu bằng  $\text{LiAlH}_4$  theo cơ chế SET.

Phản ứng khử halogenua bằng  $\text{NaBH}_4$  trong diglym 80%,  $\text{BH}_3$  trong nitrometan theo cơ chế  $\text{S}_{\text{N}}1$ .  $\text{NaBH}_4$  trong sunfolan khử halogenua bậc ba có hydro  $\beta$  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

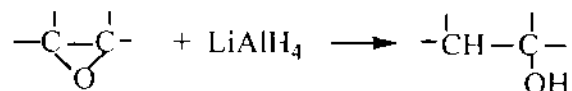
Các tosylat và hợp chất tương tự bị khử bằng  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$  trong dung môi aprotôn phân cực,  $\text{Li}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{BH}$ ,  $(\text{iso-C}_4\text{H}_9)_2\text{AlH}$  (DBALH),  $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH-NaI}$ :



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

#### 47- Phản ứng khử epoxy

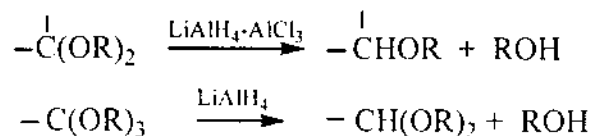
Epoxy bị khử bằng  $\text{LiAlH}_4$  theo cơ chế  $S_N2$  và nghịch đảo cấu hình:



Theo cơ chế  $S_N2$ , 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 đicyclopentadienyltitan và 1,4-xyclohexadien hay  $\text{BH}_3$  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  $\text{NaHTe}$ ,  $\text{SmI}_2$ , natri bis(2-metoxetyoxy) 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 ankoxy 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  $\text{LiAlH}_4$  và hydrua tương tự, nhưng nếu tổ hợp  $\text{LiAlH}_4$  với  $\text{AlCl}_3$  thì khử được axetan và xetan mà chỉ mất đi một nhóm ankoxy, như là thế nhóm ankoxy bằng hydro.

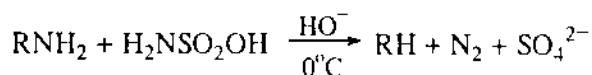
Tác nhân thực trong trường hợp này là clo nhôm hydrua  $\text{AlH}_2\text{Cl}$  và điclo nhôm hydrua  $\text{AlHCl}_2$  hình thành từ hai tác nhân trên.

Sự chuyển hoá này có thể dùng tác nhân khác như  $\text{DIBALH}$ , Nafion-H (nhựa sunfonic supeaxit peflo hoá - superacid perflorinated 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  $\text{LiAlH}_4$  cho axetan, thường dùng điều chế andehit bằng thủy phân axetan.

#### 49- Phản ứng khử liên kết C-N

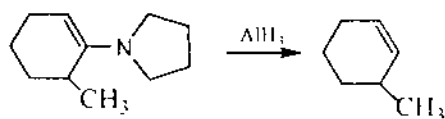
Amin bậc nhất bị khử thành RH bằng axit hydroxylamin-O-sunfonic và dung dịch NaOH:



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  $\text{IHF}_2$ . 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  $\text{NaBH}_4$  trong HMPA.

Enamin bị phân cắt thành olefin khi có alan  $\text{AlH}_3$ , 9-BBN hay boran metyl sunfua BMS:

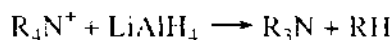


Trong trường hợp dùng BMS cho sản phẩm bảo toàn cấu hình (đồng phân (E) cho sản phẩm (E)), còn dùng 9-BBN cho đồng phân khác).

Diazo xeton bị khử cho metyl xeton bằng HI:



Muối amoni bậc bốn, cũng như photphoni, bị khử bằng  $\text{LiAlH}_4$ :



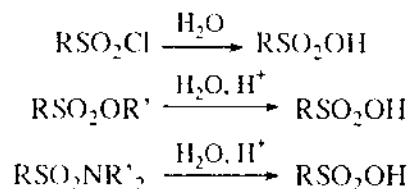
Có thể dùng liti trietylbohđrua (ưu tiên phân cắt nhóm metyl) hay natri trong amoniac lỏng. Khi khử muối amoni bậc bốn bằng hỗn hống natri trong nước gọi là phản ứng khử Emde nhưng không dùng để phân cắt muối amoni có bốn nhóm ankyl no.

Hợp chất nitro  $\text{RNO}_2$  khử tới RH bằng natri metylmercaptit  $\text{CH}_3\text{SNa}$  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  $\text{NaHTe}$ , isoxyanua  $\text{RNC}$  khử thành  $\text{RNH}_2$  bằng  $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}$ , Li hay Na trong amoniac lỏng hay K và ete crown trong toluen.

$\alpha$ -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- $\text{H}_2\text{O}$ .

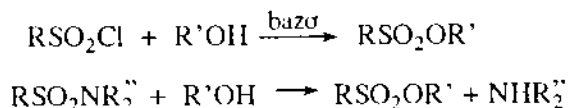
#### 50- Phản ứng thủy phân axit sunfonic và dẫn xuất

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:



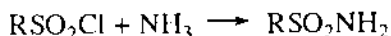
Este thủy phân nhanh trong nước hay kiềm loãng, tương tự este có phân cắt  $\text{R}'\text{-O}$  trừ  $\text{R}'$  là aryl và trong nhiều trường hợp tìm thấy sự bảo toàn cấu hình của  $\text{R}'$ .

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:

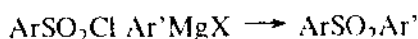


Amin bậc nhất cho N-ankyl sunfonamit, amin bậc hai cho N,N-điankyl sunfonamit, phản ứng là phép thử Hinsberg phân biệt amin bậc nhất, hai và ba; song phản ứng bị giới hạn vì N-akyl sunfonamit có 6 cacbon hay lớn hơn cũng khó tan trong kiềm và khó khống chế điều kiện để cho amin bậc ba thu lại không thay đổi.

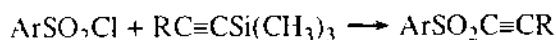
Amin bậc nhất và hai thường được bảo vệ bằng phenaxyl sunfonyl clorua  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$  cho sunfonamit  $\text{RNHSO}_2\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$  để hồi phục lại bằng Zn trong axit axetic.

### 52- Phản ứng tổng hợp sunfon

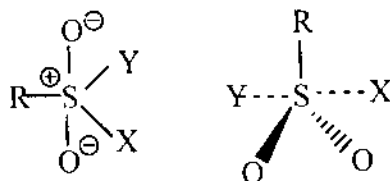
Arylsunfonyl clorua tác dụng với  $\text{RMgX}$  cho sunfon:



Phản ứng là tấn công của cacbon vào S theo  $S_N2$ , có thể dùng cơ lithi. 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  $\text{AlCl}_3$ :



Phản ứng thế nucleophin của  $\text{RSO}_2\text{X}$  cũng giống của  $\text{RCOX}$ . 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  $S_N2$  với trạng thái chuyển hình tháp kép (trigonal bipyramidal):

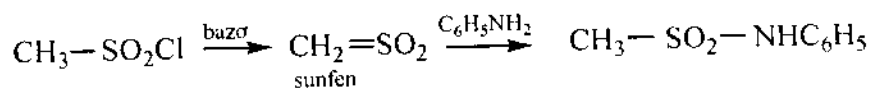


Đã có nhiều thực nghiệm cho các kết luận sau:

1- Đặc tính lập thể của  $S_N2$  ở S khó hơn ở C no nhiều vì hợp chất quang hoạt tuy dễ tổng hợp nhưng tính quang hoạt của  $\text{RSO}_2\text{X}$  nếu có  $^{16}\text{O}$  và  $^{18}\text{O}$ , 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  $S_N2$  là tấn công sau.

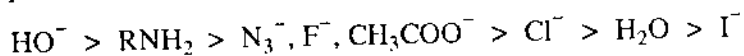
2- Khi thủy phân aryl arensunfonat khi dùng  $^{18}\text{O}$  cho thấy cơ chế có chất trung gian trên, tốc độ ít thay đổi với nhóm đi ra khác nhau, giá trị  $\rho$  rất lớn chứng tỏ trạng thái chuyển mang điện tích âm lớn.

Khi chất ban đầu có hydro  $\alpha$  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  $\text{OSO}_2\text{R}$  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 thể 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

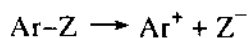
Phản ứng thể nucleophin ở cacbon của nhân thơm kém quan trọng hơn nhưng có tầm quan trọng trong công nghiệp. Chẳng hạn điều chế phenol từ clobenzen trong kiềm ở  $370^\circ\text{C}$ , anilin từ clobenzen trong dung dịch amoniac ở  $210^\circ\text{C}$ . Phản ứng thể  $S_N$  ở nhân thơm cũng tương tự như ở cacbon không no, nhưng phân tử benzen có bộ khung cacbon cùng với đám mây electron  $\pi$  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:



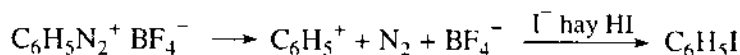
Cation aryl kém ổn định vì tính âm điện cao của cacbon lai hoá  $sp^2$ , vì điện tích dương ở trên obitan lai hoá  $\sigma sp^2$  nằm trên mặt phẳng của vòng benzen thẳng góc với hệ  $\pi$  nên không có tương tác với hệ  $\pi$ , điện tích dương không được giải toả với nhân.

Các nhóm thế có hiệu ứng +C cũng không tham gia được vào sự ổn định cation, chỉ có các obitan  $\sigma$  ở vị trí *ortho* có khả năng siêu liên hợp với obitan trống vì cùng nằm trên một mặt phẳng, còn các liên kết  $\sigma$  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  $\pi$  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*.

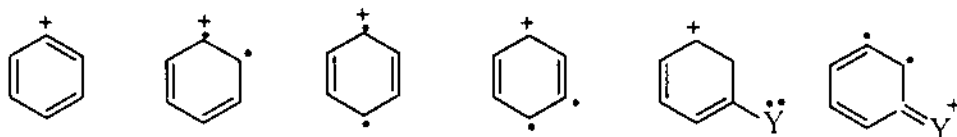


Cation aryl

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:

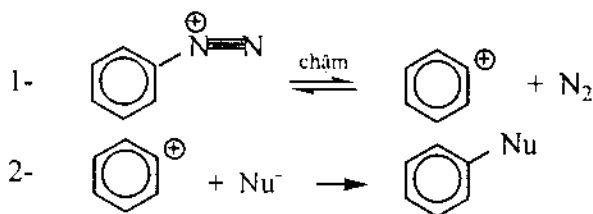


Thực tế sự tạo thành cation phenyl rất khó do liên kết C-X bền, nhu cầu lập thể của cation phenyl thấp hơn cation ankyl nhiều, do đó về hình thức phản ứng thế nhóm diazoni và phản ứng của dẫn xuất halogen xúc tác bằng đồng là theo  $S_N1$ . Phản ứng có động học bậc nhất, không nhạy khi thêm muối, tính 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  $\text{SiR}_3$ .

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  $\text{Nu}^-$ ;
- 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:

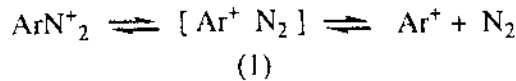


5- Sự tạo thành hợp chất trung gian này đã được chứng minh bằng sự chuyển vị của nitơ đồng vị:  $Ar-^{15}N^+ \equiv N \rightarrow Ar-N^+ \equiv N^{15}$

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.

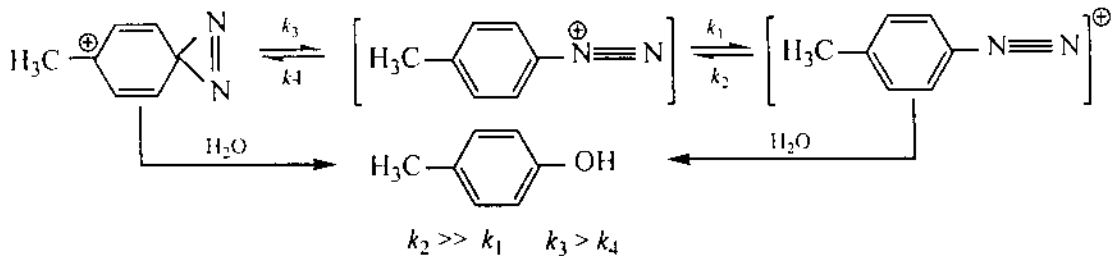
Mặt khác có chứng minh rằng, khi đun nóng muối diazoni đánh dấu  $C_6H_5N^+ \equiv N^{15}$  ở áp suất khác nhau thì ở áp suất 300 atm tìm thấy có 3%  $N_2$  đánh dấu, chứng tỏ  $C_6H_5N^+ \equiv N^{15}$  có trao đổi ở  $N_2$  khí quyển.

Trên cơ sở động học và chứng minh khác cho rằng, giai đoạn 1 là gồm hai giai đoạn:

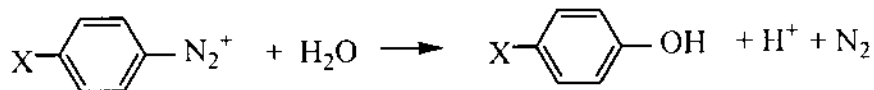


đi qua cặp ion - phân tử chặt (1) mà có thể bắt được bằng cacbon monooxit.

Cũng đã có chứng minh cho phản ứng thủy phân hay thế của hợp chất diazoni theo cơ chế đặc biệt của  $S_N1$ , trong đó không có sự phân ly liên kết  $Ar-N_2^+$  tạo thành cation phenyl trung gian mà qua hợp chất trung gian. Chẳng hạn, phản ứng của *p*-tolyl diazoni trong nước:

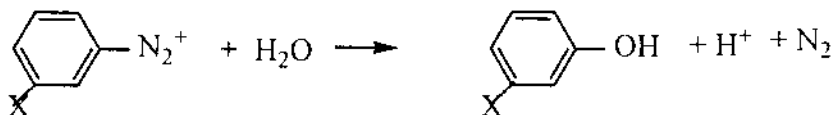


Trong phản ứng này, các nhóm thế ở vị trí *para* làm ổn định chất ban đầu hơn chất trung gian (hay cation aryl) nên các nhóm thế +C làm giảm tốc độ phản ứng:



X =	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	COOH	Cl	NO <sub>2</sub>
$k_{\text{rel}}$	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.



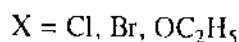
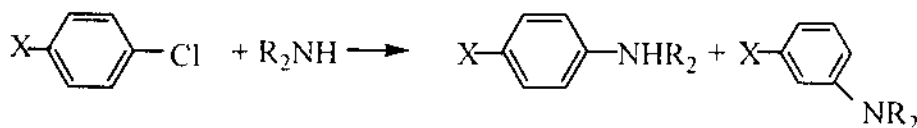
X =	OH	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	COOH	Cl	NO <sub>2</sub>
<i>k</i> <sub>id</sub> =	12	4,6	4,6	1	0,55	0,042	0,00093

Nhóm đi ra trong phản ứng thế nucleophin là có thể: bốn halogen, SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, <sup>+</sup>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> và OPO(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> nhưng chỉ có nhóm đi ra quan trọng nhất theo S<sub>N</sub>1 là nhóm diazoni N<sub>2</sub><sup>+</sup>.

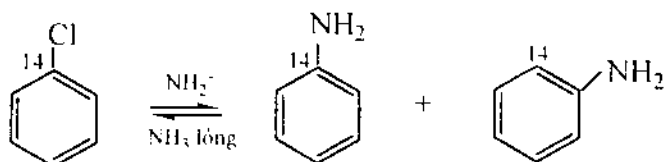
## 6.2. CƠ CHẾ TÁCH CỘNG HAY CƠ CHẾ ARYN

### 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 NH<sub>2</sub><sup>-</sup> trong NH<sub>3</sub> lỏng. Phản ứng xảy ra với những hợp chất thơm không có nhóm thế hút electron và thường có sự chuyển vị:

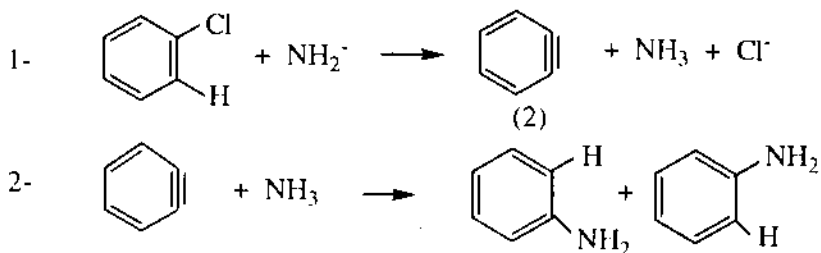


Đặc tính nhóm đi vào không chỉ chiếm chỗ trống bởi nhóm đi ra mà đã được chứng minh bằng phản ứng của 1-<sup>14</sup>C-clobenzen với amidua kali:



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:

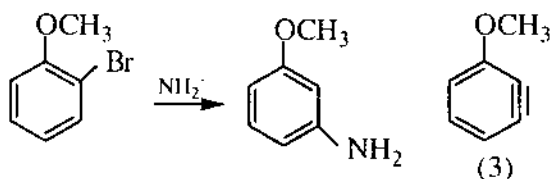


Chất trung gian (2) đối xứng gọi là dehydrobenzen hay benzyn, có thể bị tấn công bởi NH<sub>3</sub> ở hai vị trí khác nhau nên giải thích được tại sao có một nửa anilin sinh ra từ clobenzen đánh dấu trên lại có đánh dấu ở vị trí 2. Thực tế, vị trí 1 và 2 không đánh dấu bằng nhau vì thế mà có hiệu ứng 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.

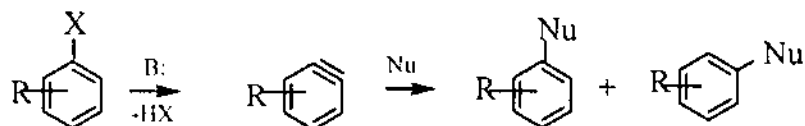
2- Phản ứng thế nucleophin thơm xảy ra ở vị trí khác với phản ứng thế thường mà trước kia gọi là phản ứng thế “*cine*” (thế ở vị trí kề của nhóm đi ra) (*cine* substitution) như khi chuyển hoá *o*-bromanizol thành *m*-aminoanizol chỉ thu được sản phẩm thế *meta*:



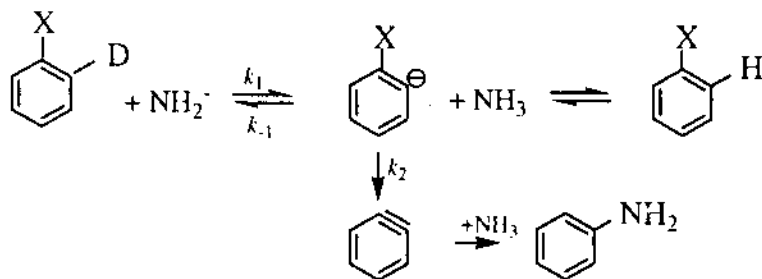
Phản ứng này đã được giải thích bằng sự hình thành cation aryl (3) không đối xứng vì thế không thu được tỷ lệ 1 : 1 của sản phẩm như trường hợp clobenzen. Trong chất trung gian không đối xứng này, nhóm metoxy hướng nhóm đi vào vào vị trí *meta* mà không phải *ortho*.

3- Khi phản ứng của ArX với KNH<sub>2</sub> trong NH<sub>3</sub> lỏng, hoạt tính của halogen thay đổi: Br > I > Cl > F mà không có trong S<sub>N</sub>Ar. 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:



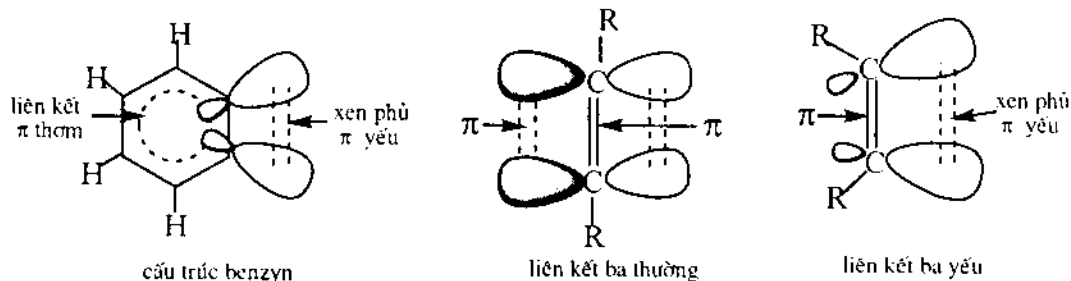
Quá trình tạo thành benzyne đã được xác nhận bằng phản ứng trao đổi đồng vị:



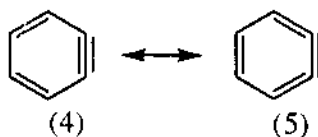
Sự trao đổi đồng vị xảy ra ở vị trí *ortho* đối với nhóm đi ra halogen, song nếu X là F thì  $k_1 \gg k_2$ , còn X = Br thì  $k_2 \gg k_1$ , phù hợp với độ linh động của nhóm đi ra trong phản ứng tách.

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  $\pi$ : một được xen phủ của hai obitan *p* thẳng góc với vòng như là liên kết  $\pi$  bình thường, một liên kết  $\pi$  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 góc 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  $\pi$  chỉ định chỗ trên obitan  $\pi$  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:



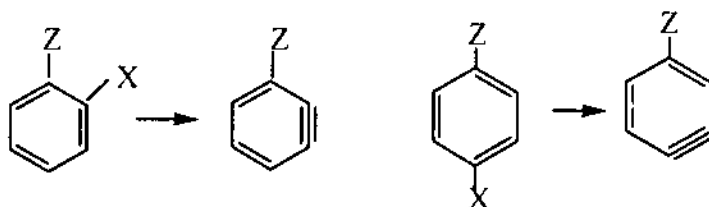
theo phổ IR thì dạng (4) đóng góp lớn hơn là dạng (5). Không chỉ có vòng benzen mà các hệ vòng thơm khác, thậm chí cả hệ vòng không thơm cũng có thể phản ứng qua chất trung gian loại aryn nhưng các vòng không thơm có liên kết ba quy ước.

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.

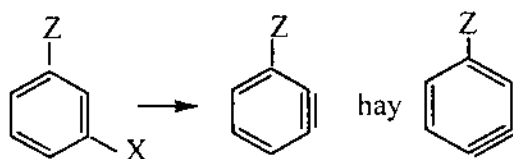
Benzyn hay aryn rất hoạt động, không bao giờ có thể tách ra được nhưng có thể tách ra trong argon ở 8K, có thể quan sát bằng phổ IR và cũng tìm thấy trong phản ứng Diels Alder.

### 6.2.2. Các nhân tố ảnh hưởng

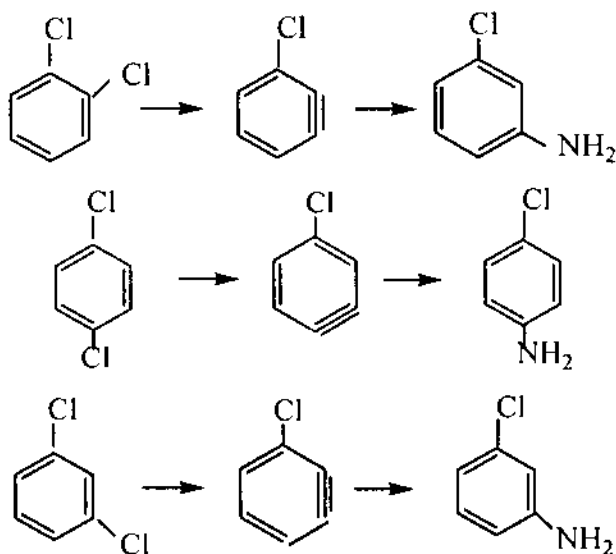
Trong phản ứng theo cơ chế aryn, có hai nhân tố ảnh hưởng tới vị trí đi ra của nhóm đi ra để hình thành aryn, nếu có nhóm thế ở *ortho* và *para* thì chỉ có một hướng đi ra:



còn ở vị trí *meta* sẽ có hai hướng phải chọn:

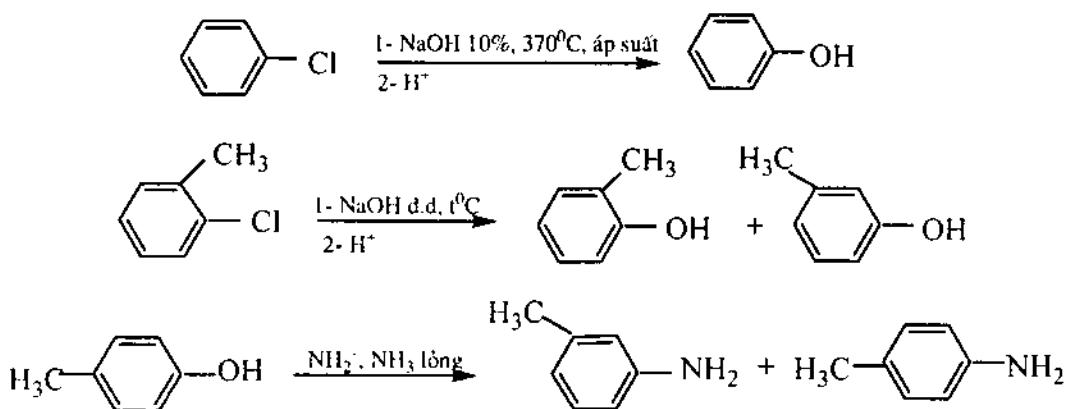


Trong mỗi trường hợp, hydro axit hơn sẽ đi ra, song tính axit lại liên quan tới hiệu ứng *I* của Z, nhưng có thể cho rằng các nhóm thế hút electron là thích hợp cho hydro *ortho* đi ra còn nhóm cho electron thích hợp cho sự đi ra của hydro *para*. Sự tấn công của nucleophin vào aryln phụ thuộc vào độ 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.

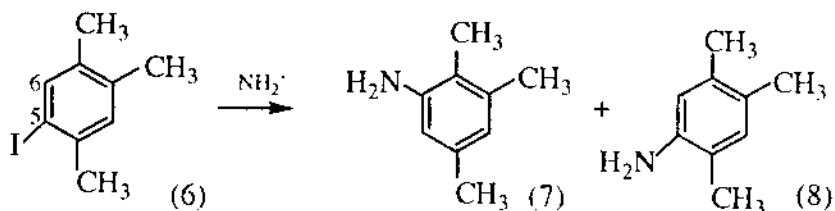
Chẳng hạn, một số phản ứng theo cơ chế aryln:



Các bazơ thường dùng cho cơ chế aryl là các bazơ mạnh như  $\text{NH}_2^- > (\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^- > \text{C}_6\text{H}_5\text{NH}^-$ .

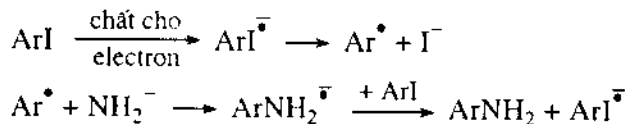
### 6.3. CƠ CHẾ GỐC $S_{\text{RN}}1$

Khi tác dụng 5-iot-1,2,4-trimetylbenzen (6) với  $\text{KNH}_2$  trong  $\text{NH}_3$  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-iot 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  $\text{KNH}_2$  trong  $\text{NH}_3$  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 lấy 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.

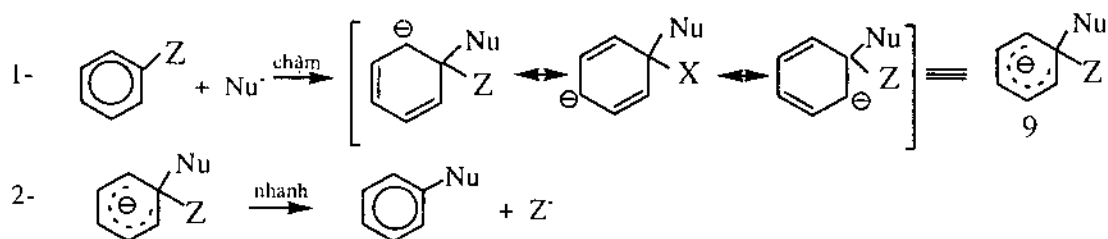
Phản ứng  $S_{\text{RN}}1$  không thích hợp cho các nhóm hoạt động hay bazơ mạnh, không thích hợp với các nhóm ankyl, ankoxyl, aryl,  $\text{COO}^-$  mà thích hợp cho các nhóm  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $\text{O}^-$ ,  $\text{NO}_2$ .

### 6.4. CƠ CHẾ CỘNG TÁCH - CƠ CHẾ $S_{\text{N}}\text{Ar}$

#### 6.4.1. Cơ chế

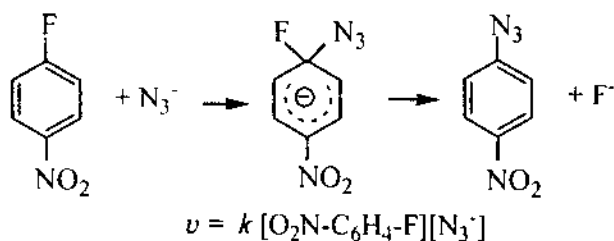
Cơ chế cộng - tách của phản ứng thế nucleophin vào nhân thơm là cơ chế hai giai đoạn, bắt đầu bằng cách cộng Nu tạo hợp chất trung gian (9) rồi tách nhóm đi ra Z để tạo

thành sản phẩm cuối cùng nên theo cơ chế  $S_N2$  hay  $S_NAr$ :

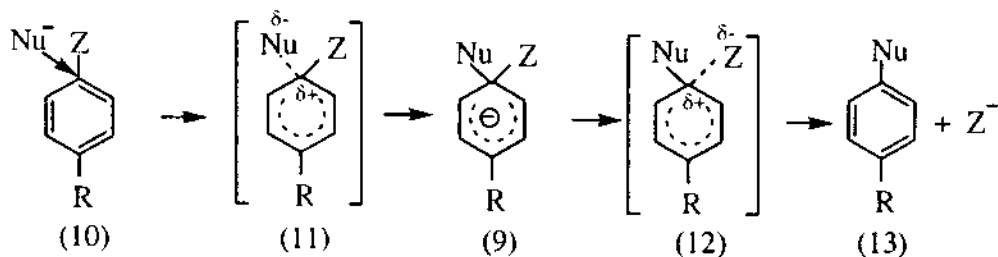


Cơ chế này có giai đoạn đầu quyết định tốc độ nhưng không phải luôn luôn như vậy. Cơ chế này giống cơ chế tứ diện đã thấy trong các chương trước như cơ chế  $S_E$ , đều có liên kết với chất ban đầu tạo chất trung gian rồi nhóm đi ra đi ra sau.

Khi nghiên cứu phản ứng của 4-nitroflorobenzen với ion azit trong dimetylformamit tạo thành *p*-azitnitrobenzen:

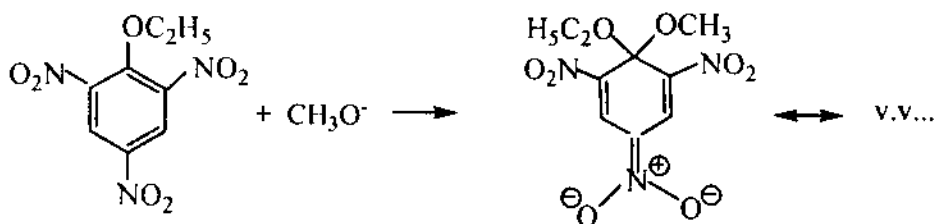


Phản ứng được mô tả bằng phương trình động học bậc hai và phụ thuộc vào bản chất và nồng độ của Nu. Phản ứng đi qua những hợp chất trung gian:



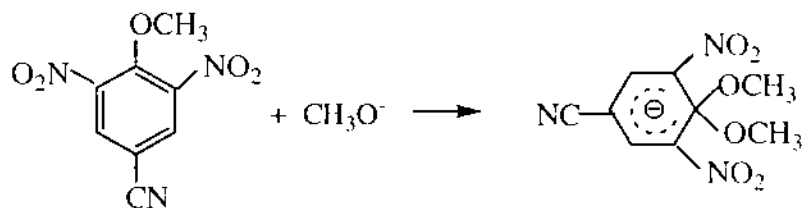
Sự chuyển từ chất ban đầu (10) thành trạng thái chuyển (11) đã kèm theo sự thay đổi trạng thái lai hoá từ  $sp^2$  sang  $sp^3$ , sau đó chuyển thành hợp chất trung gian (9) gọi là phức Meisenheimer. Phức Meisenheimer có bản chất của phức  $\sigma$  nhưng mang điện tích âm nên được ổn định bằng nhóm thế hút electron.

Việc tách ra được chất trung gian vào năm 1902 khi thực hiện phản ứng giữa etyl picrat và ion metoxit:

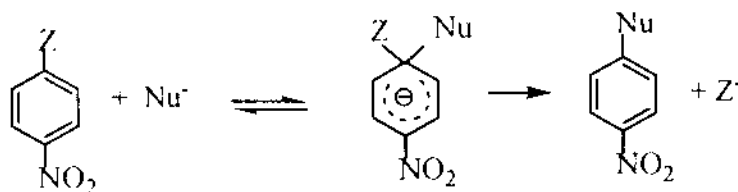


Phức này là muối bốn, gọi là muối Meisenheimer hay muối Meisenheimer - Jackson. Cấu trúc chất trung gian này đã được xác định bằng NMR và tinh thể học tia X.

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-cyan-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:

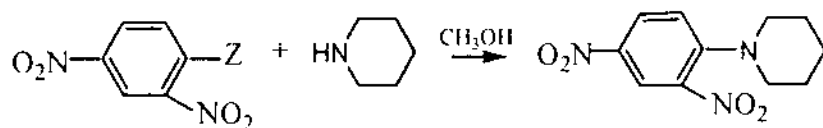
$$v = k_1 [\text{ArZ}][\text{Nu}]$$

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  $S_NAr$ , liên kết Ar-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:  $F \gg Cl > Br > I$ . Chẳng hạn trong phản ứng:



Z =	F	Cl	Br	I
$k_{td}$ =	3300	4,3	5,3	1

Khi Z = Cl, Br, 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 Ar-Z bị phân cắt ở giai đoạn xác định

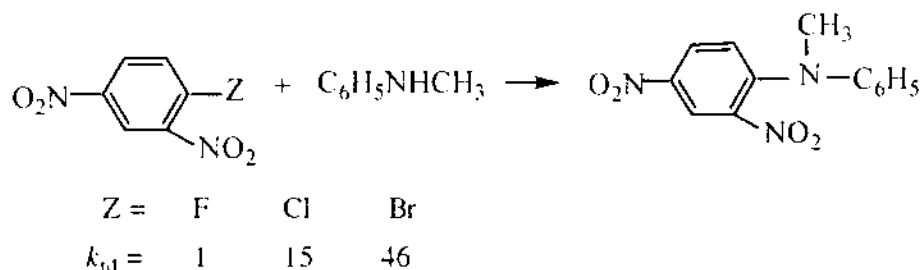


tốc độ và cũng vì hiệu ứng của bản chất Z đến tốc độ khi Nu tấn công. Nếu tăng độ âm điện của Z làm giảm mật độ electron ở phía mà Nu tấn công thì nucleophin sẽ tấn công nhanh hơn. Điều đó đúng cho Z là F có độ âm điện cao hơn, tốc độ bằng 3300 so với 1 của I. Thực tế F là nhóm đi ra tốt nhất trong các 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.

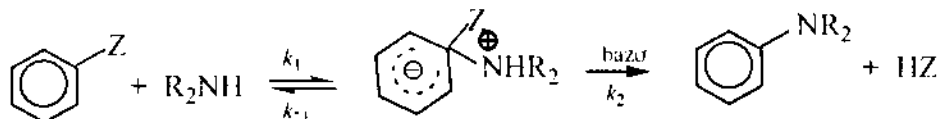
Nếu  $k_{-1} \gg k_2$  sẽ có phương trình:

$$v = K.k_2[ArZ][Nu]$$

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:

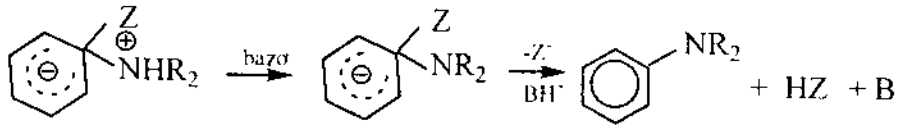


Trong phản ứng có xúc tác bazơ của ArZ với nucleophin amin. Phản ứng có xúc tác bazơ chỉ khi nhóm đi ra kém như OR (không phải Cl hay Br) và chỉ khi nucleophin có thể tích lớn như amin. Bazơ không có xúc tác ở giai đoạn 1 nhưng nếu amin là nucleophin, bazơ có thể xúc tác giai đoạn 2:

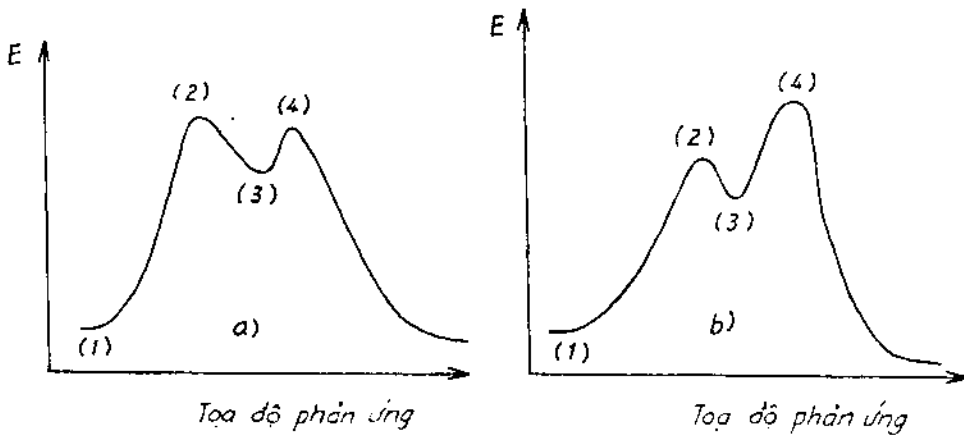


Xúc tác bazơ tìm thấy trong trường hợp này khi amin đã bị phân cắt một nửa nhưng Z thì không, có nghĩa  $k_{-1}$  là lớn và giai đoạn 2 là quyết định tốc độ phản ứng. Dữ kiện này cho thấy phản ứng  $S_NAr$  có hai giai đoạn. Trong trường hợp khi bazơ là xúc tác, xúc tác chỉ có nồng độ rất nhỏ còn biểu 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 phân cắt 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:

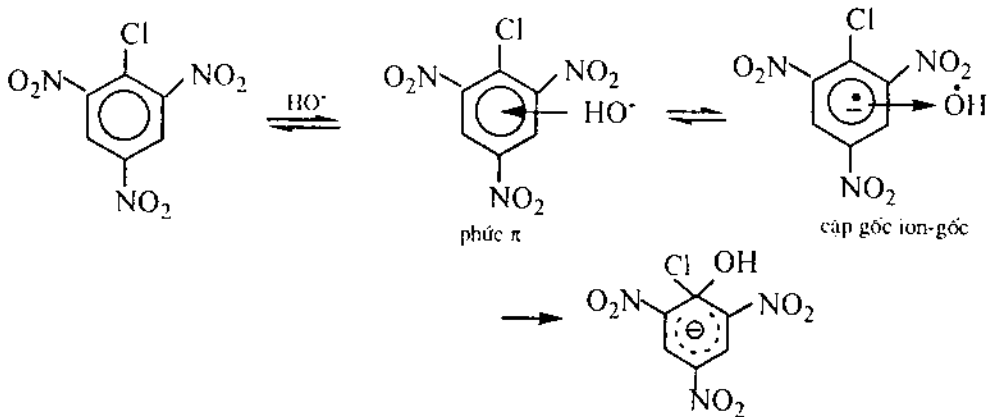


Phù hợp với giả thiết khác, giai đoạn mất Z bằng  $\text{BH}^+$  là quyết định tốc độ.



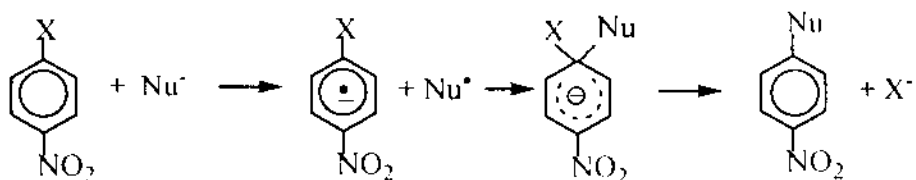
Hình 6.1. Giản đồ năng lượng của phản ứng  $\text{S}_{\text{N}}2$  thơm

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  $\text{S}_{\text{N}}2$  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  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  cũng dựa trên hiệu ứng đồng vị từ  $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$  và  $^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$ :



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  $\pi$  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:

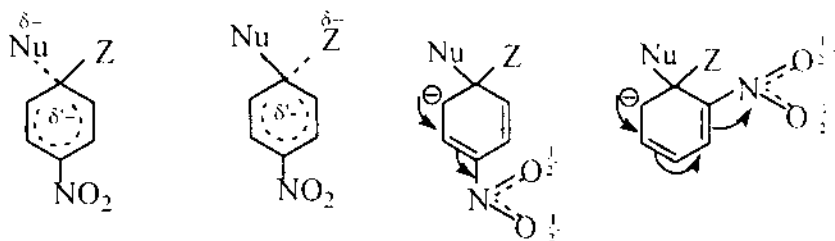


Cơ chế  $S_N2$  một giai đoạn phổ biến ở cacbon no nhưng thực tế cũng tìm thấy ở hợp chất thơm. Phản ứng  $S_N2$  giả thiết ở hợp chất thơm đôi khi gọi là cơ chế một giai đoạn để phân biệt với  $S_NAr$  và đôi khi cũng gặp cơ chế như là cộng-tách.

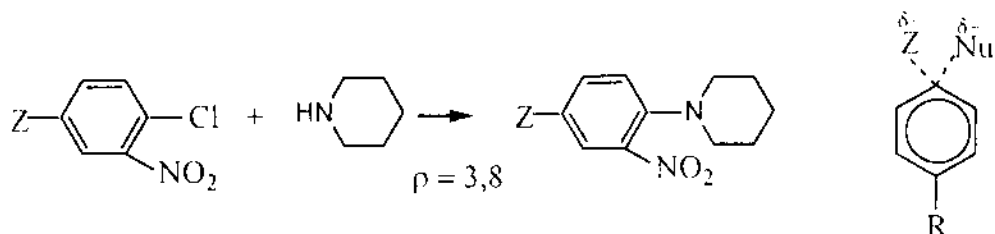
#### 6.4.2. Những nhân tố ảnh hưởng

##### 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  $\rho$  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:



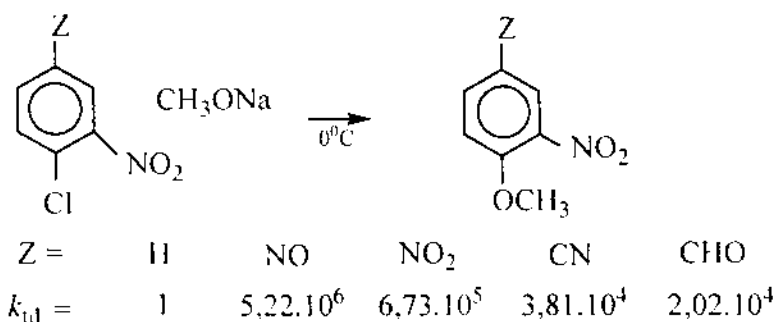
và trong phương trình tương quan dùng hằng số  $\sigma^-$  phù hợp hơn là hằng số  $\sigma$  đối với nhóm hút electron:



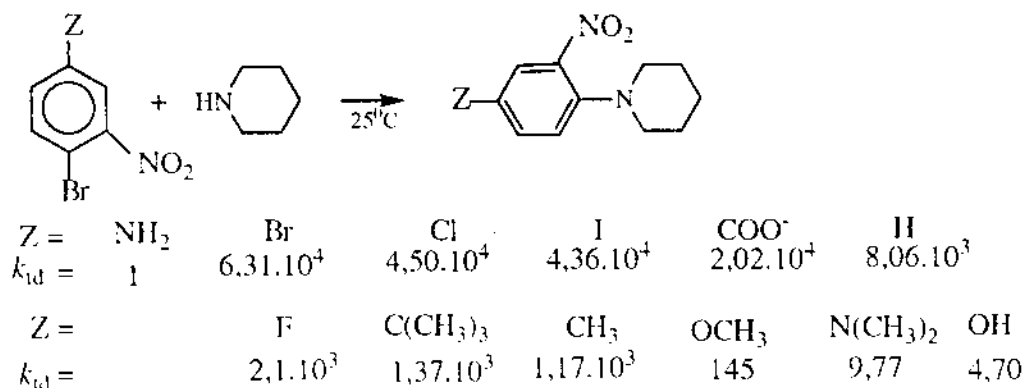
Cũng cần chú ý rằng, nếu phức trung gian là đồng bộ thì ảnh hưởng của nhóm thế đến tốc độ tương đối không lớn, giống như các phản ứng thế  $S_N2$  mạch hở.

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 phân 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  $NO_2$ , OR, OAr,  $SO_2R$  không phải là nhóm đi ra tốt của  $S_N$  nhưng lại đi ra tốt khi dính với nhân thơm, đặc biệt  $NO_2$  là nhóm đi ra tốt. Khả năng đi ra theo thứ tự:  $F > NO_2, OTs, SOC_6H_5 > Cl, Br, I > N_3 > NR_3^+ > OAr, OR, SR, NH_2$ , nhưng cũng phụ thuộc vào nucleophin. Chẳng hạn, điển hình là  $C_6Cl_5OCH_3$  tác dụng với  $NH_2^-$  cho  $C_6Cl_5NH_2$ , nghĩa là một nhóm  $OCH_3$  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.

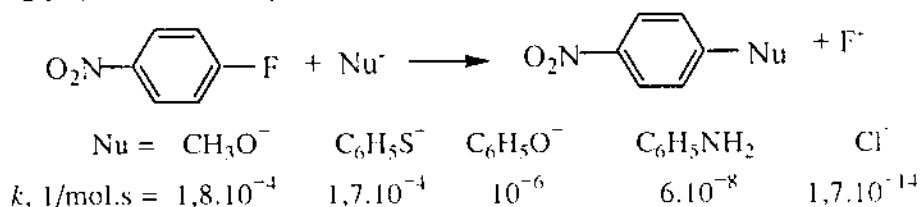
Thứ tự nhóm đi ra là sự khác nhau giữa  $S_N1$  và  $S_N2$ . Trong cơ chế  $S_NAr$ , thường giai đoạn đầu quyết định tốc độ và giai đoạn này được kích thích bởi nhóm có hiệu ứng  $-I$  nên giải thích được tại sao nhóm flo vẫn là nhóm đi ra tốt trong cơ chế này. Flo là nhóm đi ra kém nhất của halogen 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.

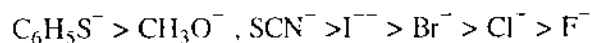
Nếu nhóm đi ra là nhóm mềm thì tương tác với nucleophin mềm sẽ ưu tiên hơn. Chẳng hạn phản ứng:



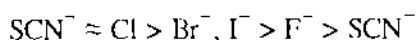
với  $\text{Nu}^- - \text{CH}_3\text{O}^-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$  thì tỷ lệ thay đổi từ 59 đến 16800 chuyển từ  $\text{X} = \text{F}$  đến  $\text{X} = \text{I}$ , nghĩa là chuyển tới nhóm đi ra mềm hơn  $\text{I}^-$  do tương tác với nucleophin  $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^-$  mềm hơn, dễ dàng hơn.

Nói chung, tính nucleophin cho  $S_NAr$  theo thứ tự:  $\text{NH}_2^- > \text{PH}_3\text{C}^- > \text{C}_6\text{H}_5\text{NH}^- > \text{ArS}^- > \text{RO}^-$ ,  $\text{R}_2\text{NH} > \text{ArO}^- > \text{HO}^- > \text{ArNH}_2 > \text{NH}_3 > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{ROH}$ .

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:

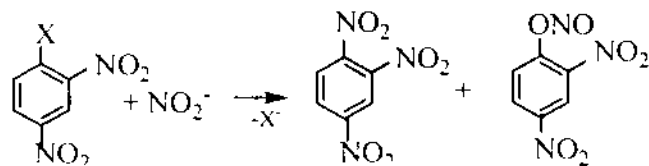


còn trong dung môi aprotôn khả năng phản ứng tăng khi tăng tính bazơ:



Nếu nucleophin có hai trung tâm nucleophin như  $\text{NO}_2$  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 X = 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:

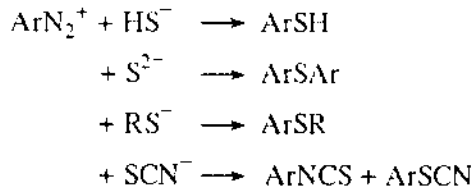


Nước thường là dung môi để tổng hợp muối diazoni nhưng bền ở nhiệt độ thấp (0 đến 5°C), nhưng muốn thay thế nhóm diazoni bằng OH cần đun sôi dung dịch có dư axit nitơ. Một số muối cần xử lý mạnh hơn như đun sôi với axit sunfuric hay trifloaxetat kali. Phản ứng thực hiện được trong dung dịch với bất kỳ muối nào nhưng hydro sunfat thích hợp hơn clorua và nitrat vì trong trường hợp này có cạnh tranh với nucleophin  $\text{Cl}^-$  hay  $\text{NO}_3^-$ . Phương pháp tốt nhất và nhanh, cho hiệu suất cao là thủy phân có thêm  $\text{Cu}_2\text{O}$  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  $\text{N}_2^+$  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.

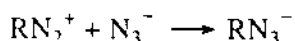
### 2- Phản ứng thế muối diazoni

Nhóm diazoni dễ thế bằng tác nhân nucleophin  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{RS}^-$ ...

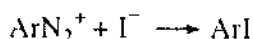


Các phản ứng này thích hợp để đưa nhóm chứa lưu huỳnh vào nhân thơm. Với  $\text{Ar}'\text{S}^-$  qua chất trung gian là  $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{S}-\text{Ar}'$ , thiophenol cũng thu được tương tự nhưng thường dùng  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CSS}^-$  hay  $\text{S}^{2-}$ .

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  $\text{I}^-$ , tác nhân tấn công không phải chỉ có  $\text{I}^-$  mà tác nhân chính là  $\text{I}_3^-$  do tương tác của  $\text{I}^-$  với  $\text{I}_2$  (do  $\text{I}^-$  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  $\text{ArI}$ . 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:

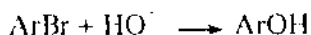


Muối trifloborat thu được khi diazo hóa bằng axit nitơ và HCl khi có NaBF<sub>4</sub> hay HBF<sub>4</sub> hay NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>, thường là amin bậc nhất với *tert*-butyl nitrat và BF<sub>3</sub>-eterat. Phản ứng cũng xảy ra với ArN<sub>2</sub><sup>+</sup>PF<sub>6</sub>, ArN<sub>2</sub><sup>+</sup>SbF<sub>6</sub>, ArN<sub>2</sub><sup>+</sup>AsF<sub>6</sub> cho hiệu suất tốt. Aryl florua tổng hợp từ aryltriazin Ar-N=N-NR<sub>2</sub> với 70% HF trong pyridin.

Cơ chế là S<sub>N</sub>1 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<sup>-</sup> mà là BF<sub>4</sub><sup>-</sup>.

### 4- Phản ứng thủy phân ArX

Các aryl halogenua chuyển thành phenol khi có điều kiện mạnh:

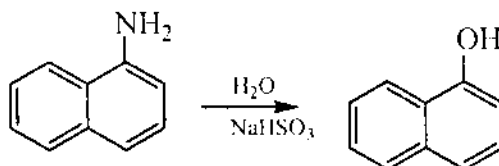


Các nhóm đi ra như nitro, azit, NR<sub>3</sub><sup>+</sup>... cũng có khả năng thế OH. Phản ứng tiến hành ở nhiệt độ cao và quan sát được phản ứng thế k<sub>2</sub> (thế *cine*) chứng tỏ theo cơ chế benzyne.

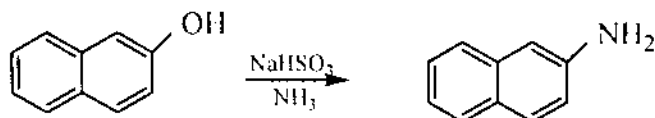
Phenol cũng thu được từ aryl halogenua không hoạt hoá khi tác dụng với boran và kim loại như liti và oxi hoá tiếp bằng H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

### 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:

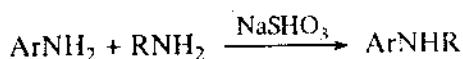


Phản ứng này gọi là phản ứng Bucherer. Phản ứng ngược lại là chuyển nhóm hydroxyl thành amin, cũng gọi là phản ứng Bucherer, khi tác dụng naphthol với amoniac có thêm natri bisunfit:

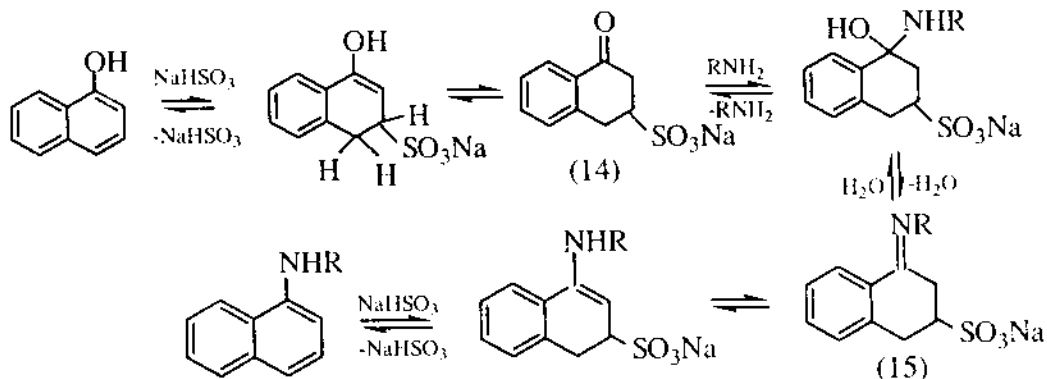




Nếu dùng amin bậc nhất thay cho amoniac thì thu được naphtylamin N-thế. Naphtylamin có thể chuyển thành amin bậc hai bằng phản ứng tái amin hoá:

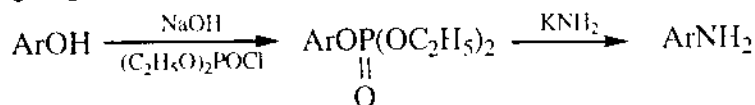


Cơ chế của phản ứng Bucherer là cơ chế cộng tách:



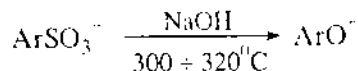
Giai đoạn đầu là cộng  $\text{NaHSO}_3$  vào một trong hai nối đôi của vòng để tạo thành enol (hay enamin) rồi tautome hoá cho dạng xeto (hay imin). Quá trình chuyển hoá từ dạng xeto (14) tới imin (15) (hay ngược lại) qua phản ứng cộng và tách. Chứng minh cho cơ chế này là đã tách ra được chất trung gian (14) và từ phản ứng của  $\beta$ -naphthol tác dụng với amoniac và  $\text{HSO}_3^-$  có tốc độ chỉ phụ thuộc vào chất ban đầu và  $\text{HSO}_3^-$  và chỉ rằng amoniac không nằm trong giai đoạn quyết định tốc độ. Nếu chất ban đầu là  $\beta$ -naphthol thì chất trung gian là hợp chất 2-xeto-4-sunfonic axit do lưu huỳnh tấn công vào *meta* của OH hay  $\text{NH}_2$ .

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  $\text{KNH}_2$  và K trong amoniac lỏng cho amin thơm tương ứng. Cơ chế của giai đoạn 2 của phản ứng này là  $S_{RN}1$ :



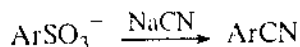
#### 6- Phản ứng kiềm chảy của muối sunfonic

Muối của axit sunfonic có thể chuyển thành phenol khi đun nóng chảy với kiềm:



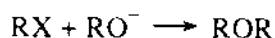
Phản ứng cho hiệu suất thấp, trừ khi chất ban đầu có chứa nhóm khác bị tấn công bởi kiềm ở nhiệt độ nóng chảy. Có thể dùng điều kiện nhẹ hơn nếu chất ban đầu có nhóm hoạt hoá nhưng nhóm bị động hoá lại cản trở phản ứng. Cơ chế đã tìm thấy là cơ chế benzyne nhưng không tìm thấy phản ứng thế kế (thế *cine*).

Tương tự, khi nung chảy  $\text{ArSO}_3^-$  với  $\text{NaCN}$  cho  $\text{ArCN}$  nhưng hiệu suất thấp:



### 7- Phản ứng thế của ArX bằng OR hay ArO

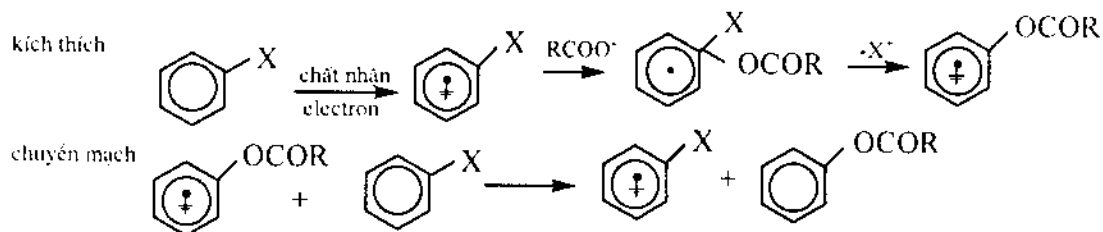
Halogen của RX có thể bị thế bằng ankoxy hay aryloxy cho ete:



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  $140 + 160^\circ C$ .

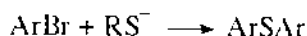
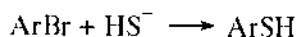
Với các chất ban đầu không hoạt hoá chuyển tới este cacboxylic dưới điều kiện oxy hoá cho hiệu suất trung bình. Cơ chế chuỗi này là cơ chế  $S_{ON}2$ :



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  $(ArO)_3PO$ .

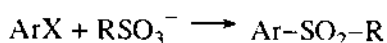
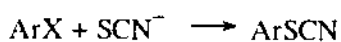
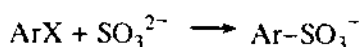
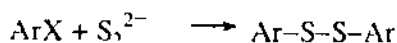
### 8- Phản ứng thế RX bằng SH hay SR

Các tác nhân nucleophin lưu huỳnh tác dụng với RX tương tự như  $HO^-$  và  $RO^-$  cho aryl thiol và thioete:



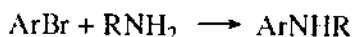
Phản ứng cho hiệu suất tốt với dẫn xuất halogen hoạt hoá, với chất ban đầu không hoạt hoá cần dùng dung môi aprotôn phân cực như DMF,  $(CH_3)_2SO$ , tetraglym, HMPA, 1-metyl-2-pyrrolidon với cơ chế hoàn toàn thế nucleophin. Diaryl ete dùng  $ArS^-$  với xúc tác  $[(C_6H_5)_3P]_3Pd$ , đôi khi dùng xúc 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:



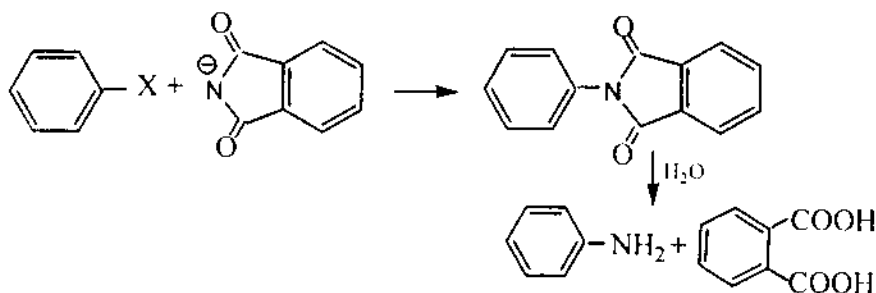
### 9- Phản ứng amin hoá RX

Các aryl hoạt hoá tác dụng với amoniac hay amin bậc nhất hay hai cho arylamin và dẫn xuất:



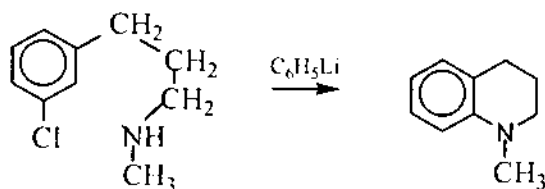
Amin bậc nhất và hai cho hiệu suất tốt, nhất là khi dùng piperidin, cũng dùng picryl clorua 2,4,6-trinitro clobenzen, 2,4-dinitroflorobenzen. Các nhóm đi ra khác như nitro,  $\text{N}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}$ ,  $\text{OR}$ ,  $\text{SR}$ ,  $\text{N}=\text{NAr}$ ,  $\text{NR}_3^+$  cũng cho phản ứng này khi Ar có nhóm hút electron. Các aryl halogenua hoạt hoá có thể chuyển thành hợp chất đimetylamin  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$  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 phtalimit có  $\text{Cu}_2\text{O}$  hay  $\text{CuI}$  cho N-arylphthalimit rồi thủy phân cho aryl amin bậc nhất:

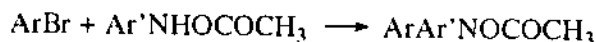


Các aryl halogenua không hoạt hoá chuyển thành amin khi tác dụng với  $\text{NaNH}_2$ ,  $\text{NaNHR}$ ,  $\text{NaNR}_2$  theo cơ chế benzyne, nhưng cũng tìm thấy sự thể kè (thể cine).

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 Ar'<sub>2</sub>NLi, ngay cả với ArI không hoạt hoá. Phản ứng của aryl bromua với axetanlilit khi có K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> và CuI cho N-axetyldiarylamín, 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 S<sub>N</sub>Ar. Có thể dùng xúc tác chuyển pha để tổng hợp arylamin.

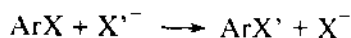
Aryl bromua hay iodua đun hồi lưu với phtalimit kali và Cu<sub>2</sub>O hay CuI trong dimetylaxetamit cho N-aryl phtalimit rồi thuỷ phân cho arylamin bậc nhất.

Trong một số trường hợp cũng tìm thấy cơ chế S<sub>RN</sub>1.

Khi chất ban đầu là hợp chất dị vòng thơm chứa nitơ tìm thấy cơ chế S<sub>N</sub>, nhưng có khác là có quá trình đóng và mở vòng nên theo cơ chế khác mà gọi là cơ chế S<sub>N</sub>(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<sub>4</sub>Cl, PCl<sub>5</sub>, SOCl<sub>2</sub>, HCl, Cl<sub>2</sub> hay CCl<sub>4</sub>. Một số phản ứng thực hiện ở nhiệt độ cao thì cơ chế không phải luôn luôn là thế nucleophin. Hợp chất nitro thơm hoạt hoá cũng chuyển thành florua khi tác dụng với F<sup>-</sup>.

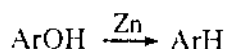
Phản ứng trao đổi halogen chủ yếu dùng để đưa flo vào nhân thơm, chẳng hạn aryl clorua tác dụng với KF trong DMF, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO hay dimetyl sunfon cho ArF.

Phản ứng trao đổi halogen khi dùng halogenua đồng cho khả năng phản ứng I > Br > Cl >> F nhưng không phải cơ chế S<sub>N</sub>Ar (I không dùng cho phương pháp này). Aryliodua tổng hợp từ arylbromua khi dùng Cu trên chất mang Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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<sub>5</sub> hay POCl<sub>3</sub> nhưng chỉ khi có nhóm hoạt hoá, nếu không có nhóm hoạt hoá thì cho photphat (ArOH + POCl<sub>3</sub> → (ArO)<sub>3</sub>PO) nhưng tác dụng với C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>PCl<sub>4</sub> cho ArCl, tương tự phenol tác dụng với (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub> cho ArBr và với C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>PCl<sub>4</sub> cho ArCl.

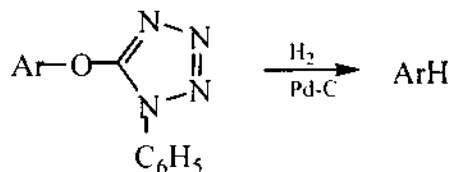
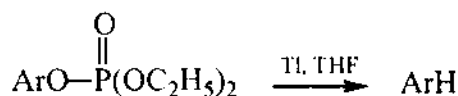
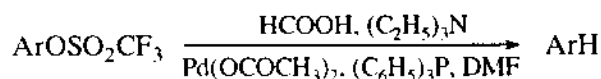
#### 11- Phản ứng khử phenol và este, etc

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 bohđrua 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:

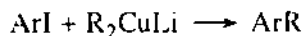


Phản ứng thu được theo hoạt tính của halogen là  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ , chứng tỏ không xảy ra theo cơ chế  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ .

Các  $\text{NaCN}$  và  $\text{KCN}$  không phản ứng với aryl halogenua, kể cả loại hoạt hoá. Xyanua kiềm chuyển hoá aryl halogenua tới nitrin trong dung môi phân cực aprotôn khi có xúc tác muối  $\text{Pd}$  (II) hay đồng hoặc phức niken. Phức niken cũng xúc tác cho phản ứng aryltriflat và  $\text{KCN}$  cho arylnitrin. Ete thơm  $\text{ArOR}$  và hợp chất nitro  $\text{ArNO}_2$  chuyển thành nitrin bằng quang hoá học.

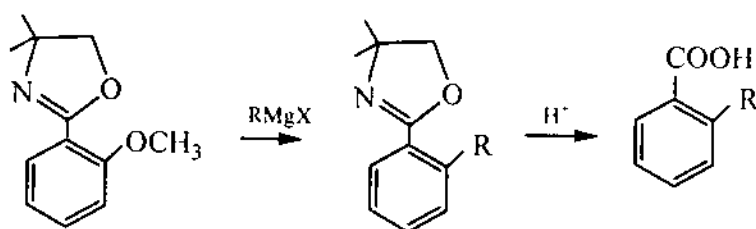
### 13- Phản ứng của RX với hợp chất cơ kim

Aryl halogenua ghép với liti diankyl đồng cho ankybenzen:



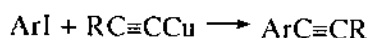
Các este và ete cũng cho phản ứng này.

Phản ứng đã nói ở chương phản ứng  $\text{S}_{\text{N}}$ . 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  $\text{OR}$  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 ankyli trong THF với cơ thiếc và Pd xúc tác cho ankyli 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):

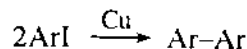


Aryl iodua không hoạt hoá chuyển thành  $ArCH_3$  khi tác dụng với muối tris(diethylamino)-sunfoni diflotrimetylsilicat và xúc tác paladi. Một số lớn phản ứng dùng xúc tác phức paladi, các aryl bromua và iodua ghép với tác nhân aryl Grignard, arylboronic axit  $ArB(OH)_2$ , aryl thiếc  $ArSnR_3$  và với aryl thủy 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 naphthyl iodua với naphtyloxit theo cơ chế  $S_{RN}1$ .

#### 14- Phản ứng Ullmann

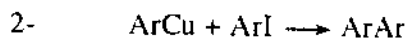
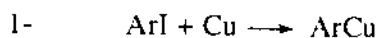
Phản ứng ghép aryl halogenua khi có Cu gọi là phản ứng Ullmann:



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.

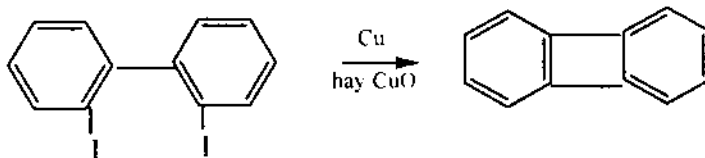
Hiệu ứng của nhóm thế trong vòng có ảnh hưởng đến phản ứng như nhóm nitro hoạt hoá mạnh vị trí *ortho* mà không phải *meta* và *para*. R và OR hoạt hoá tất cả các vị trí. Những nhóm OH,  $NH_2$ , NHR, NHCOR kìm hãm phản ứng trong phản ứng  $S_N2$  thơm nhưng nhóm COOH (nhưng không phải nhóm COOR)  $SO_2NH_2$  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:



Hợp chất cơ đồng có thể tách ra và nếu từ hợp chất cơ đồng phản ứng với Ar'I tìm thấy ArAr'.

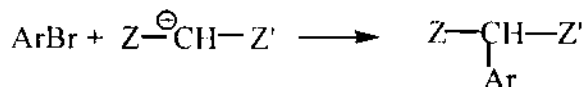
Phản ứng cũng có trường hợp đóng vòng:



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

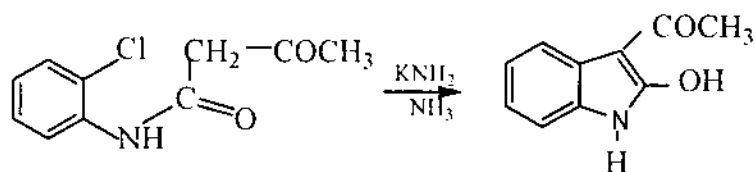
Các hợp chất có hydro linh động loại Z-CH<sub>2</sub>Z' (với Z và Z' là nhóm hút electron đã xác định như ở phản ứng thế nucleophin) tác dụng với ArX cho sản phẩm ankyli hoá:



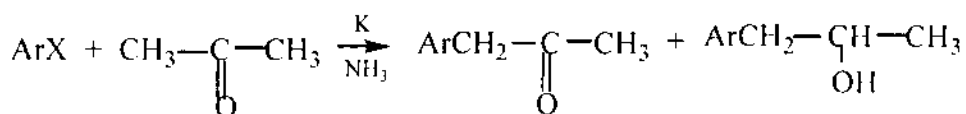
Các aryl halogenua hoạt hoá cho hiệu suất tốt, nếu dùng aryl không hoạt động thì cần phải dùng bazơ mạnh như NH<sub>2</sub><sup>-</sup> hay liti diisopropylamit (LDA). Các hợp chất dạng ZCH<sub>2</sub>Z và xeton hay este cacboxylic được aryl hoá theo phương pháp này. Các hợp chất không hoạt động tham gia phản ứng theo cơ chế benzyne, như tổng hợp este malonic cho hợp chất thơm. Bazơ ở đây là để tách proton từ ZCH<sub>2</sub>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<sub>3</sub>Z 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.

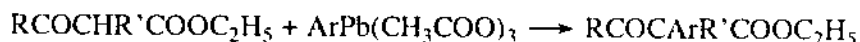
Có thể thay halogen trong chất ban đầu bằng các nhóm đi ra NR<sub>3</sub><sup>+</sup>, SAr được nhưng theo cơ chế S<sub>N</sub>1 và thường dùng muối sắt (II) để kích thích.

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  $\beta$ -xeton este aryl hoá với hiệu suất cao khi tác dụng với aryl chì tricacboxylat:

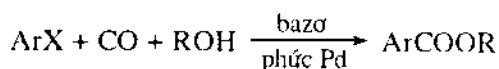


hay với triphenylbitmut cacbonat  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{BiCO}_3$ .

Khi dùng axetat mangan (III) có thể chuyển hỗn hợp ArII và ZCH<sub>2</sub>Z' thành ArCHZZ'.

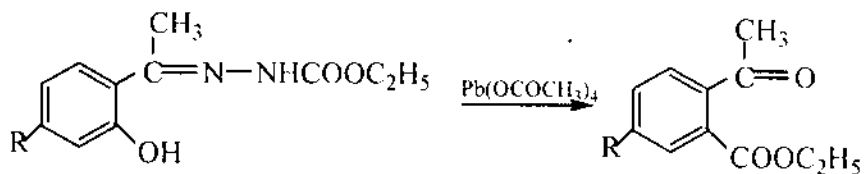
#### 16- Phản ứng chuyển hoá ArX thành este

Aryl bromua và iodua tác dụng với monooxit cacbon, ROH và bazơ khi có xúc tác phức paladi cho este cacboxylic:



Nếu dùng H<sub>2</sub>O, RNH<sub>2</sub> 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)<sub>4</sub> và đicoban octacacbonyl Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> thay cho CO. Aryl clorua chuyển thành axit cacboxylic bằng điện hoá. Aryl iodua chuyển thành andehit bằng tác dụng với CO, (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>SnH và NCC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N=NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN (AIBN).

Tetraaxetat chì dùng để chuyển phenol có nhóm thế hydrazin ở vị trí *ortho* thành este cacboxylic:

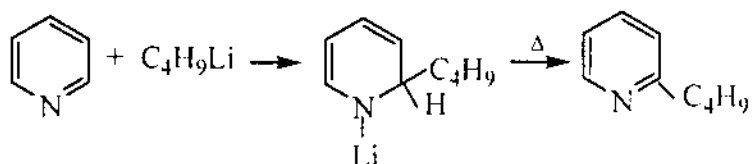


Xeton thơm không đối xứng tổng hợp từ aryl iodua và aryl thủy ngân halogenua với niken cacbonyl:



#### 17- Phản ứng ankyli hoá Ziegler

Các hợp chất dị vòng bị ankyli hoá bằng ankyli liti gọi là phản ứng ankyli hoá Ziegler:



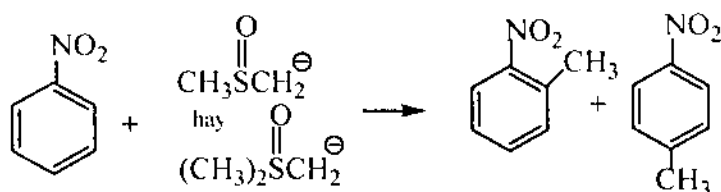


Nếu dùng aryl اللي cho phản ứng aryl hoá.

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 ankyli 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 اللي hay cặp electron thêm vào trong vòng trở thành cặp electron không liên kết mới của N.

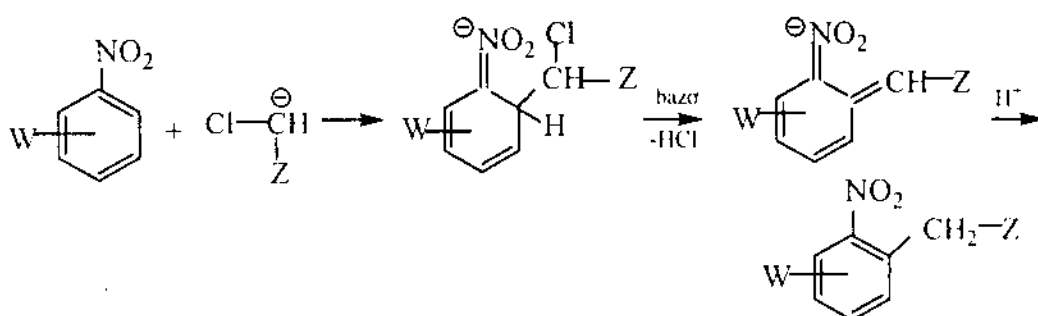
Phản ứng cũng áp dụng cho các hợp chất thơm không dị vòng như benzen, naphthalen, phenantren cũng ankyli hoá bằng cơ اللي, cơ magie cũng ankyli hoá được naphthalen. Trong trường hợp này cũng xảy ra theo cơ chế cộng tách.

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 ankyli hoá bằng tác nhân ankyli hoá khác vào vị trí *ortho* và *para* như ankyli اللي khi có chất oxy hoá như  $Br_2$  hay DDQ. Trinitrobenzen ankyli hoá bằng silan  $RSi(CH_3)_3$  ( $R=CH_2COOCH_3$ ,  $COCH_3$ ,  $CH_2C_6H_5$ ,  $CH_2-CH=CH_2$ ) khi có KF và ete crown.

Phản ứng ankyli hoá hợp chất nitro bằng nucleophin cacbanion có clo ở carbon cacbanion:



với Z là nhóm hút electron  $SO_2R$ ,  $SO_2OR$ ,  $COOR$  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 "lấy" hay thay thế (vicarious) nên phản ứng này gọi là phản ứng thế nucleophin "lấy" (hay thay thế của hydro, vicarious nucleophilic substitution of

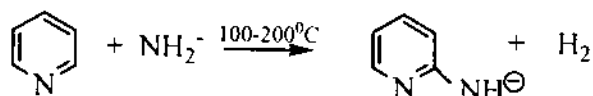
hydrogen). Các nhóm khác như  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{SC}_6\text{H}_5$  cũng có tham gia nhưng clo là tốt nhất.

Phản ứng cũng xảy ra với di- hay tri-nitrobenzen hay nitronaphtalen hay nitro dị vòng.

Cũng dùng tác nhân  $\text{ZC}^-\text{RCl}$  như  $\text{Br}_3\text{C}^-$  hay  $\text{Cl}_3\text{C}^-$  cho sản phẩm  $\text{ArCHX}_2$  rồi thủy 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.

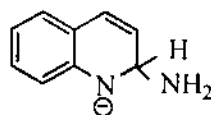
### 18- Phản ứng amin hoá hợp chất dị vòng nitơ

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  $\text{RNH}^-$  và  $\text{R}_2\text{N}^-$ . Cơ chế là  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ .

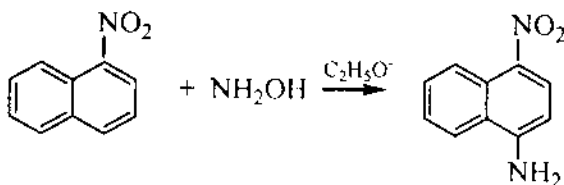
Khi amin hoá quinolin đã xác định được chất trung gian cộng mà đã xác định bằng phổ NMR có cấu trúc sau:



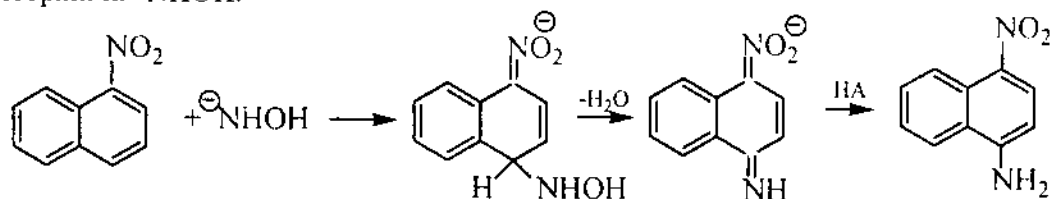
Cũng như từ 3-ethylpyridin cho 2-amino-3-ethylpyridin và một số dị vòng khác không quan sát thấy sự hình thành benzyne. Hợp chất nitro không cho phản ứng này nhưng có thể thu được sản phẩm amin hoá khi dùng quy tắc “thế lây” (vicarious) bằng nhóm 4-amino- hay 4-ankylamino-1,2,4-triazol làm nucleophin 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:

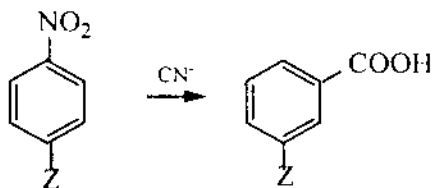


Điều kiện phản ứng nhẹ nhàng và hiệu suất cao. Phản ứng đi qua chất trung gian với nucleophin là  $\text{NHOH}^-$ :



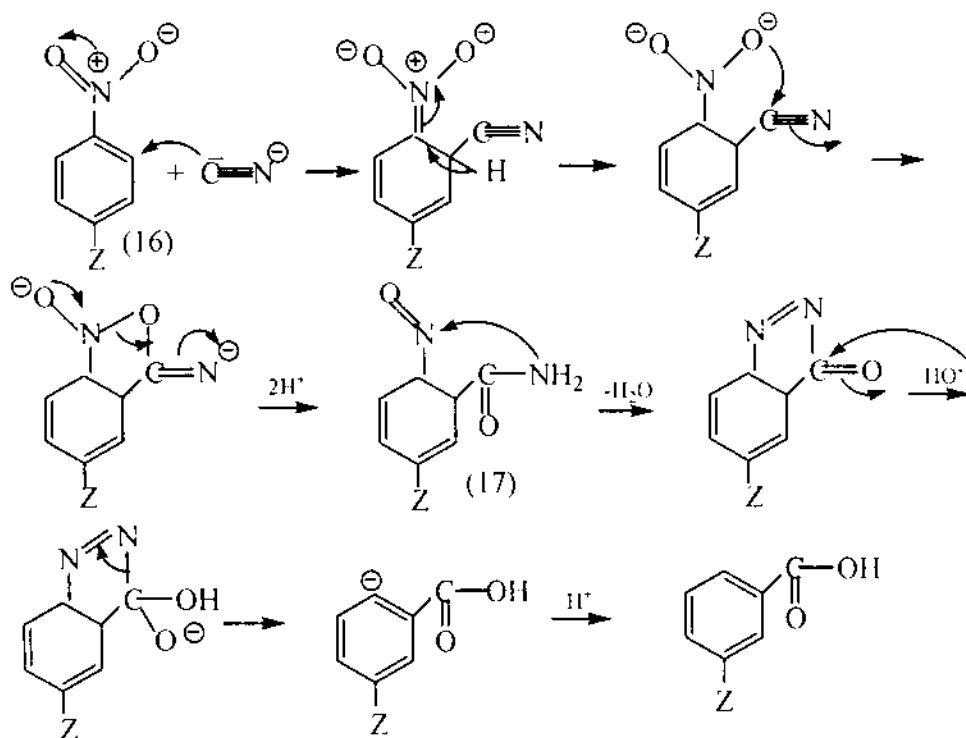
## 20- Phản ứng chuyển vị von Richter

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%.

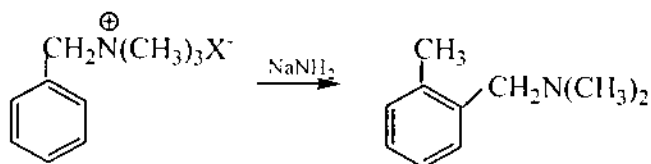
Quá trình không có sự hình thành chất trung gian nitrin ArCN, N<sub>2</sub> là sản phẩm chính mà không phải NO<sub>2</sub><sup>-</sup> và liên kết nitơ-nitơ hình thành trong quá trình phản ứng, nên Rosenblum đưa ra cơ chế như sau:



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 H<sub>2</sub><sup>18</sup>O 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.

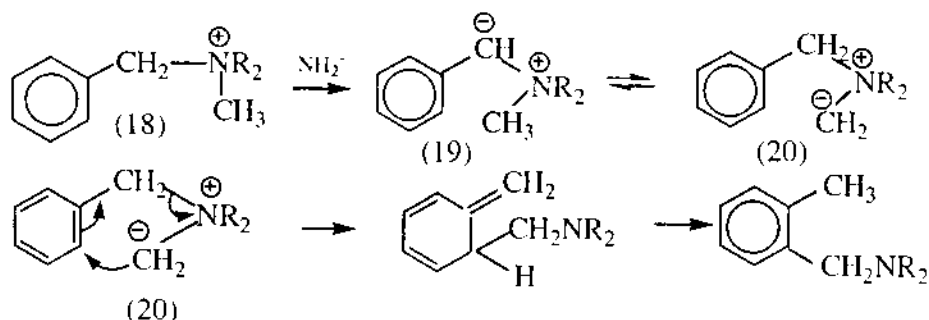
## 21- Phản ứng chuyển vị Sommelet-Hauser

Muối benzylamoni bậc bốn tác dụng với amidua kim loại kiềm thu được sản phẩm benzylamin bậc ba:



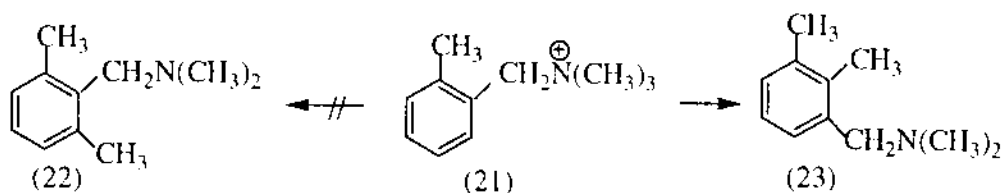
Sản phẩm như là kết quả của phản ứng chuyển vị gọi là chuyển vị Sommelet-Hauser. Phản ứng cho hiệu suất cao và có thể có các nhóm thế khác trong vòng. Muối amoni thường dùng khi có ba nhóm methyl đính với nitơ, nhưng cũng có thể dùng các nhóm thế khác nhưng nếu có hydro  $\beta$  thì có phản ứng tách 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):

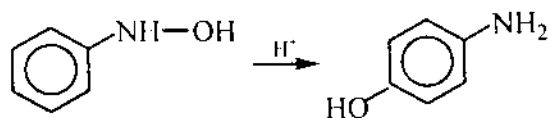


Sản phẩm trên là chuyển vị vào vị trí *ortho* nhưng trong một số trường hợp thu được một lượng nhỏ sản phẩm chuyển vị *para*.

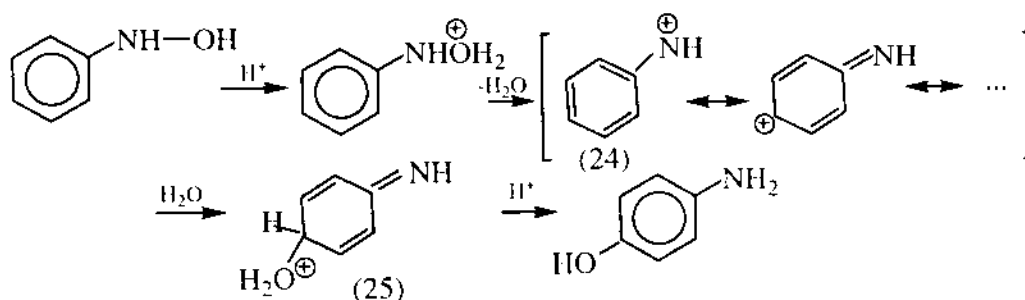
Các sunfua ylit có nhóm benzylic cũng có phản ứng chuyển vị tương tự.

## 22- Phản ứng chuyển vị Bamberger

Aryl hydroxylamin tác dụng với axit chuyển vị thành aminophenol.



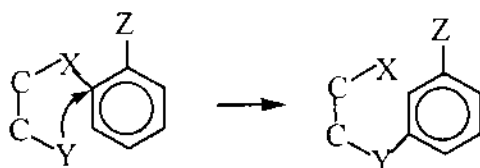
Phản ứng chuyển vị của aryl hydroxylamin này gọi là phản ứng chuyển vị Bamberger do sự tấn công của nucleophin mà không phải electrophin. Phản ứng là chuyển vị giữa các phân tử theo cơ chế sau:



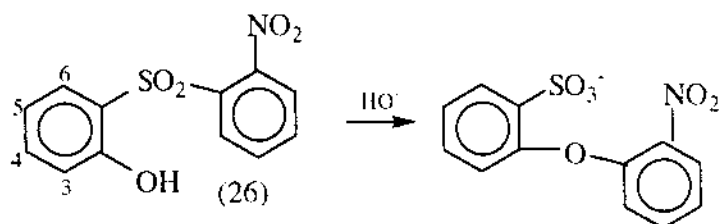
Cơ chế được chứng minh bằng sự kiện là có tìm thấy sản phẩm khác khi có cạnh tranh của nucleophin khác như thu được *p*-etoxyanilin khi có ethanol và khi vị trí *para* đã bị chiếm cũng tách ra được sản phẩm tương tự như sản phẩm (25). Trong trường hợp 2,6-đimetylphenylhydroxylamin, tìm thấy chất trung 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  $\text{SO}_2\text{Ar}$  là nhóm đi ra,  $\text{ArO}^-$  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,  $\text{SO}_2$ , O, COO và Y thường là bazơ liên hợp của OH,  $\text{NH}_2$ , 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.

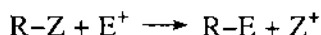
Tốc độ tăng còn vì cấu dạng của phân tử nhận ở vị trí 6 nhóm có thể tích lớn cũng là cấu dạng thích hợp hơn cho chuyển vị do entropi hoạt hoá kém hơn.

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:

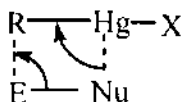


Chất ban đầu phải có trung tâm có mật độ electron lớn như hợp chất aliphatic chưa no hoặc hợp chất no được hoạt hoá bằng những nhóm thế cho electron.

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:



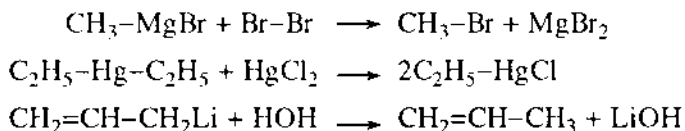
Những phản ứng này thường gọi là phản ứng  $S_{Ei}$ . Cơ chế này xảy ra khi có xúc tác cũng như khi có solvat của dung môi.

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  $\alpha$  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.

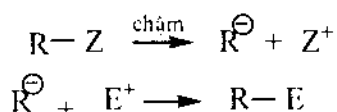
Những hợp chất có liên kết phân cực dễ dàng chịu sự tấn công của tác nhân electrophin, điển hình là các hợp chất cơ kim, xảy ra theo phản ứng thế  $S_E$ . Chẳng hạn như một số phản ứng sau:



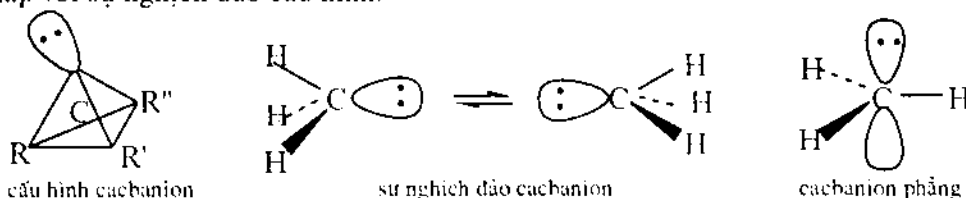
Phản ứng thế electrophin có thể chia ra làm bốn loại cơ chế:  $S_E1$ ,  $S_E2$  (tấn công sau),  $S_E2$  (tấn công điện) và  $S_Ei$ . Trong các cơ chế đó chỉ có  $S_E1$  là đơn phân tử còn lại là lưỡng phân tử.

### 7.1.1. Cơ chế $S_E1$

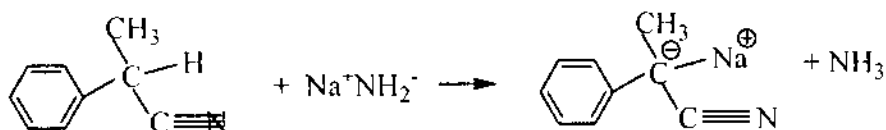
Cơ chế  $S_E1$  cũng tương tự như  $S_N1$ , gồm hai giai đoạn - giai đoạn ion hoá chậm và giai đoạn tổ hợp nhanh:



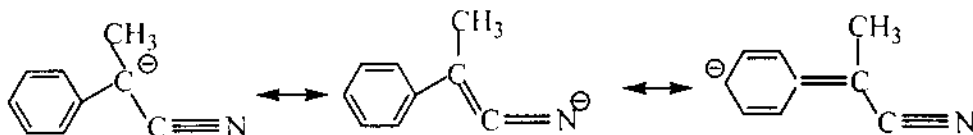
Phản ứng phụ thuộc vào độ bền của cacbanion. Cacbanion bền khi có nhóm thế hút electron hoặc được giải toả. Cacbanion tạo thành có cấu hình phẳng hay gần phẳng hoặc hình tháp với sự nghịch đảo cấu hình:



Chẳng hạn như phản ứng tạo thành cacbanion:



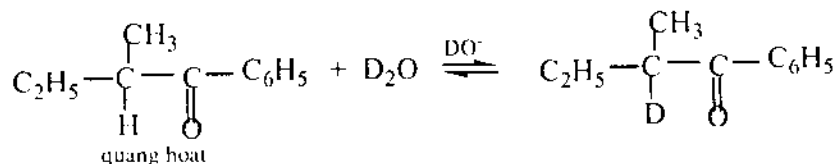
Cacbanion này được ổn định do giải toả được điện tích âm với nhóm thế ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ) làm cho cacbanion có cấu hình phẳng hay gần như phẳng. Tính ổn định có thể thấy trên các công thức cộng hưởng:



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  $S_E1$  được nghiên cứu qua sự tautome hoá xúc tác bazơ. Trong phản ứng:

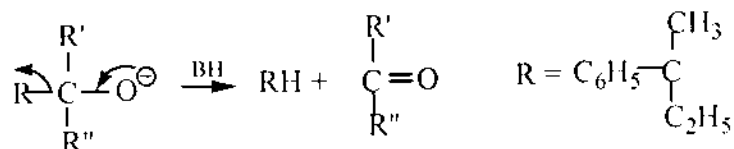


tốc độ trao đổi đồng vị deuteri có cùng tốc độ với racemic hoá và ở đây có hiệu ứng đồng vị.

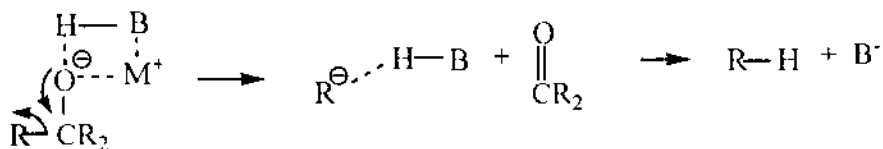
Vấn đề cacbanion có liên quan tới hoá học lập thể của phản ứng  $S_E1$ . Chẳng hạn, ở phản ứng  $S_N1$  không xảy ra ở các đầu cấu trong hệ vòng kép, nhưng lại có chỗ cho phản ứng  $S_E1$ , tuy rằng cacbanion không phẳng thì không ổn định bằng cộng hưởng.

Cacbanion nếu có cấu trúc phẳng thì có hiện tượng racemic 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 racemic hoá. Chẳng hạn, cacbanion ankyll là đối tượng được dùng để nghiên cứu hoá học lập thể dễ hơn cacbanion khác, ở đây luôn tìm thấy sự racemic hoá, điều đó có thể do cấu trúc cacbanion phẳng hay hình tháp chuyển hoá. Mặt khác racemic hoá còn do sự tồn tại tự do của cacbanion hay solvat đối xứng.

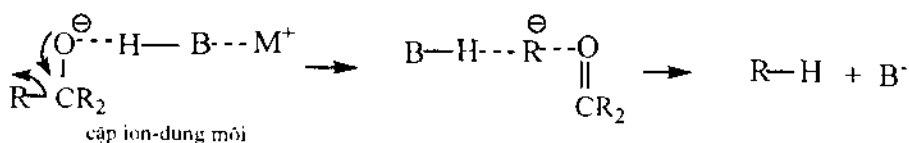
Nếu cacbanion phẳng không cho racemic hoá, Cram đã tìm thấy sự bảo toàn hay nghịch đảo ở phản ứng phân cắt ankoxit:



là phản ứng  $S_E1$  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 racemic 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:

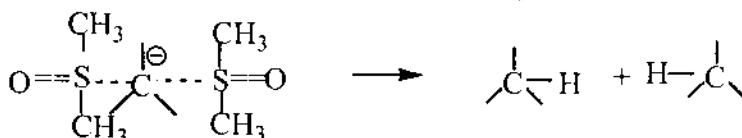


trong khi phân cắt, proton của dung môi chuyển động tới solvat cacbanion hình thành mới. Sự solvat là bất đối xứng vì phân tử dung môi luôn ở phía điện của cacbanion. Khi cacbanion thực tế đã liên kết với proton nên cho kết quả là bảo toàn cấu hình ban đầu. Trong dung môi proton như dietylenglycol, metanol, 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  $k = 0,7$ .

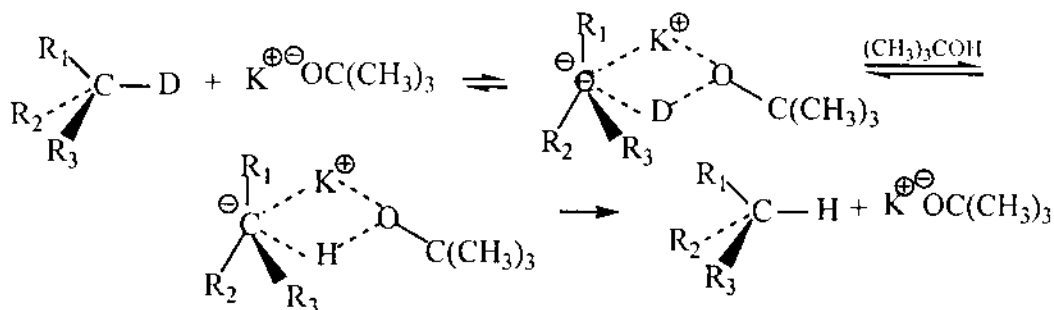


Sự hình thành liên kết C-H cho kết quả của sự nghịch đảo cấu hình.

Sự racemic hoá thu được trong dung môi aprotan phân cực như dimetylsunfoxit. Dung môi này có khả năng solvat hoá cacbanion, cacbanion tồn tại lâu hơn, đủ thời gian cho tác nhân E<sup>+</sup> 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:



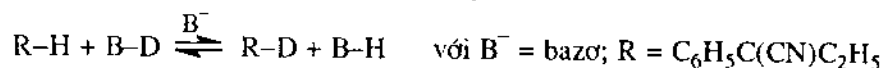
Với dung môi ion hoá thấp có tạo được liên kết hydro, như ancol *tert*-butylic cho sản phẩm ưu tiên bảo toàn cấu hình. Ở đây cacbanion tổ hợp chặt với cacbanion và solvat hoá ở phía diện vì tạo được liên kết hydro. Trạng thái này thuận lợi cho sự tách hydro ra khỏi phân tử dung môi liên kết hydro nên dẫn tới sản phẩm bảo toàn cấu hình. Phản ứng này có tốc độ lớn so với trường hợp dung môi dimetylsunfoxit bằng 10/1:



Bảng 7.1. Ảnh hưởng của dung môi đến tốc độ phản ứng

Dung môi	Bazơ	$k_d$	Cấu hình
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COK	10	bảo toàn
DMSO + (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COK	1	racemic hoá
Dietylenglycol	(HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O	0,7	nghịch đảo

Đã tìm thấy cacbanion tạo thành bởi trao đổi hydro có xúc tác bazơ:

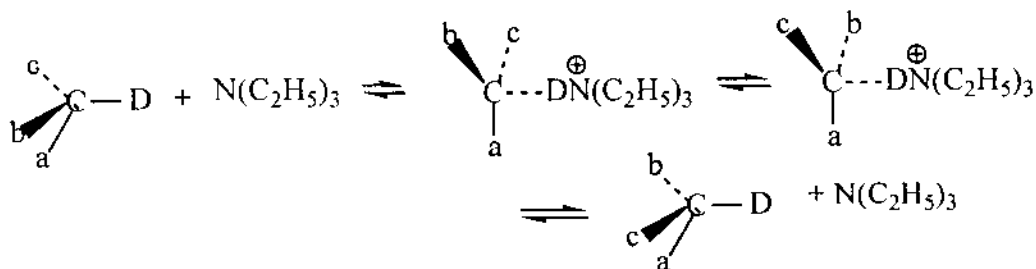


Trong trường hợp này đã có những thông báo về do tỷ lệ  $k_{dv}$  là hằng số tốc độ trao đổi đồng vị và  $k_r$  là hằng số tốc độ racemic hoá. Nếu tỷ lệ  $k_{dv} / k_r$  lớn hơn 1 thì có sự bảo toàn cấu hình, cho thấy nhiều sự trao đổi đồng vị không gây ra sự thay đổi cấu hình. Tỷ lệ  $k_{dv} / k_r$

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.

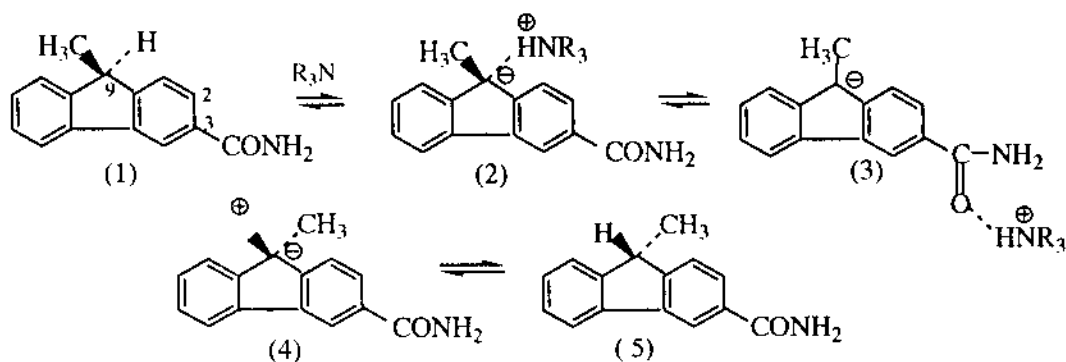
Sự phân cắt ankoxit là phản ứng bảo toàn cấu hình trong dung môi có hằng số điện môi thấp, *raxemic* hoá trong dung môi aprotone phân cực và nghịch đảo trong dung môi proton.

Trong phản ứng trao đổi proton tìm thấy loại thứ tư. Trong dung môi aprotone, bazơ aprotone như amin bậc ba tỷ lệ  $k_{3v} / k_r$  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:



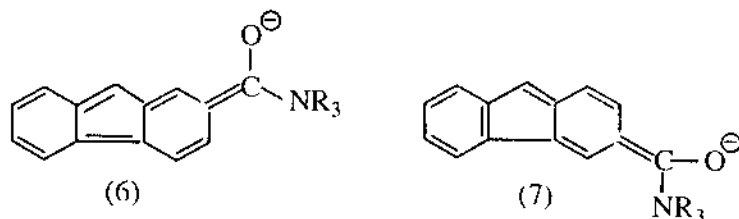
Sự nghịch đảo (hay *raxemic* hoá do lặp lại một lần nghịch đảo nữa) không tìm thấy trao đổi. Sự nghịch đảo không có trao đổi gọi là đồng nghịch đảo (hay *isoinversion*).

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:



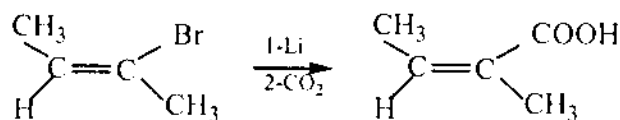
Quá trình đi từ 1 → 2 → 3 → 4 → 5 với sự nghịch đảo mà không có trao đổi. Quá trình này gọi là cơ chế di chuyển theo mạch (*conducted tour mechanism*). Nếu đi từ đồng phân của (1) là 2-cacboxamit thì cũng không có sự đồng *raxemic* hoá (không có sự *isoraxemic* hoá hay *isoracemization*). Trong hai trường 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 *isorexemic* 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:

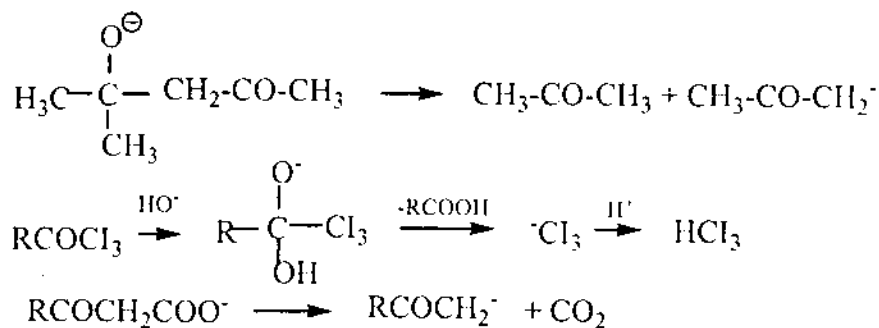


Trong một số trường hợp, cacbanion có điện tích âm ổn định bằng xen phủ với orbital  $d$  cũng cho sản phẩm bảo toàn cấu hình.

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:

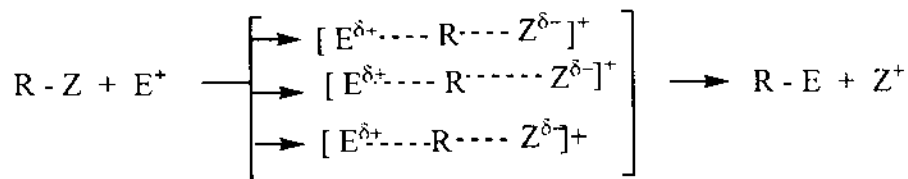


### 7.1.2. Cơ chế $S_E2$ và $S_Ei$

Cơ chế  $S_E2$  xảy ra qua một giai đoạn có dạng:



Cũng có thể xảy ra qua ba loại trạng thái chuyển:



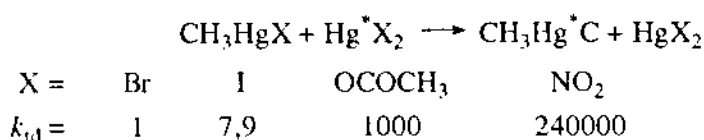
Trong trường hợp  $S_E2$ , tác nhân electrophin có orbital trống tấn công vào orbital bị chiếm cao của chất ban đầu, nghĩa là chất ban đầu bắt buộc phải có orbital chất đầy để kết hợp với orbital trống. Điều đó làm cho sự tấn công điện thuận lợi hơn ở liên kết C-Z, do đó bảo toàn cấu hình mà không nghịch 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  $sp^3$ :

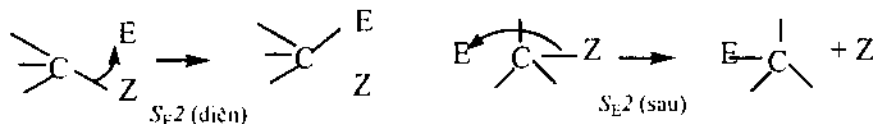


Một orbital  $sp^3$  chỉ phí cho sự tạo thành liên kết ba trung tâm hai electron với nhóm đi ra và nhóm tham gia phản ứng.

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:

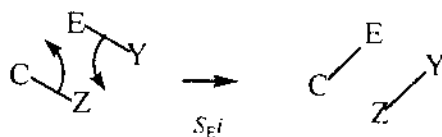


Như vậy, electrophin có orbital trống đi vào trung tâm chất ban đầu theo hướng có thể, có thể hình dung hai khả năng:



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.

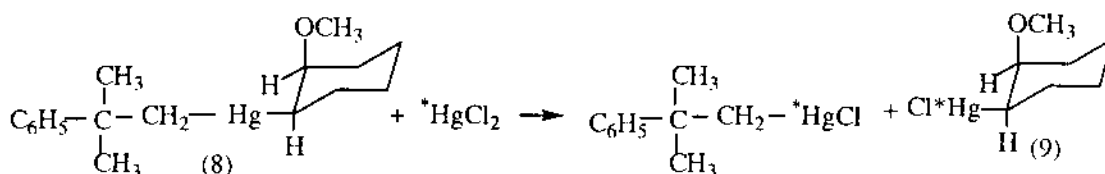
Khi electrophin tấn công vào phía điện, cũng có khả năng thứ ba là electrophin có thể đi tới nhóm đi ra hình thành một liên kết nào đó cùng một thời gian hình thành liên kết C-E:



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.

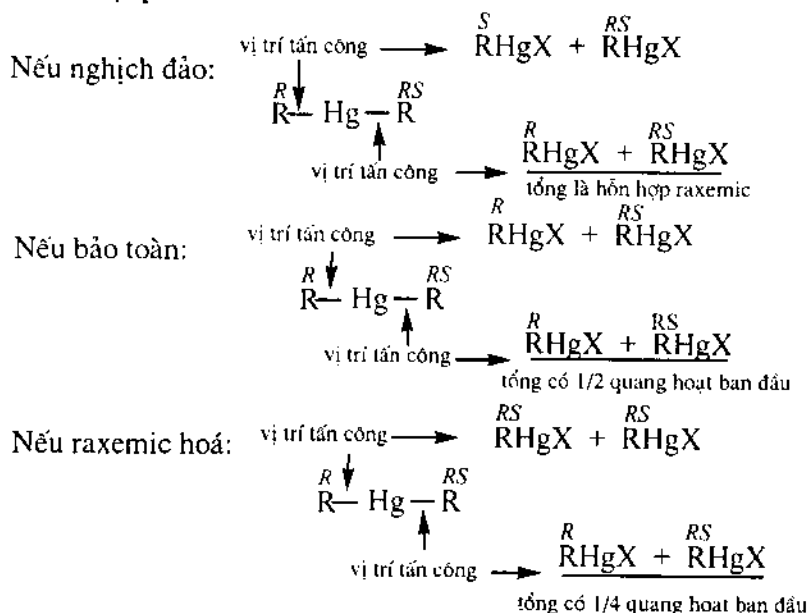
Sự phân biệt ba cơ chế này không phải dễ vì ba cơ chế đều là bậc hai và có hai là bảo toàn cấu hình. Dựa vào hoá học lập thể, phân biệt được  $S_{E2}$  (sau) và  $S_{E2}$  (điện) hay  $S_{Ei}$ . Đa số nghiên cứu đều chứng minh phản ứng là tấn công điện và bảo toàn cấu hình, nghĩa là phản ứng theo  $S_{E2}$  (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.

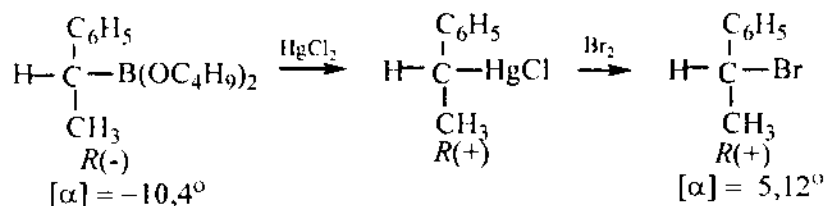
Phân tích phản ứng này về hoá học lập thể cho thấy liên kết giữa thủy ngân và mỗi cacbon đều có cơ hội phân cắt 50%:



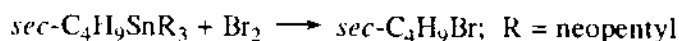
Hoạt tính ban đầu là hoạt tính của *sec*-butyl thủy ngân bromua quang hoạt khi dùng dẫn xuất diankyl.

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:



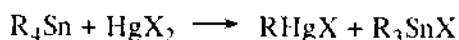
Song sự nghịch đảo cấu hình cũng đã tìm thấy trong một vài trường hợp chứng minh cho cơ chế  $S_E2$  (sau), chẳng hạn như *sec*-butyl trineopentyl thiếc quang hoạt với brom cho *sec*-butyl bromua nghịch đảo cấu hình:



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.

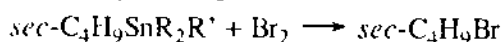
Quá trình nghiên cứu phản ứng tấn công sau có khó khăn vì khó điều chế được hợp chất có liên kết cacbon-kim loại bền cấu hình, khó phân giải và dễ *racemic* hoá. Quá trình điều chế dẫn xuất cơ kim có cacbon bất đối với kim loại rất khó, chỉ có một vài dẫn xuất cơ Mg thực hiện được, do đó nghiên cứu lập 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  $\text{HgBr}_2$  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  $S_{Ei}$ .

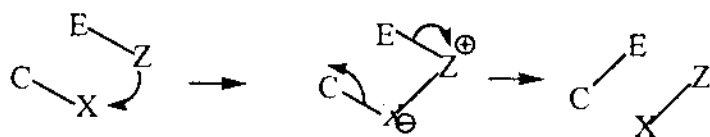
Khi thay đổi dung môi, trong phản ứng:



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.

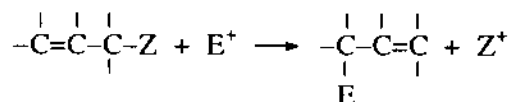
Trên cơ sở nghiên cứu hoạt tính, một dạng khác của cơ chế  $S_{Ei}$  có thể xảy ra khi nhóm Z đi tới tạo liên kết với X trước khi tách ra:



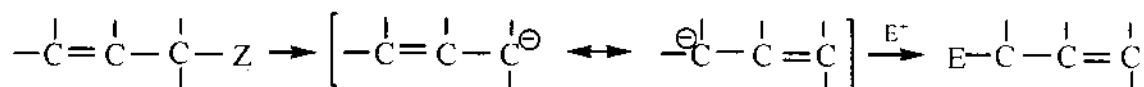
Quá trình này gọi là  $S_E C$ , như đã tìm thấy một số phản ứng như  $(CH_3)_4Sn + I_2$  theo cơ chế  $S_E 2$  cho chất trung gian chuyển dịch điện tích với sự hình thành phức cho-nhận electron (EDA).

### 7.1.3. Phản ứng thế electrophin trong hệ allyl

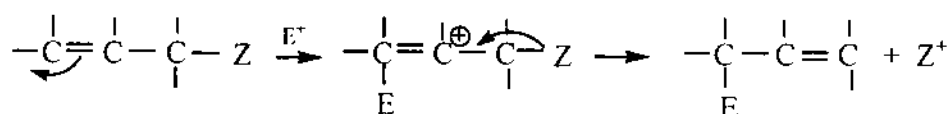
Phản ứng thế electrophin trong hệ allyl cũng có chuyển vị allyl:



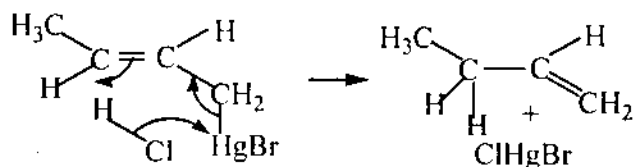
Quá trình này tương tự như chuyển vị allylic nucleophin ở chương chuyển vị. Có hai cách chính: đầu tiên, quá trình xảy ra tương tự  $S_E 1$ , trong đó nhóm đi ra đi ra đầu tiên cho cacbanion allyl ổn định bằng cộng hưởng, sau đó là tấn công electrophin:



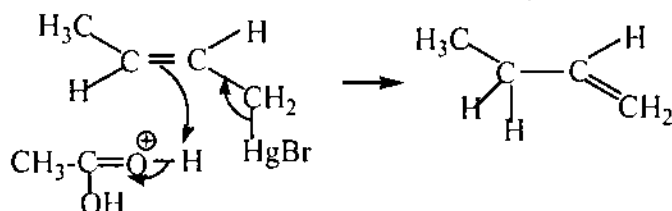
Cách khác là  $E^+$  tấn công trước cho cacbocation rồi Z đi ra:



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  $\alpha$  làm tăng tốc độ phản ứng, phân nhánh  $\beta$  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 điện 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  $\alpha$  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  $S_{E1}$  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 dãy 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  $S_{E1}$ , 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  $S_{E1}$  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  $S_{E1}$  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  $S_{E1}$  so với cơ chế bậc hai không ion hoá, còn giữa  $S_{E2}$  (sau hay điện) và  $S_{E1}$  thì tốc độ  $S_{E2}$  tăng khi tăng tính phân cực của dung môi, còn  $S_{E1}$  thì ít ảnh hưởng.

## 7.3. CÁC PHẢN ỨNG $S_E$ CỦA HYDROCACBON ALIPHATIC

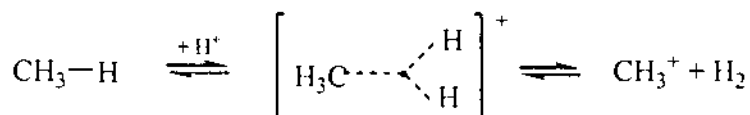
### 1- Phản ứng trao đổi đồng vị hydro



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 pertriti.

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 cacbocation ba hoá trị:

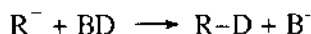


Ion metanium  $CH_3^+$  có liên kết ba trung tâm hai electron không được coi như là trạng thái trung gian nhưng đã phát hiện ra bằng quang phổ khối và bằng IR ở trạng thái khí.

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  $\text{CH}_3^+$  tự do (phản ứng thuận trên), kết hợp  $\text{CH}_3$  với một trong hai hydro và hydro khác tách ra dạng  $\text{H}^+$  (phản ứng ngược trên). Thực tế cation metyl không bền ở điều kiện phản ứng đó nên có thể trở về  $\text{CH}_4$  hay cộng hợp với  $\text{CH}_4$  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  $S_EI$ :



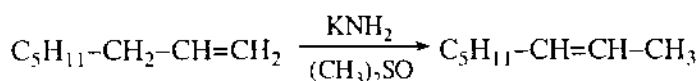
Sự trao đổi thực hiện với proton tương đối axit, như hydro  $\alpha$  của cacbonyl nhưng với proton axit yếu chỉ trao đổi khi có bazơ đủ mạnh.

Các ankan và xycloankan khối lượng cao hay thấp đều dễ deutri hoá hoàn toàn cho perdeutri khi tác dụng với  $\text{D}_2$  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  $165 \div 280^\circ\text{C}$ .

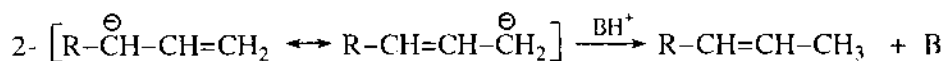
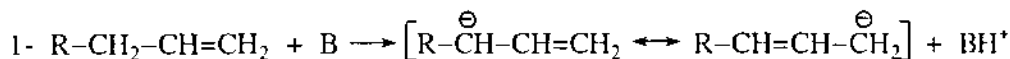
## 2- Phản ứng chuyển vị nối đôi

Liên kết đôi của hợp chất không no trong môi trường bazơ mạnh sẽ chuyển vị:



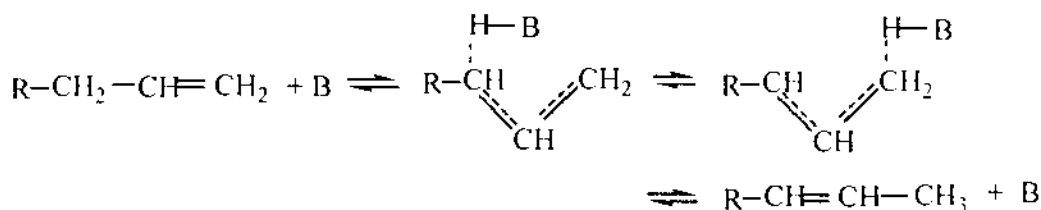
Liên kết đôi của nhiều hợp chất không no thay đổi khi tác dụng với bazơ. Trong nhiều trường hợp tìm được hỗn hợp cân bằng trong đó hợp chất bền nhiệt động học ưu tiên hơn. Thường một liên kết đôi mới dễ hình thành khi ở dạng liên hợp với liên kết đôi khác hay với nhân thơm. Trong sự chuyển hoá này cũng 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:

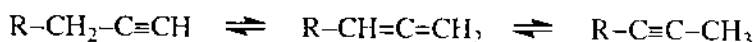


Cơ chế dùng như chuyển vị allylic trong thế nucleophin. Phổ UV đã tìm thấy cacbanion giống nhau của allylbenzen và 1-propylbenzen trong dung dịch chứa  $\text{NH}_2^-$ . Axit  $\text{BH}^+$  proton hoá vị trí cho sản phẩm bền hơn, tỷ lệ hai sản phẩm có thể thay đổi với đặc tính của  $\text{BH}^+$ .

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:

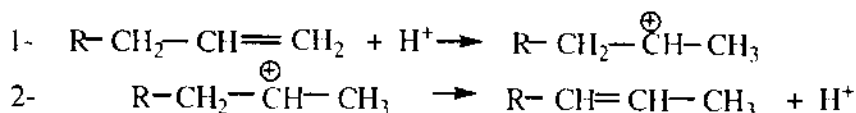


Liên kết ba cũng dời chuyển tương tự khi có bazơ nhưng đi qua chất trung gian allen:



Nói chung, các bazơ mạnh như  $\text{NaNH}_2$  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  $\text{NaOH}$  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):

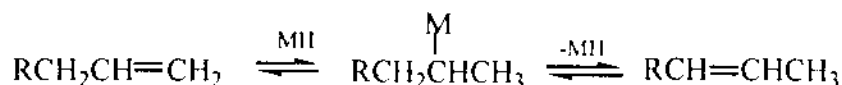


Nếu chất ban đầu có khả năng định chỗ liên kết đôi thì có thể tạo nên hỗn hợp các đồng phân, như 1-dexen đồng phân hoá thành *cis* và *trans*-2-dexen mà còn cả *cis* hay *trans*-3-, 4-, 5-dexen và ngay cả anken có nhánh do chuyển vị cacbocation. Tuy nhiên có một olefin bền hơn ưu tiên nhưng tính bền của nhiều olefin gần giống nhau.

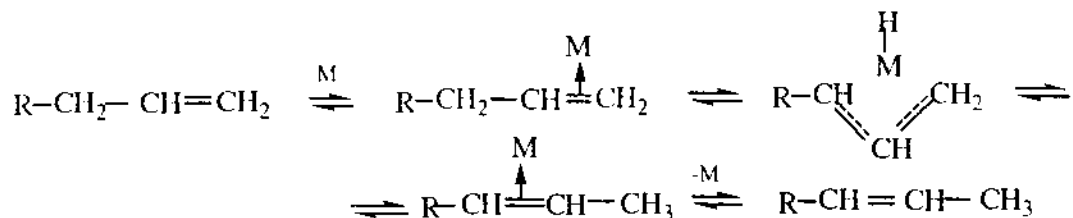
Liên kết ba chuyển vị khi có axit mạnh hơn  $\text{HF-PF}_3$ , nếu cơ chế giống anken thì chất trung gian là vinyl cacbocation.

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:

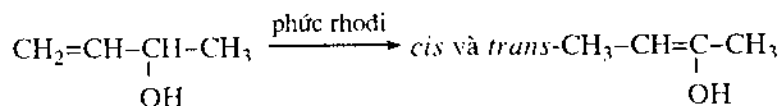


và cơ chế không dụng đến hydro ngoài gọi là cơ chế phức  $\pi$ -allyl:



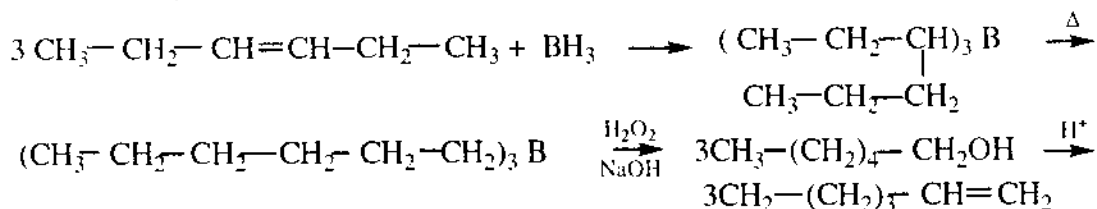
Sự khác nhau giữa hai cơ chế là dịch chuyển 1,2 ở cơ chế đầu và dịch chuyển 1,3 của cơ chế hai, chẳng hạn đồng phân hoá 3-etyl-1-penten khi có  $\text{Fe}(\text{CO})_{12}$  xúc tác là cơ chế phức  $\pi$ -allyl, 1-buten khi có rhodi (I) là cơ chế hydrua kim loại. Chuyển vị ankynon  $\text{RCOC}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{R}$  thành  $\text{RCOCH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHR}'$  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.

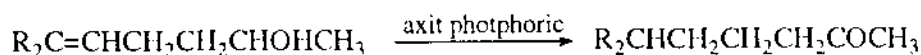
Phương pháp electrophin chuyển vị nối đôi thường dùng để thu được olefin bền nhiệt động học hơn, trừ vài trường hợp bất thường đã biết, còn trường hợp ngược lại thường dùng các phương pháp khác như chuyển olefin tới boran, chuyển vị boran rồi oxy hoá thủy phân cho ancol và loại nước ancol cho olefin 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.

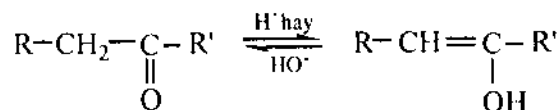
Nếu trong mạch có nhóm OH thì có thể mất proton cho sản phẩm xeton:



Các  $\alpha$ -hydroxy của liên kết ba cho xeton  $\alpha$ ,  $\beta$ - không no.

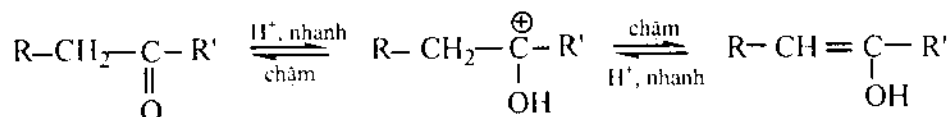
### 3- Phản ứng tautome hoá xeton-enol

Cân bằng tautome xeto-enol của andehit và xeton:

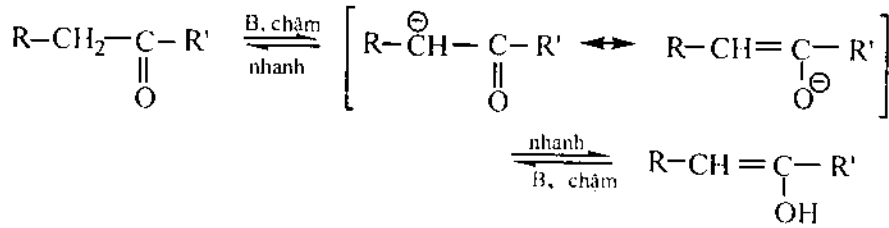


Cân bằng được xúc tiến bằng axit hay bazơ:

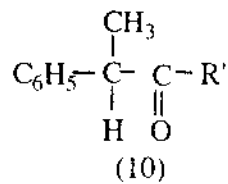
Xúc tác axit:



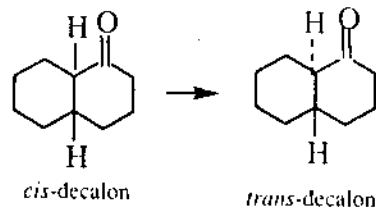
Xúc tác bazơ:



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 đương 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  $\alpha$ , như hợp chất (10), khi tác dụng với bazơ hay axit sẽ thu được sản phẩm raxemic hoá:

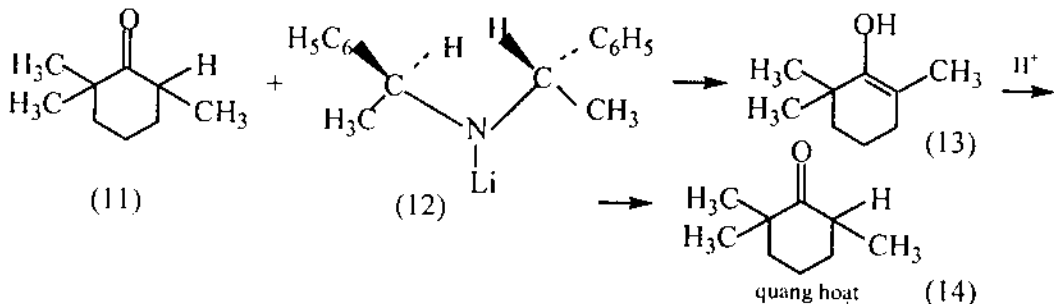


hoặc nếu có trung tâm bất đối khác trong phân tử thì có thể chuyển hoá epime không bền thành bền hơn như *cis*-decalon thành *trans*-decalon:



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 carbonyl chuyển hoàn toàn thành enol hay ngược lại, còn xúc tác bazơ thì chỉ có ở giai đoạn đầu (chuyển tới ion enolat).

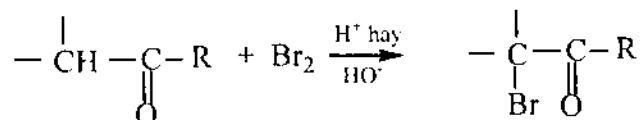
Để chuyển hỗn hợp *raxemic* thành *enantiome*, cho tác dụng hỗn hợp *raxemic* với một bazơ quang hoạt vì bazơ quang hoạt chỉ tác dụng với một *enantiome* trong hỗn hợp *raxemic* nhanh hơn *enantiome* kia, chẳng hạn chuyển hoá sau:



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

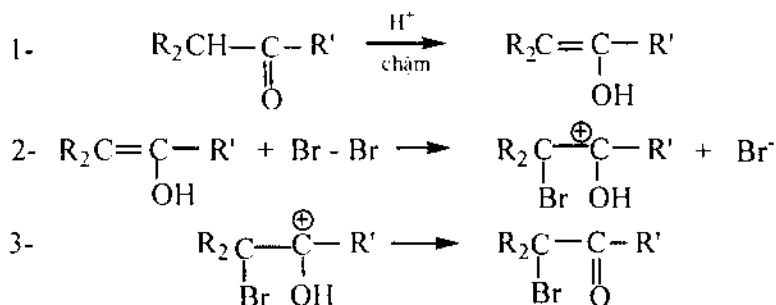
Andehit và xeton bị halogen hoá ở hydro  $\alpha$  bằng clo, brom và iot:



Phản ứng không dùng flo vì quá hoạt động, nhưng các hợp chất hoạt động như  $\beta$ -xeto este hay  $\beta$ -đixeton có thể flo hoá bằng  $\text{XeF}_2$ , 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:

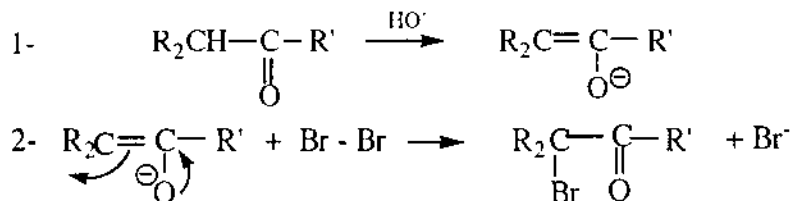


Giai đoạn đầu xảy ra rất nhanh, giai đoạn thứ hai là cộng electrophin vào nối đôi.

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:

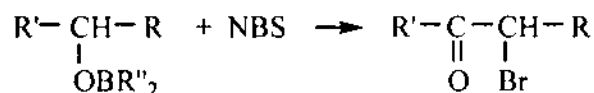


Khó phân biệt hai giai đoạn. Nếu chất ban đầu có ba hydro  $\alpha$  ở cùng một phía của  $C=O$  thì không có thể dừng lại sau khi đã thế một hydro do hiệu ứng  $I$  hút electron của brom tăng tính axit của hydro còn lại nghĩa là nhóm  $CHX$  axit hơn  $CH_3$ , nên xeton đã halogen hoá chuyển tới enol 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  $\alpha$  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 halofom.

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  $\alpha, \alpha'$ -dibrom. Thực tế cả hai halogen đều cho  $\alpha, \alpha'$ -dihalogen nhưng trong dẫn xuất dibrom trong điều kiện phản ứng đó thì đồng phân hoá cho  $\alpha, \alpha'$ -dibrom. Aryl methyl xeton có thể cho dibrom ( $ArCOCH_3 \rightarrow ArCOCHBr_2$ ) hiệu suất cao với benzyltrimetylamonitribromua.

Sự chọn lọc vị trí trong halogen hoá xeton không đối xứng khi tác dụng với enolborinat của xeton với N-bromsuxininit (NBS):

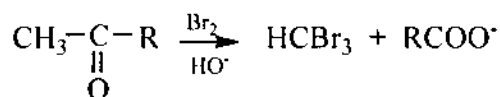


Cũng như brom hoá của enolat liti ở nhiệt độ thấp,  $\alpha$ -halogen andehit điều chế bằng silyl enol ete  $R_2C=CHOSi(CH_3)_3$  với  $Br_2$  hay  $Cl_2$ , với  $SO_2Cl_2$  hay iot với axetat bạc.

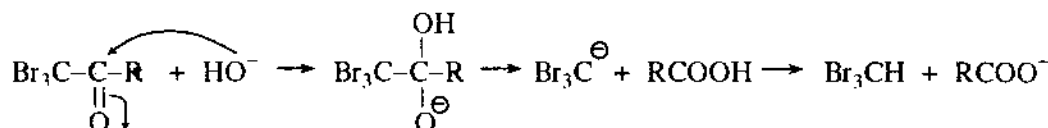
Xeton  $\alpha, \beta$ -không no chuyển thành xeton  $\alpha$ -halogen- $\alpha, \beta$ -không no khi tác dụng với phenylselen bromua hay clorua và thành xeton  $\alpha$ -halogen- $\alpha, \beta$ -không no bằng phản ứng hai pha với  $HOCl$ .

Trong trường hợp dùng axetandehit và metylankylxeton trong môi trường bazơ gọi là phản ứng halofom.

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:

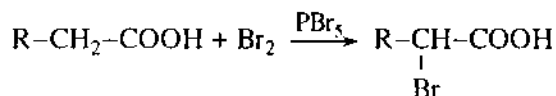




Các metylcacbinol bậc nhất và hai cũng cho phản ứng này do bị oxi hoá tới hợp chất cacbonyl ở điều kiện phản ứng này. Phản ứng không áp dụng cho F<sub>2</sub> nhưng xeton dạng CF<sub>3</sub>COR (R = ankyll, aryl) cũng phân tích cho florofom và RCOO<sup>-</sup>. Hằng số tốc độ phân cắt X<sub>3</sub>CCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> với X = F, Cl, Br tương ứng bằng 1 : 5,3.10<sup>10</sup> : 2,2.10<sup>13</sup>, nghĩa là nhóm CF<sub>3</sub> phân cắt chậm nhất.

### 5- Phản ứng halogen hoá axit cacboxylic và halogenua axit

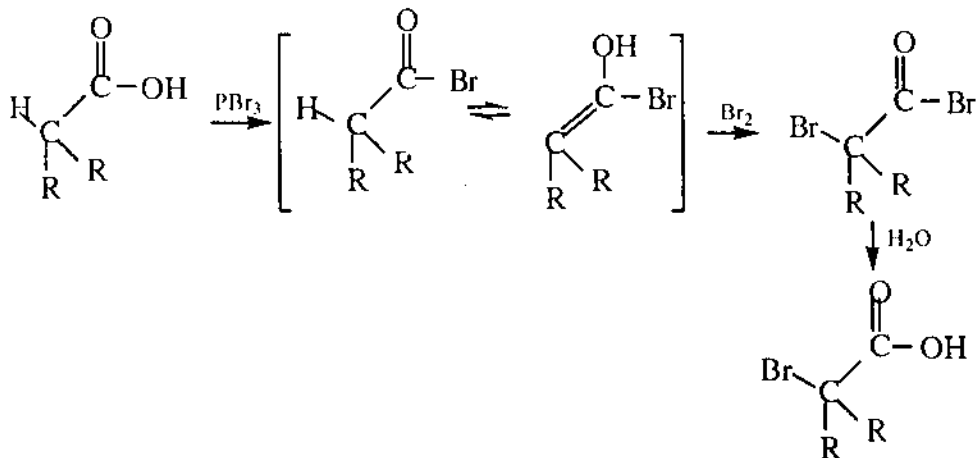
Các α-hydro của axit bị thế bằng halogen khi tác dụng với halogenua photpho:



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.

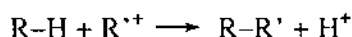
Nếu phân tử có hai hydro α thì có thể một hay cả hai bị thay thế. Phản ứng thường dùng cho clorua axit hình thành từ axit cacboxylic và xúc tác. Khi dùng muối halogenua thì halogen trong muối không tham gia thế α như dùng Cl<sub>2</sub> và PBr<sub>3</sub> chỉ cho dẫn xuất clo hoá không có brom hoá, còn 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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> khi có vết HI, còn axit cacboxylic bằng I<sub>2</sub> - Cu (II) trong axit axetic. Axit cacboxylic, este và amit có thể α flo hoá bằng F<sub>2</sub> pha loãng trong N<sub>2</sub> ở -78°C.

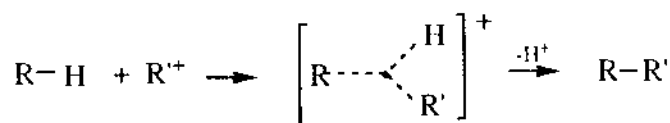
### 6- Phản ứng ankyll hoá ankan

Ankan được ankyll hoá bằng cacbocation bền:

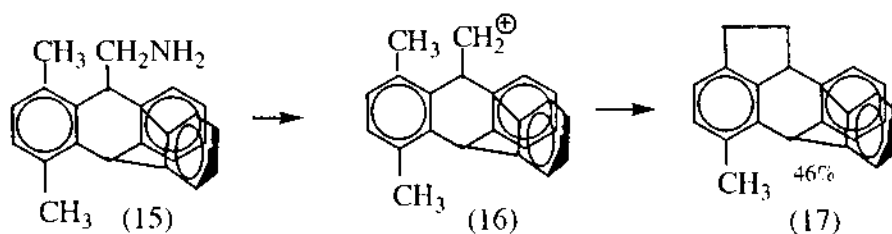


Phản ứng không áp dụng cho tổng hợp và thường cho hỗn hợp sản phẩm. Chẳng hạn khi tác dụng propan với *iso*-propyl floantimonat ( $(CH_3)_2C^+SbF_6^-$ ) cho 26% 2,3-đimetylbutan, 28% 2-metylpentan, 14% 3-metylpentan và 32% *n*-hexan. Hỗn hợp nhiều chất vì có phản ứng trao đổi hydro giữa phân tử ( $RH + R'^+ \rightarrow R^+ + R'H$ ) 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:



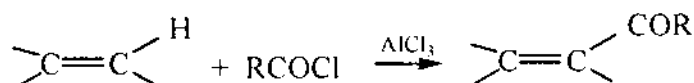
Cũng tìm thấy phản ứng cộng mạch nội phân tử của carbon mang điện tích dương trong cation, chẳng hạn như phản ứng sau:



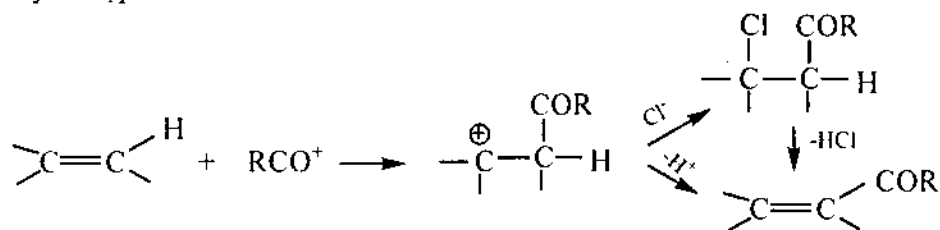
Trong phản ứng này, cation (16) hình thành từ hợp chất tritixen (15) có carbon mang điện tích dương phản ứng với nhóm  $CH_3$  bên cạnh cho (17).

### 7- Phản ứng axyl hoá carbon mạch hở

Axyl halogenua cộng hợp vào olefin khi có xúc tác axit Lewis:

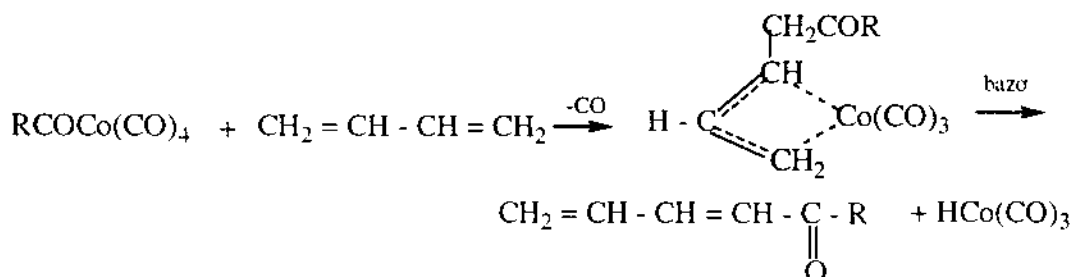


Phản ứng như là phản ứng Friedel-Crafts vào carbon loại aliphatic. Phản ứng có thể xảy ra bằng tấn công của cation axyl vào liên kết đôi cho cacbocation rồi cation này mất proton hay tổ hợp với ion clo:



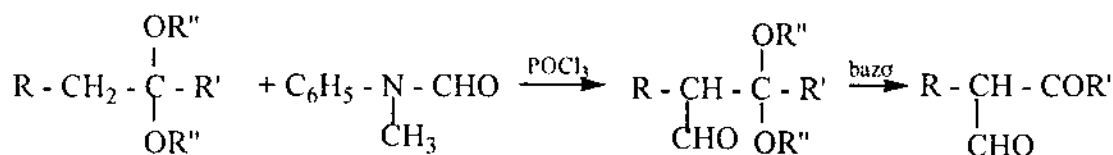
Nếu mất proton sẽ cho olefin và cơ chế là cơ chế tứ điện, nếu tổ hợp với ion clo cho sản phẩm cộng  $\beta$ -halogen xeton như phản ứng cộng vào nối đôi. Nếu sản phẩm cộng này trong điều kiện phản ứng có thể mất HCl cho olefin thì đó là cơ chế cộng tách. Trong trường hợp olefin không đối xứng thì hướng 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 cacbonyl  $\pi$ -allyl:



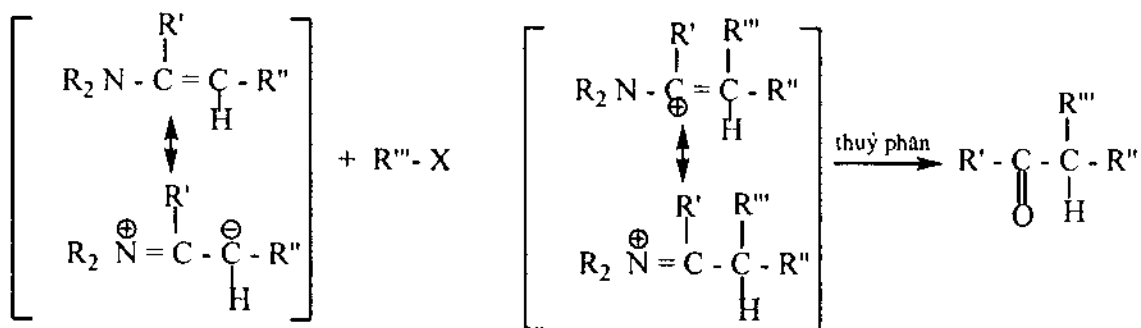
Phản ứng rất tổng quát. Với dien không đối xứng nhóm axyl thế nhanh hơn ở carbon nối đôi *cis*, rồi đến carbon olefin cuối mạch sau đó kém hơn ở olefin *trans*. Các bazơ thường dùng bazơ mạnh ngay cả amin thế tích lớn như dixyclohexyletylamin.

Nếu dùng ankyl coban tetracarbonyl  $\text{RCo(CO)}_4$  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  $\text{POCl}_3$  (xem phản ứng Vilsmeier). Các axetan và xetan cũng fomyl hoá theo Vilsmeier và sau khi thuỷ phân cho xeton andehit hay diandehit:



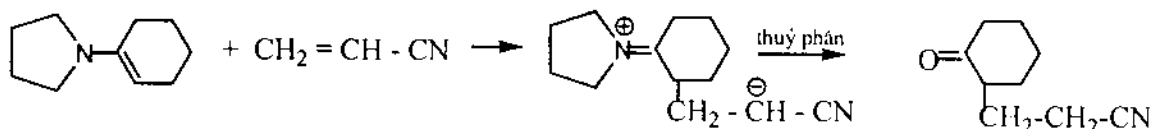
### 8- Phản ứng enamin Stork

Enamin tác dụng với dẫn xuất halogen cho sản phẩm cộng rồi thuỷ phân cho xeton:

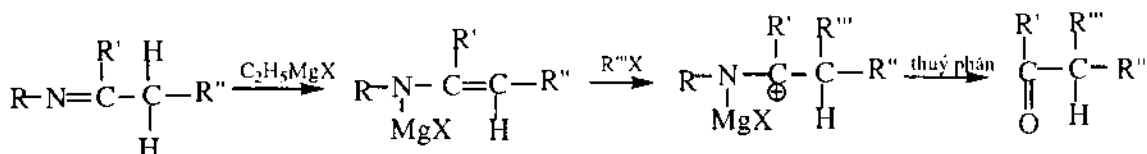


Giai đoạn đầu như phản ứng axyl hoá olefin ở trên, rồi thủy phân cho xeton. Enamin tạo thành từ xeton và kết quả là ankyll hoá xeton ở vị trí  $\alpha$ . Phản ứng gọi là tổng hợp enamin Stork. Phương pháp này dẫn đến tổng hợp monoankyl của xeton. Phản ứng ankyll hoá vào vị trí ít thế hơn của xeton ban đầu. Amin thường dùng nhất là amin vòng, piperidin, morpholin và pyrrolidin.

Phương pháp áp dụng cho các ankyll halogenua linh động như allyl, benzyl, propargylic và các  $\alpha$ -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:



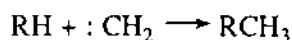
Halogenua bậc nhất và hai không cho kết quả tốt vì phản ứng N-ankyl hoá ưu tiên hơn, đặc biệt là các enamin từ andehit. Phương pháp tốt để ankyll hoá halogenua bậc nhất và hai là ankyll hoá muối của enamin khi đun nóng imin với bromua etylmagie trong THF:



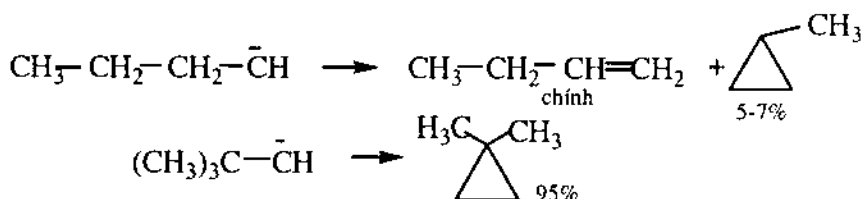
Phương pháp cũng dùng để mono  $\alpha$  ankyll hoá xeton  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no. Khi nitơ trong chất ban đầu chứa góc R quang hoạt, cả hai phương pháp Stork và muối enamin đều dùng để tổng hợp chọn lọc lập thể *enantiome*.

### 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:



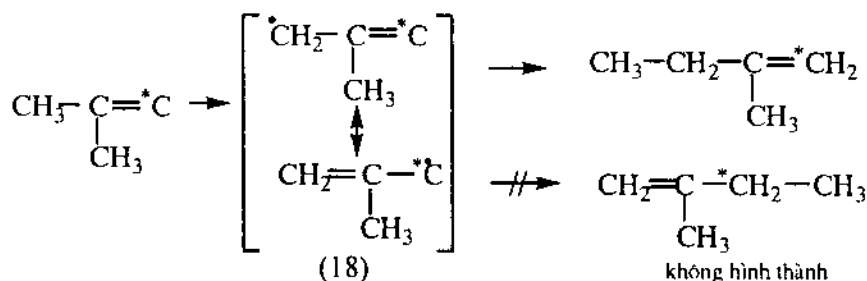
Phản ứng trên được thực hiện bằng hai cách sau:

1- Cơ chế của phản ứng ở đây là tạo trạng thái chuyển vòng ba trung tâm:

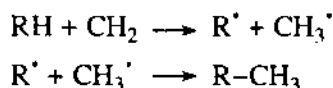


Phản ứng này được nghiên cứu từ *iso*-buten -1-<sup>14</sup>C và cacben cho sản phẩm 2-metyl-1-buten chỉ đánh dấu ở vị trí 1 và bảo toàn cấu hình. Quy tắc này nằm ngoài cơ chế tạo gốc, cacbocation hay cacbanion tự do làm chất trung gian. Cacben tham gia theo cơ chế này ở trạng thái singlet nên tham gia vào quá trình cộng mạch trực tiếp một giai đoạn.

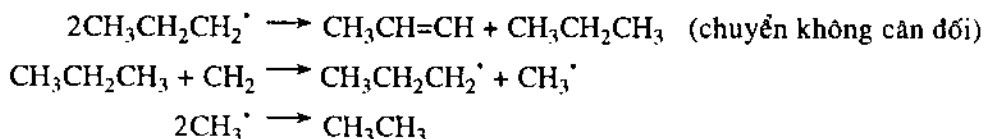
Nếu tạo được gốc (18) hay ion làm chất trung gian, sự cộng hưởng đảm bảo cho cacben tấn công vào vị trí 1 thì phản ứng như sau:



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 CH<sub>2</sub> (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 CH<sub>2</sub> 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.

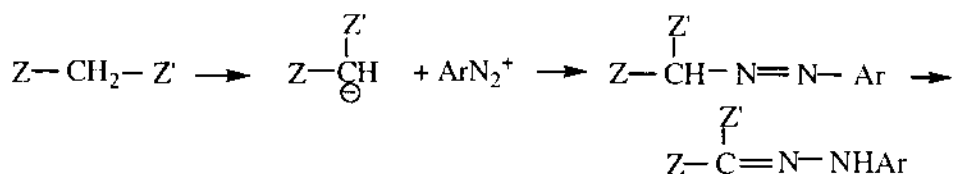
Phản ứng của andehit và cacben cho metylxeton:  $RCHO + CH_2N_2 \rightarrow RCOCH_3$  cũng xảy ra tương tự nhưng không có chất trung gian cacben tự do.

### 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:

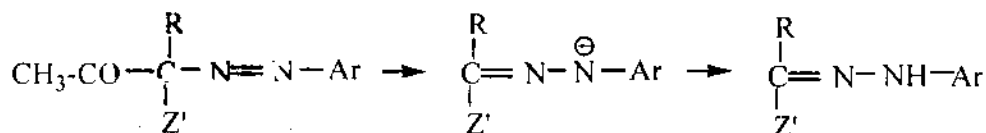


Các hợp chất có hydro linh động có dạng  $Z-CH_2-Z'$  với Z và Z' là  $COOR'$ , CHO,  $COR'$ ,  $CONHR$ ,  $COO^-$ , CN,  $NO_2$ ,  $SOR'$ ,  $SO_2R'$ ,  $SO_3R'$ ,  $SO_2NR'_2$ , như  $\beta$ -xetoeste,  $\beta$ -xeto amit, este malonic. Cơ chế thuộc dạng  $S_E1$ :

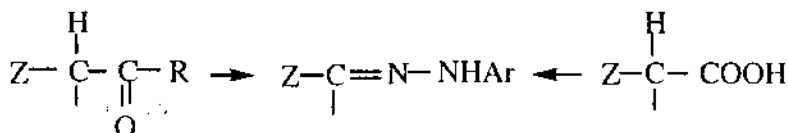


Hợp chất azo loại béo có cacbon đính với nitơ chứa hydro không bền nên đồng phân hoá thành hydrazon cho sản phẩm của phản ứng.

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:



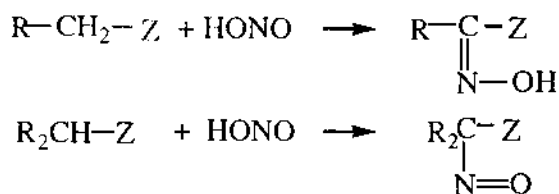
Phản ứng chung này gọi là phản ứng Japp-Klingemann dùng để chuyển hoá xeton hay axit cacboxylic thành hydrazon:



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.

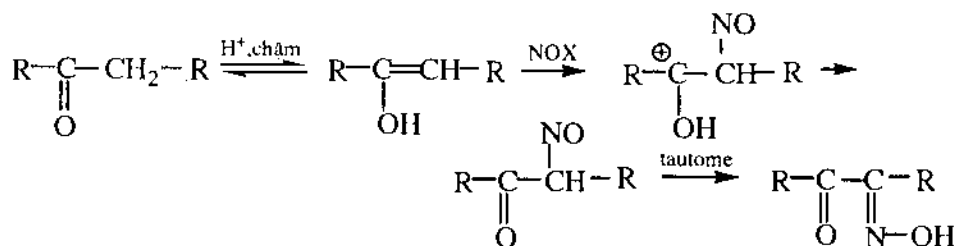
### 11- Phản ứng nitroso hoá hợp chất có hydro linh động

Axit nitơ hay ankylnitrit có thể nitroso hoá các hợp chất có hydro linh động:



Cacbon nối với nhóm Z có thể bị nitroso hoá bằng axit nitơ hay ankylnitrit. Sản phẩm ban đầu là C-nitroso và chỉ bền khi không có hydro để tautome hoá còn khi có hydro thì sản phẩm bền hơn là oxim.

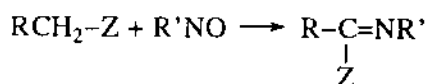
Cơ chế tương tự như phản ứng ở trên ( $\text{R-H} \rightarrow \text{R}^- + \text{NO}^+ \rightarrow \text{R-N=O}$ ). Tiểu phân tấn công là  $\text{NO}^+$  hay tương tự và chất ban đầu là xeton thì phản ứng qua dạng enol:



Phản ứng trên khi  $\text{X} = \text{Br}^-, \text{Cl}^-, \text{SCN}^-$  thì có bậc nhất cho axeton và  $\text{H}^+$ , bậc không cho  $\text{HNO}_2$  và  $\text{X}^-$ . Tuy nhiên tốc độ giống như tốc độ enol hoá của xeton. Tiểu phân  $\text{NOX}$  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 nitroso hoá qua dạng enolat dễ hơn enol.

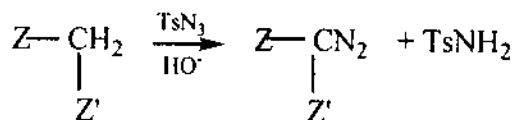
Tương tự như phản ứng Japp - Klingemann trên, khi có nhóm axyl hay cacboxyl như trong trường hợp của  $\text{R}_2\text{CHZ}$  thì các nhóm này bị phân cắt.

Các imin có thể điều chế bằng tác dụng hợp chất hydro linh động với hợp chất nitroso:



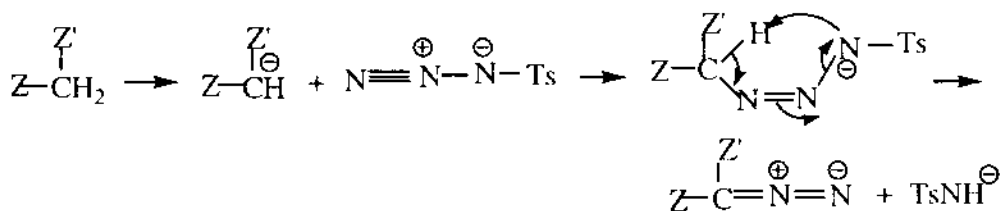
## 12- Phản ứng hình thành hợp chất diazo

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:

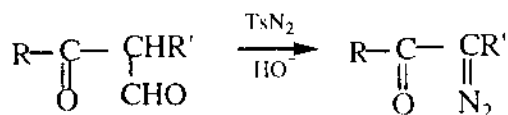


Các azit thường dùng là *p*-dodexylbenzensunfonyl azit, metansunfonyl azit, *p*-axetamitbenzensunfonyl azit và tăng hiệu suất khi dùng xúc tác chuyển pha. Phản ứng cũng gọi là phản ứng chuyển đổi diazo và có thể áp dụng cho những vị trí hoạt động khác như vị trí 5 của xyclopentadien.

Cơ chế như sau:

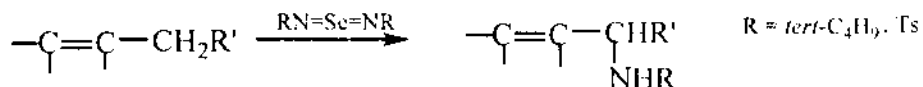


Xeton muốn chuyển thành diazo cần chuyển thành  $\alpha$ -fomyl xeton rồi tác dụng với tosyl azit:

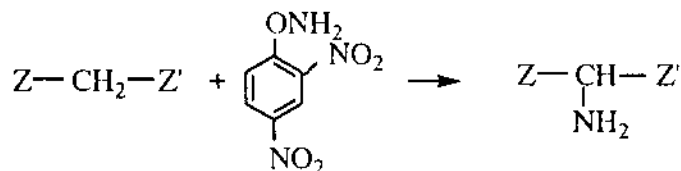


### 13- Phản ứng amin hoá các hydro linh động

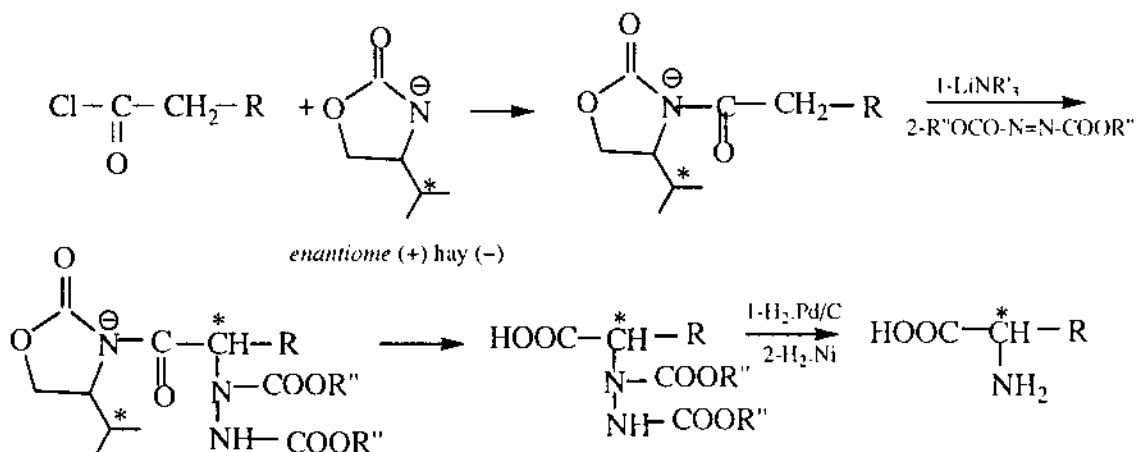
Khi tác dụng anken có hydro allyl với dung dịch hợp chất imit selen  $\text{R}-\text{N}=\text{Se}=\text{N}-\text{R}$  có phản ứng amin hoá ở vị trí allyl:



Phản ứng tương tự như oxi hoá allyl của anken bằng  $\text{SeO}_2$ . 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:



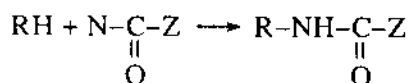
Quá trình amin hoá gián tiếp axyl clorua sẽ thu được aminoaxit có tính chọn lọc vị trí. Giai đoạn chính là cộng vào liên kết  $\text{N}=\text{N}$  của azodicarboxylat:





#### 14- Phản ứng cộng mạch của nitren

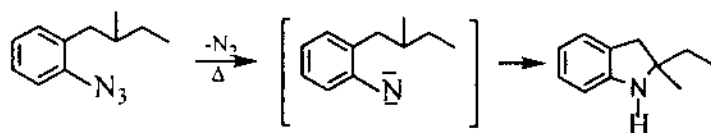
Cacbonyl nitren là tiểu phân rất hoạt động có khả năng cộng mạch vào liên kết C-H của ankan:



Nếu Z là R' hay Ar cho sản phẩm amit, nếu Z = OR cho sản phẩm cacbamat.

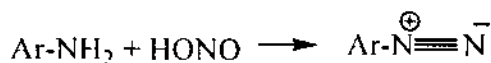
Hoạt tính của CH bậc ba > bậc hai > bậc nhất. Nitren tham gia chỉ ở dạng singlet không phải triplet. Cơ chế như cơ chế cộng mạch một giai đoạn của cacben và sự bảo toàn cấu hình tìm thấy ở cacbon bất đối.

Các xyanonitren NCN, và arylnitren NAr có thể cộng mạch vào liên kết C-H nhưng ankylnitren 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-metylinđolin:

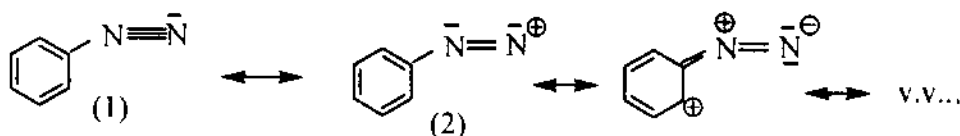


#### 15- Phản ứng diazo hoá

Amin thơm bậc nhất tác dụng với axit nitơ cho muối diazoni:

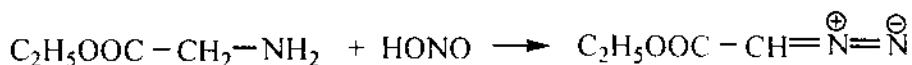


Phản ứng cũng xảy ra ở amin béo nhưng muối diazoni béo rất không bền ngay ở trong dung dịch. Muối diazoni thơm bền hơn do có cộng hưởng giữa nitơ và vòng thơm:



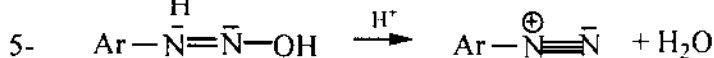
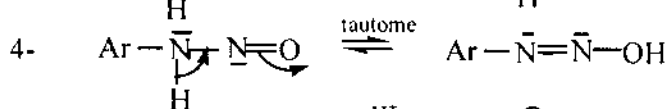
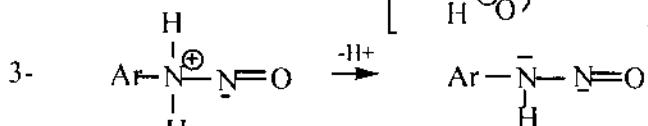
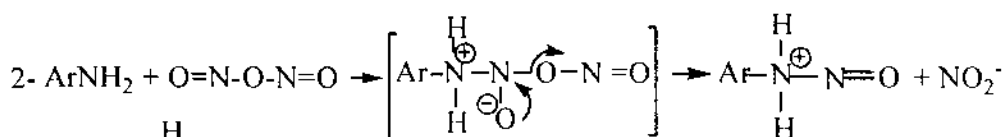
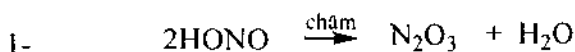
Công thức cộng hưởng (1) đóng góp vào lai hoá cộng hưởng lớn hơn khi đo khoảng cách các liên kết. Chẳng hạn, clorua benzendiazoni có liên kết C-N là 1,42 Å và N-N là 1,08 Å. Giá trị này hướng tới liên kết đơn và liên kết ba nhiều hơn là hai liên kết đôi. Muối diazoni thơm chỉ bền ở nhiệt độ thấp, thường 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<sub>α</sub> thì không cho hợp chất diazoni mà cho hợp chất diazo:

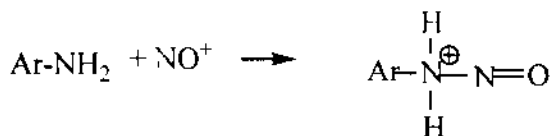


Các amin dị vòng cũng dễ cho hợp chất diazo hơn diazoni. Các hợp chất diazo thường tổng hợp bằng chất ban đầu với amyl nitrit khi có lượng nhỏ axit.

Cơ chế phản ứng trong điều kiện axit loãng thì tác nhân cộng electrophin là  $\text{N}_2\text{O}_3$  tác dụng như  $\text{NO}^+$ :

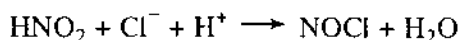


Ở nồng độ axit cao thì tác nhân là  $\text{NO}^+$ :



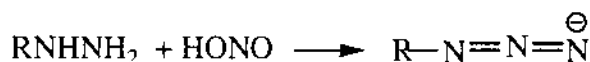
và chuyển hóa tiếp như trên.

Các tác nhân khác như  $\text{NOCl}$ ,  $\text{H}_2\text{NO}_2^+$  cũng tham gia tương tự. Các nucleophin như  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SCN}^-$ , thioure, xúc tác phản ứng chuyển HONO tới electrophin tốt hơn như:



#### 16- Phản ứng chuyển hoá hydrazin thành azit

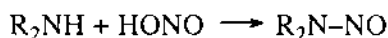
Hydrazin một lần thế tác dụng với axit nitơ cho azit:



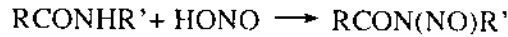
Phản ứng tương tự như phản ứng diazo hoá trên. Có thể dùng tác nhân khác như  $\text{N}_2\text{O}_4$ , nitrosyl tetrafloroborat  $\text{NOBF}_4$ .

#### 17- Phản ứng nitrozo hoá amin

Amin bậc hai tác dụng với axit nitơ tạo thành nitrozamin:

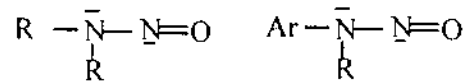


Phản ứng xảy ra với điankyl, diaryl hay ankylarylamin và ngay cả với amit-N- một lần thế:



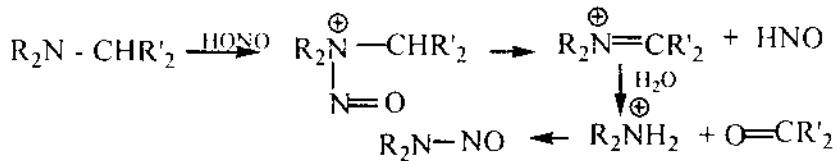
Amin bậc ba cũng cho N-nitroso nhưng trong trường hợp này một nhóm bị phân cắt nên cuối cùng cho dẫn xuất nitroso của amin bậc hai.

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  $\text{N}_2\text{O}_4$ .

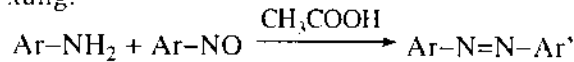
Amin thơm bậc ba thì sản phẩm C-nitroso hoá trực tiếp vào nhân.

Quinuclidin có nitơ ở đầu cầu không có hydro nên cũng không phản ứng.

Amin và amit có thể nitro hoá bằng axit nitric,  $\text{N}_2\text{O}_5$ ,  $\text{MnO}_2^+$  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:

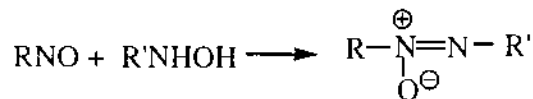


Phản ứng trên gọi là phản ứng Mills. Hai nhân aryl có thể có nhóm thế.

Hợp chất azo không đối xứng cũng điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất nitro  $\text{ArNO}_2$  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

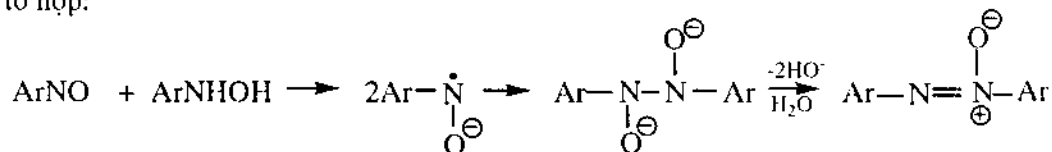
Tương tự như phản ứng chuyển hoá amin thành hợp chất azo, hợp chất nitroso có thể ngưng tụ với hydroxylamin cho hợp chất azoxy:



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 ankyl 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 ( $\text{ArNO} + \text{Ar}'\text{NHOH} \rightarrow \text{Ar}'\text{NO} + \text{ArNHOH}$ ) 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  $^{18}\text{O}$  và  $^{15}\text{N}$  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-dibromamin.

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

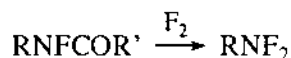
Amin bậc nhất tác dụng với natri hypoclorit hay hypobromit cho N-halogen hay N,N-dihalogen amin:



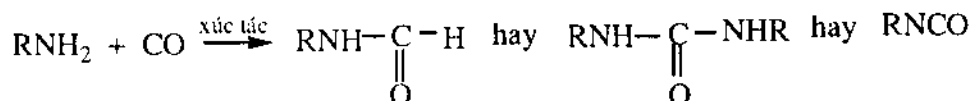
Amin bậc hai cũng có thể chuyển thành N-halogenamin bậc hai. Các amit không thể và N-thế và sunfonamit cũng cho phản ứng này. Sản phẩm N-halogen của amit không thể thường có chuyển vị, còn N-halogen-N-ankyl amit bền hơn. Các tác nhân khác như *tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OCl}$ ,  $\text{NaBrO}_2$ , benzyltrimetylamonit tribromua  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{Br}_3^-$  và N-closuxinimit cũng dùng.

Cơ chế phản ứng tương tự như cơ chế diazo hoá, với tác nhân electrophin là  $\text{Cl}^+$ .

N-Flo hoá cũng dùng trực tiếp amin hay amit với  $\text{F}_2$ . 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-thế và N,N-hai lần thế tương ứng.

2- Ure thế đối xứng tạo thành khi tác dụng amin bậc nhất (hay amoniac) với CO khi có selen hay lưu huỳnh. R có thể là ankyll hay aryl.

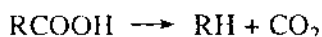
3- Khi có PdCl<sub>2</sub> xúc tác, amin bậc nhất cho iso-xyanat. Isoxyanat cũng tạo thành từ azit với CO (RN<sub>3</sub> + CO → RNCO hay với hợp chất nitroso hay nitro và xúc tác phức rodi.

4- Cacbammat tạo thành RNHCOOR' từ amin bậc nhất hay hai với CO, O<sub>2</sub> và R'OH khi có xúc tác hoặc khi dùng hợp chất nitroso với CO, R'OH, Pd(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> và Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.

Amin allylic R<sub>2</sub>C=CHRCHRNR'<sub>2</sub> với CO và xúc tác paladi photphin thì CO cộng mạch cho amit α, β-không no R<sub>2</sub>C=CHRCHRCONR'<sub>2</sub>.

## 22- Phản ứng decarboxyl hoá axit béo

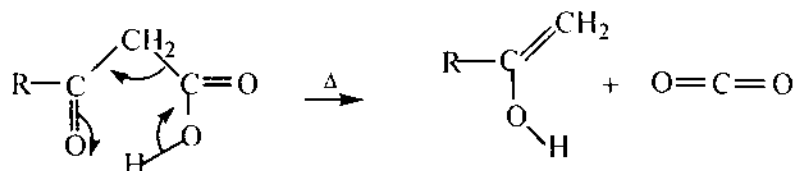
Nhiều axit có thể decarboxyl hoá ở dạng axit tự do hay dạng muối:



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<sub>2</sub> nhưng cacbanion tự do không tìm thấy. Khi có ion cacboxylat, cơ chế decarboxyl hoá là S<sub>E1</sub> hay S<sub>E2</sub>.

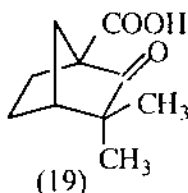
Trong cơ chế S<sub>E1</sub>, phản ứng xảy ra dễ khi có nhóm thế hút electron làm ổn định cacbanion. Như vậy phản ứng phân cắt cacbon ở dạng phân cắt anionit. Phản ứng cũng được xúc tiến khi có ion kim loại hay ete crown. Phản ứng với ion kim loại thường tiến hành trong pha khí.

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:



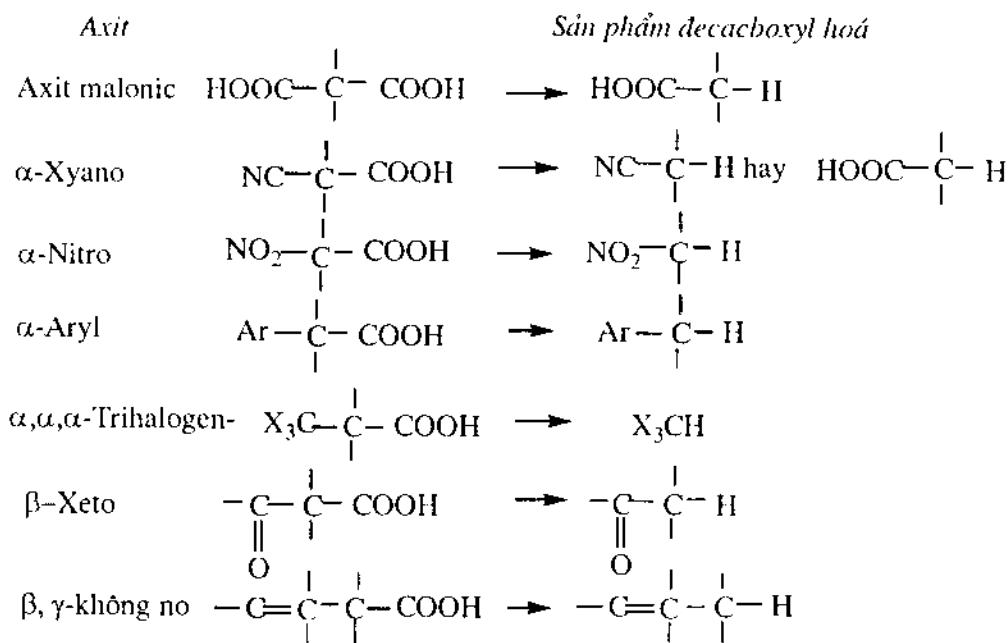
Dạng enol tautome hoá cho sản phẩm. Cơ chế này cũng biểu hiện ở các β-xeto axit.

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:

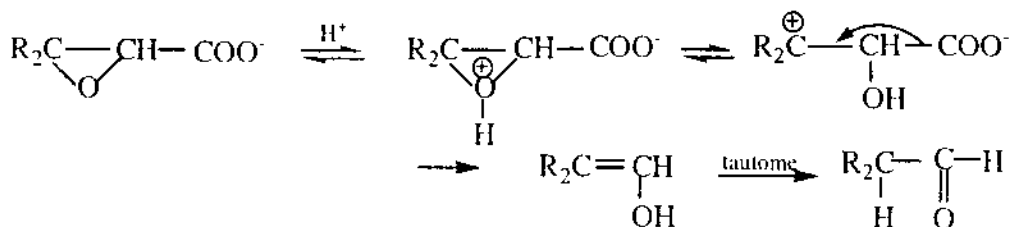


Một số axit không tạo được trạng thái chuyển vòng 6 cạnh tham gia phản ứng theo  $S_E2$  hay  $S_E1$ . Đối với cơ chế vòng, tốc độ thay đổi rất nhỏ khi thay đổi dung môi từ không phân cực tới phân cực và không chịu ảnh hưởng xúc tác. Tốc độ decarboxyl hoá axit  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no tăng lên  $10^5 \div 10^6$  lần khi đưa vào nhóm  $\beta$ -CH<sub>3</sub>O chứng minh rằng trạng thái chuyển vòng có tính phân cực.

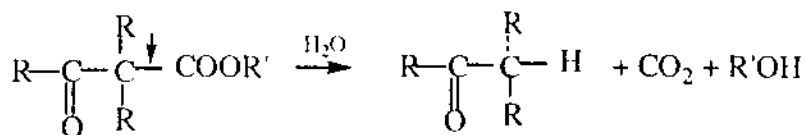
Một số axit decarboxyl hoá như:



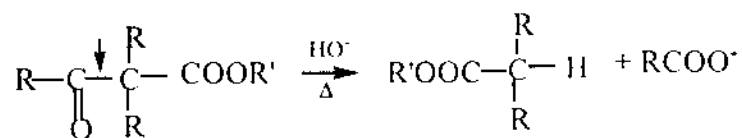
Axit glyxedic decarboxyl hoá cho andehit theo cơ chế sau:



Các  $\beta$ -xeto axit dễ decarboxyl hoá nên một số axit được điều chế từ  $\beta$ -xeto este và bản thân este dễ decarboxyl hoá do thủy phân trừ khi tách axit ra. Phản ứng decarboxyl  $\beta$ -xetoeste này là phân cắt về phía nhóm cacboxyl của nhóm metylen thế 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 R<sub>2</sub>C:



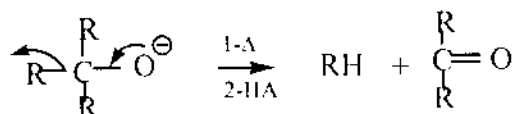
sản phẩm là este cacboxylic và muối axit.

$\beta$ -Xeto este decacboxyl hoá không qua dạng axit tự do khi tác dụng với anhydrit boric  $\text{B}_2\text{O}_3$  ở  $150^\circ\text{C}$  chuyển phần  $\text{R}'$  của este thành anken, nếu không có  $\text{H}_\beta$  thì tới ete  $\text{ROR}'$ . 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  $\beta$ -xetoeste, axit malonic,  $\alpha$ -xyanoeste có thể decacboxyl hoá bằng đun nóng chất ban đầu trong dimetyl sunfoxit có  $\text{NaCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{PO}_4$  hay muối khác. Phản ứng không tạo thành chất trung gian axit tự do và phần ankyl chuyển thành ancol.  $\alpha$ -Aminoaxit decacboxyl hoá khi đun nóng với xúc tác 2-xyclohexenon. Một vài hợp chất cơ kim cũng decacboxyl hoá:  $\text{RCOOM} \rightarrow \text{RM} + \text{CO}_2$ .

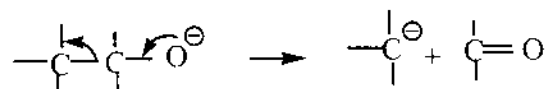
### 23- Phản ứng phân tích các ankoxit

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.

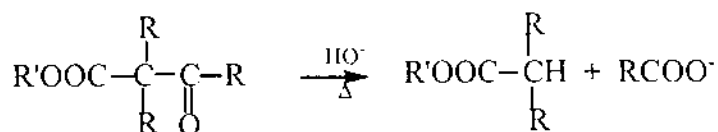
Phản ứng được nghiên cứu trong pha khí là sự phân cắt đơn giản cho cacbanion và xeton trực tiếp một giai đoạn:



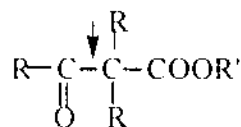
Một số chất phân cắt trong dung dịch có một lượng dime  $\text{RR}$  nên theo cơ chế gốc cũng như khi phân cắt quang hoá.

### 24- Phản ứng phân cắt $\beta$ -xetoeste và $\beta$ -dixeton

Các  $\beta$ -xetoeste bị phân cắt trong môi trường kiềm:

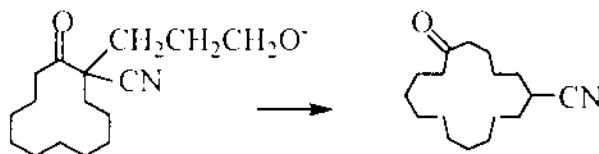


Phản ứng thường trong môi trường kiềm đặc và liên kết bị phân cắt là giữa xeto và CR<sub>2</sub>:



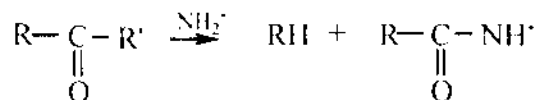
và sản phẩm là một este và muối của axit. Phản ứng thường bị hạn chế bởi phản ứng phụ decarboxyl hoá trong điều kiện bazơ. Các β-dixeton cũng bị phân cắt tương tự cho xeton và muối của axit. Nếu dùng C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>-</sup> thay cho HO<sup>-</sup> thì thu được etyl este của axit cacboxylic, nhưng cần chú ý trong trường hợp của β-xetoeste có phản ứng ngược của ngưng tụ Claisen.

Các α-xyanoxeton vòng cũng bị phân cắt nội phân tử bằng bazơ thường dùng để điều chế các lacton vòng lớn:



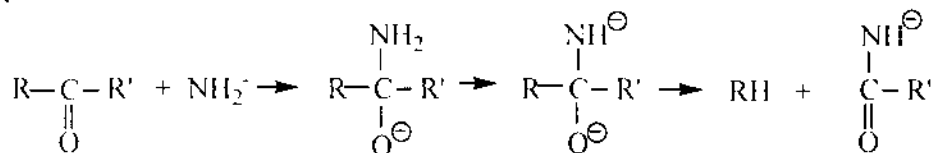
### 25- Phản ứng Haller-Bauer

Phản ứng phân cắt xeton với amidua natri gọi là phản ứng Haller-Bauer:

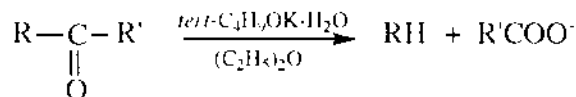


Phản ứng áp dụng cho các xeton không enol hoá được như loại ArCOCR<sub>3</sub> cho sản phẩm R<sub>3</sub>CCONH<sub>2</sub> khó điều chế được bằng phương pháp khác.

Trong phản ứng tìm thấy sự bảo toàn cấu hình của R hoạt động quang hoạt. Nhóm NH<sub>2</sub> 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<sub>2</sub>O 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:

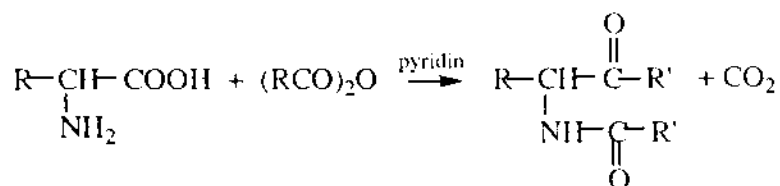


Trong trường hợp này, các diaryl xeton không thể ưu tiên phân cắt để thành cacbanion bền hơn, trừ nhóm aryl thế ở vị trí *ortho*, dễ phân cắt hơn vì hiệu ứng lập thể. Một số xeton vòng không enol hoá cũng bị phân cắt bằng bazơ.



## 26- Phản ứng Dakin West

Aminoaxit tác dụng với anhydrit trong pyridin:

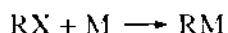


Trong phản ứng, nhóm cacboxyl bị thay thế bằng nhóm axyl và nhóm NH<sub>2</sub> bị axyl hoá.

Các aminoaxit N-thế RCH(NHR')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:

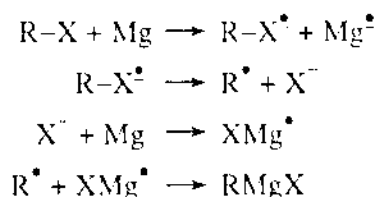


Kim loại thường dùng nhất là Mg và hoạt tính của halogenua I > Br. Phản ứng áp dụng cho ankyl halogenua bậc nhất, hai và ba cũng như aryl halogenua. Alkyl Grignard cũng tổng hợp như trên trong THF trừ khi có dư halogenua cho phản ứng Wurtz. Vinyl hay aryl halogenua tác dụng với Mg trong dung môi có điểm sôi cao, alkyl 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<sub>2</sub> hay C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Br trong THF trong vài ngày.

Dẫn xuất halogenua có nhóm chức như OH, COOH, NH<sub>2</sub> cần phải chuyển thành muối (như O<sup>-</sup>, COO<sup>-</sup>, NH<sup>-</sup>), còn nhóm chức C=O, C≡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<sub>3</sub>Br trên bề mặt tinh thể Mg cho thấy không có cơ chế cộng mạch một giai đoạn.

Cơ chế SET hình thành như sau:



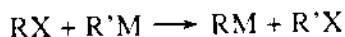
Trong cơ chế này, hình thành tiểu phân ion gốc nằm trên bề mặt Mg, song cũng có đề nghị rằng gốc R<sup>•</sup> khuếch tán vào dung dịch rồi quay trở về tương tác với XMg<sup>•</sup> trên bề mặt Mg, và cũng có đề nghị rằng ở giai đoạn thứ tư, R<sup>•</sup> bị khử bởi Mg<sup>+</sup> cho cacbanion R<sup>-</sup> rồi tổ

hợp với  $\text{XMg}^+$  cho  $\text{RMgX}$ ...

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 ankyt 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 hống kim loại với natri hay kali, như tổng hợp tetraetyl chì bằng hỗn hống Pb-Na.

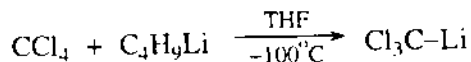
### 28- Phản ứng của RX với hợp chất cơ kim

Nếu cho RX tác dụng với  $\text{R}'\text{M}$  có phản ứng trao đổi:

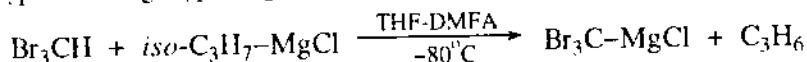


Nhưng thường giới hạn khi M là liti và RX là bromua hay iodua.  $\text{R}'$  thường là ankyt như butyl, R là thơm. Ankyt halogenua nói chung không đủ hoạt động, allyl và benzyl thường cho phản ứng Wurtz, vinyl halogenua cho phản ứng bảo toàn cấu hình.

Phản ứng dùng tổng hợp  $\alpha$ -halogen cơ liti và  $\alpha$ -halogen cơ magie:

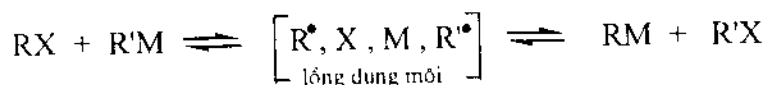


Một vài hợp chất tổng hợp bằng trao đổi hydro-kim loại:



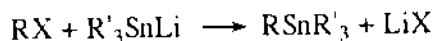
Các  $\alpha$ -halogen cơ kim bền chỉ ở nhiệt độ thấp ( $-100^\circ\text{C}$ ) và chỉ tồn tại trong THF hay hỗn hợp THF với dung môi khác như HMPA, ở nhiệt độ thường mất MX (tách  $\alpha$ ) cho cacben hay cacbenoit, chỉ có  $\alpha$ -halogen- $\alpha$ -magie sunfon  $\text{ArSO}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{MgBr}$  bền ở nhiệt độ phòng.

Khi nghiên cứu phản ứng của ankyt liti với ankyt 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  $\text{R}'$  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.

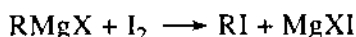
Có quá trình hoàn toàn khác là ankyt halogenua có thể chuyển thành hợp chất cơ kim khi tác dụng với ion cơ kim như:



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.

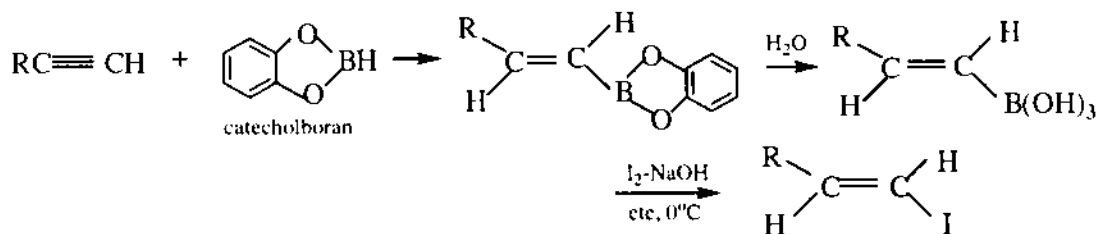
### 29- Phản ứng của halogen với cơ kim

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 Cl<sub>2</sub> cho sản phẩm chính là RBr và RI. Ankyl, aryl và vinyl Grignard tác dụng với FClO<sub>3</sub> cho dẫn xuất flo.

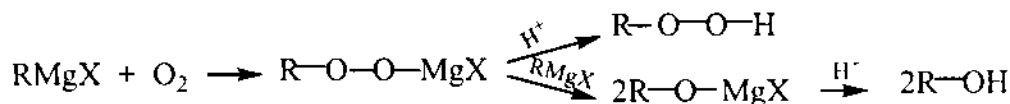
Phản ứng dùng điều chế dẫn xuất vinyl halogenua đặc thù lập thể như gián tiếp thực hiện phản ứng cộng trái Markovnikov của HI vào nối ba cuối mạch như theo phản ứng sau:



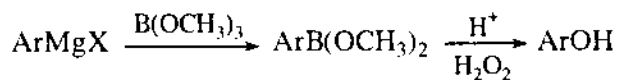
Về cơ chế, phản ứng chuyển hóa hợp chất cơ kim thành ankyhalogenua nếu cho sản phẩm nghịch đảo cấu hình thì theo cơ chế S<sub>E</sub>2 (sau), nếu bảo toàn cấu hình là cơ chế S<sub>E</sub>2 (điện) hay S<sub>E</sub>i, còn những trường hợp khác mất đi cấu hình là cơ chế gốc tự do.

### 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 hoá 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 hoá aryl Grignard thành phenol khi dùng trimetylborat và oxy hoá tiếp bằng H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:



Nhiều hợp chất cơ kim khác cũng phản ứng với oxy như arylliti cho phenol với oxy.

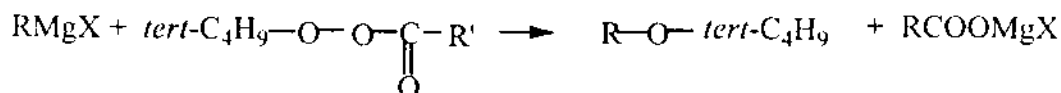
Cũng có công bố cho phản ứng trên là thuộc cơ chế gốc tự do.

Thiol và sunfua cũng tạo thành khi tác nhân Grignard tác dụng với lưu huỳnh:



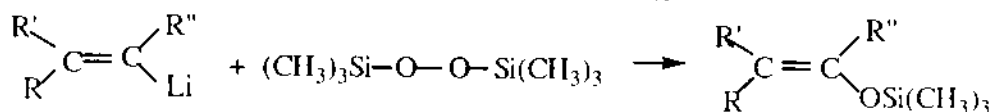
### 31- Phản ứng của Grignard với peroxit

Phương pháp thích hợp để tổng hợp ete *tert*-butyl là tác dụng Grignard với *tert*-butyl axyl peroxit:

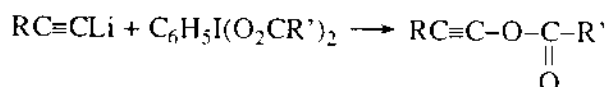


Có thể dùng R là ankyl hay aryl. Phản ứng quan trọng trong tổng hợp xyclopropanol mà không tiến hành được theo  $S_N$  bằng cách từ xyclopropyl clorua chuyển thành ete *tert*-butyl của xyclopropanol rồi thủy phân cho xyclopropanol.

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:

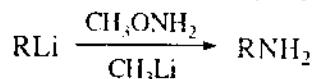


Ankynyl este tổng hợp từ ankylua lithi với phenyliodin (III) dicacboxylat:



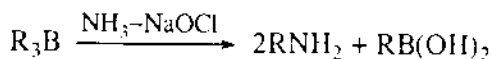
### 32- Phản ứng chuyển hoá hợp chất cơ kim thành amin

Đây là phương pháp chung chuyển hoá ankyl hay aryl lithi thành amin bậc nhất:



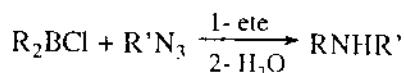
Phản ứng của RLi với metoxyamin và  $\text{CH}_3\text{Li}$  trong ete ở  $-78^\circ\text{C}$ . Tác nhân Grignard cho hiệu suất thấp. Phản ứng xảy ra bằng sự thế trực tiếp  $\text{OCH}_3$  bằng R qua chất trung gian  $\text{CH}_3\text{ON}^-\text{R}$  ( $\text{CH}_3\text{ON}^-\text{R Li}^+ + \text{RLi} \rightarrow \text{CH}_3\text{OLi} + \text{RN}^-\text{R}'\text{Li}^+$ ). 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  $\text{RN}_3$  rồi khử cho amin.

Hợp chất cơ boran tác dụng với  $\text{NH}_3$  và  $\text{NaOCl}$  cho amin bậc nhất với tác nhân thực là  $\text{NH}_2\text{Cl}$ :

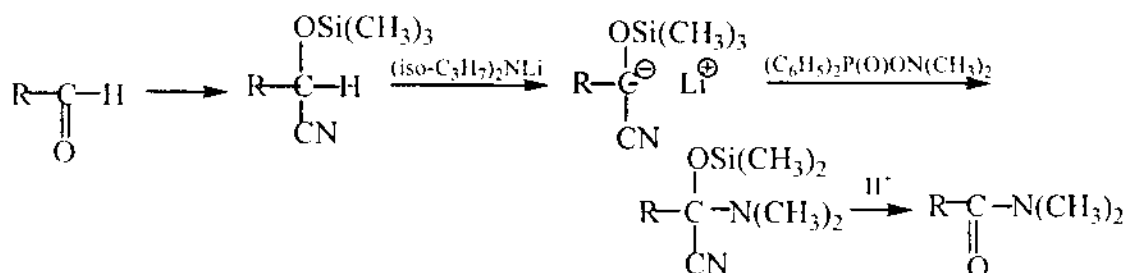


Có thể dùng cloramín, hydroxylamin-O-sunfonic axit trong diglym và trimetylsilyl azit.

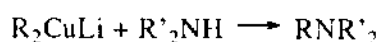
Amin bậc hai điều chế bằng tác dụng ankyl hay aryldiclororat hay diankylclororat với azit ankyl hay aryl:



Nếu dùng  $\text{RBCl}_2$  quang hoạt sẽ cho amin bậc hai tinh khiết quang hoạt 100%. Tác dụng  $\text{R}_3\text{B}$  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  $\text{ArNHAr}'$ . 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:

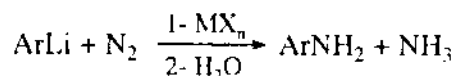


Amin bậc hai chuyển thành amin bậc ba khi tác dụng với dialkyl اللي đồng:



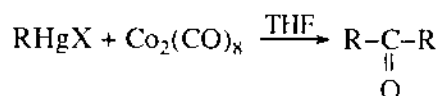
Cũng có thể dùng phản ứng này để chuyển amin bậc nhất thành bậc hai nhưng hiệu suất thấp hơn.

Nitơ phân tử tác dụng với  $\text{ArLi}$  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:

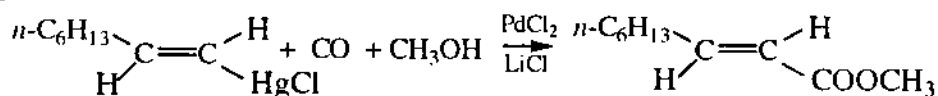


Trong phản ứng này, R có thể là ankyll hay aryl, cacbon cacbonyl đóng vai trò của một tác nhân electrophin, khi R là ankyll thì có chuyển vị khi có  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  còn  $\text{Ni}(\text{CO})_4$  thì không.

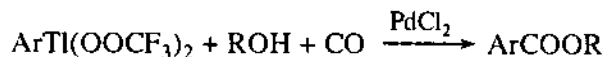
Đivinyl xeton tạo thành từ halogenua vinyl thủy ngân với CO và xúc tác rodi. Diaryl xeton tạo thành khi dùng aryl thủy ngân halogenua với  $\text{Ar}'\text{I}$  hay nói chung dùng tetraankyl thiếc với  $\text{Ar}'\text{X}$  (R = aryl, vinyl, benzyl) với CO và xúc tác phức Pd. Có thể dùng tác nhân Grignard, ankyll halogenua với  $\text{Fe}(\text{CO})_5$ , hợp chất cơ nhôm với aryl halogenua với CO và Pd. Aryltrimetylsilan với aryl halogenua khi có  $\text{AlCl}_3$  đều cho xeton tương ứng.

Andehit cũng dùng phương pháp này từ tác nhân Grignard với axit fomic, trong đó một mol đầu chuyển  $\text{HCOOH}$  thành  $\text{HCOO}^-$  và mol thứ hai cho  $\text{RCHO}$  hoặc dùng arylliti và tác nhân Grignard với  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  cho  $\text{ArCHO}$ , còn ankyll اللي với CO cho xeton đối xứng.

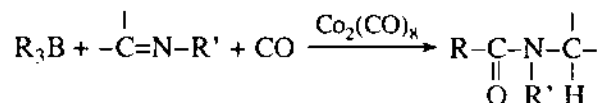
Các este  $\alpha$ ,  $\beta$ - không no tổng hợp từ clorua vinyl thủy ngân với CO và xúc tác Pd trong dung môi etanol:



Còn muốn tổng hợp este no thì dùng aryltali bis(trifloaxetat) với CO trong ancol và  $\text{PdCl}_2$ :



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  $\text{M}'$  trong dãy điện động cao hơn  $\text{M}$ . Thường dùng  $\text{RM}$  không hoạt động còn  $\text{M}'$  hoạt động hơn  $\text{M}$ .  $\text{RM}$  thường dùng  $\text{R}_2\text{Hg}$  vì  $\text{Hg}$  nằm ở cuối dãy điện động để tổng hợp các ankyl của  $\text{Li}$ ,  $\text{Na}$ ,  $\text{K}$ ,  $\text{Be}$ ,  $\text{Mg}$ ,  $\text{Al}$ ,  $\text{Ga}$ ,  $\text{Zn}$ ,  $\text{Te}$ ,  $\text{Sn}$ ...

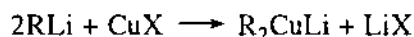
Nhiều hợp chất cơ kim tổng hợp bằng trao đổi kim loại của hợp chất cơ kim với muối của kim loại khác:



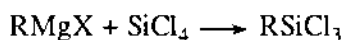
Phản ứng này, ngược với phản ứng trên,  $\text{M}'$  nằm thấp hơn  $\text{M}$  trong dãy điện động. Thường dùng hợp chất cơ kim là cơ liti và tác nhân Grignard để tổng hợp các ankyl của  $\text{Be}$ ,  $\text{Zn}$ ,  $\text{Cd}$ ,  $\text{Hg}$ ,  $\text{Al}$ ,  $\text{Pb}$ ,  $\text{Co}$ ,  $\text{Pt}$ ,  $\text{Au}$  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  $\text{Si}$ ,  $\text{B}$ ,  $\text{Ge}$ ,  $\text{P}$ ,  $\text{As}$ ,  $\text{Sb}$ ,  $\text{Bi}$  cũng dùng phương pháp này.

Ngoại trừ ankyl kim loại kiềm và Grignard, phản ứng giữa  $\text{RM}$  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  $\text{RLi}$  với một mol halogenua đồng ở nhiệt độ thấp hay hoà tan ankyl đồng trong dung dịch ankyl liti:

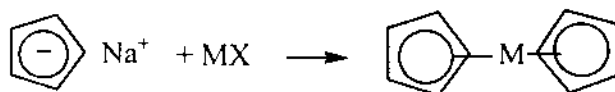


Đối với các kim loại có hoá trị lớn hơn một, cần phải ngưng phản ứng trước khi các halogen bị thế:



nhưng có nhiều trường hợp không có thể như:  $\text{RMgX} + \text{BF}_3$  chỉ cho  $\text{BR}_3$ .

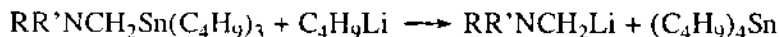
Các metalloxen cũng tổng hợp bằng phương pháp này như metalloxen của Sc, Ti, V, Cr, Fe, Co, Ni:



Phản ứng trao đổi kim loại cũng xảy ra giữa hai hợp chất cơ kim:



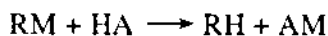
Phương pháp này ít dùng hơn hai phương pháp trên vì phản ứng là cân bằng và chỉ dùng khi cân bằng được xác định theo hướng định trước. Thường dùng tổng hợp allyl liti hay vinyl liti từ cơ thiếc, chẳng hạn vinyl liti từ phenyl liti và tetravinyl thiếc hay tổng hợp  $\alpha$ -điankylamin cơ liti từ cơ 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  $S_Ei$ .

### 35- Phản ứng thế kim loại bằng hydro

Hợp chất cơ kim phản ứng với axit là thế kim loại bằng hydro:

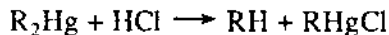


Phản ứng thường dùng cho dẫn xuất aryl, để đưa deuteri hay triti thay cho kim loại.

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  $\text{R}_2\text{Zn}$  nổ khi tác dụng với nước,  $\text{R}_2\text{Cd}$  chậm, còn  $\text{R}_2\text{Hg}$  thì không, chỉ phân cắt khi có HCl. Hợp chất  $\text{BR}_3$  trơ với nước nhưng có thể chuyển thành RH khi tác dụng với axit cacboxylic.  $\text{GaR}_3$  phân cắt một nhóm R ở nhiệt độ phòng, nhưng  $\text{AlR}_3$  phản ứng mạnh với nước.

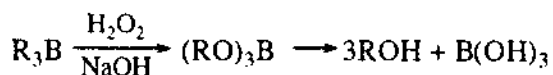
Các hợp chất của kim loại kém hoạt động đa hoá trị thường có thể phân cắt một nhóm R:



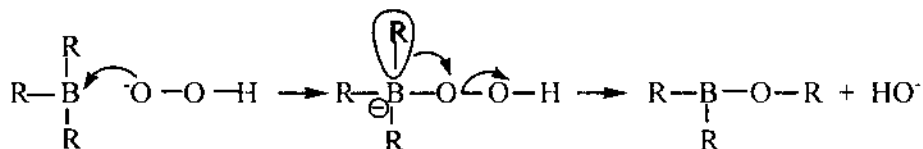
Các hợp chất cơ kim kém hoạt động hay á kim, như silicon, antimon, bitmut trơ với nước. Hợp chất cơ thủy ngân chuyển thành RH bằng tác nhân khử như  $\text{H}_2$ ,  $\text{NaBH}_4$ , trong đó khử bằng  $\text{NaBH}_4$  theo cơ chế gốc tự do.

### 36- Phản ứng oxy hoá triankyl boran thành borat

Triankylboran tác dụng với  $\text{H}_2\text{O}_2$  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:



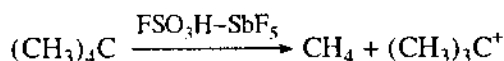
Nhóm R chuyển vị cùng với cặp electron liên kết tới oxy và bảo toàn cấu hình của gốc R. Hai nhóm R có thể chuyển vị tiếp tới oxy tương tự.

Boran có thể oxy hoá bằng oxy,  $\text{NaBO}_3$ , 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:

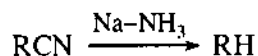


Phản ứng luôn có phản ứng phân cắt hydro cạnh tranh như neopentan trên có thể cho  $\text{H}_2$  và cation *tert*-pentyl (chuyển vị từ cation neopentyl). Nói chung, hoạt tính theo thứ tự: C-H bậc ba > C-C > C-H bậc hai > C-H bậc nhất. Sự phân cắt lập thể thuận lợi khi có khó khăn lập thể như loại hợp chất tri-*tert*-butylmetan. Nói chung cơ chế của phản ứng này là do sự tấn công của electrophin  $\text{H}^+$  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 ankylnitrin 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  $\text{R}^-$  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 đicyclohexano-18-crown-6 trong toluen. Các  $\alpha$ -aminonitrin  $\text{RCH}(\text{CN})\text{NR}'_2$  và  $\alpha$ -amit nitrin  $\text{RCH}(\text{CN})\text{NHCOR}'$  tác dụng với  $\text{NaBH}_4$  cho hiệu suất cao.



## PHẢN ỨNG THỂ ELECTROPHIN $S_E$ CỦA HỢP CHẤT THƠM

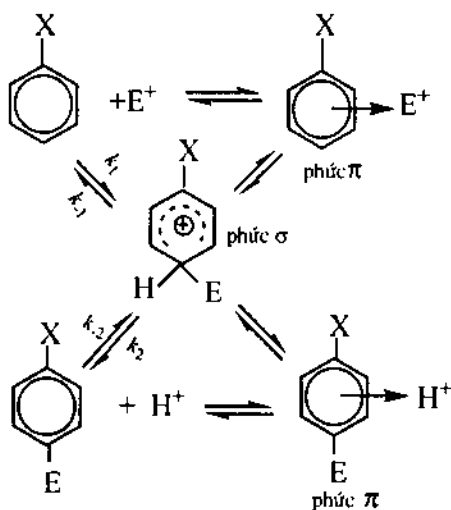
Các vòng thơm có tỷ trọng electron cao nên dễ bị tấn công bởi các tiểu phân mang điện tích dương hay đầu dương của một lưỡng cực. Trong phản ứng này nhóm đi ra là một axit yếu hơn nên thường gặp proton là nhóm đi ra trong phản ứng thể electrophin vào nhân thơm. Trong hệ cacbon aliphatic, phản ứng nucleophin  $S_N$  là đặc trưng hơn, trong hệ thơm thì phản ứng thể electrophin  $S_E$  lại đặc trưng hơn.

### 8.1. CƠ CHẾ THỂ $S_E$

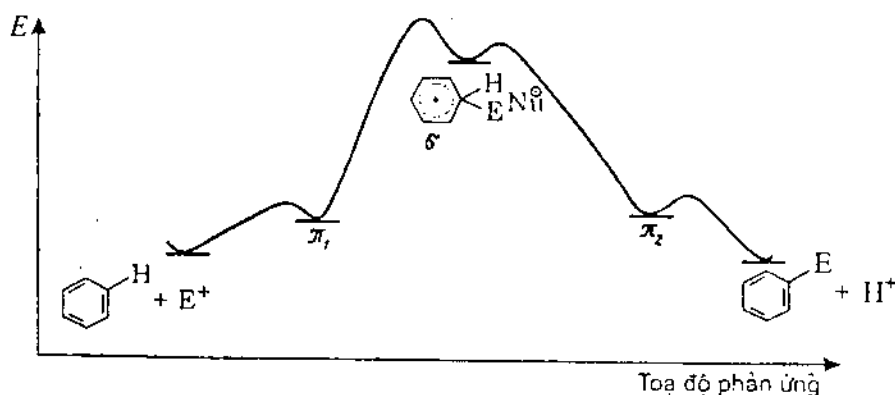
Phản ứng thể electrophin là sự tấn công của electrophin cation hay đầu dương của lưỡng cực vào trung tâm giàu electron của nhân thơm. Quá trình có thể đi qua chất trung gian là ion areni, tương tự như cơ chế tứ điện nhưng mang điện tích dương hay tạo anion hoặc đi qua trạng thái ion gốc.

#### 8.1.1. Cơ chế ion areni hay phức $\sigma$

Cơ chế ion areni hay phức  $\sigma$  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  $\sigma$  là chất trung gian:



Hình 8.1. Giản đồ năng lượng của  $S_E$  thơm

nhưng thường bỏ qua phức  $\pi$ . Đại đa số phản ứng tạo thành phức  $\sigma$  là cation không có hiệu ứng đồng vị và đặc trưng bằng độ nhạy electron của các nhóm thế.

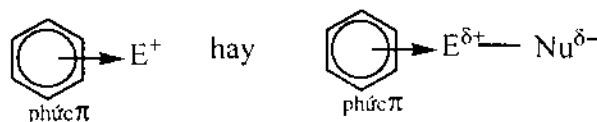
Dùng quy tắc trạng thái dùng tốc độ phản ứng có dạng:

$$v = \frac{k_1 k_2 [\text{ArH}][\text{E}^+][\text{B}^-]}{k_1 + k_2 [\text{B}]}$$

nếu  $k_2[\text{B}] \gg k_{-1}$ , phương trình có dạng  $v = k_1[\text{ArH}][\text{E}^+]$

#### 1- Phức $\pi$

Khi tác nhân electrophin tác dụng với nhân benzen trước hết tạo được phức  $\pi$  như là một tiểu phân trung gian không bền. Trong phức  $\pi$ , 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  $\pi$  của nhân benzen:



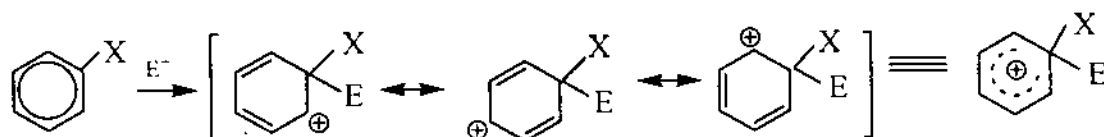
Tốc độ tạo thành và phân hủy phức  $\pi$  xảy ra rất nhanh, ảnh hưởng của hiệu ứng electron của nhóm thế đến phức  $\pi$  không lớn vì sự chuyển dịch điện tích trong phức  $\pi$  rất nhỏ. Sự tạo thành phức  $\pi$  thực tế không ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng cũng như bản chất của sản phẩm hình thành. Sự tồn tại của phức  $\pi$  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  $\pi$  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  $\pi$  không màu, không dẫn

điện. Cũng như khi dùng DCl với benzen cho phức  $\pi$  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 $\sigma$

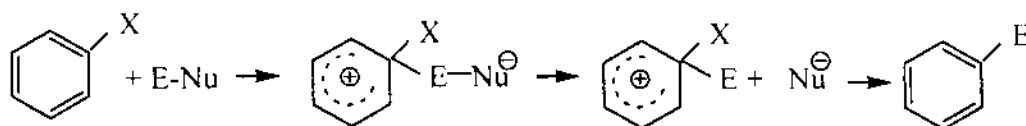
Phức  $\sigma$  hay ion areni hay còn gọi là chất trung gian Wheland, là hợp chất trung gian mang điện tích dương tập trung trong nhân thơm và giải toả giữa vài nguyên tử.

Phức  $\sigma$  có một số cấu trúc cộng hưởng gần giống loại supereallyl 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  $\pi$  rồi phức  $\sigma$  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.

	$K_{td}$	$K_{td}^{\pi}$	$K_{td}^{\sigma}$
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  $\pi$  thay đổi rất nhỏ khi đưa các nhóm thế vào nhân benzen và tính ổn định của dẫn xuất đi- và tri-metyl gần như nhau, còn phức  $\sigma$  càng được ổn định khi có nhiều nhóm thế mà ngay cả ở vị trí *meta* của phức  $\sigma$  cũng được ổn định bằng siêu liên hợp.

Sự hình thành phức  $\sigma$  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 cân phải chuyển về phía phức  $\sigma$ , nghĩa là cấu trúc trạng thái chuyển gần giống với cấu trúc phức  $\sigma$ , nếu xác định được cấu trúc phức  $\sigma$  có thể suy ra cấu trúc trạng thái chuyển.

Như vậy, quá trình xảy ra qua phức  $\pi$  và  $\sigma$  thì có thể giai đoạn nào là nhanh và giai đoạn nào chậm quyết định tốc độ, nếu sự hình thành phức  $\pi$  nhanh thì giai đoạn chuyển phức  $\pi$  thành  $\sigma$  là quyết định tốc độ, hoặc hình thành phức  $\pi$  quyết định tốc độ thì chuyển từ phức  $\pi$  tới  $\sigma$  là nhanh.

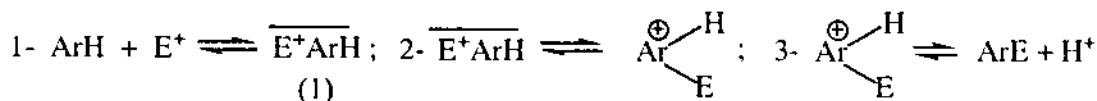
Để xác định điều này, người ta so sánh tính bền của phức với tốc độ tương đối của phản ứng, chẳng hạn xác định tính bền của ion areni bằng tính bazơ tương đối của chất ban đầu, tính ổn định của phức  $\pi$  bằng hằng số cân bằng giữa chất thơm và HCl và xác định tốc độ phản ứng như bảng 8.1.

**Bảng 8.1.** Tính ổn định tương đối của phức  $\pi$ , phức  $\sigma$  và tốc độ clo hoá, nitro hoá

Nhóm thế	Tính ổn định của phức $\sigma$	Tính ổn định của phức $\pi$	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 <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,0	1,00	1,00	1,00
<i>o</i> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,1	1,13	12,1	0,89
<i>m</i> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	26	1,26	200	0,84
1,2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	63	1,36	340	
1,2,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	69	1,46	400	
1,2,3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	400	1,63	2000	
1,2,3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	16.000	1,67	240.000	
(CH <sub>3</sub> ) <sub>5</sub>	29.000	360.000		

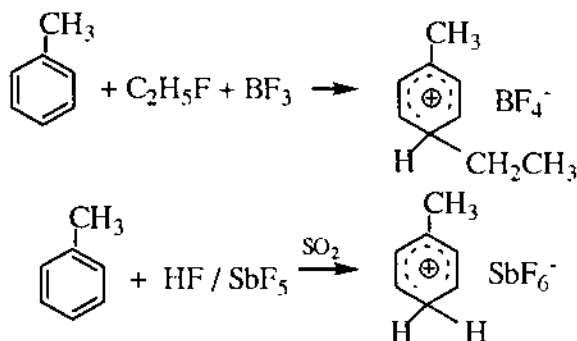
Từ kết quả trên cho thấy, nếu đo được tốc độ tương đối của phản ứng với một electrophin đã cho với dãy hợp chất như trong bảng 8.1, nếu tốc độ tương đối giống tính bền của ion areni thì có thể cho rằng ion areni hình thành ở giai đoạn chậm, nếu giống tính ổn định của phức  $\pi$  thì phức  $\pi$  hình 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  $\pi$ . Như khi brom hoá bằng Br<sub>2</sub> trong axit axetic ở nhiệt độ phòng hay axyl hoá bằng CH<sub>3</sub>CO<sup>+</sup>.SbF<sub>6</sub> không hình thành phức  $\pi$ , nếu có hình thành thì không ở giai đoạn quyết định tốc độ, mặt khác, khi nitro hoá bằng tác nhân electrophin mạnh NO<sub>2</sub><sup>+</sup> (ở dạng NO<sub>2</sub><sup>+</sup> BF<sub>3</sub><sup>-</sup>), tốc độ tương đối giống với tính ổn định của phức  $\pi$  hơn là tính ổn định của ion areni, cũng như brom hoá bằng Br<sub>2</sub> và FeCl<sub>3</sub> trong nitrometan. Trong các trường hợp này phức  $\pi$  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):

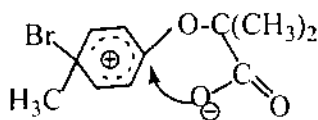


### 3- Sự tách ion areni

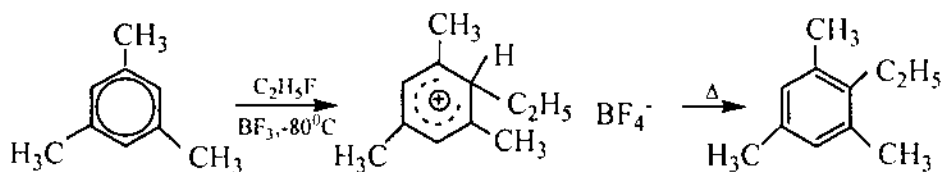
Phức  $\sigma$  tạo thành có thể được tách ra như là hợp chất trung gian trong những trường hợp có bazơ mạnh hay phức phân tích khó khăn như:



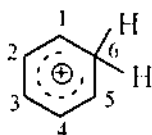
Cũng như trong những trường hợp phức  $\sigma$  đủ bền có thể tách ra thành dạng tinh thể như:



hoặc mesitylen tác dụng với etyl florua xúc tác  $\text{BF}_3$  ở  $-80^\circ\text{C}$  cho ion areni tách ra có nhiệt độ nóng chảy  $-15^\circ\text{C}$ , sau đó đun nóng ion areni cho sản phẩm thế:

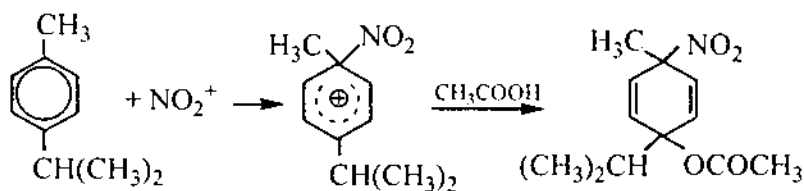


Trường hợp ion đơn giản, ion benzenoni điều chế từ  $\text{HF-SbF}_5\text{-ClF-SO}_2\text{F}_3$  ở  $-134^\circ\text{C}$ :



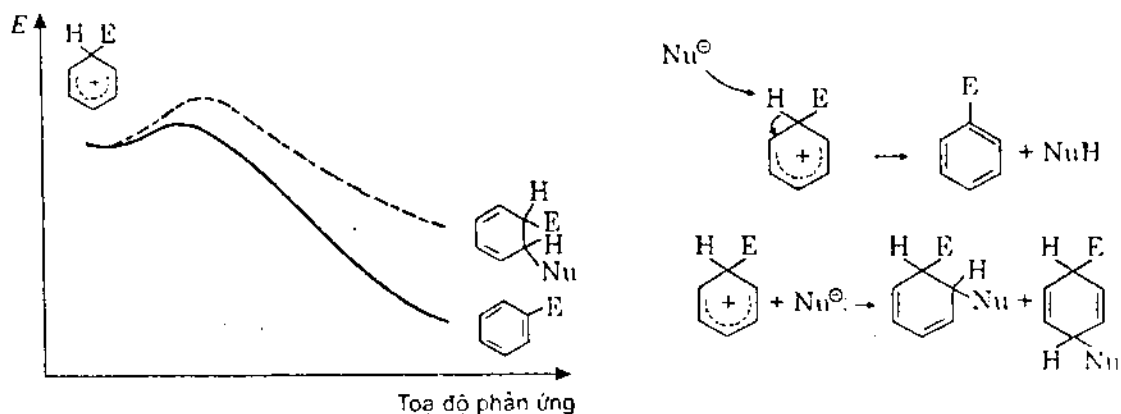
được nghiên cứu bằng phổ ion benzenoni và pentametylbenzenoni, cho thấy cacbon ở vị trí 1,3 và 5 mang điện tích dương khoảng  $+1/3$ , tìm thấy độ chuyển dịch hoá học lớn trong NMR của cacbon 2 và 4 không chứa điện tích. Phổ  $^{13}\text{CNMR}$  cho thấy độ chuyển dịch hoá học của ion benzenoni ở  $\text{C}_3 = 178,1$ ,  $\text{C}_1$  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:



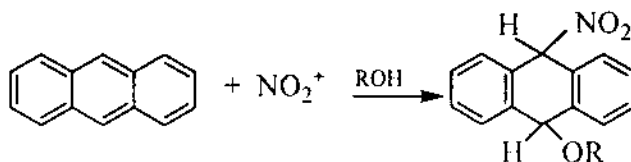
#### 4- Sự chuyển hoá của phức $\sigma$

Trong phức  $\sigma$ , electrophin liên kết ở vị trí xác định của nhân benzen, ở đó carbon có mật độ electron lớn hơn và sự tạo thành phức  $\sigma$  có thể thuận nghịch. Sự chuyển hoá phức  $\sigma$  cũng có thể là thuận nghịch phụ thuộc vào sự dễ dàng tách electrophin hay tách proton. Phức  $\sigma$  cũng có thể cộng hợp với nucleophin để tạo thành sản phẩm cộng dien:



**Hình 8.2.** Giản đồ năng lượng chuyển hoá phức  $\sigma$  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:



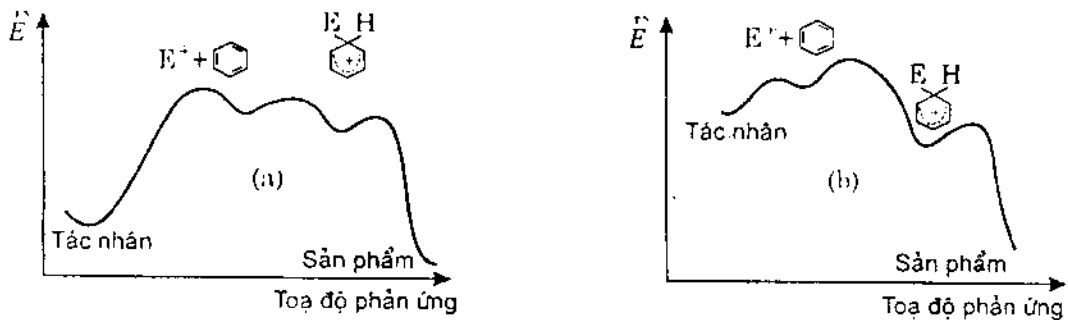
Phản ứng xảy ra sự tạo thành sản phẩm cộng vì khuynh hướng tái tạo hệ thơm antraxen không lớn do nhiệt giải phóng ra nhỏ.

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  $\sigma$ , hay nói cách khác tính bền của phức  $\sigma$  quyết định tốc độ của phản ứng  $S_E$ .

Sự hình thành phức  $\sigma$  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  $\sigma$ . Điện tích dương trong vòng nhỏ và tương tác với nhóm thế làm ổn định phức  $\sigma$  yếu. Thường giá trị  $\rho$  nhỏ và nhân tố tốc độ phản ứng thấp. Đường cong động học như hình ở 8.3a.

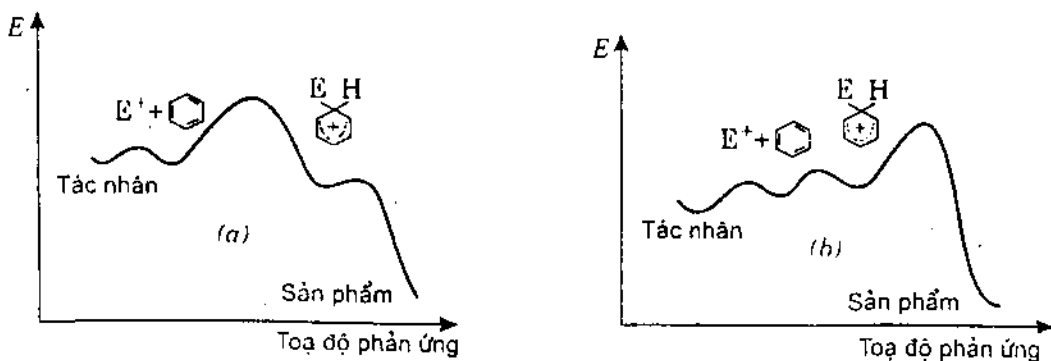
Nhưng nếu tác nhân hoạt động yếu hơn, nghĩa là có tính chọn lọc cao hơn, ảnh hưởng của nhóm thế mạnh hơn, trạng thái chuyển hình thành chậm hơn và gần về phía phức  $\sigma$  hơn, như ở hình 8.3b, thường ở phản ứng có giá trị  $\rho$  lớn.



**Hình 8.3.** Ảnh hưởng của tác nhân đến tốc độ phản ứng

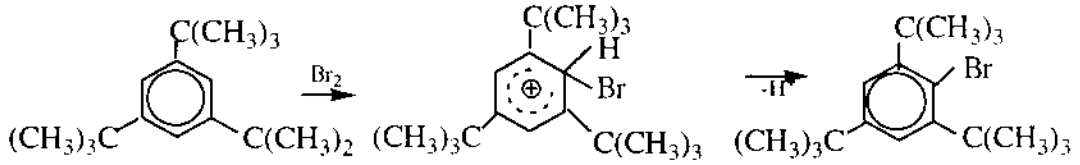
Hai trường hợp trên cũng có bản chất của sự hình thành phức  $\sigma$  quyết định tốc độ phản ứng. Đại đa số phản ứng xảy ra theo cơ chế này.

2- Giai đoạn hình thành tác nhân  $E^+$  là giai đoạn chậm hơn giai đoạn hình thành phức  $\sigma$  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.



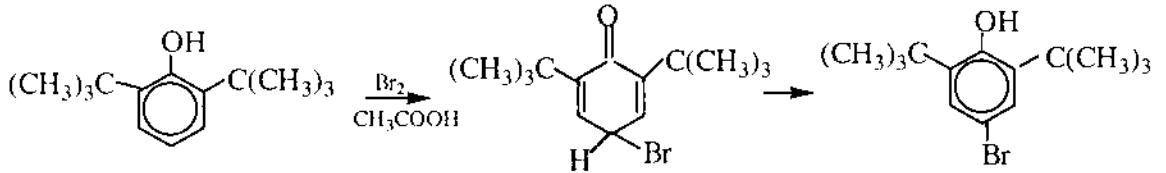
**Hình 8.4.** Ảnh hưởng của tác nhân đến tốc độ phản ứng

3- Giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng là sự phân cắt proton từ phức  $\sigma$  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:



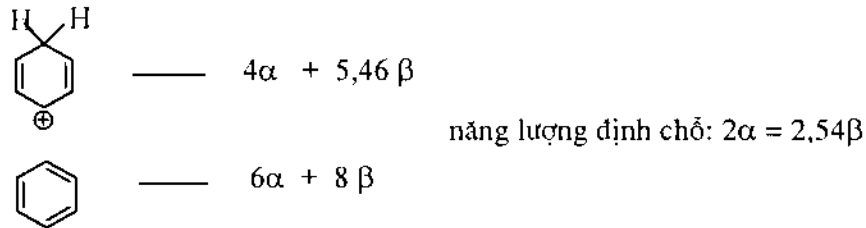
ở đây các nhóm thế làm ổn định phức  $\sigma$  làm chậm giai đoạn tách proton  $H^+$  do khó khăn không gian. Sự tách  $H^+$  ở đây là do  $C_{sp^3}$  từ phức  $\sigma$  chuyển thành trạng thái  $C_{sp^2}$ , Br không phải phải trở về phẳng nên giai đoạn này xảy ra chậm. Phản ứng có  $k_H / k_D = 3.2$  và phụ thuộc vào nồng độ  $Br_2$ .

Cũng như phản ứng sau có giai đoạn tách proton chậm với  $k_H / k_D = 4$ :

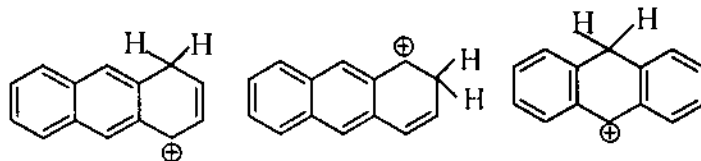


Khi nghiên cứu cơ chế của phản ứng liên quan tới ảnh hưởng của nhóm thế và cấu trúc chất ban đầu, đã có nhiều tài liệu thực nghiệm, trong đó quan trọng là xác định vị trí của trạng thái chuyển.

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  $\sigma$  trung gian. Đơn giản là tính sự khác nhau giữa năng lượng tính cho hệ  $\pi$  ban đầu và chất trung gian. Chẳng hạn:



Cũng như tính năng lượng tương đối của các phức  $\sigma$  ở các vị trí khác nhau, so với chất ban đầu. Chẳng hạn như antraxen đã so sánh năng lượng của ba phức  $\sigma$  so với chất ban đầu đã xác nhận bằng thực nghiệm:

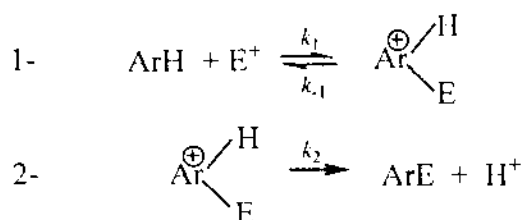




### 5- Hiệu ứng đồng vị

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 thể 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:

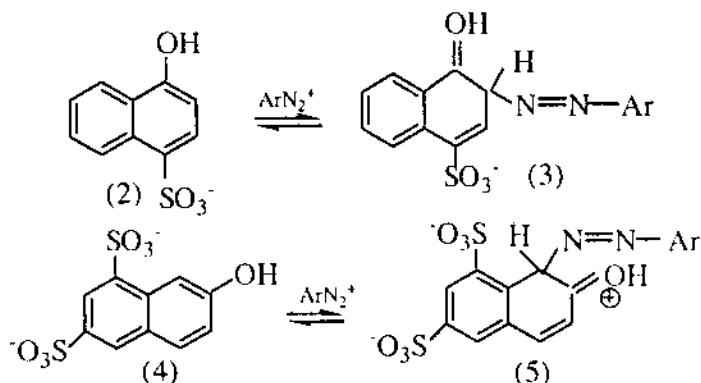


Hiệu ứng đồng vị nhỏ tìm thấy từ tính thuận nghịch của giai đoạn 1 bởi hiệu ứng phân (partitioning effect). Tốc độ mà  $\text{ArHE}^+$  chuyển thành  $\text{ArH}$  thực tế giống như  $\text{ArDE}^+$  chuyển thành  $\text{ArD}$  vì liên kết C-H không bị phân cắt, còn  $\text{ArHE}^+$  chuyển tới  $\text{ArE}$  nhanh hơn  $\text{ArDE}^+$  chuyển tới  $\text{ArE}$  vì liên kết  $\text{Ar-H}$  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.

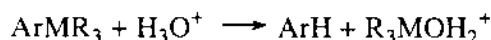
Nếu  $k_2 < k_{-1}$  hay  $k_2 \approx k_{-1}$ , sự chuyển trở lại chất ban đầu là quan trọng. Nếu  $k_2$  ở  $\text{ArDE}^+$  nhỏ hơn  $k_2$  ở  $\text{ArHE}^+$  còn  $k_{-1}$  như nhau thì tỷ lệ của  $\text{ArDE}^+$  chuyển trở lại chất ban đầu lớn hơn. Như vậy,  $k_2/k_{-1}$  là nhân tố phân (partition factor) ở  $\text{ArDE}^+$  nhỏ hơn ở  $\text{ArHE}^+$ , do đó phản ứng của  $\text{ArD}$  chậm hơn  $\text{ArH}$  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  $\text{ArN}_2^+$ , 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:



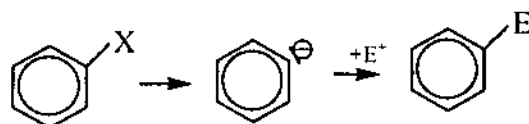
với  $\text{M} = \text{Si}, \text{Ge}, \text{Pb}$ , và  $\text{R} = \text{metyl hay etyl}$ . Trong phản ứng này proton là electrophin. Nếu là cơ chế ion areni, nếu dùng  $\text{D}_2\text{O}^+$  sẽ có hiệu ứng đồng vị vì liên kết  $\text{D}-\text{O}$  bị phân cắt ở giai đoạn chậm. Hiệu ứng đồng vị tìm 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

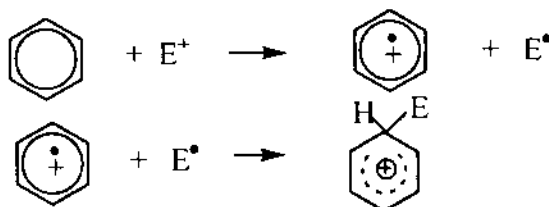
Nitro hoá Benzen ( $\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$ )	1,2	Halogen hoá Benzen ( $\text{OHBr}, \text{HClO}_4$ )	1
Toluen ( $\text{HNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$ )	1,2	Anizol ( $\text{Br}_2$ )	1,05
Axyl hoá Benzen ( $\text{CH}_3\text{CO}, \text{SbF}_6, \text{CH}_3\text{NO}_2$ )	2,25	Sunfo hoá: Benzen ( $\text{ClSO}_3\text{H}, \text{CH}_3\text{NO}_2$ )	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 $S_{\text{E}}\text{I}$

Cơ chế  $S_{\text{E}}\text{I}$  (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  $S_{\text{E}}$  xảy ra bằng cách chuyển một electron tạo thành ion-gốc và gốc kết hợp với nhau thành phức  $\sigma$  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.

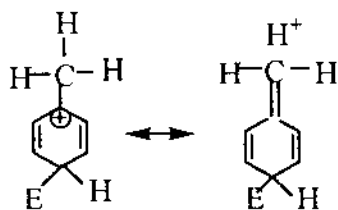
#### 1- Cấu trúc chất ban đầu

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.

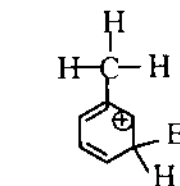
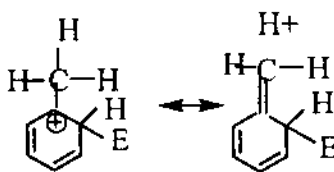
Mặt khác vì phức có điện tích dương nên các nhóm thế làm ổn định phức  $\sigma$  ( $+I$ ,  $+C$ ) làm tăng phản ứng, các nhóm thế làm mất ổn định phức  $\sigma$  thì ngược lại. Các nhóm thế có hiệu ứng  $-I$  lớn hơn  $+C$  cũng làm giảm khả năng phản ứng (F, Cl, Br...).

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  $\sigma$ .

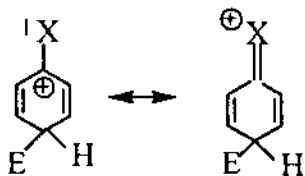
Các nhóm ankyl có hiệu ứng  $+I$  làm tăng mật độ electron của nhân, làm ổn định phức  $\sigma$  ở  $o$ - và  $p$ - bằng hiệu ứng siêu liên hợp. Các nhóm thế chứa cặp electron  $n$  hay liên kết  $\pi$  cũng làm ổn định trạng thái chuyển ở  $o$ - và  $p$ -. Các nhóm thế này xúc tiến phản ứng nhanh hơn benzen và phức  $\sigma$  có năng lượng ổn định hơn phức  $\sigma$  của benzen.



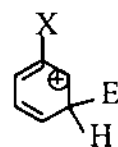
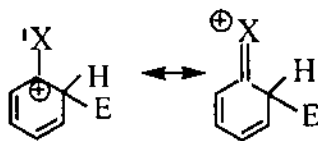
ổn định của nhóm ankyl ở  $o$ - và  $p$ - bằng liên hợp hay cộng hưởng



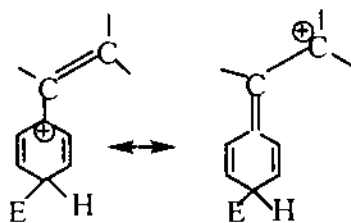
ở  $m$ - không có ổn định này



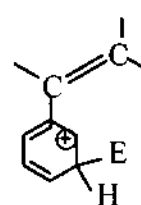
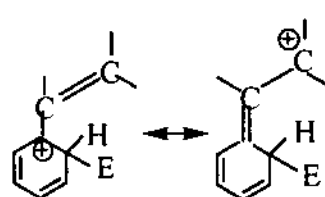
ổn định của nhóm ankyl ở  $o$ - và  $p$ - bằng cặp electron  $n$



ở  $m$ - không có liên hợp này

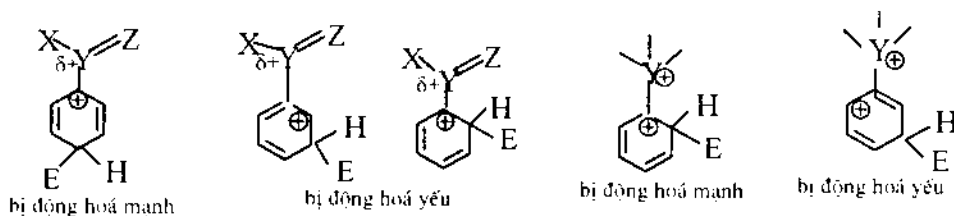


ổn định của nhóm ankyl ở  $o$ - và  $p$ - bằng liên kết  $\pi$

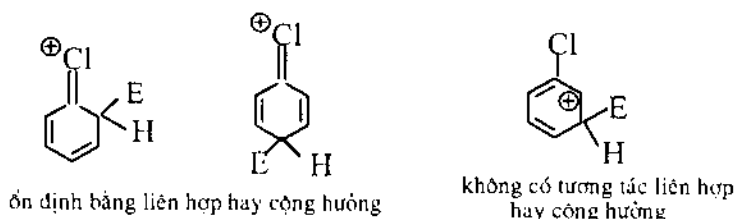


ở  $m$ - không có liên hợp này

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  $\sigma$  có năng lượng cao hơn phức  $\sigma$  của benzen:



Đối với nhóm thế bị động hoá nhân như các halogen làm giảm khả năng phản ứng bằng hiệu ứng  $-I$ , song khi tạo thành phức  $\sigma$ , các halogen lại xuất hiện hiệu ứng liên hợp của cặp electron  $n$  trên orbital  $3p$  với orbital  $2p$  của cacbon 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  $\sigma$  ở vị trí *o*- và *p*-.

Vì trạng thái chuyển có điện tích dương nên có thể cho rằng thông số  $\rho$  âm, ở trạng thái chuyển có điện tích định chỗ nhỏ thì giá trị  $\rho$  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  $\rho$  của một số phản ứng

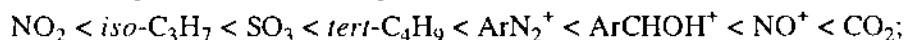
Brom hoá ( $CH_3COOH$ )	-1,31	Clo hoá ( $CH_3NO_2$ )	-13,0
Clo hoá ( $CH_3COOH, H_2O$ )	-8,8	Axetyl hoá ( $CH_3COCl$ )	-8,8
Nitro hoá ( $HNO_3, H_2SO_4$ )	-4,4	Ankyl hoá ( $C_2H_5Br, GaBr_3$ )	-2,4
Clo hoá ( $HOCl, H^+$ )	-8,1		

## 2- Hiệu ứng của nhóm đi ra

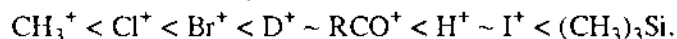
Phần lớn các phản ứng thế electrophin vào nhân thơm được nghiên cứu có nhóm đi ra là  $H^+$ , còn có một số phản ứng có nhóm đi ra khác hydro, đi ra ở dạng cation (có tính electrofuge).

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 phân của electrophin tấn công vào vị trí đã có nhóm thế bởi tác nhân electrophin khác hydro gọi là nhân tố tốc độ phân *ipso* ( $f_{ipso}^X$ ). 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  $\text{AlCl}_3$  chỉ 1,9 lần. Cũng như khi dùng  $\text{Br}_2$  (axit Lewis yếu) phản ứng với toluen nhanh gấp 600 lần hơn benzen, còn cation  $\text{Br}^+$  từ  $\text{HOBr}$  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 độ 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  $\sigma$ , 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 phân, chẳng hạn nhóm methyl ở vị trí *para* thì tốc độ phân là  $f_p^{CH_3}$ .

Nếu thay hằng số Brown  $\sigma^+$  hay  $\sigma^-$  cho  $\sigma$  trong Hammett đều tương quan cho nhóm thế hút và cho electron. Nhóm có giá trị âm của  $\sigma^+$  hay  $\sigma^-$  hoạt hoá nhân, nhóm có giá trị dương bị động hoá nhân. Giá trị  $\rho$  tương ứng với sự ổn định hay mất ổn định của nhóm thế X và hoạt tính của electrophin. Giá trị  $\rho$  thay đổi chỉ với tác nhân electrophin và điều kiện phản ứng. Giá trị  $\rho$  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, Br<sub>2</sub> chọn lọc cao hơn Br<sup>+</sup>. 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  $\rho$ :

$$S_f = \rho(\sigma_p^+ - \sigma_m^+)$$

Căn cứ của phương trình này dựa trên thực nghiệm phản ứng thế của toluen như các giá trị trong bảng 8.6.

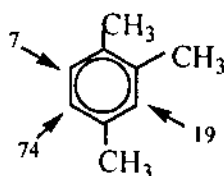
**Bảng 8.6.** Giá trị  $f_m$ ,  $f_p$ ,  $S_f$  và  $\rho$  trong phản ứng thế toluen

Phản ứng		$f_m$	$f_p$	$S_f$	$\rho$
$C_6H_5CH_3 + C_2H_5Br$	$\xrightarrow[\text{Benzen, } 25^\circ C]{GaBr_2}$	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 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 chạp 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  $\pi$  hơn phức  $\sigma$ , 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  $\sigma$ , hệ trở thành chọn lựa hơn với sự tăng khả năng phản ứng của hệ.

Cũng như để giải thích sự thay đổi  $\rho$  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  $Cl-Cl$  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  $NO_2^+BF_4^-$  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<sub>3</sub> 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  $\pi$ , tính chọn lựa ban đầu được xác định bằng tính ổn định của phức  $\pi$ , trong đó nhóm thế ít ảnh hưởng. Phức  $\pi$  chuyển thành phức  $\sigma$  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<sup>+</sup>

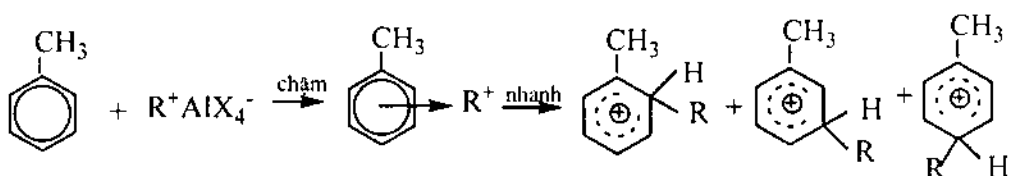
Electrophin	Phản ứng hình thành electrophin
	Electrophin có khả năng thế các nhân thơm hoạt hoá và bị động hoá của nhóm thế
NO <sub>2</sub> <sup>+</sup>	2H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + HNO <sub>3</sub> ⇌ NO <sub>2</sub> <sup>+</sup> + 2HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup> + H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>
Br <sub>2</sub> hay Br <sub>2</sub> -MX <sub>n</sub>	Br <sub>2</sub> + MX <sub>n</sub> ⇌ Br <sub>2</sub> ...MX <sub>n</sub>
BrO <sup>+</sup> H <sub>2</sub>	BrOH + H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> ⇌ BrO <sup>+</sup> H <sub>2</sub> O + H <sub>2</sub> O
Cl <sub>2</sub> hay Cl <sub>2</sub> -MX <sub>n</sub>	Cl <sub>2</sub> + MX <sub>n</sub> ⇌ Cl <sub>2</sub> ...MX <sub>n</sub>
ClO <sup>+</sup> H	ClOH + H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> ⇌ ClO <sup>+</sup> H <sub>2</sub> O + H <sub>2</sub> O
SO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ⇌ H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + SO <sub>3</sub>
RSO <sub>2</sub> <sup>+</sup>	RSO <sub>2</sub> Cl + AlCl <sub>3</sub> ⇌ RSO <sub>2</sub> <sup>+</sup> + AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup>
	Electrophin có khả năng thế nhân thơm hoạt hoá của nhóm thế
R <sub>3</sub> C <sup>+</sup>	R <sub>3</sub> CX + MX <sub>n</sub> ⇌ R <sub>3</sub> C <sup>+</sup> + [(MX <sub>n+1</sub> ) <sup>-</sup> ] R <sub>3</sub> COH + H <sup>+</sup> ⇌ R <sub>3</sub> C <sup>+</sup> + H <sub>2</sub> O R <sub>3</sub> C=CH <sub>2</sub> + H <sup>+</sup> ⇌ R <sub>3</sub> C <sup>+</sup> -CHR <sub>2</sub>
RCH <sub>2</sub> X-MX <sub>n</sub>	RCH <sub>2</sub> X + MX <sub>n</sub> ⇌ RCH <sub>2</sub> X...MX <sub>n</sub>
RC=O <sup>+</sup>	RCOX + MX <sub>n</sub> ⇌ RC=O <sup>+</sup> + [(MX <sub>n+1</sub> ) <sup>-</sup> ]
RCOX-MX <sub>n</sub>	RCOX + MX <sub>n</sub> ⇌ RCOX-MX <sub>n</sub>
H <sup>+</sup>	HX ⇌ H <sup>+</sup> + X <sup>-</sup>
R <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> H	R <sub>2</sub> C=O + HX ⇌ R <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> H
R <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> -MX <sub>n</sub>	R <sub>2</sub> C=O + MX <sub>n</sub> ⇌ R <sub>2</sub> C=O <sup>+</sup> -MX <sub>n</sub>
	Electrophin chỉ thế nhân thơm hoạt hoá mạnh của nhóm thế
HC=N <sup>+</sup> H	HC≡N + HX ⇌ HC=N <sup>+</sup> H + X <sup>-</sup>
N=O <sup>+</sup>	HNO <sub>2</sub> + H <sup>+</sup> ⇌ N=O <sup>+</sup> + H <sub>2</sub> O
Ar-N <sup>+</sup> ≡N	ArNH <sub>2</sub> + HNO <sub>2</sub> + H <sup>+</sup> ⇌ ArN <sup>+</sup> ≡N + H <sub>2</sub> O

Tương tự như ankyli 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:

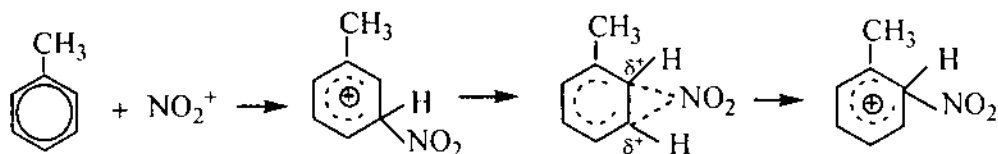
$AlX_3$	Cl	Cl	Cl	Br	Br
$C_6H_5CH_2X$	F	Cl	Br	Cl	Br
$k_{\text{toluen}} / k_{\text{benzen}}$	3,3	5,5	7,6	6,2	8,9
% <i>ortho</i>	41,2	42,2	39,9	41,0	39,4
% <i>meta</i>	5,8	6,2	5,8	6,0	5,3
% <i>para</i>	53,0	52,4	54,3	53,0	55,0

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  $\pi$  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  $\sigma$ , trong trường hợp này, thường xảy ra khi có  $E^+$  hoạt động mạnh với phức  $\sigma$  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:



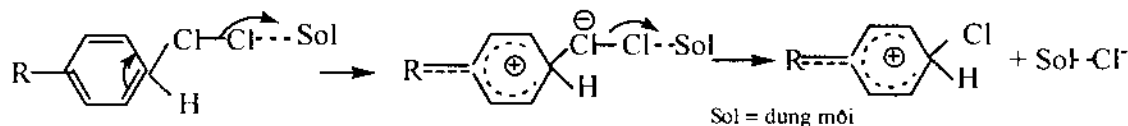
Những trường hợp đi lệch ra mối tương quan cũng là do tạo phức giữa chất ban đầu với electrophin hay có đề nghị rằng, có sự tạo thành cặp ion chặt như là cặp gốc như  $NO_2^+$ .  $ArH^+$  hình thành do sự chuyển electron (SET). Cặp gốc này có tính chọn lựa mà gốc tự do không có. Cặp gốc lại chuyển hoá 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:



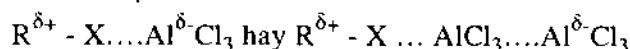
**Bảng 8.8.** Phản ứng thế  $S_E$  của toluen trong một số dung môi khác nhau

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

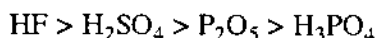
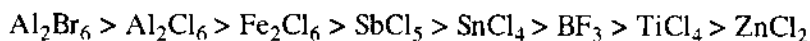
Ảnh hưởng của dung môi biểu hiện mạnh trong những phản ứng có hiệu ứng đồng vị, tức giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng là giai đoạn phân huỷ phức  $\sigma$ .

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  $\pi$  chứ không phải phức  $\sigma$ .

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, ankylo hoá, axyl hoá và diazo hoá xem ở các phản ứng sau.

### 8.2.2. Sự định hướng của benzen một lần thế

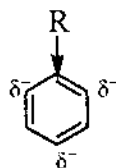
Nhóm thế trong nhân benzen gây ra sự phân bố mật độ electron ở các vị trí còn lại của nhân: *ortho*, *meta* và *para*, nên khả năng thế của tác nhân electrophin tiếp theo vào các vị trí đó cũng khác nhau và gọi là sự định hướng của nhóm thế. Hàm lượng tương đối của sản

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  $\sigma$  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*.

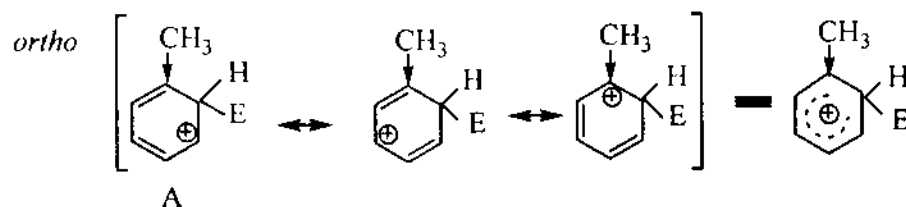
Hiệu ứng định hướng và hoạt tính được giải thích trên cơ sở hiệu ứng cảm ứng *I* và cộng hưởng (hay liên hợp) làm ổn định ion areni trung gian. Các sản phẩm của phản ứng này thường là không chế động học, không phải nhiệt động học. Một số phản ứng lại không thuận nghịch và một số khác dừng phản ứng trước 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.

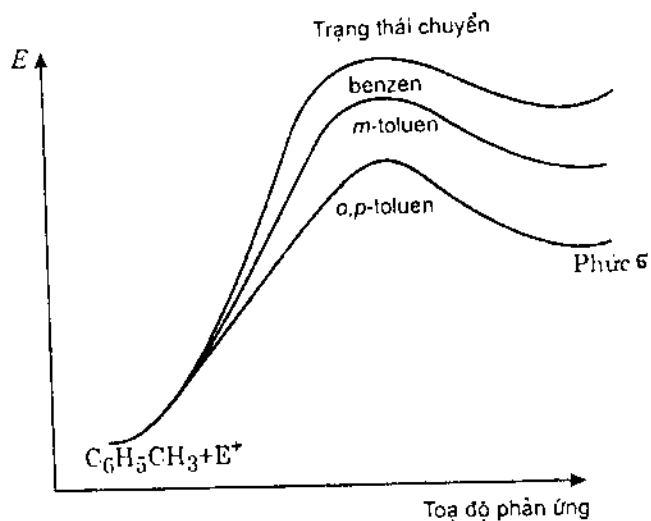
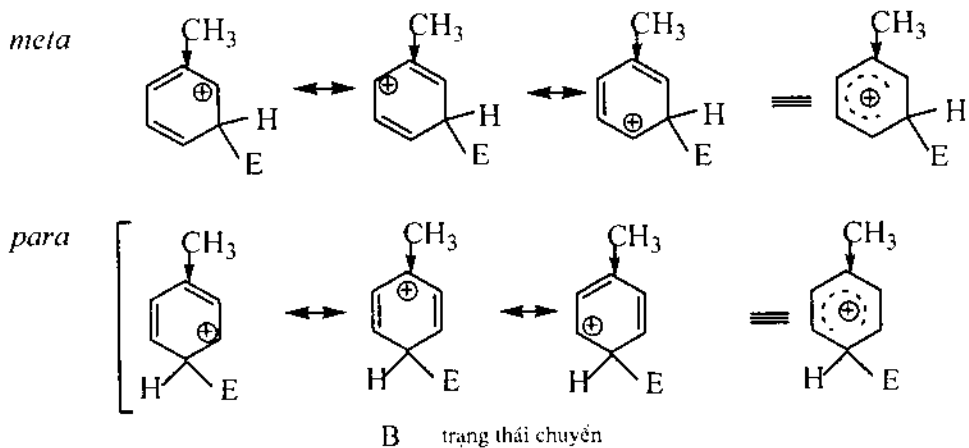
Nói chung có các trường hợp sau:

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  $\text{COO}^-$  cũng hoạt hoá nhân và định hướng *ortho* và *para* vì nhóm  $\text{COO}^-$  cho electron, không có tương tác cộng hưởng giữa nhóm thế và vòng:



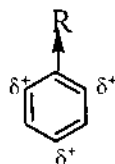
Chẳng hạn thế vào toluen chỉ có phức  $\sigma$  ở *o*- và *p*- giải toả được điện tích dương nên hai phức này bền hơn.





Hình 8.5. Giảm đồ thế  $S_E$  của toluen

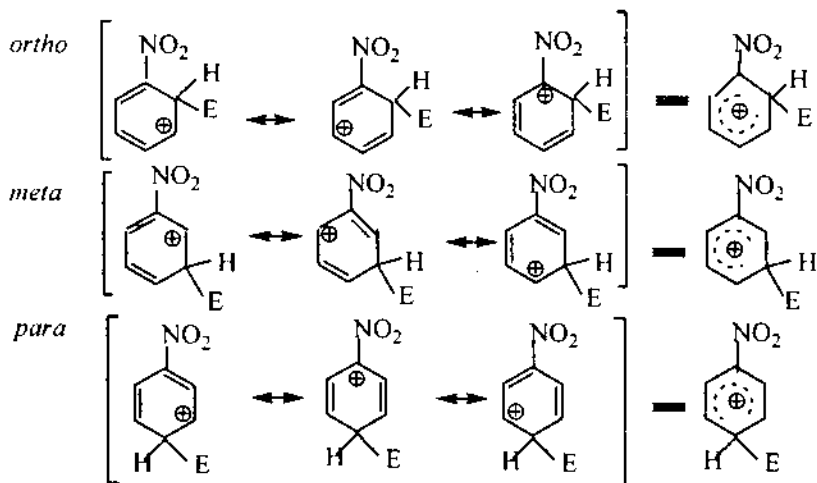
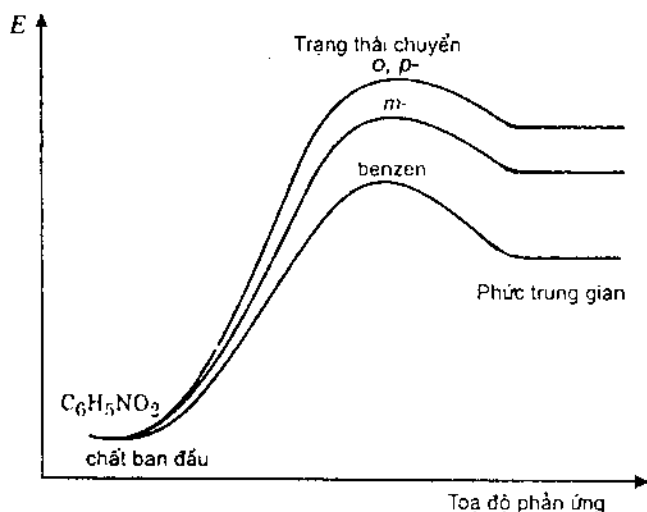
2- Nhóm thế có hiệu ứng  $-I$  đều làm bị động hoá nhân và định hướng vào vị trí *meta*. Chẳng hạn khi thế vào dẫn xuất có nhóm  $N^+R_3$  không có hiệu ứng C, phức  $\sigma$  ở vị trí *o*- và *p*- có cacbon ở gần với  $N^+$  tạo nên sự đẩy tĩnh điện trong phức làm tăng nội năng của phức  $\sigma$  nên phức  $\sigma$  *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  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ , bị động hoá nhân bằng hiệu ứng  $-I$  nhưng định hướng bằng hiệu ứng siêu liên hợp  $H$ .

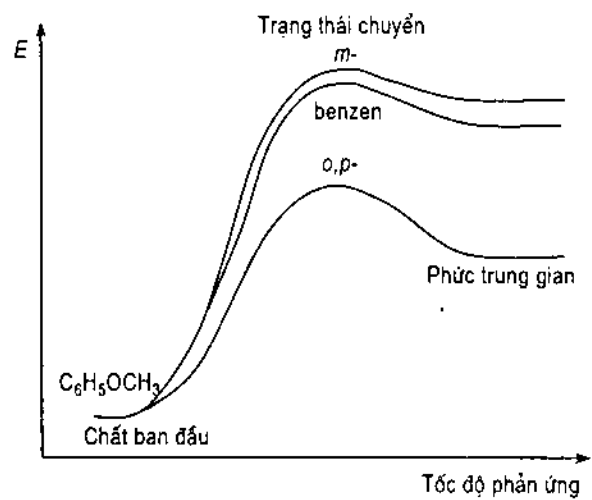
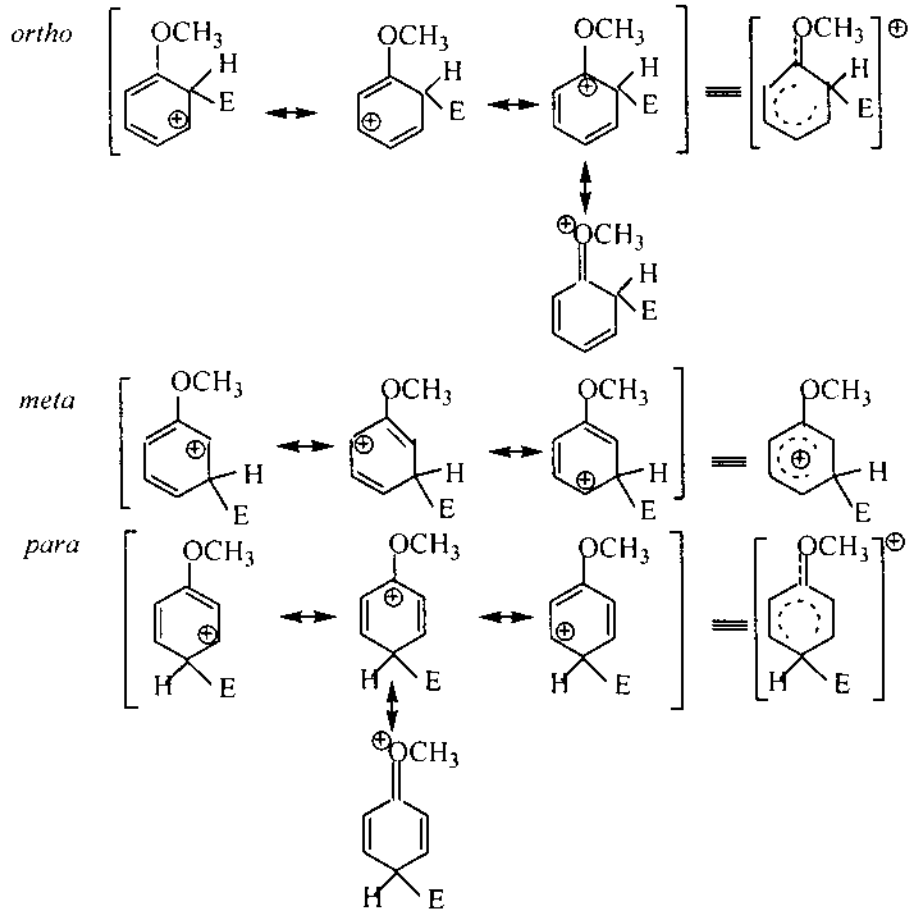
3- Nhóm thế có hiệu ứng  $-I$  và  $-C$  làm bị động hoá nhân và định hướng vào *meta*. Trong trường hợp này, các phức  $\sigma$  ở các vị trí đều có năng lượng cao hơn phức  $\sigma$  của benzen, nhưng phức  $\sigma$  ở *meta* ổn định hơn hai phức kia. Các nhóm này không có nguyên tố đính với carbon vòng có cặp electron  $n$  nhưng chứa liên kết đôi carbon - dị tố như  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{COR}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ...



Hình 8.6. Giản đồ thể  $S_E$  của nitrobenzen

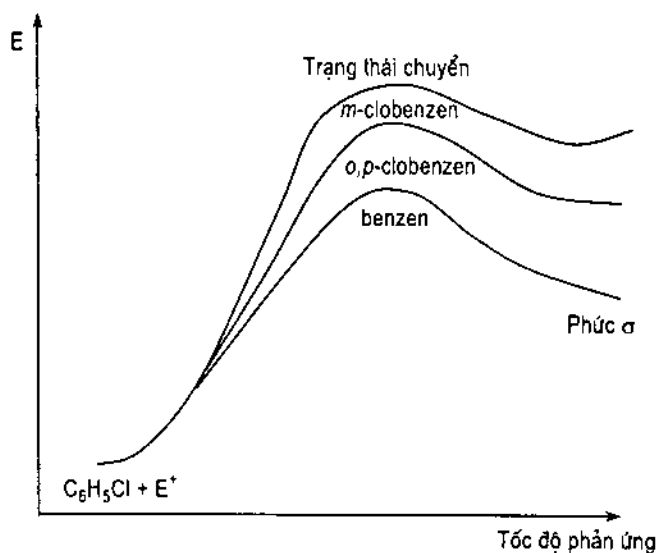
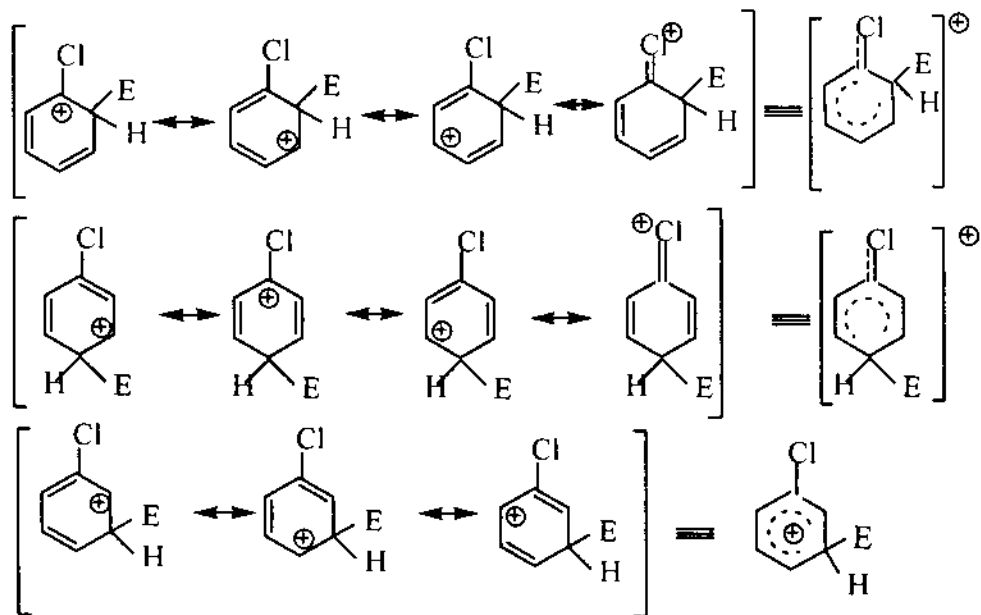
4- Nhóm thế có hiệu ứng  $+C$  mạnh nhưng  $-I$  yếu như  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}$ ,  $\text{NR}_2$  đều hoạt hoá nhân và định hướng vào *ortho* và *para*. Phức  $\sigma$  ở đây giải toả được điện tích dương của nhân bằng orbital  $n$  hay  $\pi$ . Chẳng hạn sự định hướng của nhóm thế  $\text{OCH}_3$  trong anizol

trong đó phức  $\sigma$  ở *o*- và *p*- giải toả được điện tích dương bằng obitan *n* của O quyết định hướng thế, song phức  $\sigma$  ở *meta* không có tương tác này nhưng lại có tương tác *-I* nên phức  $\sigma$  ở *meta* kém ổn định hơn phức  $\sigma$  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  $\sigma$  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  $\sigma$  đều có năng lượng lớn hơn phức  $\sigma$  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 <sub>2</sub> , NR <sub>3</sub> , Ar, NHCOR
Bị động hoá nhân: Định hướng <i>meta</i>	CN, COOH, COOR, CHO, COR, NO <sub>2</sub> , N <sup>+</sup> R <sub>3</sub> , SO <sub>3</sub> H, SO <sub>3</sub> R
Bị động hoá nhân: Định hướng <i>ortho-para</i>	Halogen, CHCl <sub>2</sub>

### 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  $\sigma^+$  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:

$$f_o = (\% \text{ ortho} \times 3k_{1d}) / 100$$

$$f_m = (\% \text{ meta} \times 3k_{1d}) / 100$$

$$f_p = (\% \text{ para} \times 6k_{1d}) / 100$$

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.

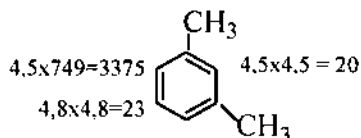
Chẳng hạn khi nitro hoá trong anhydrit axetic và clo hoá trong axit axetic các hydrocarbon aren theo phương trình trên cho thấy có sự tuyến tính phụ thuộc  $\lg f_i - N_i$ .

**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 <sub>3</sub> <sup>+</sup>	3-5	35 ÷ 50	50 ÷ 60
N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0	89	11
CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0	85	15
S <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4	90	6
NO <sub>2</sub>	5 ÷ 8	91 ÷ 93	0 ÷ 2
COOH	15 ÷ 20	75 ÷ 85	1
CN	15 ÷ 17	81 ÷ 83	2
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	24 ÷ 28	66 ÷ 7	1 ÷ 6
COCH <sub>3</sub>	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 <sub>3</sub>	7	64	29
CF <sub>3</sub>	6	91	3
CH <sub>3</sub>	56 ÷ 63	2 ÷ 4	34 ÷ 41
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	46 ÷ 50	2 ÷ 4	46 ÷ 51
OCH <sub>3</sub>	30 ÷ 40	0 ÷ 2	60 ÷ 70
CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	22	55	23
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	51	7	42
OH	40	0	60
CH <sub>2</sub> Cl	32	15,5	52,5
CH <sub>2</sub> 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:

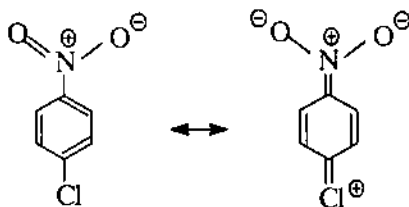


Từ đó có thể tính tỷ lệ tốc độ lý thuyết chung cho phản ứng axetyl hoá *m*-xylen và sự phân bố đồng phân nếu phản ứng là không chế động học. Trong phản ứng trên, tốc độ chung là 347 và sự phân bố đồng phân tính được và thực nghiệm như sau:

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:

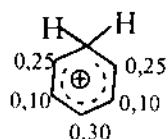


Các kết quả tìm thấy về hoạt tính chủ yếu cho nhóm đi ra là hydro, cũng dùng cho các nhóm đi ra khác hydro, chủ yếu so sánh giữa các nhóm đi ra ở cùng một chất ban đầu. Thang hoạt tính định lượng của các chất thơm (benzen thế, hệ thơm ngưng tụ, dị vòng thơm) đã đưa ra dựa vào quan niệm cứng-mềm. Theo 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:

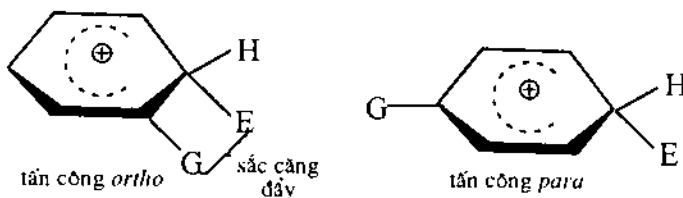


và nếu chấp nhận mô hình này cho ion arenoni trong phản ứng thế thơm thì nhóm thế *para* có hiệu ứng ổn định của cacbon bên cạnh lớn hơn nhóm thế *ortho*. Nếu không có hiệu ứng khác, phải có hơn 33% *para* và *ortho* ít hơn 67%. Trong sự trao đổi hydro, khi không có hiệu ứng khác, đã tìm thấy cho một 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  $\sigma$  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;



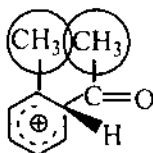
Chẳng hạn khi nitro hoá các ankybenzen bằng axetylnitrat trong anhydrit axetic ở 0°C cho hiệu suất sản phẩm ở các vị trí:

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  $\sigma$ , làm tăng năng lượng của phức  $\sigma$ . Vai trò của ảnh hưởng lập thể càng lớn, trạng thái chuyển càng gần với phức  $\sigma$ .

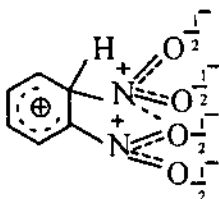
Lượng đồng phân *ortho* càng giảm khi tăng thể tích của electrophin. Chẳng hạn, khi ankyli hoá dẫn xuất của benzen thu được một lượng *ortho* lớn, còn khi axetyl hoá thì không tạo thành đồng phân *ortho* vì phức axetyl hoá có thể tích lớn không thể tấn công vào vị trí *ortho*. Cũng như khi ankyli hoá, tỷ lệ *ortho* thu được lớn hơn khi dùng dẫn xuất ankyli clorua bậc nhất:



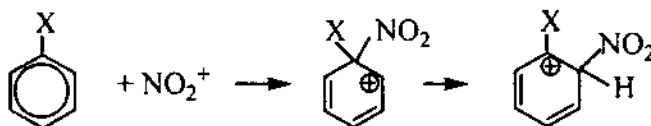
Về hiệu ứng electron, khi đưa nhóm thế cho electron vào tác nhân cũng đưa trạng thái chuyển gần tới phức  $\sigma$ , tương tác lập thể ở vị trí *ortho* giữa nhóm thế và tác nhân càng lớn, càng giảm xác suất *ortho*.

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  $\text{NO}_2$ , 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  $\sigma$  *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  $\text{NO}_2^+$  vào carbon vòng rồi chuyển vị thành phức  $\sigma$  *ortho*:



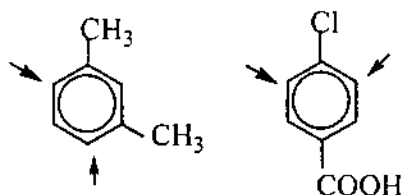
Khi có nhóm thế có cặp electron  $n$ , còn có hiệu ứng khác làm tăng đồng phân *para* so với đồng phân *ortho*. Hãy so sánh chất trung gian ở phần trên, nhóm thế có cặp electron  $n$  có hai dạng cộng hưởng *ortho*-quinonoid và *para*-quinonoid thì cấu trúc *para*-quinonoid ổn định hơn *ortho*-quinonoid, 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.

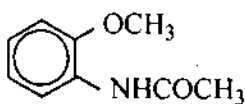
### 8.3. PHẢN ỨNG CỦA NHÂN BENZEN CÓ HAI HAY NHIỀU NHÓM THẾ

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:



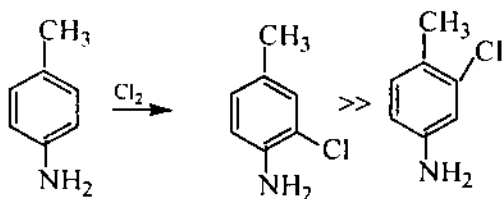
Song trong trường hợp hai nhóm thế định hướng ở vị trí khác nhau thì khó dự đoán hơn. Chẳng hạn, thế vào hợp chất sau:



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 thế tích nhóm thế càng lớn.

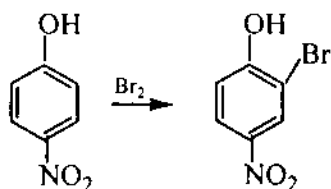
Khi các nhóm thế trong vòng định hướng ngược nhau thì có vài quy tắc.

1- Nếu hai nhóm thế đều hoạt hoá nhân, nhóm thế hoạt hoá mạnh nhất khống chế sự định hướng:



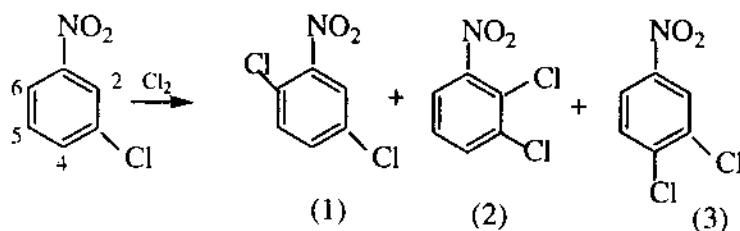
Khả năng định hướng theo thứ tự:  $\text{NH}_2, \text{OH}, \text{NR}_2, \text{O}^- > \text{RO}, \text{OCOR}, \text{NHCOR} > \text{R}, \text{Ar}, > \text{halogen} > \text{nhóm định hướng meta}.$

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 TỤ

Phản ứng đặc trưng của các hợp chất đa vòng ngưng tụ cũng là phản ứng thế 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  $\sigma$  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  $\sigma$ .

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  $\sigma$  khác nhau có thể hình thành khi thế electrophin bằng phương pháp MO.

Trong phản ứng thế  $S_E$  của hợp chất đa vòng, các trạng thái chuyển đi gần tới phức  $\sigma$ . Phương pháp cơ học lượng tử đã tính toán sự khác nhau về năng lượng của phân tử chất ban đầu và phức  $\sigma$  tạo thành gọi là năng lượng giải toả ( $\Delta E_{gt}$ ). Sự khác nhau về năng lượng này với tốc độ tương đối của phản ứng có mối tương quan theo phương trình:

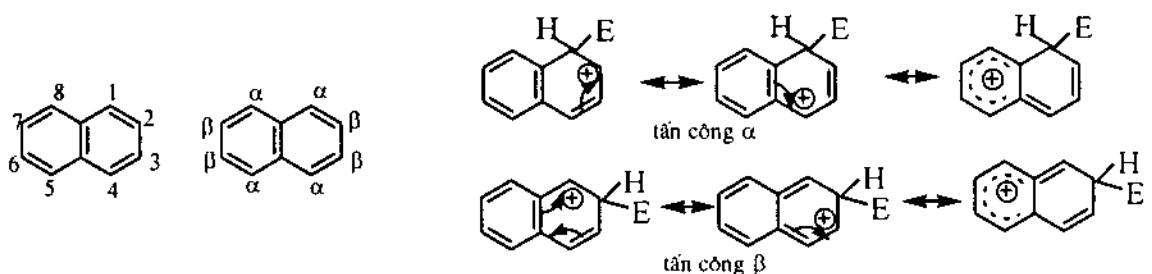
$$\lg k_{td} = \alpha \Delta E_{gt}$$

nghĩa là giữa tốc độ và  $\Delta E_{gt}$  có hệ số tỷ lệ  $\alpha$ , 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  $\sigma$ , giá trị  $\alpha$  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  $\sigma$  là thu nhiệt, trạng thái chuyển ở xa trục toạ độ hơn nghĩa là gần với phức  $\sigma$ . Phức hoạt hoá và phức  $\sigma$  càng đi gần nhau, độ nhạy của phản ứng với nhóm thế tăng, giá trị  $\rho$  tăng và giá trị  $\alpha$  và  $\rho$  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 ( $\alpha$ ) và 2 ( $\beta$ ), trong đó vị trí 1 ưu tiên hơn.

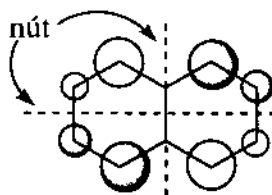
Tính chất này được giải thích bằng cách so sánh độ bền của các phức  $\sigma$  ở vị trí 1 và 2:





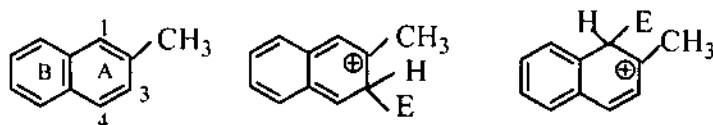
Xét các phức trên, các phức mang điện tích dương được giải toả trong ion areni lớn hơn so với phản ứng của benzen nên phản ứng thế ở cả hai vị trí đều dễ hơn benzen, còn định hướng thì ưu tiên vào vị trí 1. Sự tấn công vào vị trí 1 và 2 đều có vòng benzen chứa điện tích và vòng benzen giữ được cấu trúc 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  $\sigma$  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  $\beta$  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.



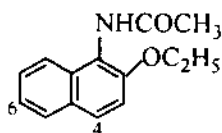
Nếu naphtalen có nhóm thế thì sự định hướng của nhóm thế cũng tuân theo quy tắc phức  $\sigma$  bền và tổ hợp các quy tắc trên. Tính bền tương đối của phức lớn hơn khi phức vẫn giữ được vòng benzen có tính thơm và điện tích dương ở trong vòng benzen bị tấn công. Điện tích dương được giải toả khi trong vòng đó có nhóm thế cho electron hay ở vòng kia có nhóm thế hút electron.

Chẳng hạn khi thế vào 2-metyl naphtalen:

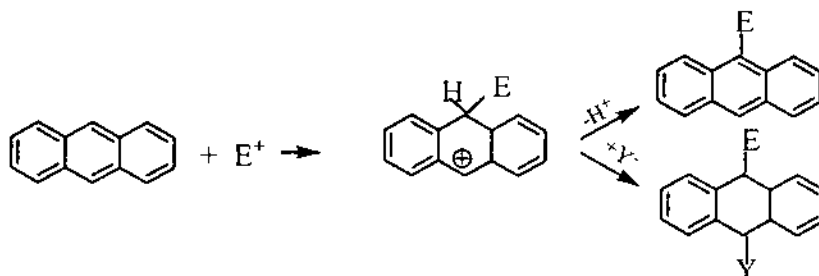


Vòng A được hoạt hoá bởi nhóm methyl còn B thì không (đúng ra là khi có nhóm thế trong hệ vòng ngưng tụ thì đều ảnh hưởng tất cả các vòng, nhưng nói chung là ảnh hưởng ở vòng có nhóm thế lớn nhất). Đối với nhóm methyl hoạt hoá chủ yếu vòng A nên ưu tiên thế vào vòng A. Nhóm methyl hoạt hoá ở vị trí 2 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  $\sigma$ , trong đó phức thế ở vị trí 9 hay 10 bền hơn:

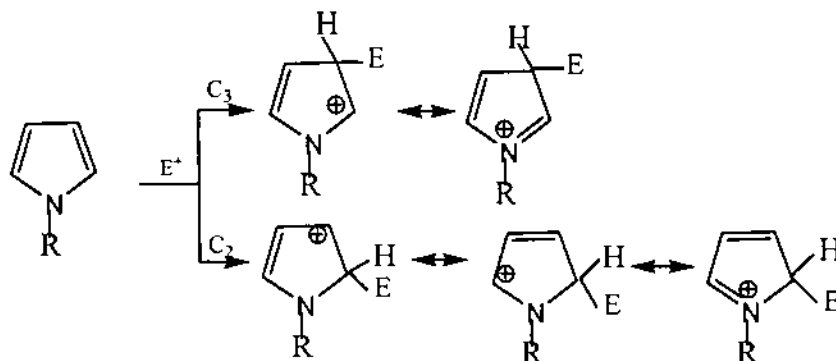


nghĩa là thế ưu tiên ở vòng giữa. Nếu so sánh với năng lượng ổn định của antraxen với naphthalen cho thấy vòng giữa của antraxen chỉ có tính ổn định nhỏ. Ở đây cation có thể tách  $H^+$  cho sản phẩm thế hay cộng với nucleophin cho sản phẩm cộng.

### 8.5. PHẢN ỨNG THỂ ELECTROPHIN Ở HỢP CHẤT DỊ VÒNG THƠM

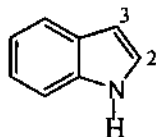
Phản ứng thế hydro ở các hợp chất dị vòng cũng xảy ra theo cơ chế  $S_E$ . Các dị vòng 5 cạnh có các vị trí không tương đương nhau nên phản ứng cũng tuân theo quy tắc chung trên. Pyrol, thiophen và furan đều có khả năng phản ứng electrophin rất cao, tương tự như phenol hay anilin, đặc biệt là pyrol. Phản ứng không cần xúc tác mạnh và phản ứng xảy ra ở vị trí 2 hay  $\alpha$  ưu tiên hơn vị trí 3 hay  $\beta$ .

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  $\sigma$ :

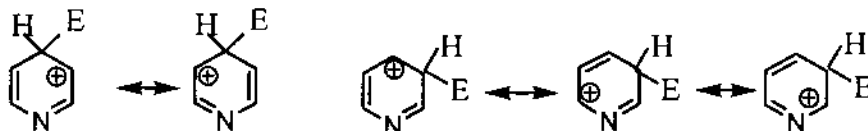


Trong các cấu trúc trên, cấu trúc có điện tích dương ở dị tố ổn định hơn do tất cả các nguyên tử đều có cấu trúc bát tử, nhưng cấu trúc ở vị trí 2 có sự giải tỏa mạnh hơn. Như vậy, phản ứng ưu tiên ở vị trí 2.

Đối với benzopyrol hay indol thì phản ứng thế ưu tiên ở vòng pyrol, phản ứng nhanh hơn benzen và thế ở vị trí 3:

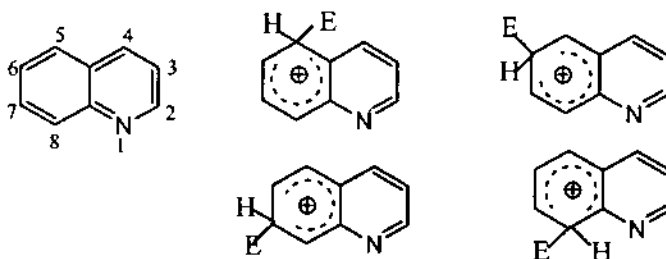


Pyridin là dị vòng 6 cạnh có khả năng thế electrophin tương tự như nitrobenzen do độ âm điện cao của N lai hoá  $sp^2$  làm cho electron  $\pi$  kém linh động khi bị tấn công, trong đó ưu tiên ở vị trí 3. Khả năng này cũng được giải thích bằng cách so sánh các phức  $\sigma$ :



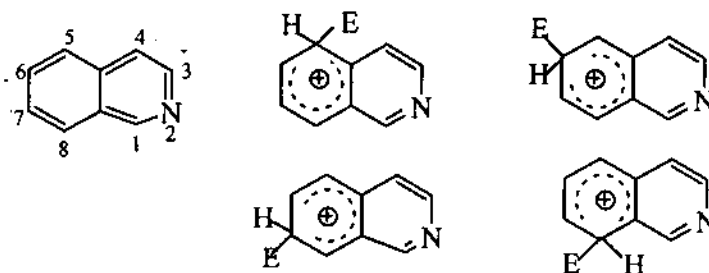
Sự tấn công vào vị trí 2 hay 4 cho hai cấu trúc cộng hưởng, còn vào vị trí 3 cho ba cấu trúc cộng hưởng. Các phức ở vị trí 2 hay 4 đều cho cấu trúc có điện tích dương ở N, đặc biệt kém bền do N ở đây chỉ có 6 electron. Phản ứng xảy ra chậm vì mỗi ion đều làm bị động hoá nhân bởi hiệu ứng cảm ứng của 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  $\sigma$ :



Khả năng phản ứng thế xảy ra ở vị trí 5 và 8, trong đó phức  $\sigma$  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  $\sigma$  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:



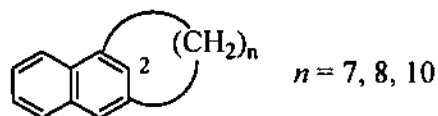
## 8.6. CÁC PHẢN ỨNG THỂ HYDRO CỦA NHÂN THƠM

### 1- Phản ứng trao đổi hydro

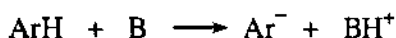
Hợp chất thơm có thể trao đổi hydro bằng các đồng vị khi có axit:



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  $\text{D}_2\text{O}$  và  $\text{BF}_3$ . 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  $\text{D}_2\text{O}$  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  $\text{NH}_2^-$ . Trong trường hợp này, giai đoạn chậm là sự trao đổi hydro:

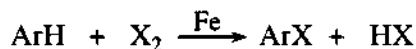


theo cơ chế  $\text{S}_{\text{E}}1$  mà không theo cơ chế ion areni.

Các vòng thơm cũng deutri hoá bằng  $\text{D}_2\text{O}$  khi có xúc tác clorua rodi (III) hay platin hoặc  $\text{C}_6\text{D}_6$  với xúc tác ankyl diclorua. Triti hoá bằng  $\text{T}_2\text{O}$  và xúc tác ankyl nhôm diclorua.

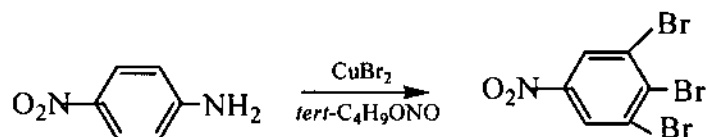
### 2- Phản ứng halogen hoá

Halogen phản ứng với hợp chất thơm cho dẫn xuất halogen khi có xúc tác Fe hay  $\text{FeX}_3$ :



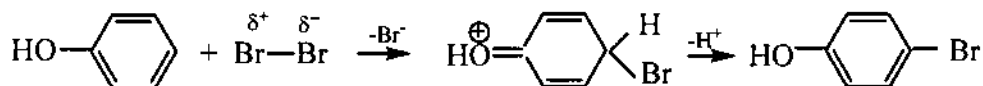
Tác nhân thường dùng là clo và brom, tác dụng trực tiếp với hợp chất thơm khi có xúc tác clorua sắt, axit Lewis hay iot. Xúc tác axetat tali (III) cho phản ứng có tính chọn lọc vị trí *para* cao đối với nhóm định hướng *ortho-para*. Các chất hoạt động, kể cả amin, phenol, naphtalen, polyankylbenzen như 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-đibromphenol) khi tác dụng brom ở  $-70^{\circ}\text{C}$  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  $\text{SbF}_5\text{HF}$  do chuyển nhóm OH thành  $\text{H}_2\text{O}^+$  định hướng *meta*. Kết hợp brom hoá và Sandmeyer của amin thơm bậc nhất với  $\text{CuBr}_2$  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  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Hai tác nhân mạnh đặc biệt là  $\text{S}_2\text{Cl}_2$  và  $\text{AlCl}_3$  trong  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (tác nhân BMC),  $\text{Cl}_2\text{O}$  trong  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Khi không có xúc tác,  $\text{Br}_2$  hay  $\text{Cl}_2$ , 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  $\text{Cl}^+$  hay  $\text{Br}^+$  do:  $\text{FeCl}_3 + \text{Br}_2 \rightarrow \text{FeCl}_2\text{Br} + \text{Br}^+$  hay có thể  $\text{Cl}_2$  hay  $\text{Br}_2$  phân cực bởi xúc tác. Tác nhân khác như HOCl trong nước cho electrophin là  $\text{Cl}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}_2$  hay  $\text{H}_2\text{OCl}^+$ , trong axit axetic là  $\text{CH}_3\text{COCl}$ .

Bản thân  $\text{FeCl}_3$  cũng như  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{SbCl}_5$ ... cho aryl clorua hiệu suất trung bình.

Khi clo hay brom hoá ở nhiệt độ cao ( $300$  tới  $400^{\circ}\text{C}$ ), 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  $\text{I}_2$  thành tác nhân hoạt động hơn như  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HIO}_3$ ,  $\text{SO}_3$ , axit peaxit,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , ICl là tác nhân tấn công mạnh hơn  $\text{I}_2$ , còn tác nhân khác như IF, benzyltrimetylamonium dicloiodat và tổ hợp ICN và axit Lewis dùng cho các chất ban đầu hoạt động. Phản ứng iot hoá bằng  $\text{I}_2$  khi có muối đồng,  $\text{SbCl}_5$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ ,  $\text{HgO}\text{-BF}_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  và axetat tali (I).

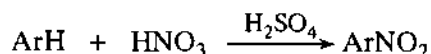
Tác nhân thực của iot không rõ như clo hay brom, bản thân iot không hoạt động trừ chất hoạt động như phenol thì  $\text{I}_2$  là tiểu phân tấn công, còn dùng  $\text{CH}_3\text{COOI}$  khi có peroxyaxetic làm tác nhân oxy hoá,  $\text{I}_3^+$  khi có  $\text{HIO}_3$  hay  $\text{SO}_3$  làm tác nhân oxy hoá thì tác nhân tấn công là  $\text{I}^+$ .

Flo rất hoạt động, không dùng trực tiếp ngay ở nhiệt độ phòng, có thể thực hiện ở nhiệt độ thấp từ  $-70$  đến  $-20^{\circ}\text{C}$  phụ thuộc vào chất ban đầu nhưng không có ý nghĩa tổng hợp, nên flo hoá bằng  $\text{AgF}_2$ ,  $\text{CsSO}_4\text{F}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{COOF}$ ,  $\text{XeF}_2$ ,  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$ ,  $\text{CF}_3\text{OF}$ ,

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:

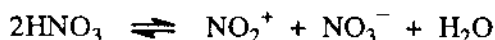


Nhiều chất hoạt động mạnh hay yếu cũng bị nitro hoá bằng axit nitric nhưng thường dùng hỗn hợp axit sunfuric và axit nitric, nhưng với chất hoạt động chỉ cần axit nitric không hay trong nước, axit axetic, anhydrit axetic. Thực tế điều kiện nhẹ là cần cho các amin, phenol, pyrrol vì hỗn hợp axit sunfuric và nitric có tính oxy hoá. Nếu điều kiện khan dùng  $\text{N}_2\text{O}_5$  trong  $\text{CCl}_4$ , khi có  $\text{P}_2\text{O}_5$  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*.

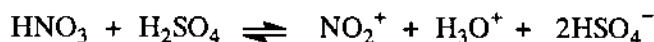
Nhóm nitro bị động hoá nhân nên dễ dừng sau một lần mononitro hoá, nhưng cũng có thể gắn thêm nhóm thứ hai. *m*-Đinitro trong điều kiện mạnh hơn, thường dùng  $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$  trong  $\text{FSO}_3\text{H}$  ở  $150^{\circ}\text{C}$ .

Nhiều tác nhân cho tiểu phân tấn công là  $\text{NO}_2^+$  theo các cách sau:

1- Bản thân  $\text{HNO}_3$  ion hoá khoảng 5%  $\text{NO}_2^+$  cũng đủ nitro hoá:



2- Có  $\text{H}_2\text{SO}_4$  là phản ứng axit-bazơ:



3-  $\text{N}_2\text{O}_5$  trong  $\text{CCl}_4$  phân ly tức thời cho  $\text{NO}_2^+$  nhưng cũng có tài liệu cho  $\text{N}_2\text{O}_5$  là nucleophin:



4- Muối nitroni este và axyl halogenua phân ly cho  $\text{NO}_2^+$ , nitroxylohexadienon cho  $\text{NO}_2^+$  và phenol.

$\text{NO}_2^+$  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  $1400\text{ cm}^{-1}$  là  $\text{NO}_2^+$  và  $1050\text{ cm}^{-1}$  là  $\text{HSO}_4^-$ ;

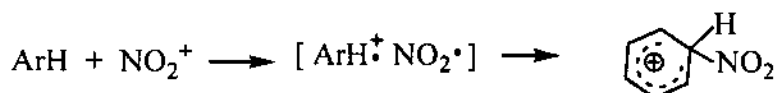
b) Thêm axit nitric vào axit sunfuric, điểm đông đặc giảm 4 lần, thêm một phân tử axit nitric sinh ra bốn tiểu phân;

c) Nghiên cứu tia X cho thấy muối nitroni có ion nitroni tấn công vòng tạo nitrat thơm;

d) Tốc độ tỷ lệ với nồng độ  $\text{NO}_2^+$  không phụ thuộc vào tiểu phân khác.

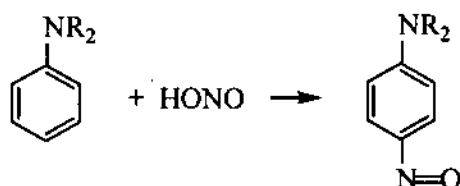
Khi tác nhân cho hàm lượng nhỏ ion nitroni, phản ứng chậm và chỉ phản ứng với chất hoạt động. Trong axit đặc hay dung dịch nước, động học là bậc hai, bậc nhất cho chất ban đầu và bậc nhất cho axit nitric (nếu chỉ dùng axit nitric tinh khiết thì phản ứng giả bậc nhất); trong dung môi như nitro metan, axit axetic, CCl<sub>4</sub> 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<sub>2</sub><sup>+</sup>.

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:

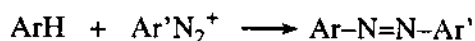


Phản ứng thường giới hạn ở phenol và amin bậc ba vì amin bậc nhất dễ cho diazo hoá và amin bậc hai có khuynh hướng cho N-nitrozo dễ hơn C-nitrozo. Hợp chất N-nitrozo thu được ban đầu có thể chuyển vị cho C-nitrozo hay tác dụng với một mol thứ hai cho hợp chất N,C-dinitrozo. Anizol nitrozo hoá trong dung môi CF<sub>3</sub>COOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Tác nhân là NO<sup>+</sup> nhưng cũng có tài liệu cho là NOCl, NOBr, N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ... khi tác dụng nitrit natri với HCl hay HBr. NO<sup>+</sup> là electrophin yếu chỉ phản ứng với chất hoạt động, phản ứng chậm hơn NO<sub>2</sub><sup>+</sup> đến 10<sup>14</sup> lần, tính ổn định cao của NO<sup>+</sup> nên dễ bị phân cắt từ ion areni nên k<sub>-1</sub> cạnh tranh với k<sub>2</sub> 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 Ar-N=N-OH.

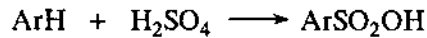
Amin bậc nhất và hai có sự cạnh tranh phản ứng N-diazo hoá song hợp chất N-diazo

(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 xyclopropanediazoni và ion diazoni đầu cầu không bền tách N<sub>2</sub> cho cacbocation rất không bền;

Có thể đưa trực tiếp nhóm diazoni vào phenol khi dùng (azidoclo metylen) dimetyl- amoni clorua (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N<sup>+</sup>=C(Cl)N<sub>3</sub>Cl<sup>-</sup>.

### 6- Phản ứng sunfo hoá

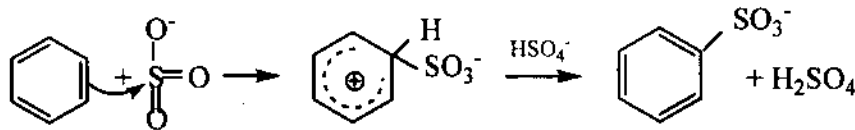
Phản ứng sunfo hoá rất rộng dùng cho tất cả hydrocacbon thơm kể cả vòng ngưng tụ, aryl halogenua, este axit cacboxylic, amin, amin axyl hoá, axeton, hợp chất nitro và axit sunfonic:



Phản ứng sunfo hoá là cân bằng, có hiệu ứng đồng vị nhỏ,  $k_H / k_D = 2$ .

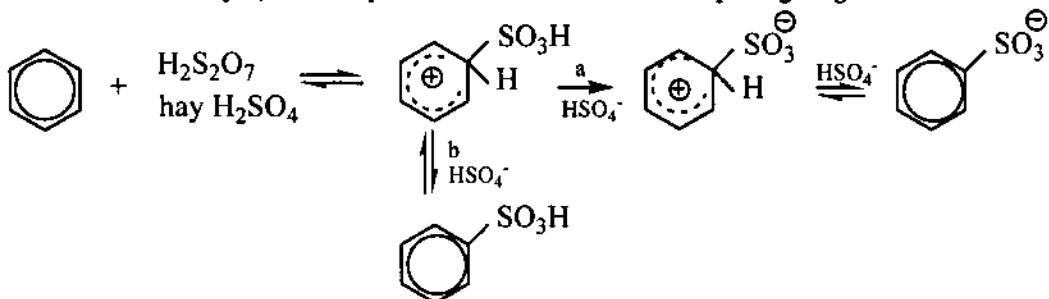
Phenol cũng bị sunfonic hoá nhưng có phản ứng tấn công vào oxy cạnh tranh. Thường dùng axit sunfuric đặc nhưng cũng dùng axit sunfuric khói, SO<sub>3</sub>, ClSO<sub>3</sub>H, tác dụng với chất hoạt động và bị động. Phản ứng là thuận nghịch nên cần chuyển phản ứng đến hoàn toàn. Ở nhiệt độ thấp, phản ứng nghịch rất thấp và phản ứng thực tế là không cân bằng. SO<sub>3</sub> phản ứng nhanh hơn axit sunfuric, với benzen hầu như tức thời.

SO<sub>3</sub> là electrophin có trong axit đặc hay tạo thành giữa hai phân tử H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:



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<sub>3</sub> có trong tất cả các trường hợp ở dạng tự do hay tổ hợp. Trong dung dịch nước H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tác nhân là H<sub>3</sub>SO<sub>4</sub><sup>+</sup> (tổ hợp của H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>), ở nồng độ 80 tới 85%, và tác nhân là H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (tổ hợp của H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và SO<sub>3</sub>) ở nồng độ cao hơn. Trong dung dịch loãng hay đặc, tốc độ phản ứng tỷ lệ với hoạt tính của H<sub>3</sub>SO<sub>4</sub><sup>+</sup> và H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Chẳng hạn với toluen hai dung dịch cho khác nhau về tỷ lệ *ortho* - *para*. Cơ chế của hai electrophin giống nhau:

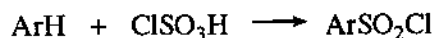




Phản ứng theo hướng a là chính, trừ ở nồng độ  $H_2SO_4$  rất cao theo hướng b. Với  $H_3SO_4^+$  thì giai đoạn đầu quyết định tốc độ ở tất cả mọi điều kiện, nhưng với  $H_2S_2O_7$  thì giai đoạn đầu là giai đoạn chậm chỉ khi nồng độ  $H_2SO_4$  trên 96%.  $H_2S_2O_7$  hoạt động hơn  $H_3SO_4^+$ .

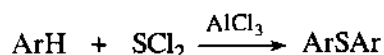
Trong axit sunfuric khói ( $H_2SO_4$  dư  $SO_3$ ), electrophin là  $H_3S_2O_7^+$  ( $H_2S_2O_7$  proton hoá) ở nồng độ 104%  $H_2SO_4$  và  $H_2S_4O_{13}$  ( $H_2SO_4 + 3SO_3$ ) ở nồng độ cao hơn. Nếu  $SO_3$  tự do là tác nhân trong dung môi aprotôn, bản thân  $SO_3$  thực sự là electrophin.  $SO_3$  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:

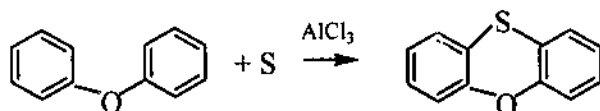


### 7- Phản ứng sunfua hoá

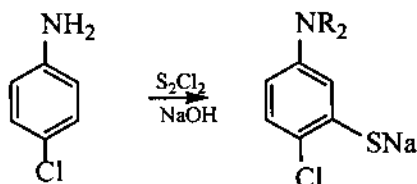
Điphenyl sunfua tạo thành khi tác dụng hợp chất thơm với  $S_{Cl_2}$  với xúc tác Friedel Crafts:



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:

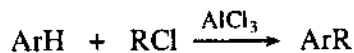


Sunfua không đối xứng thì dùng arylsunfenyl clorua với aren khi có vết bột sắt. Amin và phenol có thể ankyliol hoá (sản phẩm chính *ortho*) khi tác dụng với diarylsunfua. Amin thơm có clo ở vị trí *para* tác dụng với  $S_2Cl_2$  và NaOH cho thiophenolat (phản ứng Herz):



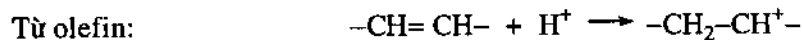
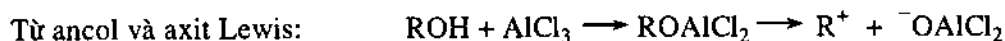
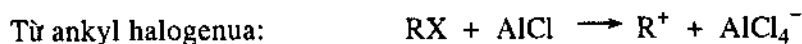
### 8- Phản ứng ankyli hoá Friedel Crafts

Phản ứng ankyli hoá gọi là phản ứng Friedel Crafts có phạm vi ứng dụng rất rộng:



Tác nhân quan trọng là ankyli 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  $\text{AlCl}_3$  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 ioduua 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  $\text{AlBr}_3$  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  $-70^\circ\text{C}$ . 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.

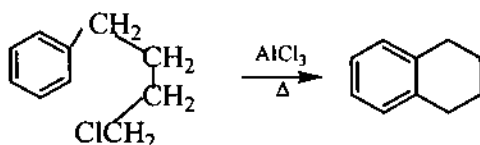
Các nhóm thế OH, OR,  $\text{NH}_2$ ... không làm dễ dàng cho phản ứng vì xúc tác có phối trí các nhóm bazơ. Phenol cho phản ứng Friedel Crafts định hướng *ortho-para*, còn amin cho kết quả kém. Thường ankyli hoá amin bằng 1/3 mol  $\text{AlCl}_3$ , còn phenol bằng xúc tác  $\text{Al}(\text{OR})_3$ . 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.

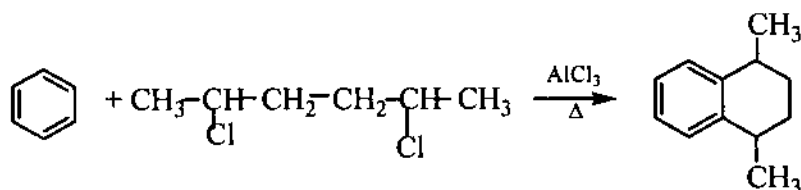
Xúc tác thường dùng là clorua nhôm và triflo bo, nhưng nhiều axit Lewis và axit protonic như HF và  $\text{H}_2\text{SO}_4$  cũng dùng. Với halogenua hoạt động thì chỉ cần vết xúc tác hoạt động như  $\text{ZnCl}_2$  là đủ, halogenua kém hoạt động như clometan cần xúc tác mạnh hơn và cần lượng lớn hơn như  $\text{AlCl}_3$ . 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 ankybenzen mạch nhánh có nhóm halogen, OH, nối đôi, chẳng hạn điều chế tetralin:

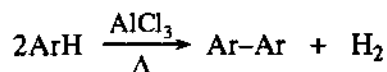


Cũng như đóng vòng với tác nhân có hai nhóm chức, dùng để đóng vòng 6 cạnh, cả 5 và 7 cạnh:



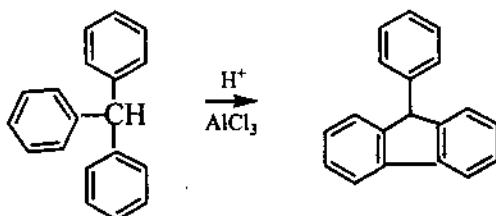
### 9- Phản ứng aryl hoá

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 binaphtyl từ naphthalen;

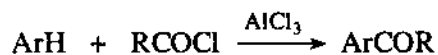
Phản ứng Scholl cũng đóng vòng nội phân tử:



Cơ chế phản ứng có thể là proton hoá cho ion areni rồi tấn công vào vòng khác.

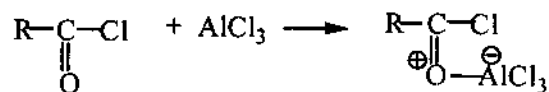
### 10- Phản ứng axyl hoá

Phản ứng điều chế aryl xeton cũng là phản ứng axyl hoá Friedel Crafts:



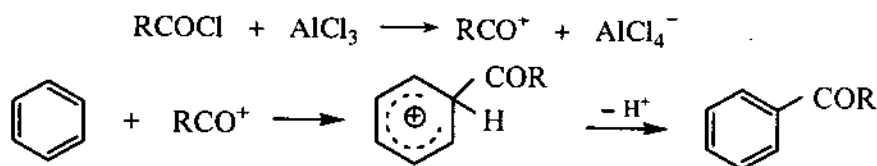
Tác nhân axyl hoá thường dùng là các halogenua axit, anhydrit axit và xeten, thường dùng halogenua axit hơn với hoạt tính  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ , với gốc R là aryl hay anky. Phản ứng không có chuyển vị gốc R và có thể dừng sau khi đã thế một nhóm RCO, vì nhóm RCO bị động hoá nhân.

Vai trò xúc tác là tạo phức với tác nhân, với 1 mol đầu phối trí với oxy của tác nhân:

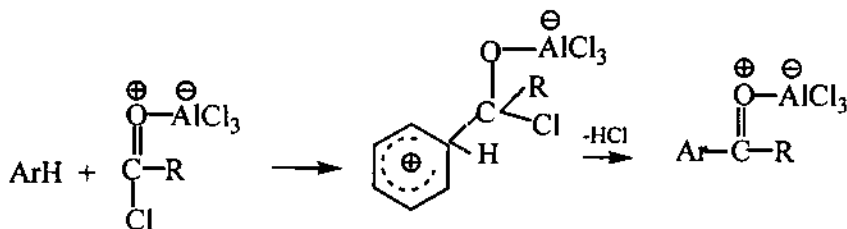


Axit dùng xúc tác khi tác nhân là axit cacboxylic. Anhydrit hỗn hợp cacboxylic sunfonic  $\text{RCOOSO}_2\text{CF}_3$  là tác nhân mạnh nhất, axyl hoá benzen không cần xúc tác. Các hợp chất hoạt động như aryl ete, hệ ngưng tụ, thiophen chỉ cần một lượng rất nhỏ xúc tác. Clorua sắt, sắt, iot, clorua kẽm là xúc tác phổ biến nhất. Các nhóm OH,  $\text{NH}_2$ , 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  $\text{RCO}^+$  tự do hay cặp ion theo cơ chế  $\text{S}_\text{E}$  bình thường:



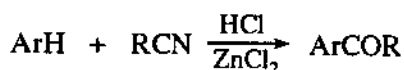
Với R bậc ba có phản ứng tách CO cho  $\text{R}^+$  nên có sản phẩm phụ ankylen. Chẳng hạn pivaloyl clorua  $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$  axyl hoá bình thường anizol, nhưng với benzen cho  $(\text{CH}_3)_3\text{CC}_6\text{H}_5$ . Cơ chế khác là không phải cation axyl mà là phức 1:1 tấn công:



Sự tấn công của cation tự do không thích hợp về lập thể của R. Ion  $\text{RCO}^+$  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.

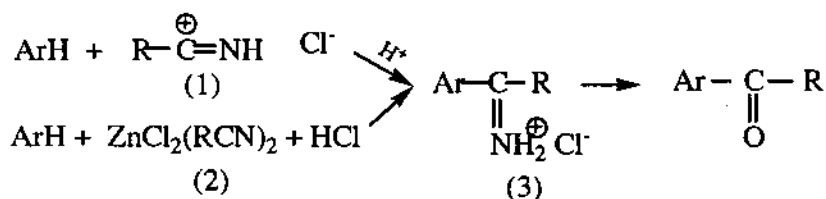
Nếu dùng anhydrit hỗn tạp  $\text{RCOOCOR}'$  cho hai sản phẩm  $\text{ArCOR}$  và  $\text{ArCOR}'$ , sản phẩm ưu tiên phụ thuộc vào hai nhân tố: với gốc R có nhóm thế hút electron cho sản phẩm chính và xeton hình thành có gốc R lớn hơn là chính.

Nitrin và HCl khi có xúc tác Friedel Crafts cũng axyl hoá aren cho xeton (phản ứng Houben-Hoesch):



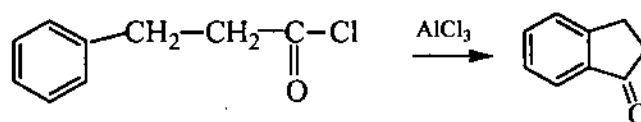
Cơ chế phản ứng khá phức tạp, giai đoạn đầu là tấn công vào chất ban đầu bằng tiểu phân chứa HCl và nitrin cho muối imin (3) hay muối imin (3) có thể do tương tác của hai

tiểu phân (1) và (2). Giai đoạn thứ hai là thủy phân muối imin:

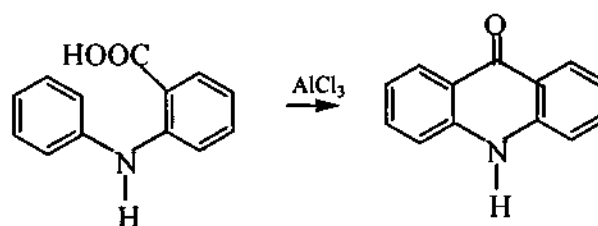


Phản ứng áp dụng cho phenol, phenol ete, và một số hợp chất dị vòng hoạt động như pyrrol, nhưng cũng có thể dùng cho amin thơm nếu dùng  $\text{BCl}_3$  xúc tác. Phản ứng axyl hoá trong trường hợp này có tính chọn lọc *para* cao.

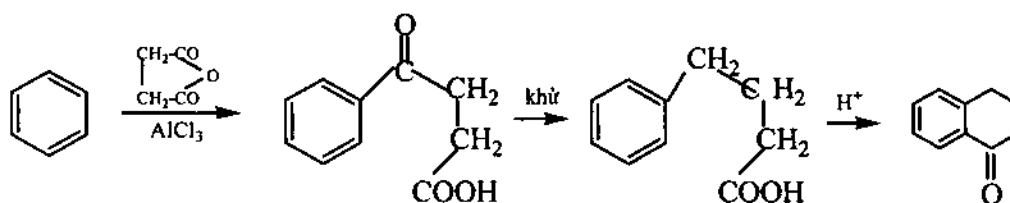
Phản ứng axyl hoá Friedel Crafts cũng có hiệu ứng vòng hoá khi có nhóm axyl clorua, anhydrit hay axit ở vị trí thích hợp:



Thường cho vòng 6 cạnh, có thể 5 và 7 cạnh nhưng chậm hơn, có thể tổng hợp hợp chất 3 vòng:

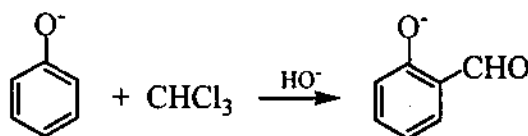


Nếu dùng anhydrit succinic cho sản phẩm axyl hoá, rồi khử và đóng vòng (phản ứng Haworth):



### 11- Phản ứng fomyl hoá

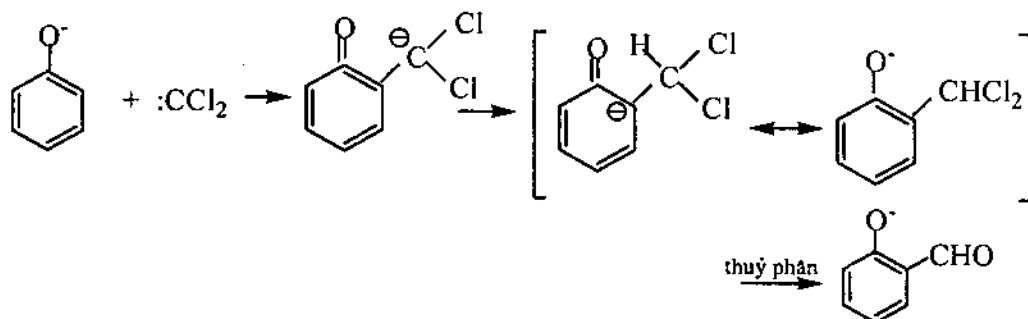
Phản ứng gắn nhóm CHO vào nhân benzen gọi là fomyl hoá, nếu dùng  $\text{CHCl}_3$  và ion hydroxit gọi là phản ứng Reimer-Tiemann:



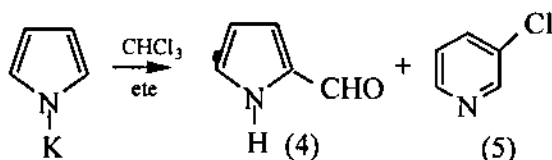
Phản ứng chỉ dùng cho loại phenol và hợp chất dị vòng như pyrrol và indol. Phản ứng

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:

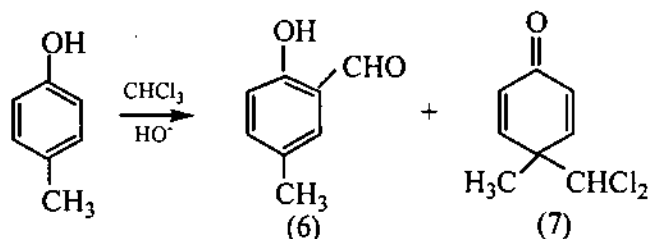


Chẳng hạn phản ứng fomyl hoá pyrrol:



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 hexametylentetramin thay cho clorôfom, 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  $ArCH=NH$  và thủy phân cho andehit. Khi dùng  $(CH_2)_6N_4$  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:

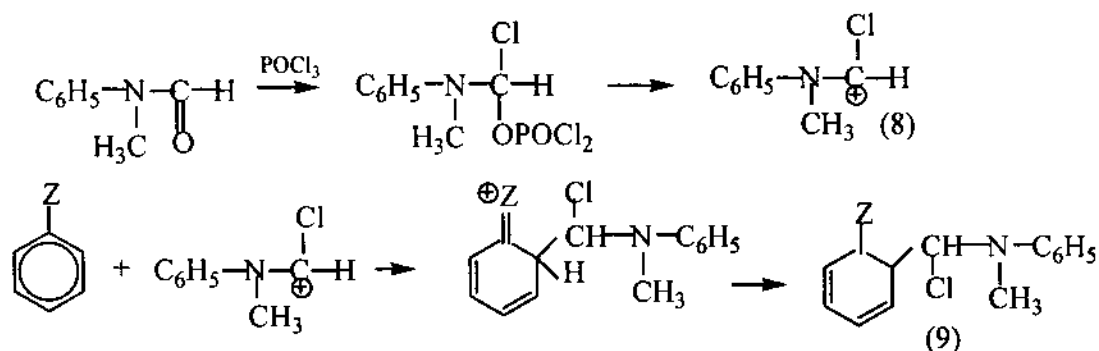


Phản ứng chính là chất ban đầu tác dụng với HCN, HCl và ZnCl<sub>2</sub>, nhưng dùng Zn(CN)<sub>2</sub> (HCN và ZnCl<sub>2</sub> *in situ*) tiện lợi hơn mà không giảm hiệu suất. Cơ chế phản ứng Gatterman không được nghiên cứu nhiều nhưng cho sản phẩm ban đầu chứa nitơ mà bình thường có thể tách ra rồi thủy phân cho andehit. Khi benzen tác dụng với NaCN trong điều kiện supeaxit CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>OH-SbF<sub>5</sub> cho sản phẩm hiệu suất tốt đưa tới kết luận electrophin trong phản ứng này là HC<sup>+</sup>=<sup>+</sup>NH<sub>2</sub>.

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 như benzen như azulen, feroxen, tác nhân dùng nhiều là N-phenyl-N-metylfomamit, các ankyl amit hay diankyl amit cũng dùng. Photgen dùng thay cho POCl<sub>3</sub>. 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 (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O thay cho POCl<sub>3</sub>, phản ứng có thể dùng cho hợp chất kém hoạt động hơn như naphtalen hay antraxen.

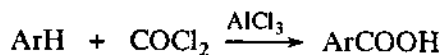
Ngoài ra có những phương pháp fomyl hoá khác như diclometyl metyl ete, fomyl hoá vòng thơm khi có xúc tác Friedel Crafts cho ArCHClOCH<sub>3</sub> là chất trung gian. Có thể dùng orthofomiat:



Ngoài ra fomyl hoá bằng HCOF và BF<sub>3</sub> 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 parafomandehit trong dung môi aproton khi có SnCl<sub>4</sub> và amin bậc ba hay gián tiếp fomyl hoá bằng 2-etoxy-1,3-dithiolan.

### 12- Phản ứng cacboxyl hoá

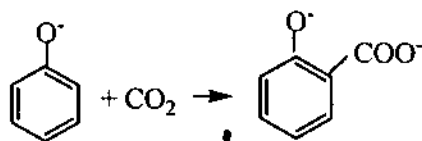
Photgen tác dụng với hợp chất thơm khi có xúc tác Friedel Crafts cho axit cacboxylic:



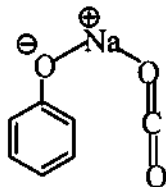
Quá trình phản ứng tương tự như axyl hoá bằng clorua axit, sản phẩm ban đầu tạo thành là  $\text{ArCOCl}$  thuỷ phân cho axit song cũng có trường hợp  $\text{ArCOCl}$  tạo thành tấn công vào vòng benzen cho  $\text{ArCOAr}$ .

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.

Carbon dioxit có thể cacboxyl hoá ion phenolat, gọi là phản ứng Kolbe-Schmitt:



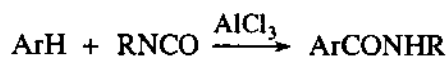
Natri phenoxit cacboxyl hoá mạnh ở vị trí *ortho*, cơ chế do hình thành phức giữa tác nhân và  $\text{CO}_2$  làm cho carbon của  $\text{CO}_2$  trở nên dương hơn tấn công vào nhân benzen:



Kali phenoxit tạo phức yếu hơn và tấn công chủ yếu vào vị trí *para*. Có thể dùng tetraclorua cacbon thay cho  $\text{CO}_2$  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 carbon mà khi dùng cacbonat  $^{14}\text{C}$  sẽ có  $^{14}\text{C}$  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:  $\text{ArH} \rightarrow \text{ArCOF}$ .

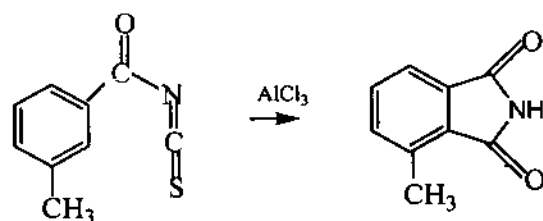
### 13- Phản ứng amit hoá

Amit thế thu được khi tác dụng isoxyanat với vòng thơm:



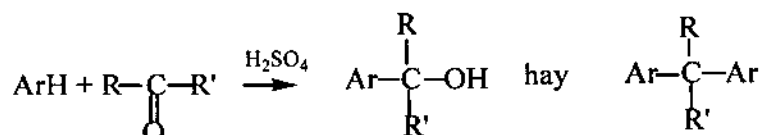
R có thể ankyll hay aryl nhưng aryl có thể cho trime hay đime. Isothioxyanat cho thioamit. Phản ứng cho hiệu suất tốt với chất ban đầu loại  $\text{ArCH}_2\text{CONCS}$  cho vòng hoá nội phân tử cho vòng 6 cạnh. Cũng dùng etylcacbamamat  $\text{NH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  (với  $\text{P}_2\text{O}_5$  trong xylen) và biscacbamoyl diselenua  $\text{R}_2\text{NCOSeSeCONR}_2$  (với  $\text{HgBr}_2$  hay  $\text{SnCl}_2$ ) để amit hoá vòng thơm:



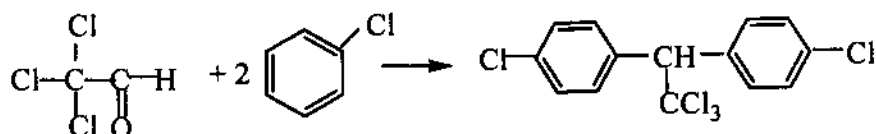


#### 14- Phản ứng hydroxyankyl hoá

Hợp chất thơm ngưng tụ với andehit và xeton gọi là phản ứng hydroxyankyl hoá:



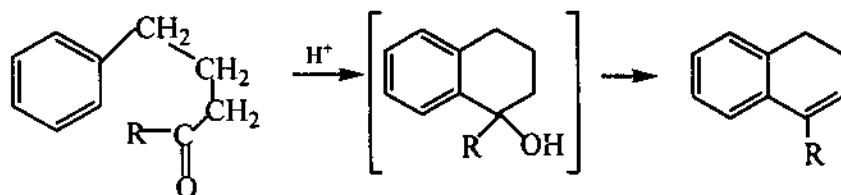
Tác nhân tấn công trong phản ứng này là  $\text{R}-\text{C}^+(\text{OH})\text{R}'$  hình thành từ andehit hay xeton với xúc tác axit trừ khi thay đổi trong môi trường kiềm. Phản ứng dùng điều chế ancol, tuy nhiên nhiều ancol hình thành ban đầu phản ứng tiếp với hợp chất thơm cho biaryl hoá. Như phản 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 cyclodehydrat hoá andehit và xeton)

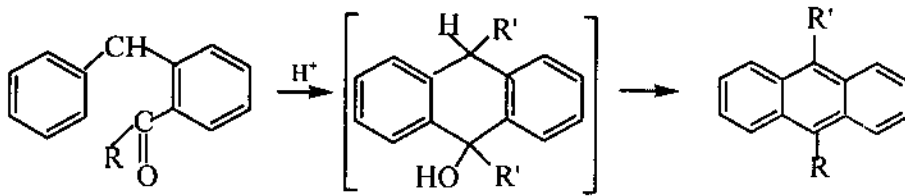
Các hợp chất thơm chứa nhóm chức andehit hay xeton ở vị trí thích hợp trong mạch nhánh để vòng hoá thành vòng 6 cạnh khi tác dụng với axit.



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).

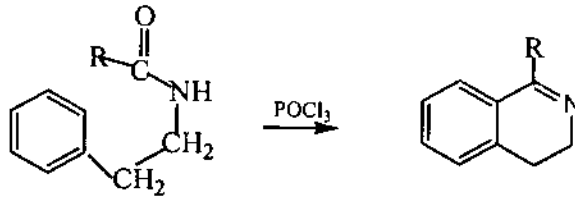
Phương pháp chung để tổng hợp các vòng cacboxyclic và dị vòng. Thường dùng axit polyphosphoric hay axit khác. Phương pháp đi từ diarylmetan chứa nhóm carbonyl ở vị trí

*ortho* có thể vòng hoá cho dẫn xuất của antraxen, gọi là phản ứng Bradsher:



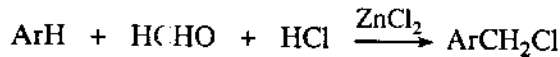
Trong phản ứng này có phản ứng dehydrat hoá 1,4.

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  $\text{POCl}_3$ :



#### 16- Phản ứng halogenankyl hoá

Một số hợp chất thơm tác dụng với  $\text{HCHO}$  và  $\text{HCl}$  cho sản phẩm chứa nhóm  $\text{CH}_2\text{Cl}$  gọi là phản ứng cloankyl hoá hợp chất thơm:

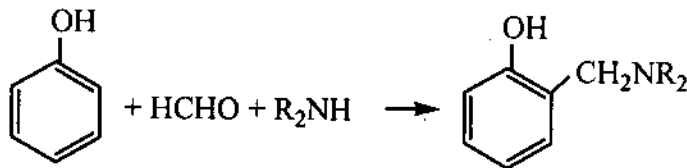


Phản ứng có giai đoạn ban đầu là tác dụng của hợp chất thơm với andehit cho hydroxyankyl như phản ứng 13 trên, rồi tác dụng với  $\text{HCl}$  cho dẫn xuất cloankyl.  $\text{ZnCl}_2$  xúc tiến phản ứng với mục đích tăng tính axit của môi trường, tăng sự chuyển hoá của ion  $\text{HOCH}_2^+$ .

Phản ứng cũng dùng các andehit khác và  $\text{HBr}$  hay  $\text{HI}$ . 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  $\text{Ar}_2\text{CH}_2$ .

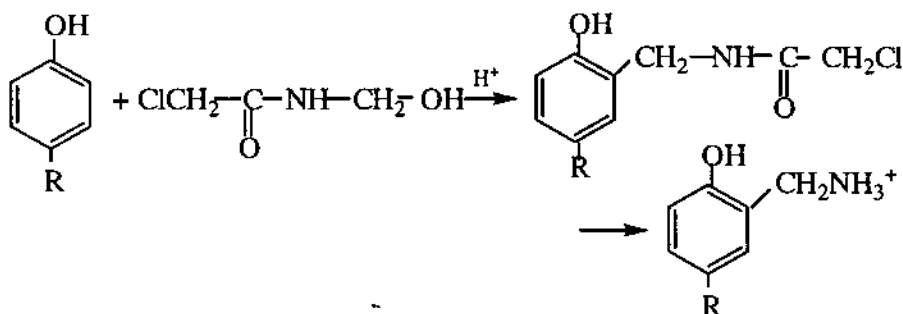
#### 17- Phản ứng aminankyl hóa

Một số hợp chất thơm hoạt động như phenol, amin, pyrrol, indol tác dụng với fomandehit và amin bậc hai cho hợp chất hydroxyankylamin:



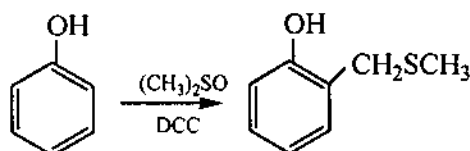
Cũng dùng một số andehit khác. Aminoankyl hoá là trường hợp đặc biệt của phản ứng Mannich khi phenol và amin tác dụng với N-hydroxymetylcloaxetamid, thu được amit metyl

hoá, gọi là phản ứng amitankyl hoá, nhưng thường không bền bị thủy 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*:

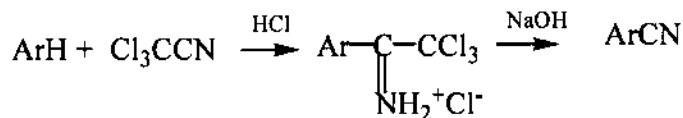


Có thể thay DCC bằng pyridin-SO<sub>3</sub>.SOCl<sub>2</sub> và anhydrit axetic. Amin tác dụng với *tert*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OCl, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S và NaOCH<sub>3</sub> trong CHCl<sub>3</sub> cho *o*-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>.

Sản phẩm có thể chuyển nhóm CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> 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-(clomethylthio)axetat ClCH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> cho ArCH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, với metylsunfinylmetyl sunfua CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>SOCH<sub>3</sub> cho ArCH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> khi có axit Lewis.

### 19- Phản ứng xyan hoá

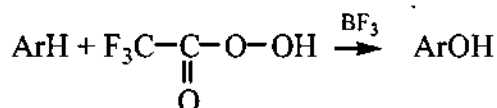
Hydrocacbon thơm, kể cả benzen, phenol, phenol ete có thể xyan hoá bằng tác dụng với tricloaxetonitrin, BrCN, hay fuminat thủy ngân Hg(ONC)<sub>2</sub>:



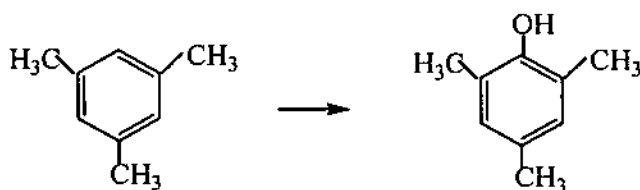
Phản ứng có sự tấn công của ion Cl<sub>3</sub>C-C<sup>+</sup>=NH do proton kết hợp vào nitơ nhóm xyan tấn công vào nhân thơm theo S<sub>E</sub>. Amin thơm bậc hai và phenol cũng xyan hoá bằng Cl<sub>3</sub>CCN và BCl<sub>3</sub>.

### 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  $\text{BF}_3$ :



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  $\text{H}_2\text{O}_2$  trong  $\text{HF-BF}_3$  hay  $\text{H}_2\text{O}_2$  với  $\text{AlCl}_3$ , với hiệu suất 50% có 37% *ortho*, ngoài ra có quinon và catechol. Amin thơm, N-axyl amin và phenol hydroxyl hoá bằng  $\text{H}_2\text{O}_2$  trong  $\text{SbF}_3\text{-HF}$ .

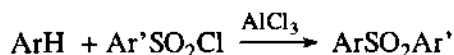
Phương pháp hydroxyl hoá khác là oxy hoá phenol bằng  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  trong kiềm (phản ứng Elbs).

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

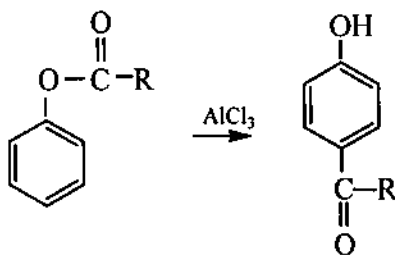
Diarylsunfon được tổng hợp bằng hợp chất thơm với arylsunfonyl và xúc tác Friedel Crafts:



Phản ứng tương tự phản ứng axyl hoá với halogenua axit cacboxylic. Phương pháp tốt hơn là dùng arylsunfonic axit và  $\text{P}_2\text{O}_5$  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

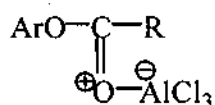
Este phenolic tác dụng khi đun nóng với xúc tác Friedel Crafts có phản ứng chuyển vị nhóm axyl vào nhân benzen, gọi là chuyển vị Fries:



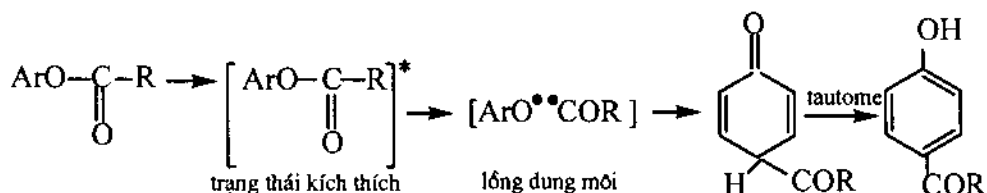
Sản phẩm thu được là *o*- hay *p*-axylphenol phụ thuộc vào nhiệt độ, dung môi, hàm

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:



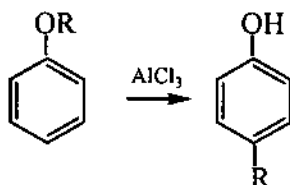
Phản ứng chuyển vị Fries cũng xảy ra khi có ánh sáng mà không có xúc tác, gọi là chuyển vị Fries quang hoá, ưu tiên là quá trình gốc tự do nội phân tử theo cơ chế sau:



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  $\text{ArO}^{\bullet\bullet}$  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  $\text{AlCl}_3$  cho ankylphenol:

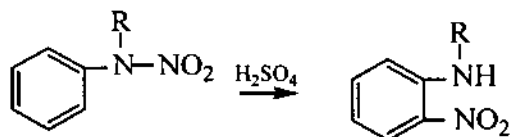


Phản ứng giống như cơ chế phản ứng ankyl hoá hay axyl hoá Friedel Crafts, nhưng thường cho hiệu suất thấp nên ít dùng trong tổng hợp. Trong phản ứng có tìm thấy sự đồng phân hóa gốc R và quá trình có thể nội hay ngoại phân tử. Thực tế đã tìm thấy diankylphenol

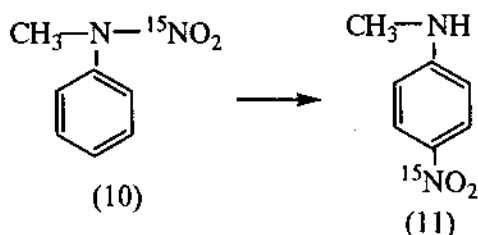
là quá trình ngoại phân tử, còn khi chuyển ete *p*-tolyl-*sec*-butyl quang hoạt thành 2-*sec*-butyl-4-metylphenol là quá trình nội phân tử và bảo toàn cấu hình.

#### 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:

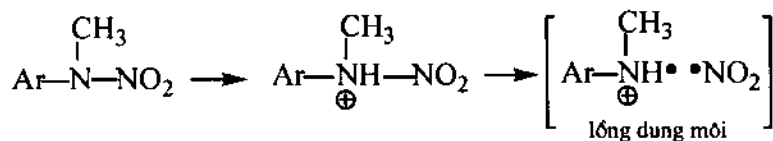


Quá trình là nội phân tử, không quan sát thấy đồng phân *meta* như khi nitro hoá trực tiếp amin thơm có một lượng nhỏ *meta*, nghĩa là không có sự phân tích ra ion  $\text{NO}_2^+$  để tấn công vào vòng khác. Phản ứng cũng được chứng minh bằng phương pháp đánh dấu đồng vị, như khi tác dụng chất ban đầu với  $\text{K}^{15}\text{NO}_2$  cho sản phẩm không chứa  $^{15}\text{N}$  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  $^{15}\text{N}$ . 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:

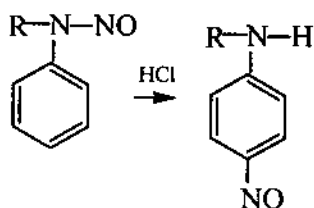
- 1- sự tấn công vòng của oxy nhóm nitro vào vị trí *ortho* trước khi phân cắt;
- 2- phân cắt thành gốc và ion gốc trong lồng dung môi:



Cơ chế sau chứng minh bằng hiệu ứng nhóm thế, hiệu ứng đồng vị  $^{15}\text{N}$  và  $^{14}\text{C}$  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:

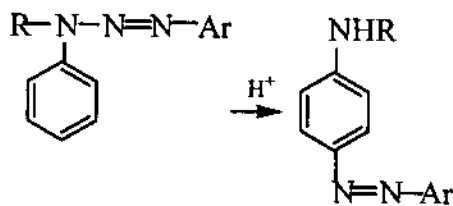


Phản ứng gọi là chuyển vị Fischer-Hepp dùng để điều chế hợp chất nitroso khi không thể dùng phản ứng C-nitroso hoá vào amin thơm bậc hai. Sản phẩm thu được ưu tiên là *p*-nitroso và dùng axit HCl, với axit khác cho hiệu suất thấp hay không cho kết quả.

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  $\text{NO}^+$  hay  $\text{NOCl}$  trong dung dịch thì ure sẽ kết hợp với các ion đó trước khi chuyển vị.

#### 26- Phản ứng chuyển vị nhóm arylazo

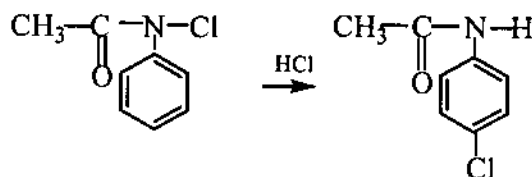
Các aryl triazen tác dụng với axit sẽ chuyển vị cho dẫn xuất azo:



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:

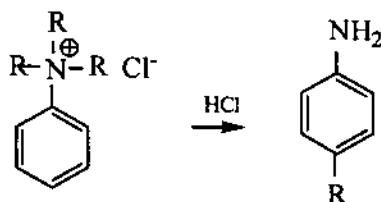


Phản ứng chuyển vị gọi là chuyển vị Orton. Sản phẩm chính là đồng phân *para* nhưng cũng hình thành sản phẩm *ortho*. Chất ban đầu là N-clo hay N-bromamin, ít dùng dẫn xuất N-iot. Phản ứng thường xảy ra trong nước hay axit axetic. Amin có thể bị axyl hoá, trừ  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCl}_2$  cho 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  $\text{ArNHCOCH}_3$  và tách ra  $\text{Cl}_2$ , sau đó  $\text{Cl}_2$  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.

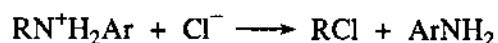
### 28- Phản ứng chuyển vị gốc ankyl

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  $\text{Br}^-$ ,  $\text{Cl}^-$  và  $\text{I}^-$  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  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$  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.

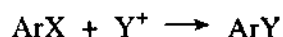
Các arylamin axetyl hoá cũng chuyển vị gốc axyl vào nhân khi quang hoá như quá trình chuyển vị Fries quang hoá ở trên.

## 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:

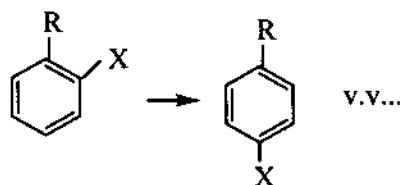


hay một  $E^+$  khác hydro thay thế một nhóm đi ra khác:





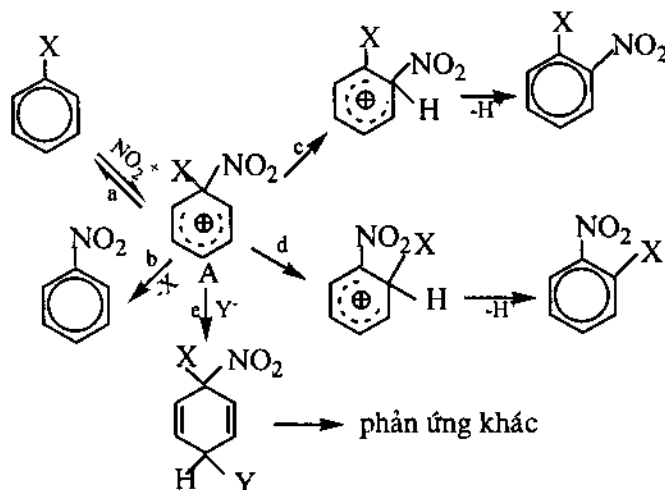
và phản ứng do sự dời chuyển nhóm thế khác hydro ở trong nhân, có thể nội hay ngoại phân tử:



### 8.7.1. Cơ chế thế *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  $\text{NO}_2^+$  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  $\text{NO}_2$  để trở về chất ban đầu như là không có phản ứng;

*Cách b:* Ion areni mất  $\text{X}^+$  cho sản phẩm như trường hợp thế đơn giản với nhóm đi ra khác H;

*Cách c:* Nhóm electrophin  $\text{NO}_2$  chuyển vị 1,2 rồi tách proton cho sản phẩm thế *ortho*.

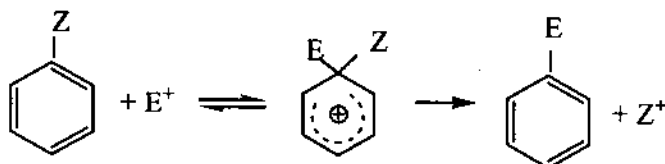
Sản phẩm tìm thấy giống sản phẩm thế trực tiếp vào vị trí *ortho* nhưng không dễ gì biết được có bao nhiêu sản phẩm *ortho* tạo ra theo cách này nhưng có nhiều chứng minh là có tỷ lệ đáng kể. Do khả năng này nên nhiều kết luận về hoạt tính ở vị trí *ortho*-, *meta* và *para* còn nghi ngờ vì một số sản 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  $\text{NO}_2^+$ .

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.

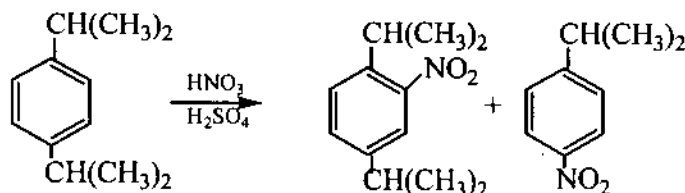
Thường các phản ứng này được phân loại theo nhóm đi ra. Khả năng phản ứng phụ thuộc vào khả năng đi ra của các nhóm thế, thường phụ thuộc vào khả năng nhận điện tích dương của nhóm đi ra.

Phản ứng thế ngay ở cacbon có nhóm đi ra gọi là phản ứng *ipso* cũng đi qua phức  $\sigma$  như  $S_E$  bình thường:



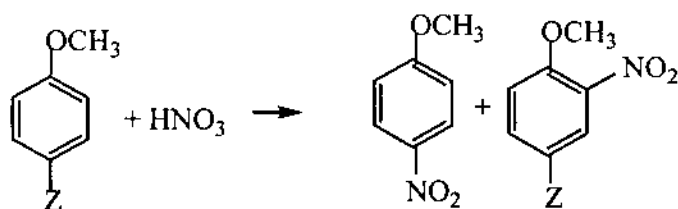
Nhân tố quyết định là nhóm nào tách ra từ phức  $\sigma$ .

Phản ứng phổ biến là phản ứng dealkyl hoá, nhất là những nhóm ankyll bậc ba:



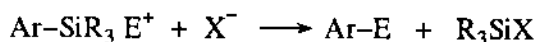
Một lượng lớn sản phẩm dealkyl hoá cũng xảy ra khi clo và brom hoá *tert*-butylbenzen, bằng cách tách nhóm *tert*-butyl từ phức  $\sigma$  cũng thu được 3,5-dibrom-*tert*-butyl khi brom hoá 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzen.

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:



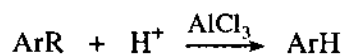
Nhóm silyl này định hướng cho tấn công *ipso* của electrophin, là nhóm định hướng *ipso* mạnh nhất. Phản ứng này được chứng minh bằng cơ chế giống với phản ứng  $S_E$  qua phức  $\sigma$  như trên:



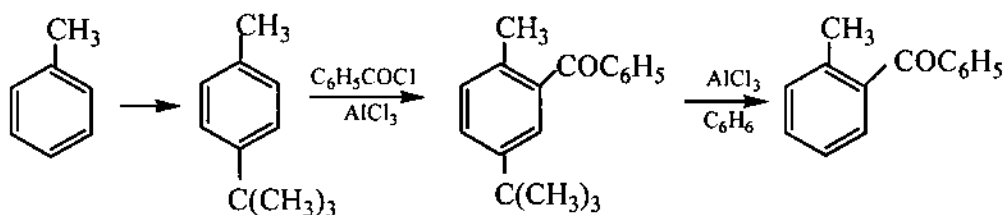
### 8.7.2. Các phản ứng $S_E$ của nhóm đi ra khác hydro

#### 1- Phản ứng dealkyl hoá

Phản ứng này ngược với phản ứng ankylation Friedel Crafts:



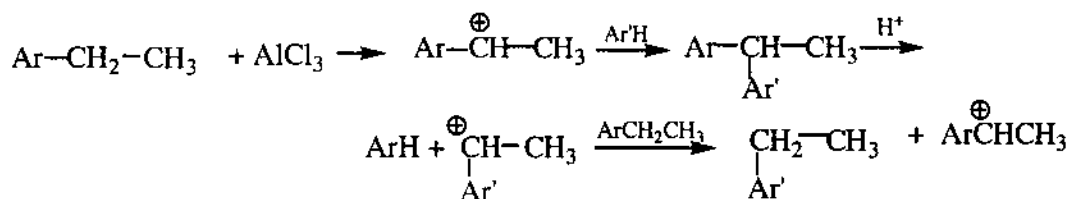
Nhóm ankylation bị phân cắt khỏi nhân thơm bằng proton hay axit Lewis. Nhóm ankylation bậc ba dễ đi ra hơn, chẳng hạn nhóm *tert*-butyl:



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 diankylation, triankylation 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 etylbenzene tác dụng với HF và BF<sub>3</sub> 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 AlBr<sub>3</sub> 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.

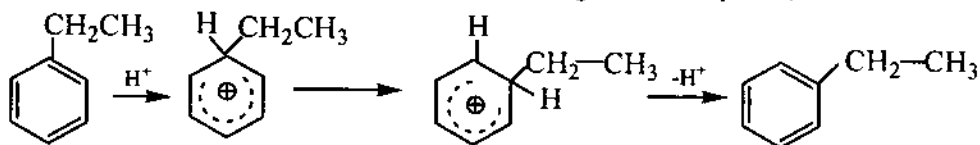
Cơ chế chuyển vị ngoại phân tử có thể tạo cation tự do nhưng cũng có khi không.

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.

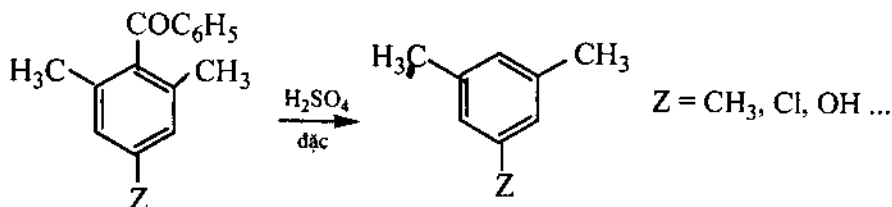
Cơ chế chuyển vị nội phân tử chưa thật rõ nhưng có thể ở vị trí 1,2:



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.

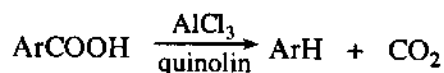
Nhóm phenyl cũng chuyển vị, *o*-terphenyl tác dụng với  $AlCl_3-H_2O$  cho hỗn hợp chứa 7% *o*-, 70% *m*- và 25% *p*-terphenyl. Nhóm ankyl thay thế H mà còn có nhóm khác H như nitro...

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*:



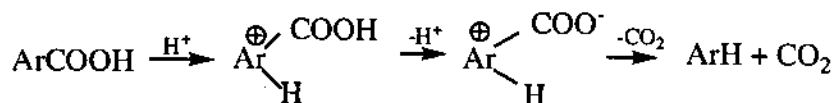
## 2- Phản ứng decarboxyl hoá

Các axit thơm khi đun nóng với đồng và quinolin sẽ decarboxyl hoá:

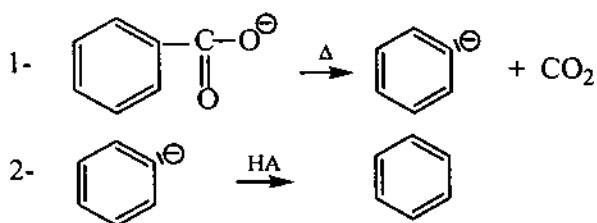


Phản ứng xảy ra khi đun nóng muối của axit hay đun nóng axit với axit mạnh, thường axit sunfuric. Phản ứng đi từ axit chịu ảnh hưởng của nhóm hút electron ở *ortho* và *para* và lập thể của nhóm thế ở *ortho* thường bị giới hạn bởi các nhóm chức có trong hệ benzen.

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:



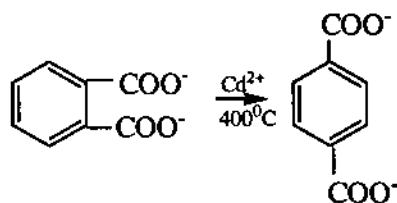
Khi decarboxyl hoá ion cacboxylat có thể có sự tấn công khác nhau theo  $S_E1$ . Cơ chế này cho thấy phản ứng là bậc nhất và cần nhóm hút electron để ổn định cacbanion, kích thích phản ứng:



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.

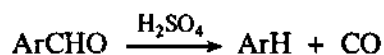
Trong phản ứng decarboxyl hoá cũng có chuyển vị, chẳng hạn khi đun nóng ion phthalat với một lượng nhỏ xúc tác cadimi, sinh ra ion terephthalat:



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 decarboxyl hoá

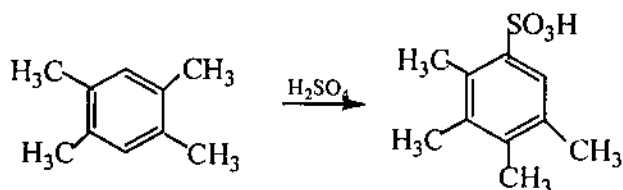
Andehit thơm với axit sunfuric sẽ decarboxyl hoá cho aren:



Phản ứng này ngược với phản ứng Gatterman Koch. Phản ứng theo cơ chế ion areni do tấn công của electrophin  $\text{H}^+$  và nhóm đi ra là  $\text{HCO}^+$ . 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:



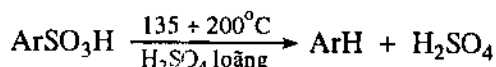
Phản ứng dùng cho benzen ít nhất bốn lần thế, tổ hợp cả ankyl và halogen, như ankyl là metyl hay etyl và halogen là iot, clo, brom. Nếu có nhóm isopropyl hay *tert*-butyl cho sản phẩm tách cho olefin.

Phản ứng Jacobsen dùng để nghiên cứu chuyển vị các polyankylbenzen. Sản phẩm phụ thường có là pentametylbenzen và 2,4,5-trimetylbenzensunfonic 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.

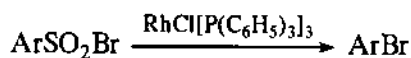
#### 5- Phản ứng desunfo hoá

Phản ứng phân cắt nhóm sunfo từ hợp chất thơm là ngược với phản ứng sunfo hoá:



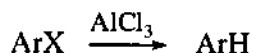
Thường dùng axit sunfuric loãng, tính thuận nghịch giảm khi tăng nồng độ của axit sunfuric. Phản ứng dùng để khoá vị trí thế *meta* và thường tách ra sau phản ứng. Nhóm sunfo có thể thay thế bằng nhóm nitro và halogen. Nhóm sunfo có thể tách ra khi có môi trường kiềm và niken Raney.

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  $\text{Br}^-$  hay  $\text{I}^-$  để tổ hợp với  $\text{Br}^+$  hay  $\text{I}^+$ . 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.

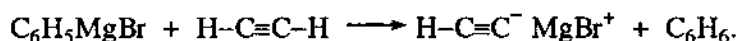
#### 6- Phản ứng thủy phân hợp chất cơ kim

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)<sub>2</sub>.

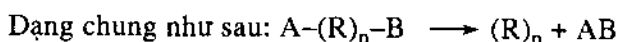
Các arylmagie hay aryl liti để điều chế, thường dùng điều chế các muối của axit yếu:



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.



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  $\pi$  hay  $\sigma$ .

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  $\text{C}_1$  hay  $\text{C}_\alpha$  được ký hiệu là 1 hay  $\alpha$ , nhóm cùng tách ra ở  $\text{C}_2$  hay  $\text{C}_\beta$  bên cạnh được ký hiệu là  $\beta$  hay 2,  $\gamma$  hay 3,  $\delta$  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:

$\text{C}_\alpha$  và  $\text{C}_\alpha$  gọi là phản ứng tách  $\alpha$  hay (1,1). Phản ứng có hai nhóm đi ra ở cùng một nguyên tử cacbon, thường cho sản phẩm là cacben và nitren:



$\text{C}_\alpha$  và  $\text{C}_\beta$  gọi là phản ứng tách  $\beta$  hay (1,2). Một nhóm đi ra là  $\alpha$  và nhóm kia là  $\beta$ , thường cho sản phẩm là anken hay ankyn:



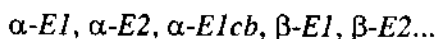
$\text{C}_\alpha$  và  $\text{C}_\gamma$  gọi là phản ứng tách  $\gamma$  hay (1,3) ... thường cho vòng ba cạnh:



$\text{C}_\alpha$  và  $\text{C}_\delta$ ,  $\text{C}_\omega$ ... 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:



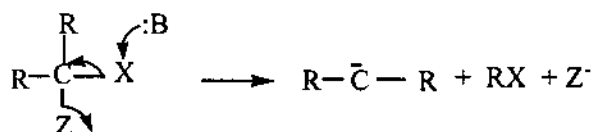


Trong hai nhóm đi ra, một là nhóm electrophin, thường là proton hay H, còn nhóm kia là nucleophin, thường là halogen. Phản ứng tách xảy ra trong dung dịch theo các cơ chế ở trên, còn phản ứng nhiệt phân trong pha khí có thể theo hai cơ chế là: phản ứng pericyclic nói ở chương 12 hay cơ chế gốc tự do nói ở chương 11.

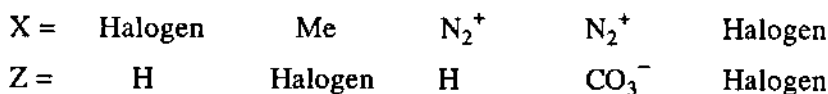
Ở đây chủ yếu trình bày về cơ chế trong dung dịch với sự hình thành sản phẩm là hợp chất không no, thường chứa nối đôi hay nối ba: C=C, C≡C, C=N, C≡N, C=O, C=S, N=N... trong đó quan trọng nhất là phản ứng hình thành anken và ankyn.

### 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:

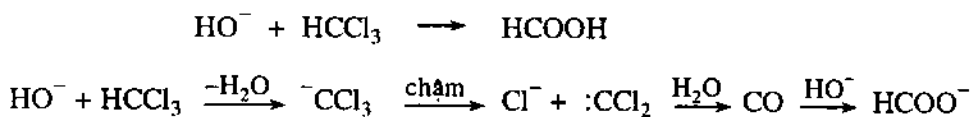


Phản ứng này gồm quá trình tách cationit và anionit:

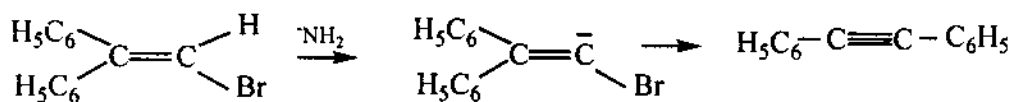


Phản ứng tách quan trọng hình thành sản phẩm rất hoạt động là các cacben (R-C:) và nitren (R-N:), như là tiểu phân trung gian trong nhiều phản ứng.

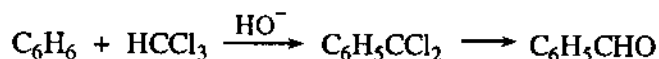
Thường gặp những phản ứng sau:



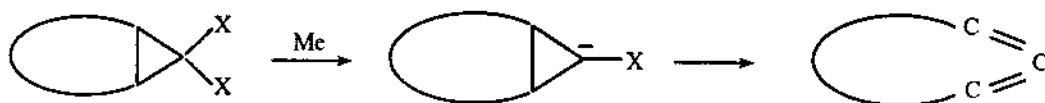
Quá trình chậm tạo ra diclocacben :CCl<sub>2</sub> cũng như khi tác dụng amidua kali với 2,2-diphenylvinyl bromua:



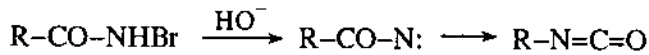
Tương tự như phản ứng Reimer Tiemann:



Phản ứng tạo thành allen từ dihalogenxycloankan:



Phản ứng thoái phân Hofmann khi tác dụng N-bromamit với bazơ mạnh để tạo thành nitren:

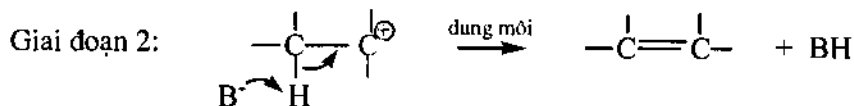
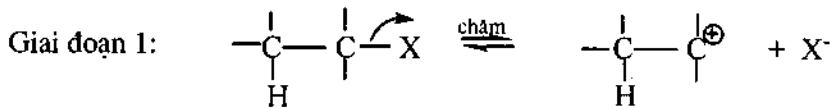


## 9.2. PHẢN ỨNG TÁCH $\beta$

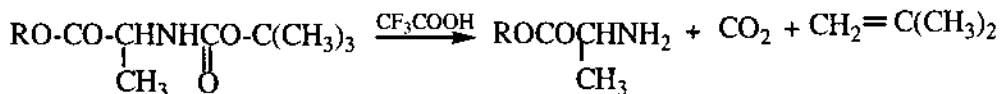
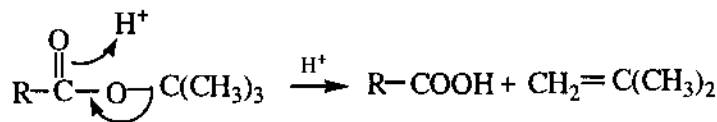
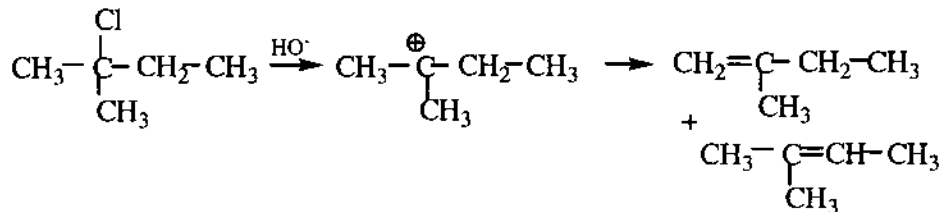
Phản ứng tách  $\beta$  hay (1,2) bao gồm hai loại tách: trong dung dịch và trong pha khí (tách nhiệt). Phản ứng trong dung dịch có một nhóm đi ra cùng với cặp electron, một nhóm để lại cặp electron, chẳng hạn hydro. Phản ứng tách nhiệt có hai cơ chế chính là pericyclic và gốc tự do: sản phẩm hình thành 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<sup>+</sup> ở C $\beta$  để tạo thành liên kết  $\pi$  ở C $\alpha$  và C $\beta$ .



Giai đoạn quyết định tốc độ là hình thành cacbocation nên  $v = k[\text{RZ}]$  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:

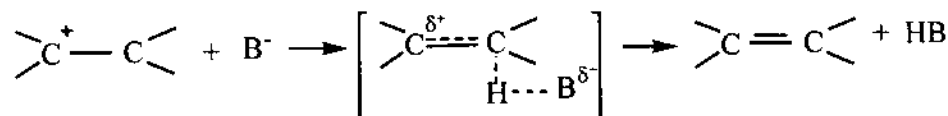
Phản ứng tách *E1* có những đặc tính sau:

- + Phản ứng thường có hằng số phản ứng  $\rho$  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  $E1$  có những đặc điểm sau:

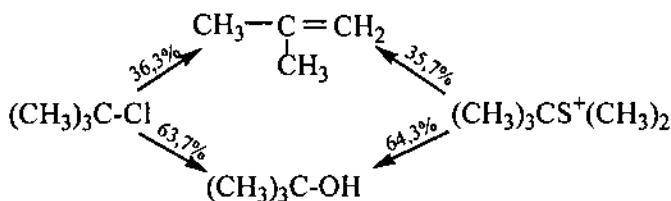
1- Phản ứng có tốc độ bậc nhất. Dung môi không xuất hiện trong phương trình tốc độ nhưng nếu có ở giai đoạn quyết định tốc độ thì cũng dễ kiểm soát bằng cách thêm một lượng nhỏ bazơ liên hợp của dung môi, sẽ thấy lượng chất thêm vào không làm tăng tốc độ của phản ứng.

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  $\text{RCl}$  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  $\text{RZ}$  khác nhau về  $\text{Z}$  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 etanol 80% ở  $65^\circ\text{C}$ :



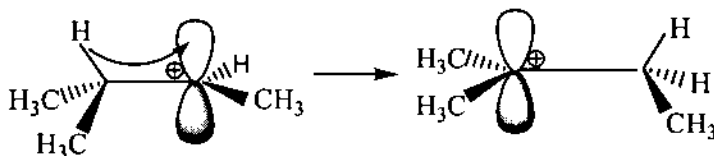
Hai chất cho cùng một tỷ lệ sản phẩm như nhau nhưng tốc độ khác nhau do khác nhau nhóm đi ra. Nếu phản ứng là bậc hai thì nucleophin không thể tách H<sub>β</sub> cùng một tốc độ vì H<sub>β</sub> do ảnh hưởng của Cl trung tính và S<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> mang điện tích dương là khác nhau.

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.

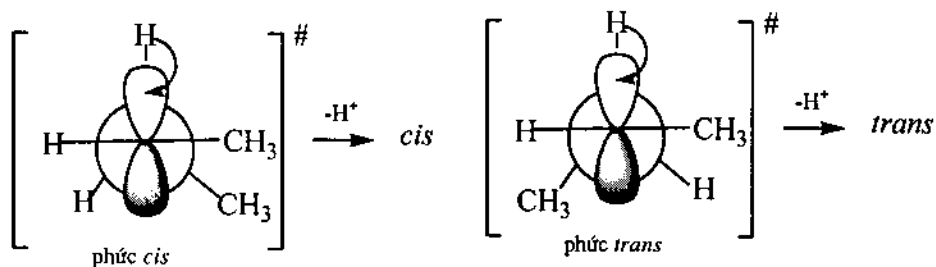
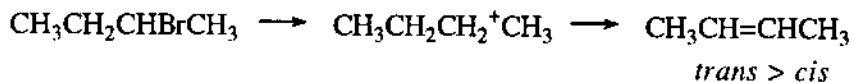
**Bảng 9.1.** Sự phụ thuộc hiệu suất olefin vào điều kiện phản ứng

R	Điều kiện	Hiệu suất %			
		Z = Cl	Br	I	S <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	rượu 60%, 100°C	13	14	-	-
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	rượu 80%, 25°C	17	13	14	-
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	rượu 80%, 50°C	40	-	-	40

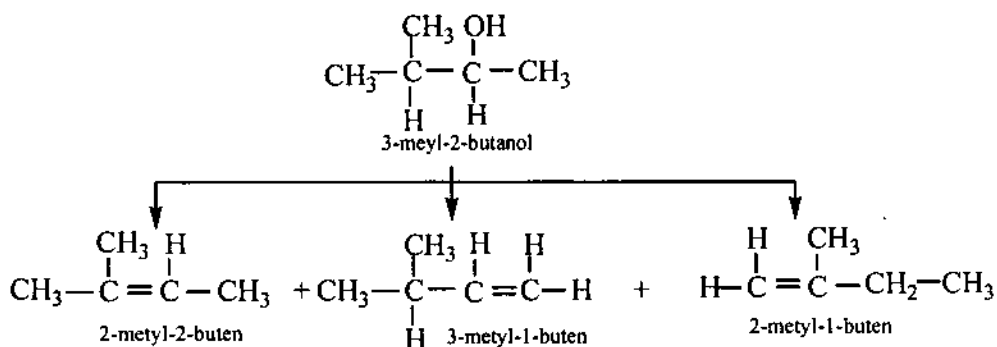
Trong phản ứng trên, proton không đơn giản tự tách ra mà là do tương tác với bazơ, thường với dung môi, đặc trưng cho sự tách proton là orbital tự do *p* chứa điện tích dương của carbon và orbital của liên kết có nhóm đi ra bị phân cắt phải ở cùng một mặt phẳng, gọi là lập thể electron, ở vị trí đó có sự xen phủ cực đại giữa orbital trống và orbital của cặp electron liên kết C-H:



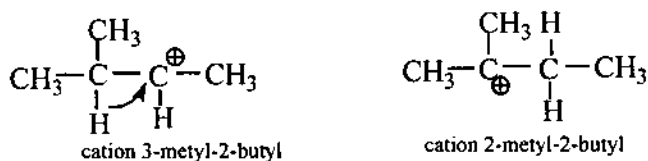
Thường phản ứng tạo thành *trans*-olefin dễ hơn *cis*, do phức *cis* hình thành có sức căng phụ trong phức hoạt hoá vì tương tác đẩy của các nhóm thế, nghĩa là năng lượng phức hoạt hoá của *cis* cao hơn *trans*:



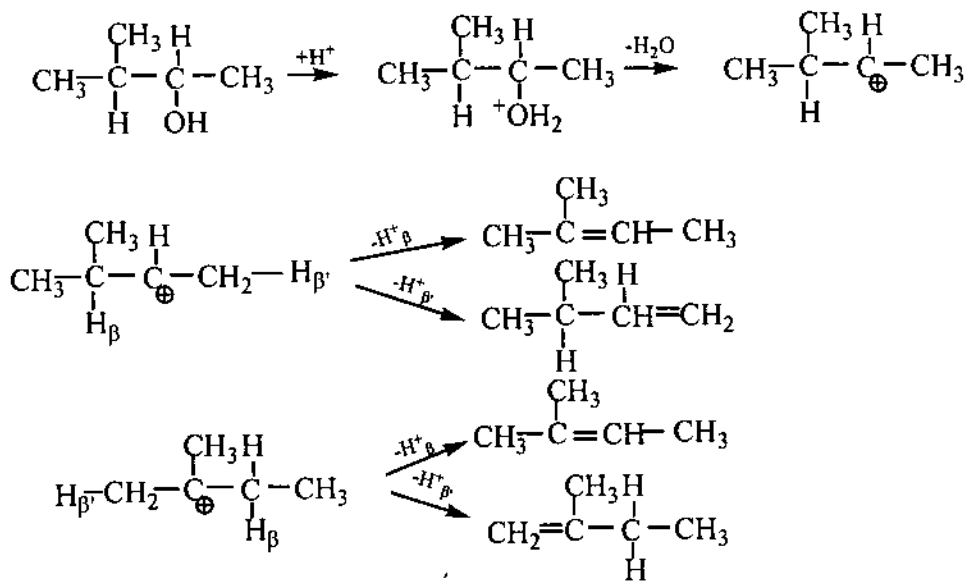
4- Cacbocation là chất trung gian nên có sự chuyển vị của cacbocation như ở *S<sub>N</sub>1*, biểu hiện trong những phản ứng xúc tác axit. Chẳng hạn, phản ứng tách của 3-metyl-2-butanol không phải cho 2 mà 3 sản phẩm:



bởi vì có quá trình chuyển vị hydrua từ cation bậc hai tới bậc ba:

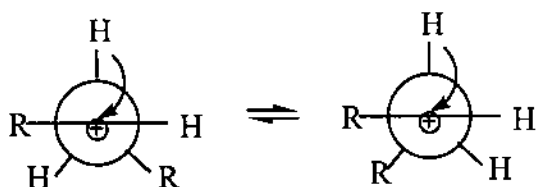


Theo cơ chế chung sau:



Cũng như ở  $S_N1$ , 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 orbital  $sp^3$  của proton có thể chuyển sang orbital  $p$  của liên kết  $\pi$  bằng con đường gần nhất:



Hoá học lập thể trong trường hợp này tương ứng với *E2* là hợp chất ban đầu cân 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.

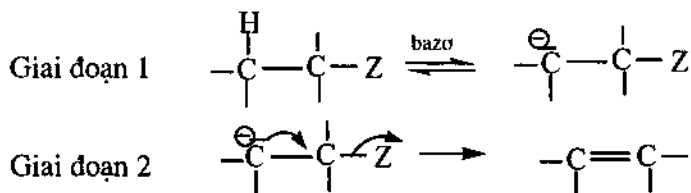
Thực ra tỷ lệ *cis-trans* olefin trong *E1* thay đổi trong giới hạn rộng, có khả năng cho sản phẩm trung gian bất kỳ giữa hai giới hạn trên.

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	 45,5      4,2      3,2 52,0
	72,7      0,3 72	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  $\beta$ , 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.



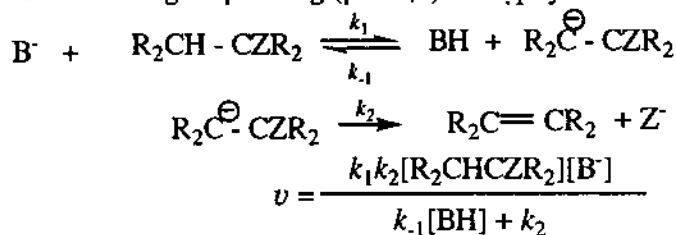
Tên *E1cb* đi từ sự kiện, đó là bazơ liên hợp của chất ban đầu tạo thành do một nhóm đi ra (tương tự *S<sub>N</sub>1cb*).

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  $C_{\beta}$  có những nhóm thế hút electron như nhóm cacbonyl,

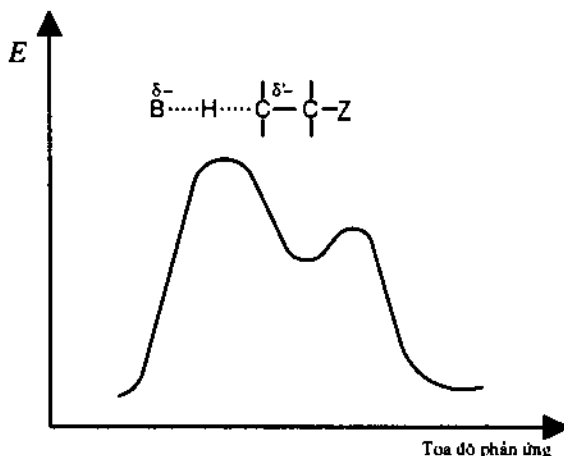
nitro, xyan, sunfonyl... có khả năng giải toả điện tích âm ở cacbon. Phản ứng cũng được xúc tiến khi có nhóm thế  $-I$  và  $-C$  ở  $C_\alpha$  và cũng là phản ứng đơn phân tử và thường cạnh tranh với  $E2$  nhưng vì cacbanion ít bền nên ít gặp hơn.

Phản ứng tách  $E1cb$  thường có  $\rho$  dương ( $\rho = 4,5$ ) và hợp lý hơn là dùng hằng số  $\sigma^-$ .



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. Giản đồ năng lượng của  $E1cb$

Trong phản ứng này, giai đoạn 1 thực tế là không cân bằng nên cơ chế này gọi là cơ chế  $E1cb$  không cân bằng ( $E1cb$ )<sub>keb</sub>, ( $E1cb$ )<sub>1</sub> hay ( $E1cb$ )<sub>irr</sub>.

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  $E1cb$ .

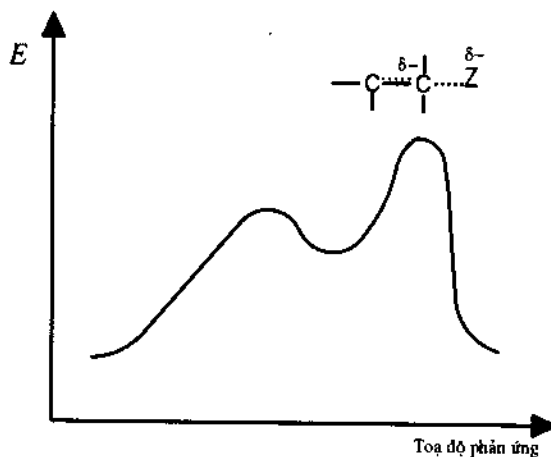
Trong trường hợp này, sự tách proton là giai đoạn xác định tốc độ và sự chuyển cacbanion thành sản phẩm xảy ra nhanh hơn sự cộng proton để hình thành chất ban đầu nên không có sự trao đổi đồng vị deuteri. Bản chất của nhóm đi ra ít nhạy với tốc độ phản ứng vì liên kết  $C-Z$  trong trạng thái chuyển 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  $E1cb$  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.

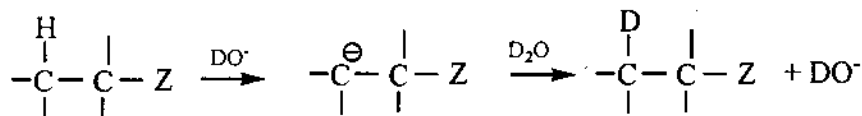


**Hình 9.2.** Giản đồ thế năng của  $Elcb$  giai đoạn 1 cân bằng

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  $\beta$  đối với nhóm đi ra, trong khi đó  $E2$  không có tính chất này.

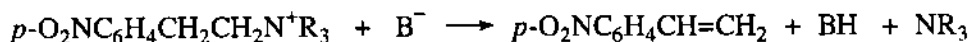


Trong trường hợp này có sự trao đổi proton giữa chất ban đầu và bazơ, nếu có deuteri trong bazơ thì chất ban đầu sẽ chứa deuteri. Điều này có thể tìm thấy khi tác dụng  $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$  với  $\text{NaOD}$  cho  $\text{ClC}=\text{CCl}$ . Khi phản ứng dừng lại trước khi hoàn thành, deuteri có trong olefin.



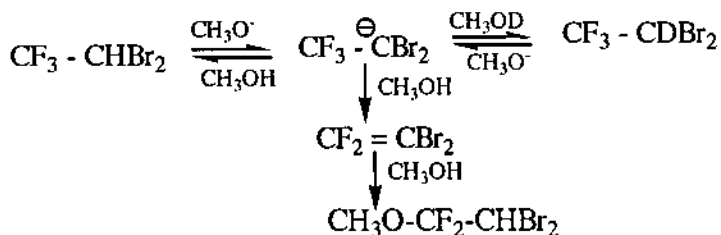
Kết quả cũng thu được với pentahaloetan. Các chất này tương đối axit. Cả hai trường hợp đều có nhóm hút electron của halogen làm tăng tính axit của hydro, nhưng trong trường hợp tricloetylen hydro tăng tính axit vì ở trên cacbon  $sp^2$  hơn trên cacbon  $sp^3$ . Do đó thường phản ứng *E1cb* thích hợp 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:

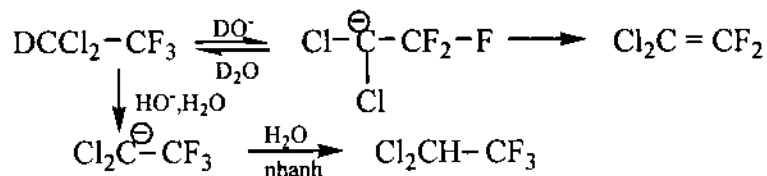


trong  $D_2O$  thay cho  $H_2O$  có hiệu ứng đồng vị 7,7, phản ứng trong  $D_2O$  xảy ra nhanh hơn trong  $H_2O$ , chứng tỏ cho cơ chế *E1cb* vì sự chuyển proton không ở giai đoạn quyết định tốc độ. Hiệu ứng đồng vị gây ra bởi chất trung gian cacbanion có điện tích phần và chất trung gian này có thể 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:

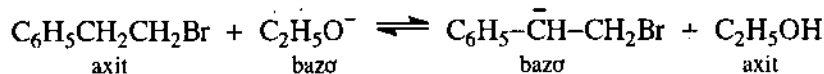


Sự trao đổi deuteri trong chất ban đầu chứng minh cho sự tồn tại của cacbanion. Cũng như so sánh phản ứng của 1,1-diclo-2,2-trifloetan:

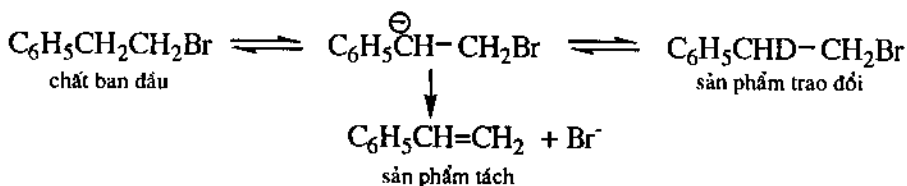


Chứng tỏ có sự hình thành cacbanion từ chất ban đầu đã deuteri hoá trong môi trường  $HO^- / H_2O$  mà không phải bằng  $DO^- / D_2O$ . Phản ứng là tách  $\beta$  và theo cơ chế *E1cb*.

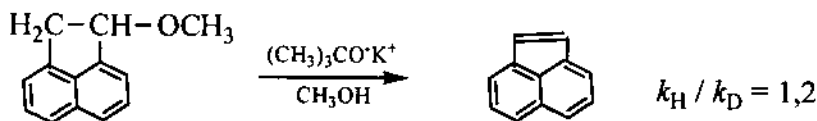
Phản ứng loại HBr của 2-phenyletylbromua trong kiềm rượu:



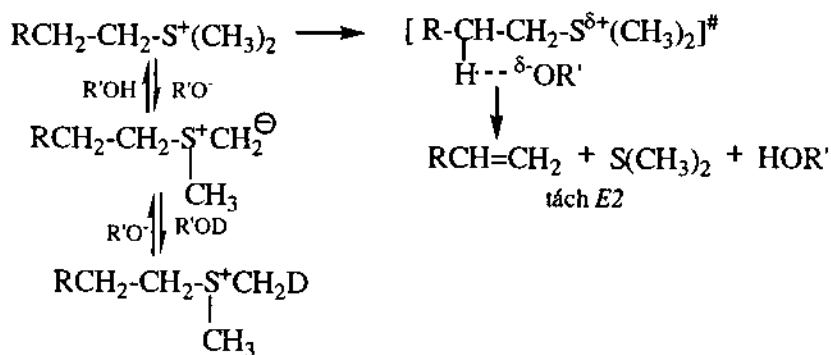
Song nếu tiến hành trong dung môi  $C_2H_5OD$  sẽ có sự trao đổi đồng vị:



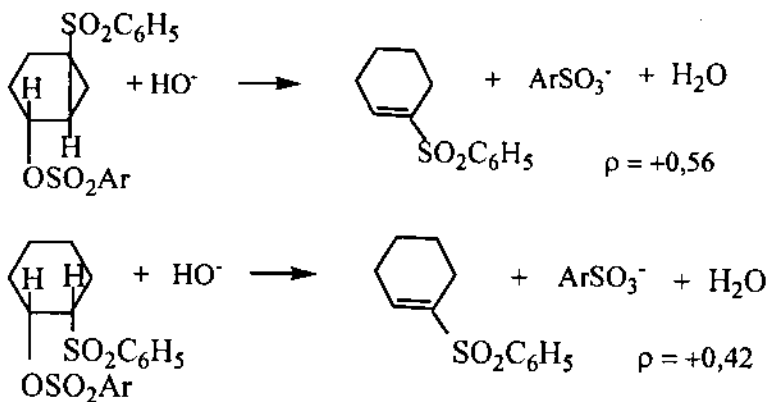
Nói chung, hiệu ứng đồng vị của phản ứng *E1cb* tương đối nhỏ, chẳng hạn phản ứng:



Trong quá trình dùng phản ứng trao đổi đồng vị vì 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  $\alpha$  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  $\rho$ :



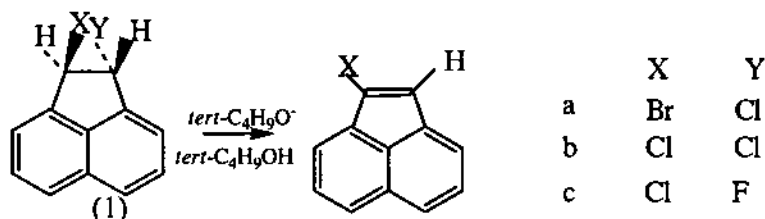
Như vậy, phản ứng có trạng thái chuyển cacbanion xảy ra khi cacbanion được ổn định, nguyên tử hydro ở  $\beta$  dễ bị cắt ra khi ở vị trí  $\beta$  có nhóm thế aryl (ổn định bằng liên hợp), ở vị trí  $\alpha$  có nhóm thế  $-I$ , nhóm đi ra ở vị trí  $\alpha$  khó đi ra và dùng kiềm mạnh hơn.

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  $(E1cb)_1$ . 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:

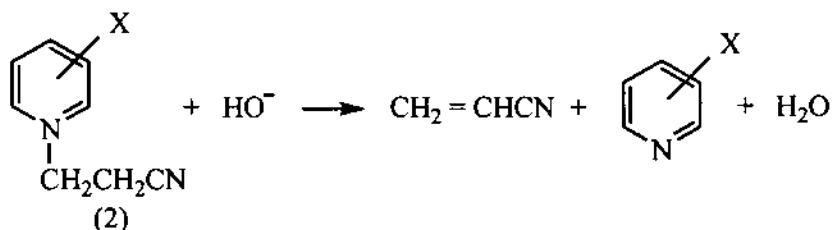


1- ba tốc độ tương tự nhau, nhóm lớn nhất chỉ gấp bốn lần nhóm nhỏ;

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.

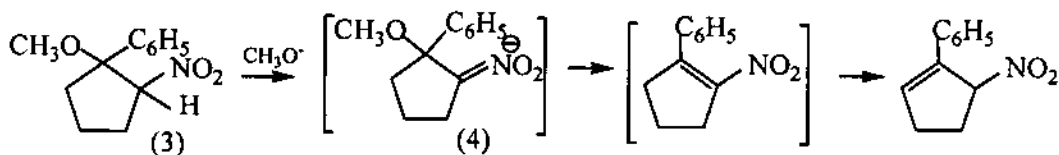
Kết quả 1 đi ra ngoài các cơ chế, trừ  $(E1cb)_{\text{kcb}}$  vì các cơ chế khác đều có hiệu ứng đáng kể của nhóm đi ra. Cơ chế  $E2$  cũng có ảnh hưởng lớn của nhóm đi ra nhưng trong  $E2$  bản chất cacbanion không lớn nên  $E2$  cũng không giải thích được kết quả 2, trong đó  $\alpha$ -Cl làm ổn định cacbanion phẳng hơn  $\alpha$ -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  $\beta$  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:



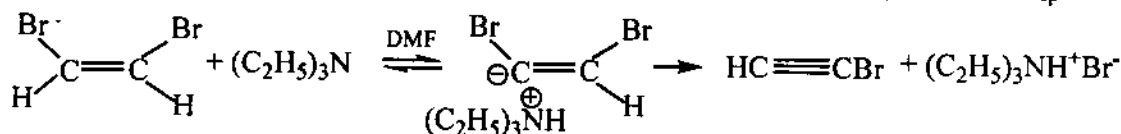
cho thấy cơ chế  $E2$  một giai đoạn không thể xảy ra được.

Trong phản ứng  $(E1)_{\text{anion}}$  có trường hợp tạo nên trạng thái không bền rồi chuyển vị, chẳng hạn khi tác dụng 2-metoxy-2-phenyl nitroxylopentan (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  $(E1cb)_{ip}$ .



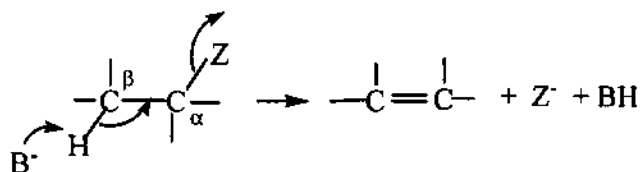
Bảng 9.3. Động học của phản ứng tách  $\beta$  bằng bazơ

$B^- + (D)H-\text{C}_\beta-\text{C}_\alpha-\text{Z} \rightarrow BH + \text{C}=\text{C} + Z^-$							
Cơ chế	Bậc động học	Trao đổi $H_\beta$ nhanh hơn tách	Xúc tác bazơ chung hay điển hình	$k_1/k_0$	Nhóm hút electron ở $C_\beta$	Nhóm cho electron ở $C_\alpha$	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

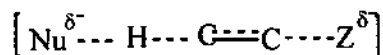
Phản ứng E2 là quá trình đồng bộ, tác nhân tấn công đồng thời với nhóm đi ra tạo nên trạng thái chuyển lưỡng phân tử:



Sản phẩm tạo thành chứa liên kết C=C, C≡C, C=Z, C≡Z.

Trong E2, B là bazơ, tấn công vào H<sub>β</sub>, cặp electron liên kết C-H dao động gắn C<sub>α</sub>, tấn công vào C<sub>α</sub> làm cho C<sub>α</sub> có 10 electron chất đầy đám mây electron ngoài cùng nên Z bắt buộc phải đi ra cùng với cặp electron liên kết để trở thành Z<sup>-</sup>.

Trạng thái chuyển là lưỡng phân tử:

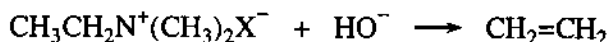


với phương trình tốc độ:  $v = k [\text{B}][\text{RZ}]$

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:

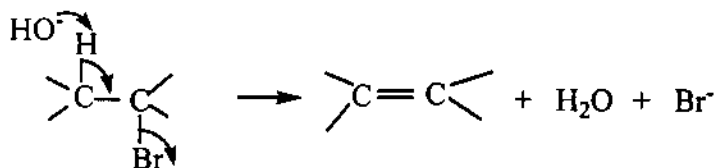


$$\text{có } k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 3, 9; k_{\text{N}^{14}}/k_{\text{N}^{15}} = 1, 0173$$

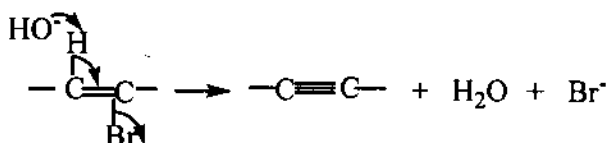
Các bazơ thường dùng là: HO<sup>-</sup>, RO<sup>-</sup>, R<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>N<sup>-</sup>, R<sub>2</sub>N<sup>-</sup>...

Những bazơ có tính phân cực hoá cao không thích hợp cho phản ứng tách như RS<sup>-</sup>.

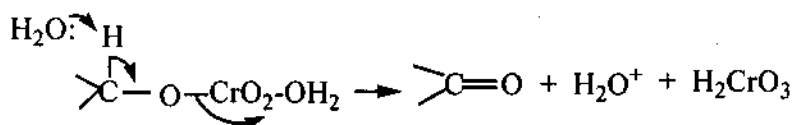
Phản ứng tạo thành anken:

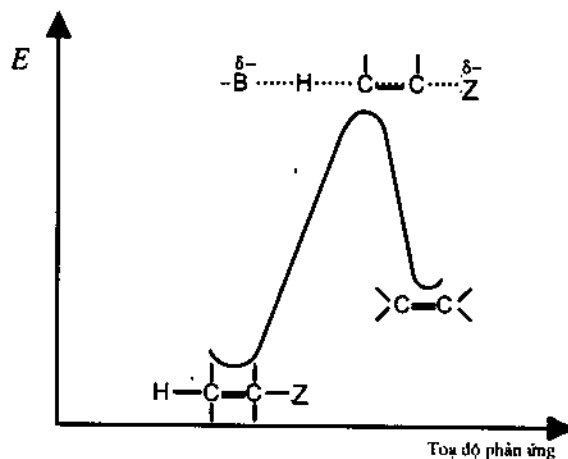


Ankyn:



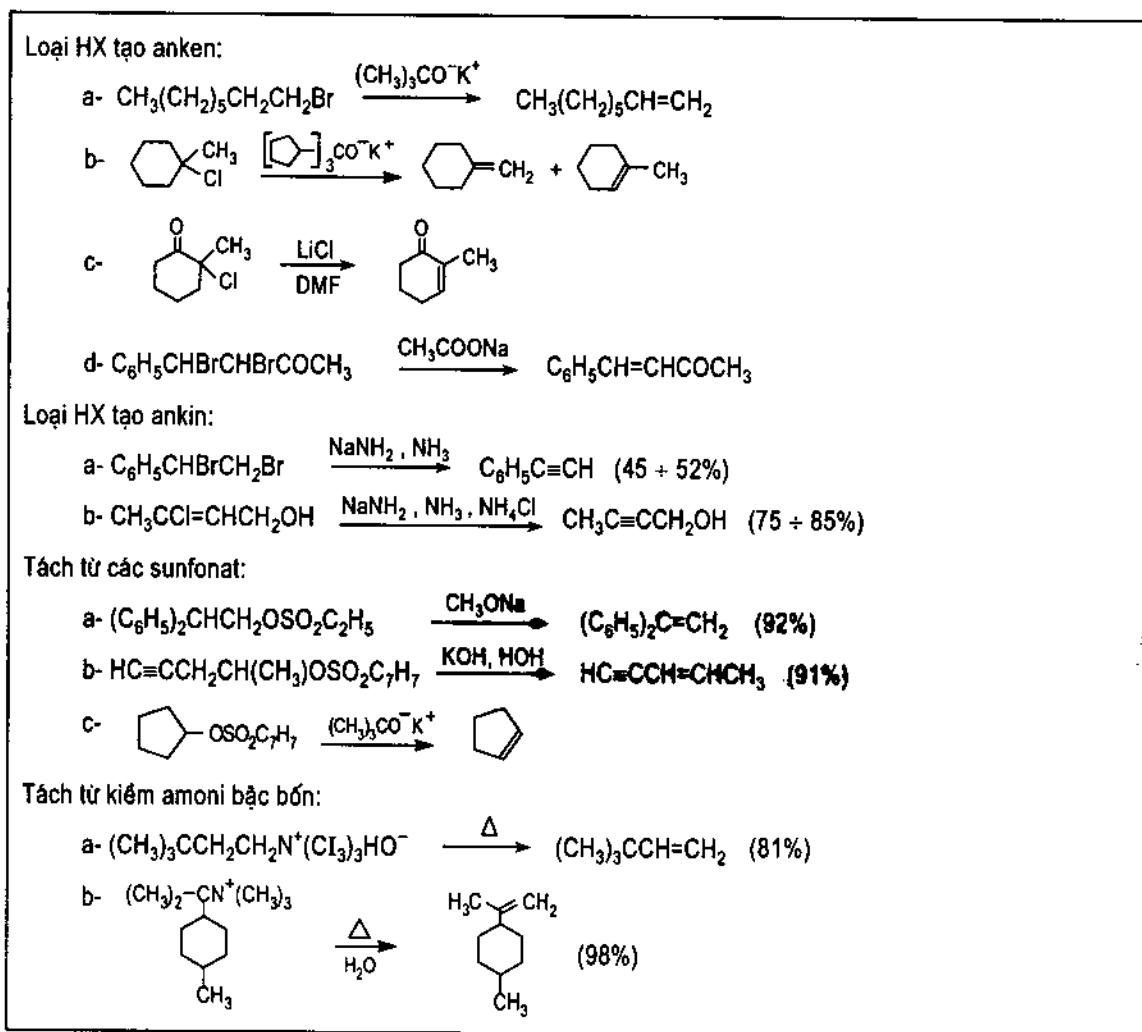
Carbonyl:





Hình 9.3. Giảm độ năng lượng E2

Bảng 9.4. Một số phản ứng tách E2



Như vậy, phản ứng E2 có:

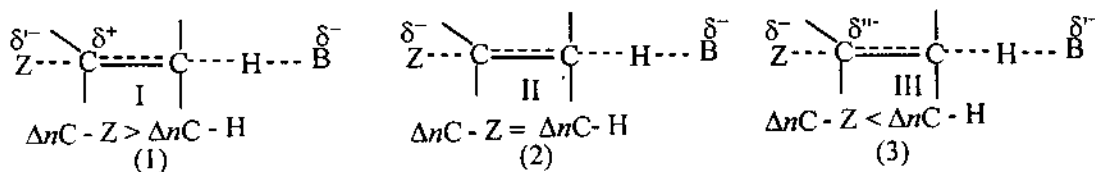
1- phản ứng là bậc hai;

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:

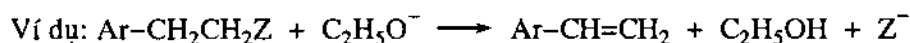


Trường hợp (1) có xu hướng giống E1, trường hợp (3) giống E1cb nên những cấu trúc có khả năng làm ổn định cacbocation tương tự E1 thì đưa cấu trúc gần tới trạng thái chuyển (1), nếu cấu trúc làm ổn định cacbanion ở trường hợp (2) thì đưa trạng thái chuyển tới cấu trúc (3).

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  $\rho$  liên quan tới sự tăng điện tích âm định chỗ trong trạng thái chuyển.



Z	$k_{td}$	$\rho$	$k_H/k_D$
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

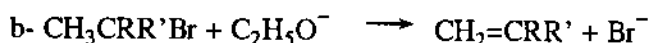
Quá trình phân cắt C-Z và C-H tương hỗ nhau. Nhóm đi ra khó, liên kết C-H càng phân cắt nhiều hơn trong trạng thái chuyển vì như vậy mới có khả năng phân cắt C-Z.

Sự ổn định điện tích âm của trạng thái chuyển cân có nhóm thế ở C<sub>α</sub> cũng như ở C<sub>β</sub>, nhưng điện tích âm định chỗ ở C<sub>β</sub> nhiều hơn nên đưa nhóm thế vào C<sub>β</sub> 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<sub>α</sub> hay C<sub>β</sub> đều làm tăng tốc độ phản ứng.

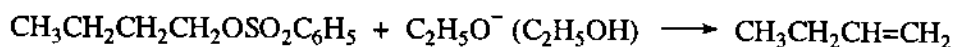
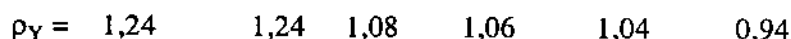
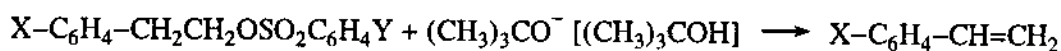
Ví dụ:



	R =	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
	R' =	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>
a- k.10 <sup>5</sup> (1/mol.s) (E2)	1,2	5,2	4,3	3,5	8,6	
b- k.10 <sup>5</sup> (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:



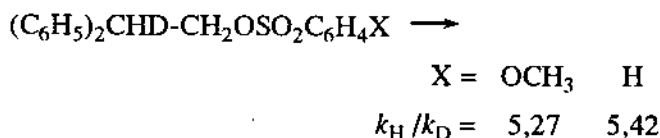
$$\rho = 1,35$$

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.



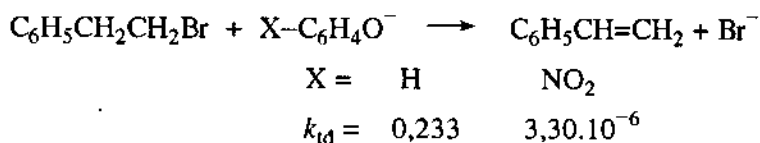
Tính cacbanion của trạng thái chuyển cũng thấy ở sự thay đổi hiệu ứng đồng vị. Sự giảm hiệu ứng đồng vị động học chứng minh cho sự tăng mức độ phân cắt liên kết.

C-H làm tăng trạng thái chuyển cacbanion.



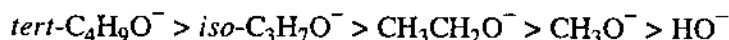
### 2- Ảnh hưởng của tác nhân nucleophin

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, ankyhalogenua 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<sub>N</sub>2 như:

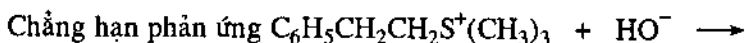


và nhóm C-Z cần mềm hơn (C-Br, C-I).

### 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 aproton 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.

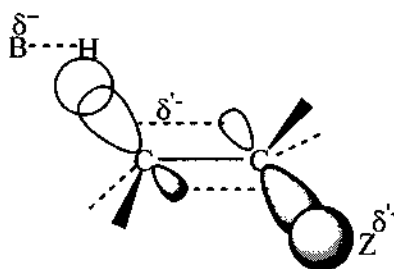
#### 9.2.3.3. Hoá học lập thể của E2

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.

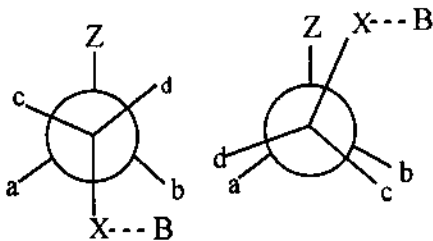
Khi phân cắt C-X ở  $C_\alpha$  xuất hiện orbital  $p$  trống, còn khi phân cắt liên kết C-H ở  $C_\beta$  xuất hiện orbital  $p$  chất đầy, nghĩa là ở đây có sự chuyển  $C_{sp^3}$  sang  $C_{sp^2}$ . Sự xen phủ tạo nên liên kết  $\pi$ . Tính chất kép trong liên kết C-C trong trạng thái chuyển được xác 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 orbital  $p$  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 orbital  $p$  tạo thành và tăng năng lượng trạng thái chuyển.



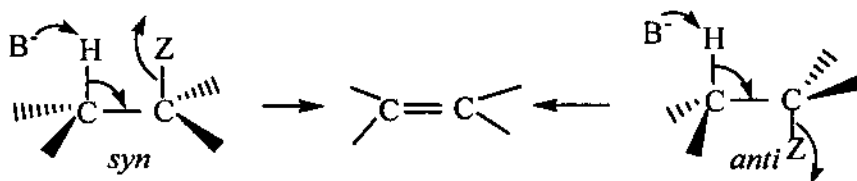
Tính đồng phẳng có thể đạt được bằng hai cách:

- Phản ứng tách theo cách *anti* từ cấu dạng kim hãm.
- Phản ứng thực hiện bằng cách tách *syn* từ cấu dạng che khuất.



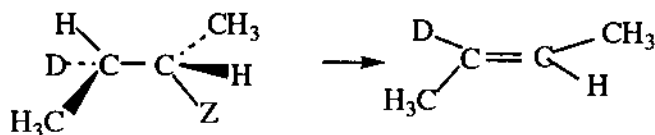
Tính chất này biểu hiện tính lập thể của phản ứng tách và cũng là sự thay đổi hướng hoá học lập thể của quá trình khi thay đổi các nhân tố cấu trúc.

Nếu trong trường hợp coi trạng thái chuyển gắn 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.



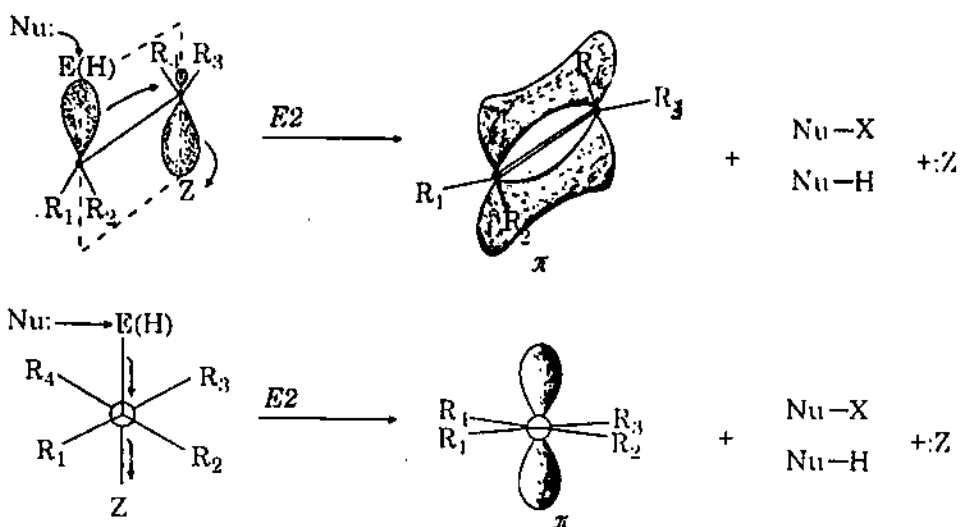
Trong tách *anti*, các liên kết trong phức chuyển tiếp ở vị trí *trans* với nhau vì tính hình học này cho phép cặp electron hình thành ở một nguyên tử cacbon  $C_\beta$  tấn công về phía sau của orbital phân tử của liên kết C-Z ở  $C_\alpha$ . Điều kiện này gọi là lập thể electron.

Thực nghiệm xác định từ phản ứng của hợp chất thế đồng vị:

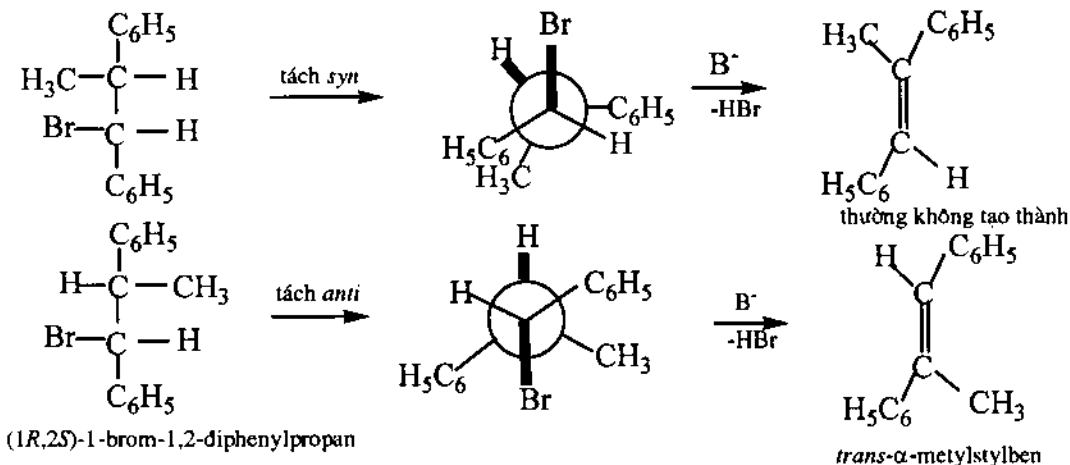
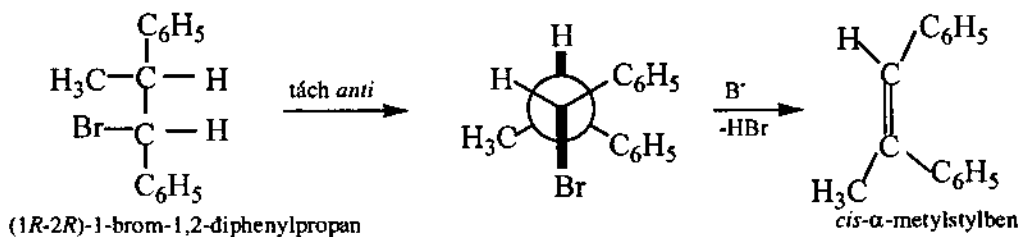


cho thấy phản ứng tách của các hợp chất no chủ yếu xảy ra theo phản ứng tách *trans* hay *anti*.

Quá trình tách *trans* hay *anti* có các nhóm thế ở dạng *trans* phải song song hay *trans* đồng phẳng như ở hình sau:



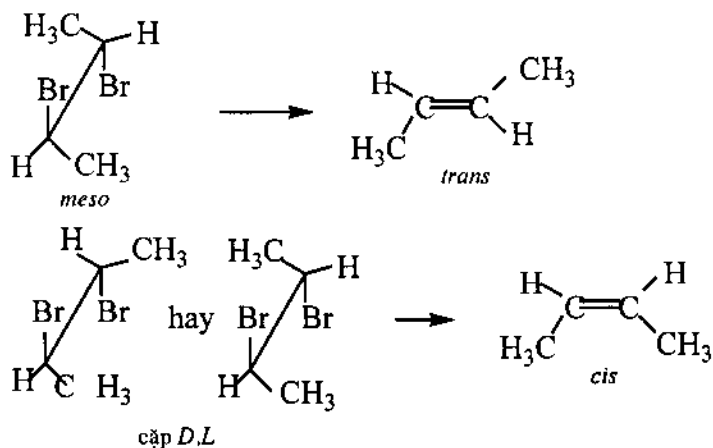
Quá trình này phụ thuộc vào sự định hướng của nhóm đi ra trong chất ban đầu, nghĩa là phụ thuộc vào cấu dạng chất ban đầu, không phải vào cấu dạng sản phẩm. Chẳng hạn, phản ứng loại HBr từ hai đồng phân *dia* của 1-brom-1,2-diphenylpropan:



chứng tỏ phản ứng tách xảy ra theo cơ chế tách *trans* hay *anti*.

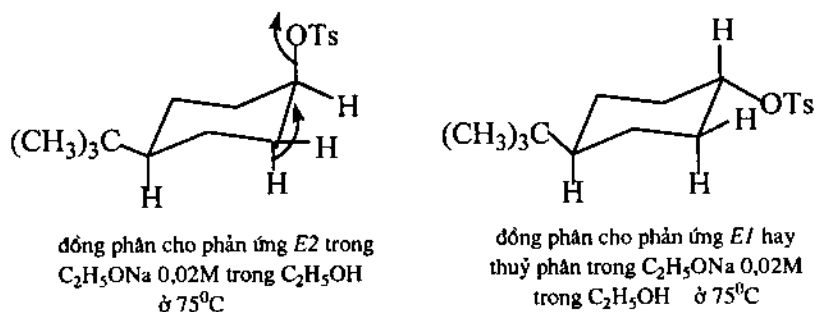
Nghiên cứu phản ứng tách HBr từ *meso*-đibrom-1,2-diphenyletan cho *cis*-2-brom-stylben còn từ đồng phân (+) và (-) cho *trans* olefin. Tính đặc thù lập thể này đã nghiên cứu từ 1904 cho thấy phản ứng tách là *anti*. Phản ứng tách *anti* cũng cho thấy cặp *erythro D, L* cho *cis* olefin và cặp *threo 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  $\text{I}^-$ , hợp chất *meso* cho *trans* olefin, còn cặp *D, L* cho *cis*:



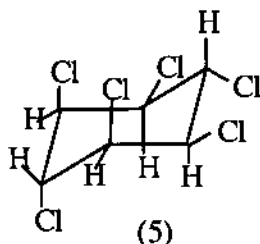
Hoá học lập thể được nghiên cứu trên cơ sở các hợp chất vòng.

Phản ứng của hai đồng phân *dia* 4-*tert*-butylcyclohexyl-*p*-toluensunfonat với nhóm đi ra toluensunfonat ở vị trí *a* và *e*:



Phản ứng chứng tỏ, phản ứng *E2* chỉ xảy ra khi nhóm đi ra và  $H_\beta$  có tính *trans* đồng phẳng để tách *anti*.

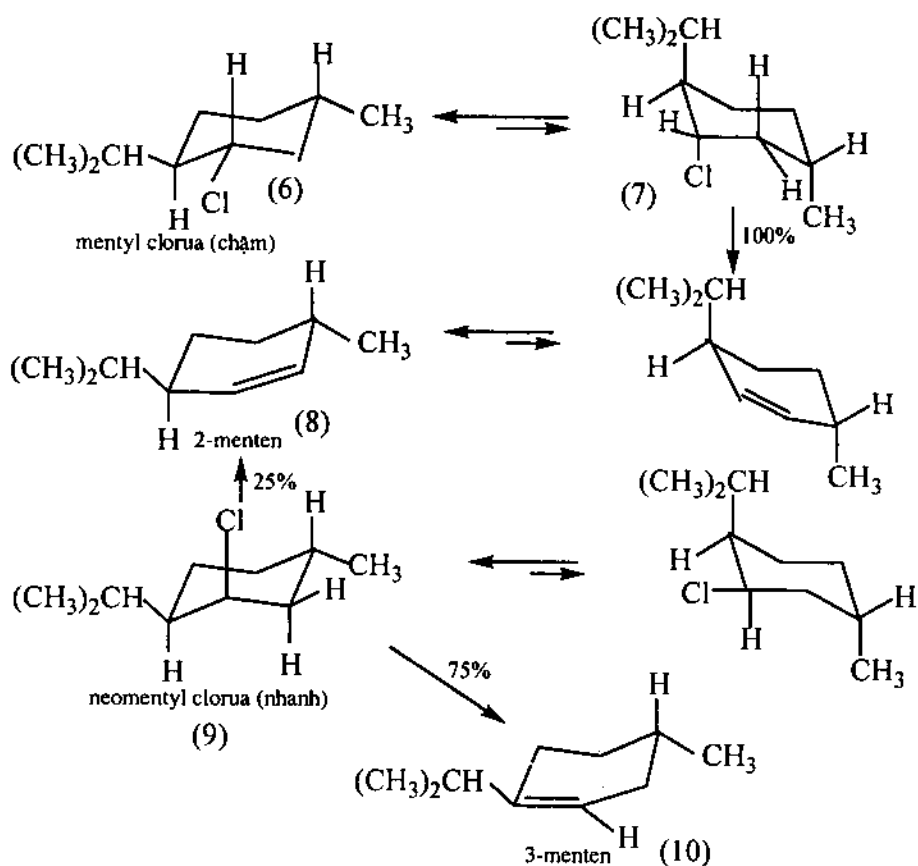
Như 1,2,3,4,5,6-hexaclorocyclohexan có 9 đồng phân lập thể; 7 dạng *meso* và cặp *D, L*, trong đó 4 hợp chất *meso* và cặp *D, L* có thể tách HCl, chỉ có một cấu dạng (5) không có Cl *trans* với H nên không cho phản ứng tách:



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.

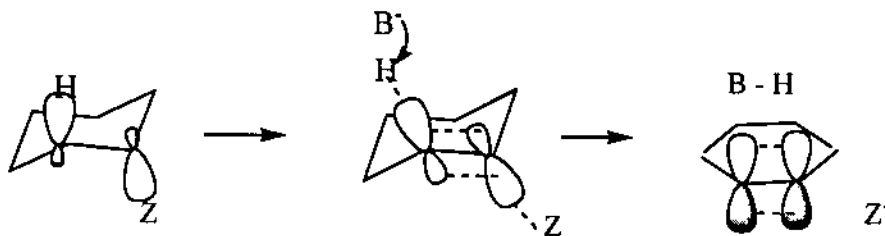
Trong hợp chất vòng, phản ứng tách HX tốt nhất khi ở vị trí *trans* với nhau. Hai nhóm *trans* cạnh nhau trong vòng sáu cạnh có thể là *diaxial* hay *diequatorial*. Phản ứng xảy ra khi hai nhóm ở vị trí *diaxial* tuy có cấu dạng năng lượng cao hơn nhưng để có tính *anti*-đồng phẳng của hai nhóm đi ra. 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.

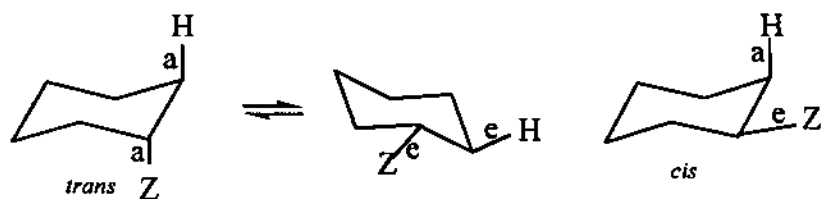


Cấu dạng menthylclorua (6), nhóm đi ra là *equatorial* bền hơn nên chuyển qua cấu dạng (7) để có nhóm đi ra là *axial* nên tách chậm hơn và cho sản phẩm (8) là *anti-Zaitsev*. Cấu dạng neomentyl clorua (9) có nhóm đi ra *diaxial* nên tách cho 75% sản phẩm (10) và 25% sản phẩm (8) do có hai loại hydro *axial*.

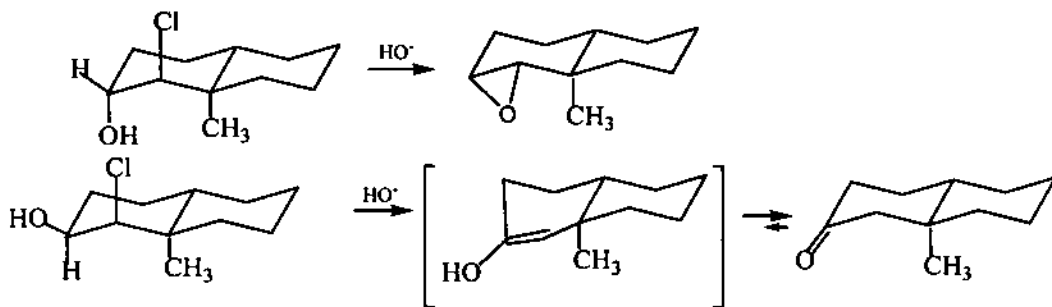
Phản ứng tách *anti* xảy ra trong các vòng xyclohexan chỉ khi hai nhóm đi ra ở vị trí *trans*, nghĩa là hai nhóm là *diaxial*:



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 menthylclorua ở trên để thực hiện phản ứng tách *anti*:

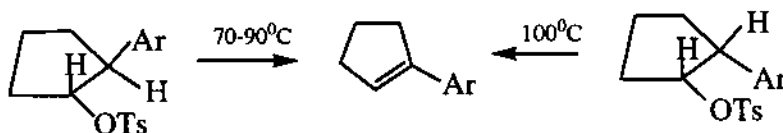


Đối với những cấu dạng cứng, không có khả năng quay liên kết C-Z và C-H thì phản ứng chỉ phụ thuộc vào cấu dạng ban đầu:

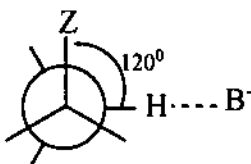


Epichlorhydrin ở trên có OH và Cl đều là *a* là có phản ứng *E2*, còn epichlorhydrin ở dưới có OH là *e* và Cl là *a* không chuyển chỗ cho nhau được nên không thực hiện được phản ứng *E* nhưng có phản ứng *S<sub>N</sub>2* nội phân tử tạo vòng oxit.

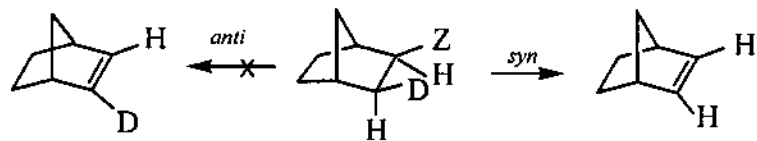
Những vòng không có thể có cấu dạng *anti* do không có khả năng quay tự do của liên kết C-H và C-Z thì ưu tiên tách *syn*. Chẳng hạn, dẫn xuất của xyclopentan tồn tại chủ yếu ở cấu dạng che khuất nên tách *syn* vì cấu dạng *anti* chỉ hình thành khi làm biến hình hệ vòng cứng này:



Nếu dẫn xuất này tồn tại ở dạng che khuất *anti* kể ở góc  $120^\circ$  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.

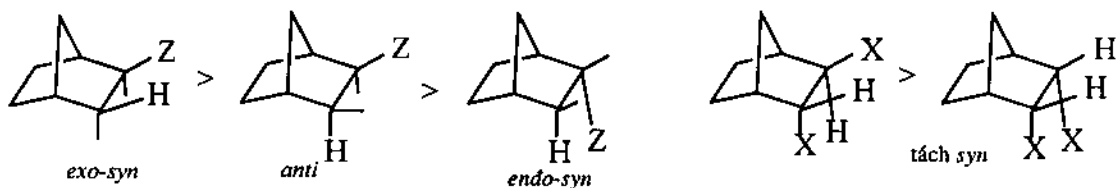


Các hợp chất vòng cứng ngăn cản sự tạo thành cấu dạng thuận lợi cho tách *anti* do hiệu ứng không gian lớn thì có thể tách *syn*, chẳng hạn phản ứng của vòng thế đồng vị mà tỷ lệ tách *syn-anti* được xác định bằng lượng đồng vị có trong sản phẩm:

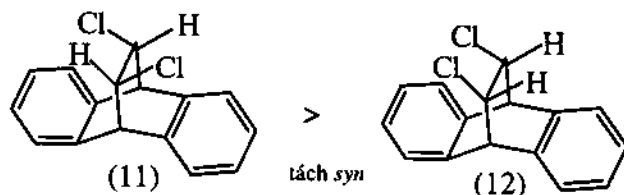


với norbornyl bromua deuteri hoá ( $Z = \text{Br}$ ) cho 94% sản phẩm tách không chứa deuteri. Kết quả này cũng tìm thấy trong các nhóm đi ra khác và loại hợp chất bixyclo[2.2.2].

Trong trường hợp này nhóm  $X$  *exo* không có góc nhị diện  $180^\circ$  với  $\beta$ -*endo*-hydro vì cấu trúc cứng của phân tử. Góc nhị diện chỉ là  $120^\circ$ . 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*:

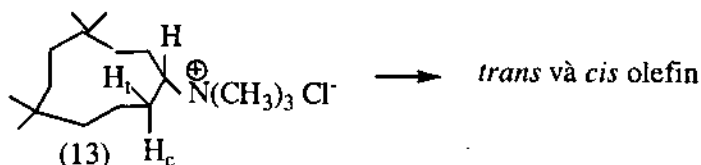


Các phân tử như (11) và (12) ở dưới thì ưu tiên tách *syn*:



Ở đây đồng phân (12) là *cis*, mỗi  $\text{Cl}$  có hydro ở vị trí *trans* với nó nên có chỗ cho tách *anti* nhưng góc nhị diện ở đây chỉ có  $120^\circ$  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.

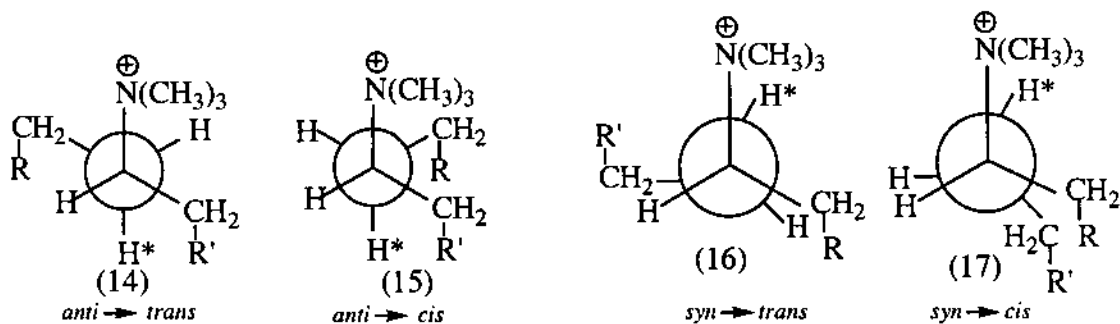
Khi nghiên cứu phản ứng tách của vòng từ bốn đến mười ba cạnh, cho thấy tách *syn* không chỉ có trong vòng sáu cạnh, Cooke và Coke nghiên cứu phản ứng tách của xyclo-ankyltrimetylami của vòng bốn đến mười ba cạnh cho thấy phần trăm tách *syn* trong các vòng: vòng bốn cạnh 90%, năm cạnh 46%, sáu cạnh 4%, bảy cạnh  $31 + 37\%$  và tìm thấy nhóm  $\text{N}^+\text{R}_3$  có khuynh hướng tách *syn* lớn hơn các nhóm như  $\text{OTs}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ... 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*:





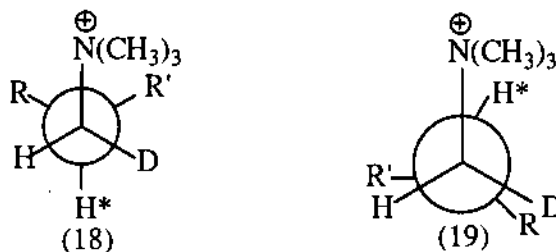
Nếu deuteri hoá chất (13) và nghiên cứu hoá học lập thể, khi deuteri hoá ở vị trí *trans* ( $H_t = D$ ) thì có hiệu ứng đồng vị tạo thành cả *cis* và *trans* olefin, khi deuteri hoá hydro *cis* ( $H_c = D$ ) không có hiệu ứng đồng vị cho bất kỳ olefin nào. Như vậy phản ứng là *E2* chỉ  $H_t$  tách ra 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<sub>t</sub> C-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 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<sub>3</sub>)<sub>3</sub> > 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 chắn 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<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 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 trialkyl-amoni, dialkylsunfoni. Các halogenua, tosylat ưu tiên tách theo *anti*.

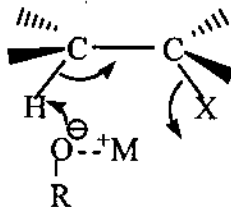
Phản ứng tách *syn* tăng khi tăng thể tích nhóm đi ra chỉ khi thể tích Z đưa tới cấu dạng che khuất của gốc và H $\beta$  gây ra khó khăn không gian cho sự tấn công H $\beta$ . Hiệu ứng này biểu hiện yếu trong nhóm thế halogen và tosylat, chẳng hạn, ngay Z là F có thể tích nhỏ cũng ưu tiên tách *syn*.

- 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.

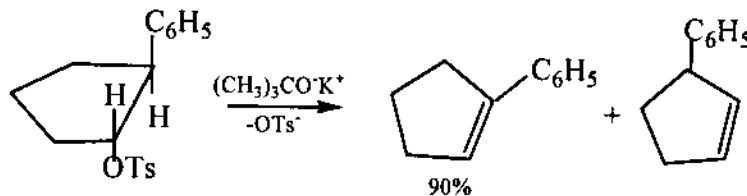
- Phản ứng tách *syn* thuận lợi trong dung môi không hay ít phân cực như benzen, ancol *tert*-butylic. Dung môi phân cực như metanol, DMSO thuận lợi cho tách *anti*.

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.

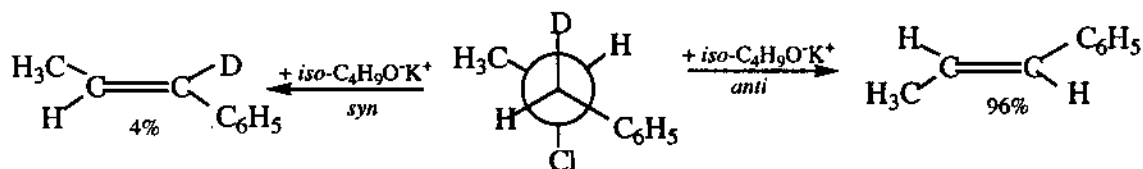
Khi Nu tồn tại ở dạng cặp ion thì ưu tiên tách *syn* của nhóm đi ra. Trong trường hợp này có tạo thành trạng thái chuyển vòng, chẳng hạn như khi có ancolat:



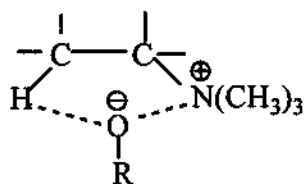
*tert*-Butylat<sup>-</sup> kali trong ancol *tert*-butylic thực tế hoàn toàn tồn tại ở cặp ion, khi thêm tác nhân phức cho ion kim loại như ete crown phá huỷ cặp ion thì tăng lượng tách *anti*:



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  $\text{K}^+$  từ cặp ion  $\text{RO}^-\text{K}^+$  để giải phóng ra ion  $\text{RO}^-$  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*:



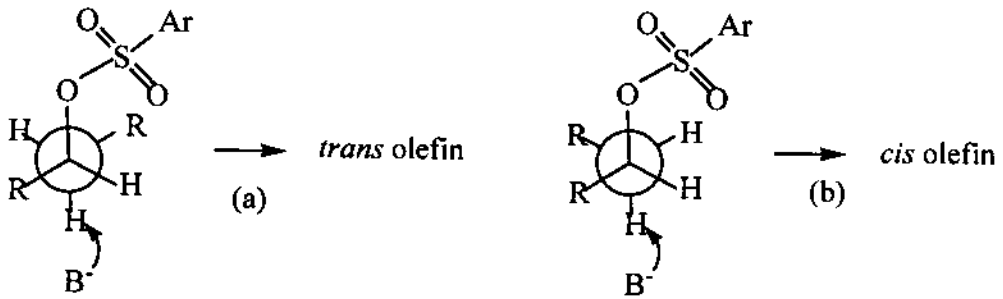
**Bảng 9.5.** Hoá học lập thể cho *E2*

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:

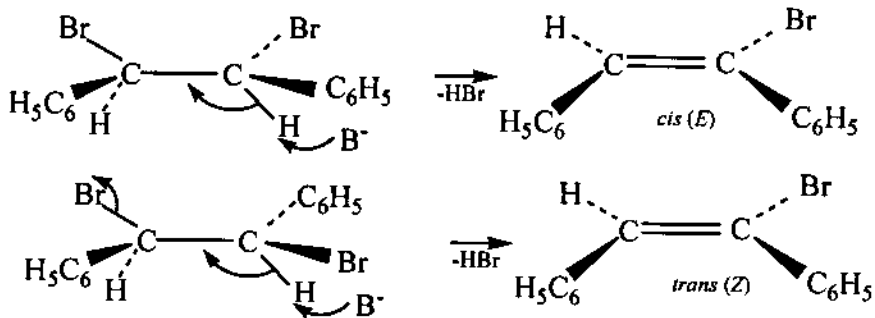


nhóm đi ra và bazơ thể tích lớn nhận cấu dạng (b) hơn, tách *anti* cho sản phẩm *cis* ưu tiên hơn *trans*.

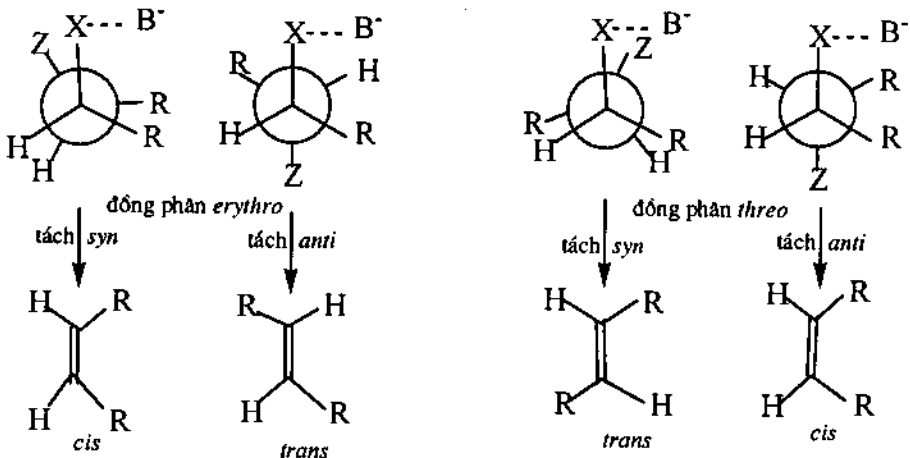
Chú ý là đồng phân *trans* bền hơn *cis*, nhân tố không gian không thuận lợi trong *cis* olefin cũng như trong trạng thái chuyển *E2* cho sự tạo thành *cis* olefin.

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*.

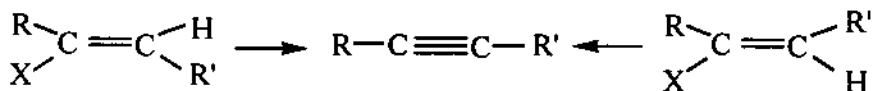
Chẳng hạn, dẫn xuất 1,2-dibrom-1,2-diphenyletan, cấu dạng *meso*-1,2-dibrom-1,2-diphenyletan chỉ cho  $\alpha$ -brom-*cis*-stylyben, còn *D,L*-1,2-dibrom-1,2-diphenyletan cho đồng phân *trans*:



Nói chung phản ứng tách *E* cho sản phẩm *cis-trans* phụ thuộc vào cấu dạng như sau:



Phản ứng tách tạo thành ankyn từ anken cũng có phản ứng tách cạnh tranh giữa tách *anti* và *syn*:



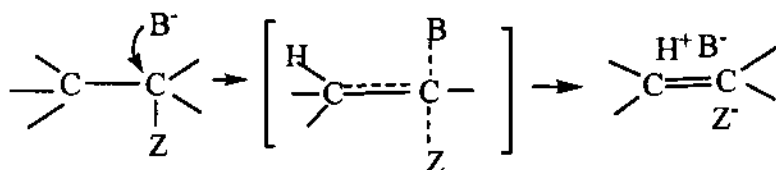
song đồng phân *trans* anken có khả năng phản ứng nhanh hơn đồng phân *cis*.

**Bảng 9.6.** Tốc độ tương đối của phản ứng tách *cis* và *trans*-cloolefin trong  $\text{CH}_3\text{O}^-/\text{CH}_3\text{OH}$

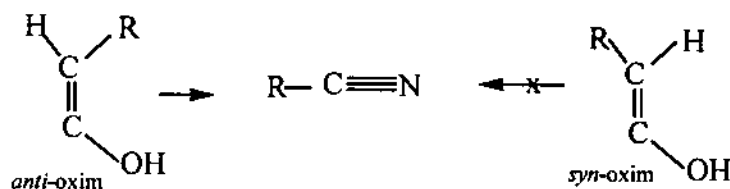
	Cloolefin	$k_{\text{trans}} / k_{\text{cis}}$
1	$\text{ClCH}=\text{CHCl}$	$10^3 \div 10^4$
2	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCl}$	$10^3$
3	$\text{CH}_3-\text{CCl}=\text{CHCl}$	10
4	$^-\text{OOCCH}=\text{CClCOO}^-$	10
5	$\text{CH}_3\text{CCl}=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$	2

Trong các phản ứng trên, phản ứng (3) và (5) dạng *cis* có phản ứng nhanh hơn các trường hợp (2) do  $\text{H}_\beta$  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*.

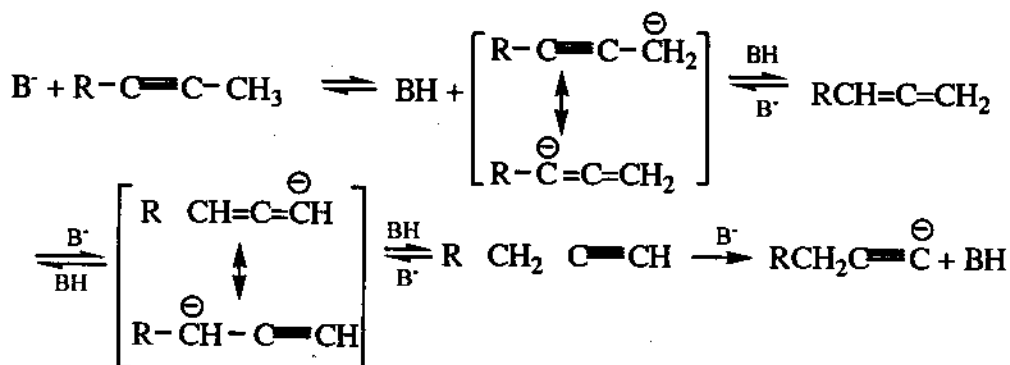
Nếu phản ứng có  $\text{H}_\beta$  dễ trao đổi và có thể thế bằng ion kim loại, như trường hợp của  $\beta$ -clostyrol, phản ứng có thể xảy ra theo cơ chế gọi là *E2C* chung như sau:



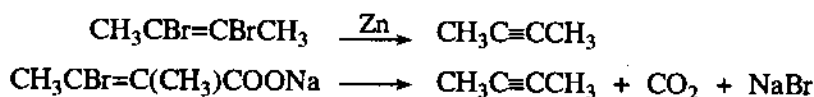
Đối với các oxim, đồng phân *trans* -(*anti*)-oxim mới có thể tách  $\text{H}_2\text{O}$  để tạo thành nitrin:



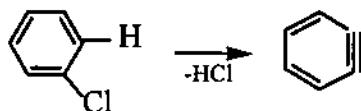
Phản ứng của vinylhalogenua hay *gem*-dihalogen với bazơ tạo thành ankyn có sự đồng phân hoá ankyn có nối ba trong mạch thành ankyn có nối ba đầu mạch qua hợp chất allen:



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  $\text{S}_{\text{N}}2$  của dẫn xuất halogen thơm. Aryl là hợp chất không bền do sự biến dạng góc hoá trị (từ  $180^\circ$  đến  $120^\circ$ ):

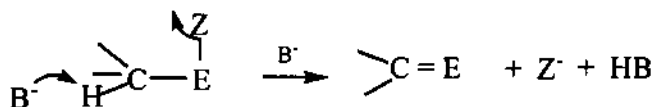


Phản ứng xảy ra với bazơ tách lấy proton sau đó tách lấy halogen để tạo thành nối ba nên về động học có phương trình:

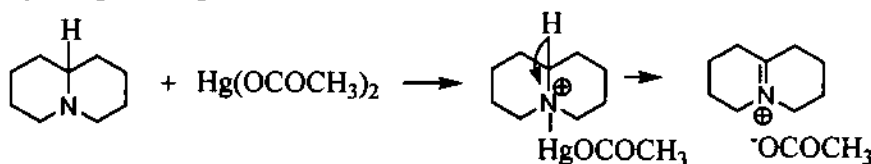
$$v = \frac{k_1 k_2 [\text{RX}][\text{B}^-]}{k_{-1} [\text{BH}] + k_2}$$

thường quá trình tách X rất nhỏ nên  $k_{-1}[\text{BH}] \gg k_2$  nên  $v = K_{\text{cb}} k_2 [\text{RX}][\text{B}^-] / [\text{BH}]$  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:



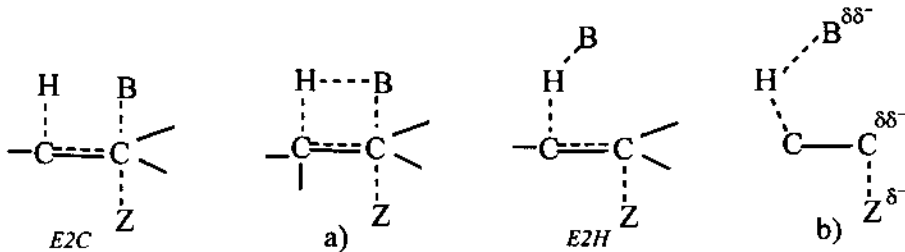
Chẳng hạn phản ứng:



### 9.2.4. Cơ chế E2C

Một vài anky halogenua hay tosylat khi tác dụng với một số bazơ yếu như  $\text{Cl}^-$  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  $\text{RO}^-$  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  $\text{C}_\alpha$  tốt hơn là vào  $\text{H}_\beta$ . 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:

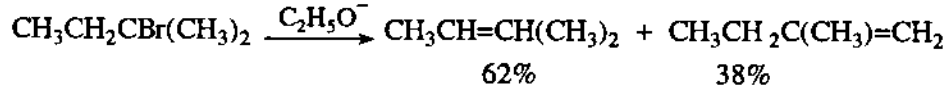
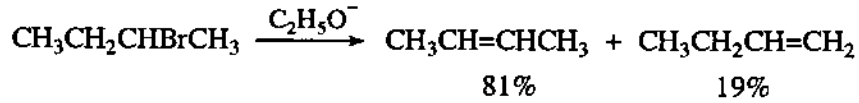
- 1- Phản ứng thích hợp cho những hợp chất có nhóm đi ra tốt.
- 2- Phản ứng thích hợp trong dung môi aprotôn phân cực.
- 3- Thứ tự về hoạt tính cũng là bậc 3 > bậc 2 > bậc 1, ngược với phản ứng tách E2 bình thường.
- 4- Phản ứng tách E2C luôn luôn là tách *anti* (không tìm thấy tách *syn*) nhưng trong 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

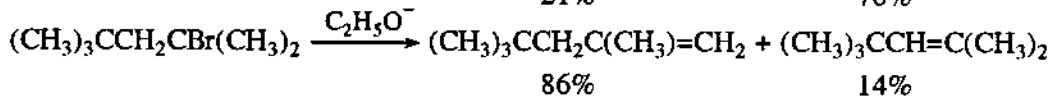
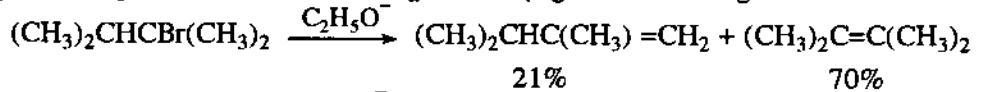
Trường hợp tách HBr từ  $\text{CH}_3\text{CHBrCH}_3$  chỉ cho một sản phẩm, còn như trường hợp khác có nhiều loại  $\text{H}_\beta$  khác nhau, sự quay xung quanh liên kết C-C không giống nhau thì thường tạo nên hai olefin: olefin anky hoá nhiều nhất là theo quy tắc Zaitsev và olefin ít anky hoá hơn là theo quy tắc Hofmann.

Phụ thuộc vào nhiều nhân tố mà một trong hai hướng đó ưu tiên. Hướng tách chủ yếu phụ thuộc vào cấu tạo chất ban đầu và điều kiện phản ứng.

1- Hướng tách chịu ảnh hưởng của lập thể chất ban đầu như:

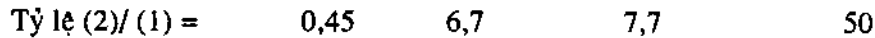
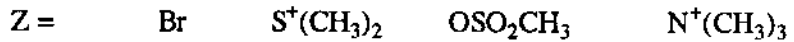
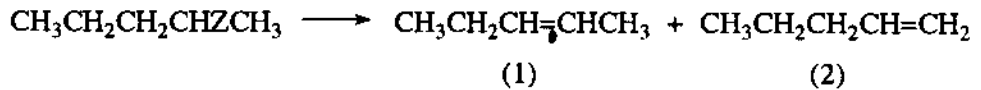


cho thấy, khi tăng thể tích nhóm thế ở C<sub>α</sub>, hàm lượng Hofmann tăng.

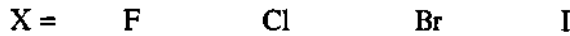
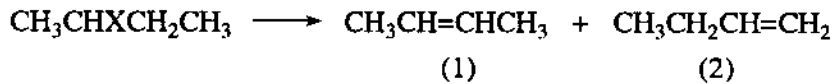


cho thấy, khi tăng nhóm thế ở C<sub>β</sub>, hàm lượng Hofmann tăng.

2- Hướng tách chịu ảnh hưởng của nhóm đi ra:

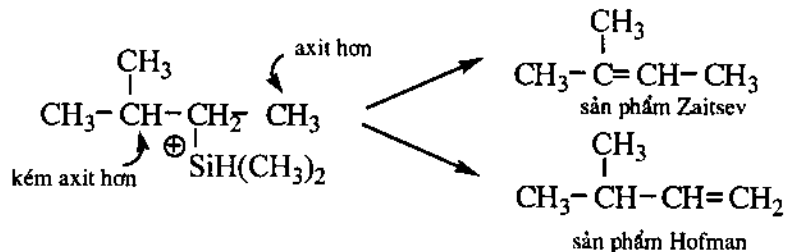


Khi tăng thể tích nhóm đi ra, tăng hàm lượng Hofmann, nhưng nguyên nhân này không quyết định vì tỷ lệ Hofmann lại giảm từ dẫn xuất F đến I, tuy tăng thể tích nhóm đi ra.



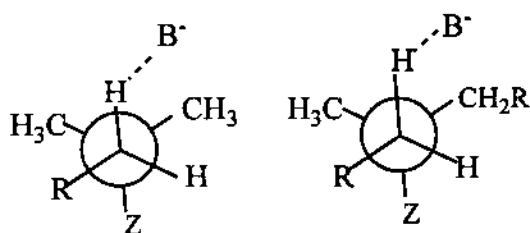
Trong phản ứng tách, nhóm nucleofuge chứa điện tích như N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>, S<sup>+</sup>R<sub>2</sub> tuân theo Hofmann nếu chất ban đầu là axyclic, theo Zaitsev nếu nhóm đi ra đính với vòng sáu cạnh.

Mặt khác cũng phụ thuộc vào tính axit của hydro do có nhóm đi ra mang điện tích (không phải trung hoà), theo Hughes, Ingold và Bunnet, các nhóm mang điện tích dương là nhóm hút electron:





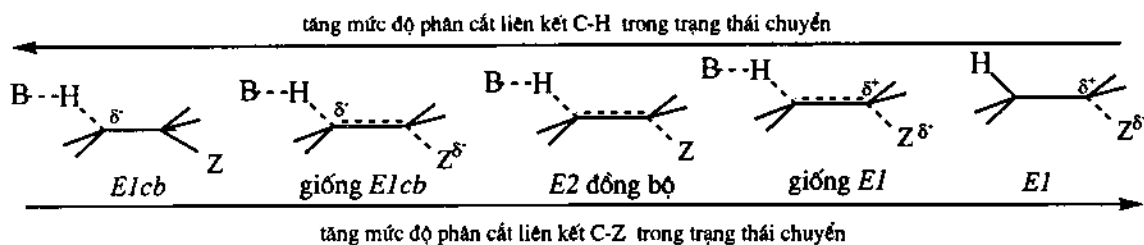
3- Hướng tách cũng phụ thuộc vào thể tích của bazơ, khi tăng thể tích của bazơ hàm lượng tách Hofmann cũng tăng tương tự như nhóm đi ra do có trạng thái chuyển theo Hofmann thuận lợi hơn:



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.

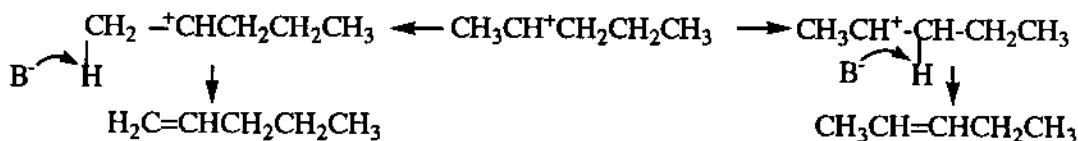
Theo Bunnet, lực bazơ tăng sẽ chuyển phổ cơ chế từ *E2* sang *E1cb* cuối phổ. Thực nghiệm tìm thấy có quan hệ tuyến tính về năng lượng tự do giữa tính bazơ và hàm lượng phần trăm sản phẩm tách Hofmann, tuy nhiên với bazơ lớn, như 2,6-*di-tert*-butylphenoxit thì không tuân theo quy luật này vì hiệu ứng 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 *E1cb*. Đối với *E2*, nếu *E2* xảy ra theo trạng thái chuyển gần giống *E1* thì theo quy tắc định hướng của *E1*, nếu giống *E1cb* thì theo quy tắc định hướng *E1cb*. 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.

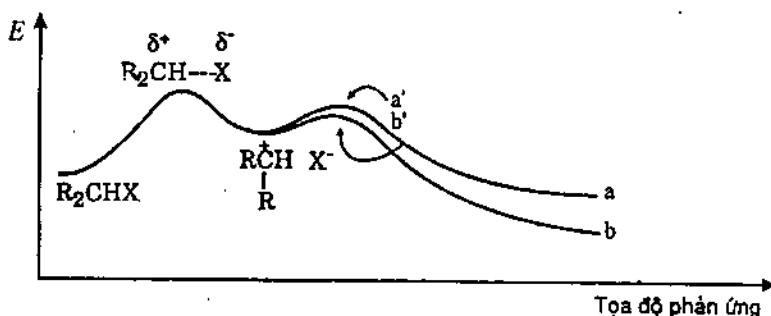
Trong phản ứng theo cơ chế *E1*, sự phân cắt liên kết C-H xảy ra sau khi liên kết C-Z đã phân cắt hoàn toàn, nên hướng tách sẽ phụ thuộc vào cấu trúc ion cacboni và bản chất bazơ tham gia phân cắt lấy proton. Sự phân cắt proton xảy ra dễ ngay với bazơ yếu và dung môi:



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.



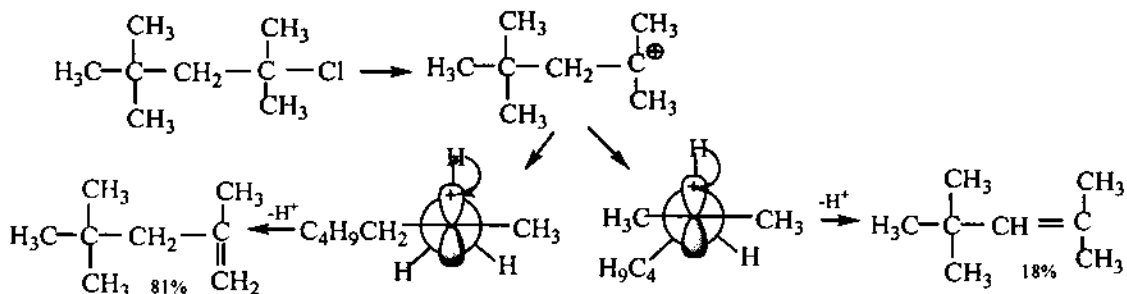
**Hình 9.4.** Giai đoạn xác định thành phần của *E1*

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'* cân 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-trimethylpentan 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 ankyt 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.

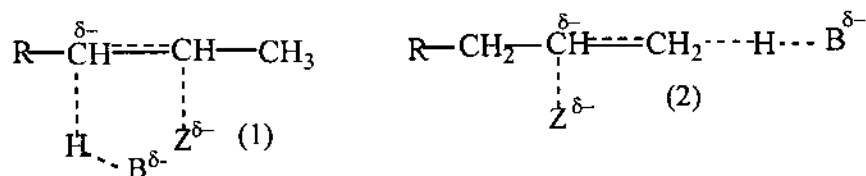
Trạng thái chuyển gần tới giới hạn *E1cB*, hướng tách được xác định bằng sự dễ dàng tách proton vì thế sản phẩm ưu tiên là olefin ít nhóm thế nhất (theo Hofmann).

**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	$\text{CH}_3\text{O}^-$ , $\text{CH}_3\text{OH}$	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<sub>β</sub> cần phải lớn để phân cắt nhóm đi ra.

- Nếu từ trạng thái chuyển của hai hướng Zaitsev và Hofmann:

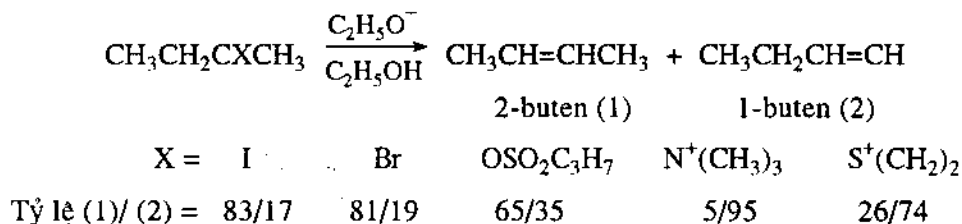


cho thấy nhóm ankyl, một mặt làm ổn định trạng thái chuyển do tính chất của liên kết đôi, trạng thái (1) thuận lợi hơn, phản ứng tương ứng với Zaitsev, mặt khác, nhóm ankyl có hiệu ứng +I làm khó khăn cho trạng thái chuyển đã có một phần điện tích âm thì hiệu ứng electron làm thuận lợi cho trạng thái (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.

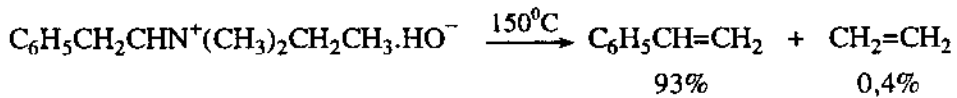
Thể tích nhóm đi ra cũng như thể tích B<sup>-</sup> lớn đều làm tăng phản ứng Hofmann do khó khăn lập thể.

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:

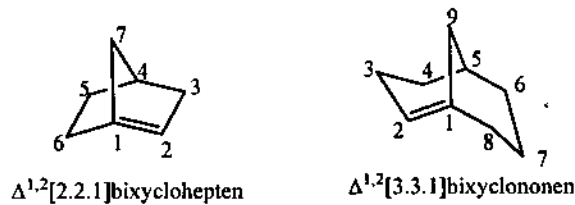


Song tính ổn định cộng hưởng trong trạng thái chuyển có tính chất liên kết đôi quyết định sản phẩm hơn, như phản ứng sau:

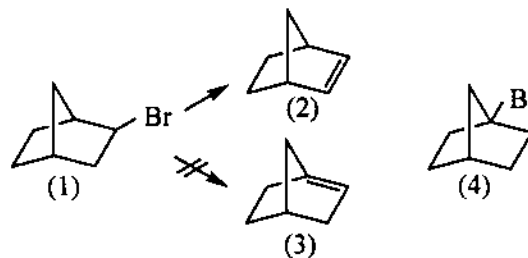


Nói chung, dù theo cơ chế nào, nếu chất ban đầu có liên kết đôi (C=C, C=O) hay vòng thơm ở trong phân tử mà có thể liên hợp với nối đôi mới hình thành thì sản phẩm liên hợp luôn là ưu tiên, trừ khi hiệu ứng lập thể không cho phép.

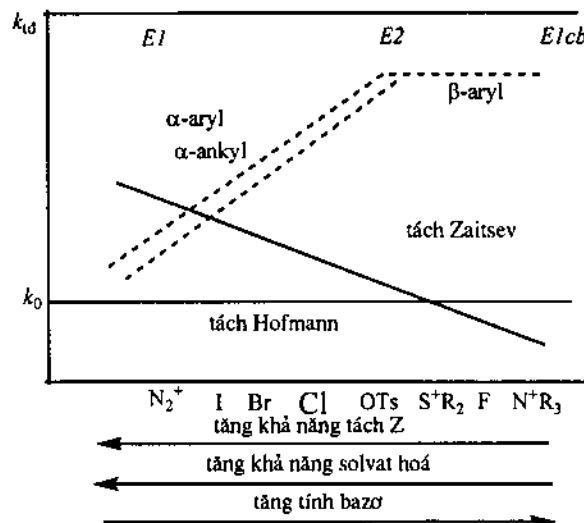
Phản ứng tạo thành liên kết đôi trong những hợp chất vòng cầu tuân theo quy tắc Bredt đã nói trước đây, nghĩa là những sản phẩm sau không hình thành hay không bền:



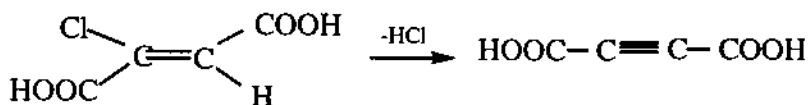
Bất kỳ theo cơ chế nào, liên kết đôi không thể hình thành ở cacbon đầu cầu, trừ các vòng lớn (quy tắc Bredt). Chẳng hạn, chất ban đầu (1) chỉ cho (2) mà không cho (3), còn chất ban đầu (4) không cho phản ứng tách:



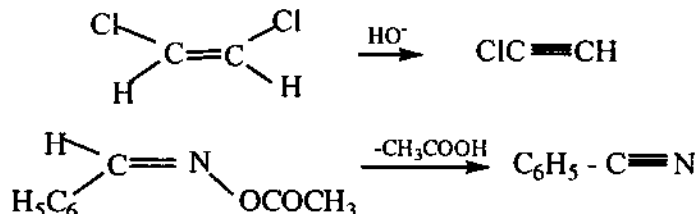
Sự thay đổi có thể hình dung trên giản đồ sau:



Trong trường hợp tạo thành liên kết ba thì phản ứng nhanh khi chất đầu có cấu hình *trans* như trường hợp:

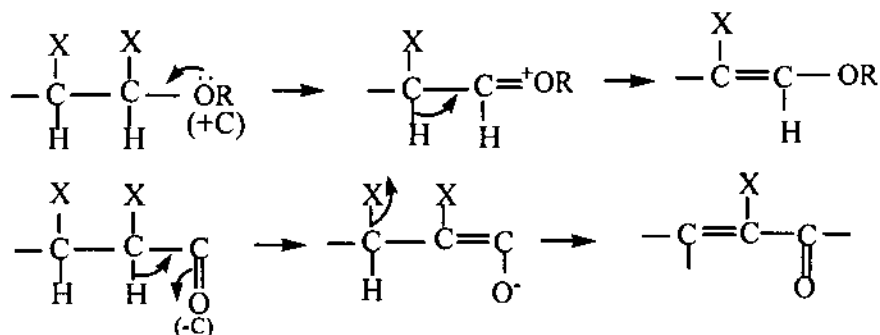


*trans* nhanh hơn *cis* đến 50 lần, nhưng *cis*-1,2-dicloetylen tách nhanh hơn *trans* đến 20 lần:



Các phản ứng trên đảm bảo cho sự tách *anti*.

Trường hợp đối với dẫn xuất  $\alpha,\beta$ -dihalogen, phụ thuộc vào bản chất nhóm thế mà có hướng tách, chẳng hạn:



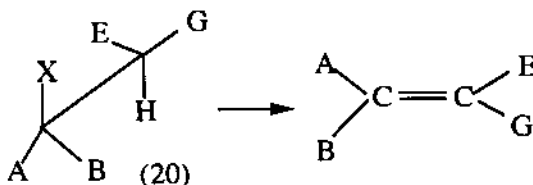
Trong phản ứng tách *syn*, cũng có một số chứng minh về sự định hướng, trong đó tìm thấy sự định hướng Hofmann thích hợp hơn Zaitsev.

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%.

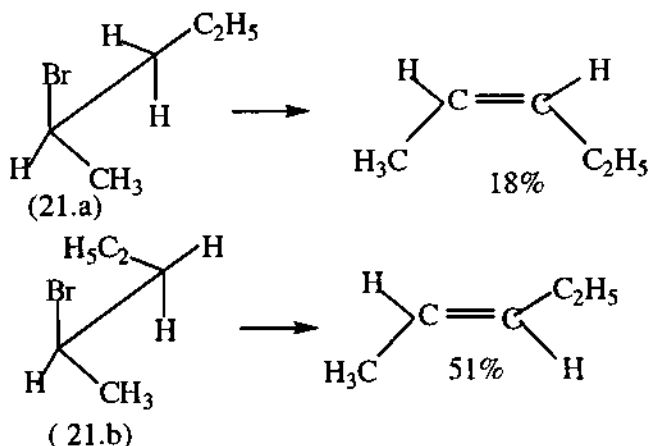
### 9.2.6. Định hướng lập thể của nối đôi

Phản ứng tách của các hợp chất dạng  $\text{CH}_3-\text{CABX}$  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:



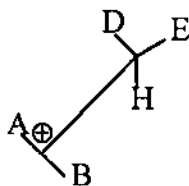
Hợp chất (21) có hai cấu dạng có thể cho hai trạng thái chuyển nên cho hai đồng phân mà thường tìm thấy cả hai:



Trong cấu dạng (21.a), nhóm etyl ở giữa Br và CH<sub>3</sub> 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 *E1cb*.

### 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  $C_\alpha$  và tách proton ở  $C_\beta$  nên các nhóm thế đính ở  $C_\alpha$  và  $C_\beta$  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  $C_\alpha$  và  $C_\beta$  (cả hai nhóm  $\alpha$  và  $\beta$ ).

b- Làm ổn định hay mất ổn định điện tích âm mới hình thành có ảnh hưởng đến tính axit của proton (chỉ nhóm  $\beta$ ).

c- Làm ổn định hay mất ổn định điện tích dương mới hình thành (chỉ ở nhóm  $\alpha$ ),

d- Có ảnh hưởng lập thể (cả hai nhóm  $\beta$  và  $\alpha$ ).

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  $C_\beta$  ảnh hưởng nhỏ đến vị trí  $\alpha$  trừ khi có liên hợp với liên kết đó. Các nhóm Br, Cl, CN, Ts,  $NO_2$ , CN và SR ở vị trí  $\beta$  làm tăng tốc độ cho *E2*.

Nhóm  $\alpha$  ankyl và  $\alpha$  aryl làm ổn định tính chất cacbocation của trạng thái chuyển, chuyển phổ cơ chế tới cuối *E1*, nhóm thế ankyl  $\beta$  cũng chuyển cơ chế sang *E1* vì làm giảm tính axit của hydro. Các nhóm aryl  $\beta$  lại chuyển cơ chế tới *E1cb* bởi làm ổn định cacbanion. Tất cả các nhóm thế hút electron ở  $\beta$  chuyển cơ chế sang *E1cb*. Nhóm ankyl  $\alpha$  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  $\rho$ . 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  $\beta$ . 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  $\text{S}^+\text{R}_2$  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  $\beta$ -hydro, hiệu ứng đánh dấu ở  $\text{C}_\alpha$  và  $\text{C}_\beta$ .

Phương pháp khác là dùng hợp chất thế aryl  $\beta$ . Giá trị  $\rho$  Hammett dương trong phản ứng chứng tỏ trạng thái chuyển mang điện tích âm, giá trị  $\rho$  của hợp chất thế aryl  $\beta$  tăng, phản ứng chuyển từ phía giống *E1* tới phía giống *E1cb* trong dãy phổ, như giá trị  $\rho$  trong  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{X}$  tăng khi khả năng nhóm đi ra X giảm, như đã tìm thấy giá trị  $\rho$  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 $\text{S}_\text{N}$ và E

Phản ứng E và  $\text{S}_\text{N}$  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.

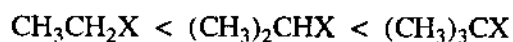
Từ những phản ứng chung nhất là từ dẫn xuất halogen, người ta có thể tương đối rút ra những nhân tố ảnh hưởng sau:

### 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:



	$k_{\text{pur}}, 10^5$	$k, 10^5 (S_N2)$	$k, 10^5 (E2)$	% 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  $\text{C}_\alpha$  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  $\alpha$  tăng phản ứng tách do một mặt về thống kê, mạch nhánh  $\alpha$  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  $\alpha$  tăng cũng tăng phản ứng tách nhưng không nhiều.

- Sự thế  $\beta$  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  $\beta$  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  $\beta$ . Các nhóm thế hút electron ở vị trí  $\beta$  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  $\text{H}_2\text{O}^+$ ,  $\text{N}_2^+$  là nhóm đi ra tốt nhất cho tỷ lệ  $S_N2/E2$  giảm. Các nhóm đi ra mang điện tích âm như  $\text{RSO}_3^-$  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  $\text{CH}_3\text{O}^-$ ) 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 ankyli ở  $C_\alpha$  hay  $C_\beta$  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 ankyli 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 thế 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  $C_\beta$  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 thế tích nucleophin, làm ảnh hưởng tới  $S_N2$  hơn  $E2$  vì tách proton trong  $E2$  ở ngoài 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 kiềm cứng ưu tiên phản ứng với axit cứng  $C-H$  cho sản phẩm tách, kiềm mềm phản ứng ưu tiên với  $C-X$  mềm cho sản phẩm thế. Do đó, nếu từ ankyli-bromua bậc nhất tác dụng với metylat kali là kiềm ít cứng hơn thì cho sản phẩm thế, với

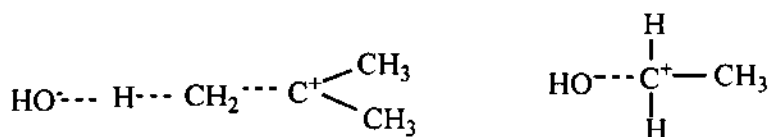
*tert*-butylat kali là kiềm cứng hơn cho sản phẩm tách, nếu từ ankylosylat bậc nhất là nhóm cứng hơn bromua thì phản ứng với metylat hay *tert*-butylat đều cho sản phẩm thế.

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.

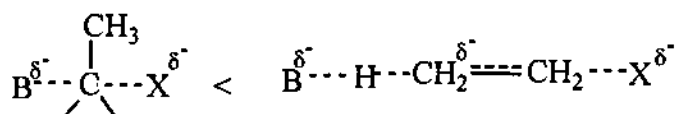
Bazơ mạnh không thích hợp cho *E2*, ngược với *E1*, nhưng cũng thích hợp cho tách ngược với thế. Với nồng độ cao của bazơ mạnh trong dung môi không ion, cơ chế lưỡng phân tử thích hợp, *E2* ưu tiên hơn  $\text{S}_{\text{N}}2$ , ở nồng độ bazơ thấp hay khi không có bazơ, trong dung môi ion, cơ chế đơn phân tử là thích hợp và  $\text{S}_{\text{N}}1$  ưu tiên hơn *E1*.

#### 4- Ảnh hưởng của dung môi

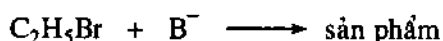
Dung môi có ảnh hưởng tới phản ứng  $\text{S}_{\text{N}}$  và *E*. Khi tăng tính phân cực của dung môi, làm dễ dàng cho *E2* và *E1cb*, hiệu suất tách *E1* kém hơn  $\text{S}_{\text{N}}1$  vì tỷ lệ  $\text{S}_{\text{N}}1/\text{E1}$  có ảnh hưởng ở giai đoạn hai. Nói chung, dung môi phân cực solvat hoá trạng thái chuyển của *E1* nhỏ hơn ion cacboni ban đầu vì điện tích giải tỏa 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 tỏa 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  $k = B \cdot Ze^{-E/RT}$ .

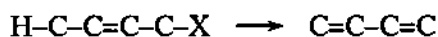
Để điều chế anken, thường dùng phản ứng  $E2$  vì  $E1$  thường cho sản phẩm đồng phân hoá.

**Bảng 9.8.** So sánh điều kiện cho  $E$  và  $S_N$

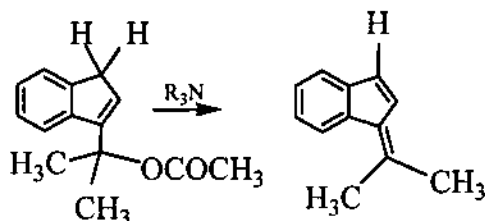
Chất ban đầu	Nhóm đi ra	Nu hay B	Phản ứng chính
$RCH_2Z$	$X^-, RSO_3^-$	$HO^-, RO^-, CN^-, NH_3$	$S_N2$
$R = \text{ankyl}$	$X^-, RSO_3^-$	$HOH, ROH$	phản ứng quá chậm
	$H_2O^+$	$X^-$	$S_N2$
	$NH_3^+$	$HO^-, RO^-, CN^-, NH_3$	$E2$
$R_2CHZ$	$X^-, RSO_3^-$	$HO^-, RO^-, CN^-, NH_3$	$S_N2 + E2$
	$X^-, RSO_3^-$	$HOH, ROH$	$S_N1, S_N2$
	$H_2O^+$	$X^-$	$S_N1, S_N2$
$R_3CZ$	$X^-, RSO_3^-$	$HO^-, RO^-, CN^-, NH_3$	$E2$
	$X^-, RSO_3^-$	$HOH, ROH$	$S_N1$
	$H_2O^+$	$X^-$	$S_N1$
	$NH_3^+$	$HO^-, RO^-, CN^-, NH_3$	$E2$

### 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:



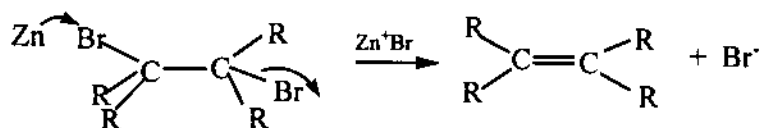
### 9.2.10. Phản ứng tách các nhóm khác hydro

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  $\sigma$  phân cực có khả năng làm giàu electron cho cacbon. Các phản ứng này thường có đặc thù lập thể.

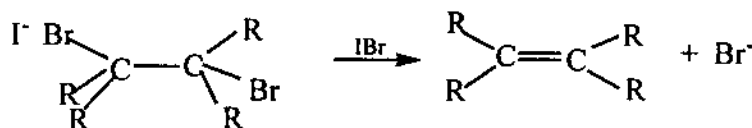
Phản ứng debrom hoá của 1,2-dibrom cũng là phản ứng tách khi có tác dụng của tác nhân khử như Zn hay  $I^-$ .

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:

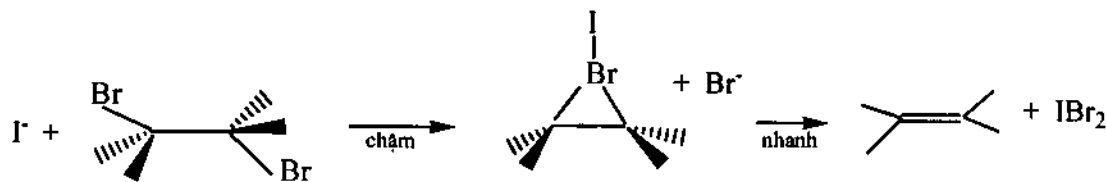


Song thực tế phản ứng xảy ra qua hai giai đoạn tạo thành cacbanion trung gian do phân cắt brom từ phân tử ban đầu bằng Zn.

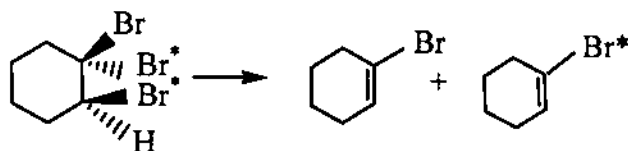
Phản ứng cũng xảy ra tương tự với  $I^-$  với dung dịch KI trong axeton:



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:

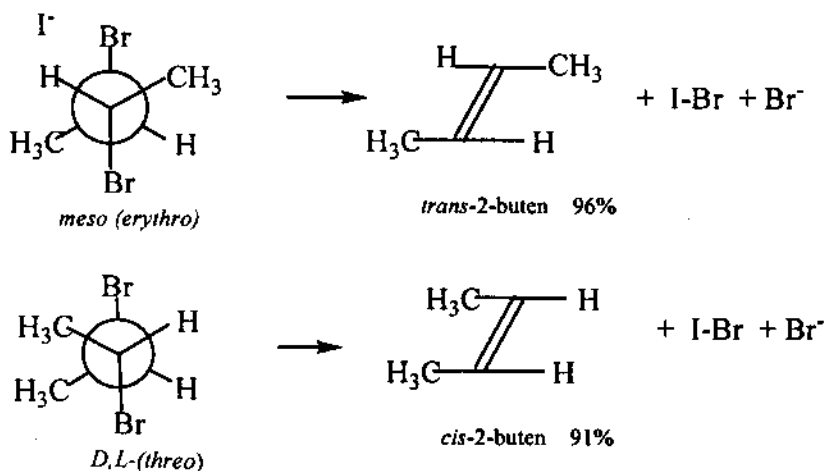


Hai phản ứng trên đều là tách *anti*, được chứng minh bằng phản ứng tách từ sản phẩm cộng  $^{82}\text{Br}$  vào bromcyclohexan. Sản phẩm chính thu được là tách *trans* còn sản phẩm phụ là tách *syn* có chứa  $^{82}\text{Br}$ :

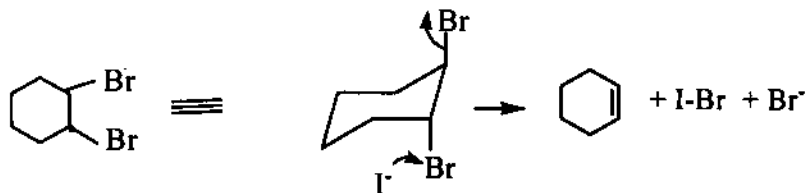


Nếu phản ứng dùng Zn/  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  cho 89% *anti* và 11% *syn*, NaI/  $\text{CH}_3\text{OH}$  cho 100% *anti* không có sản phẩm *syn*.

Tính hoá học lập thể cũng thể hiện ở cấu dạng của chất ban đầu *meso* hay *erythro* hoặc *D, L* hay *threo*:



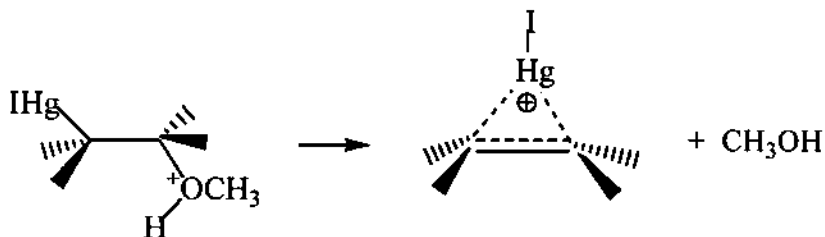
nếu đi từ dẫn xuất dibromocyclohexan, nếu là đồng phân *trans* cho tách *anti*, còn đồng phân *cis* thì không có phản ứng.:



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.

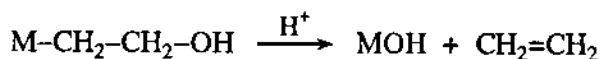
Phản ứng được nghiên cứu nhiều là phản ứng loại hydroxyl thủy ngân (dehydroxyl mercure) xúc tác axit.

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-metoxyhexyl thủy ngân cũng tách *anti* với trạng thái chuyển vòng có năng lượng thấp hơn đồng phân *cis* là 8 kcal/mol.



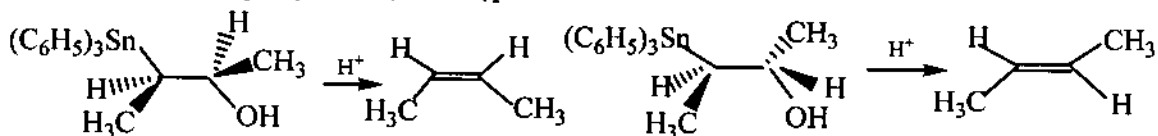
Ion vòng cấu trúc trung gian chịu sự tấn công của tiểu phân nucleophin cho olefin.

Các hợp chất cơ Sn, cơ Si đều cho phản ứng tương tự:

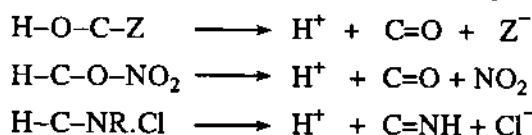


M =	HgI	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> Pb	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> Sn	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> Sn H
k <sub>td</sub> =	5	3	1	10 <sup>-6</sup> 10 <sup>-2</sup>
E liên kết:	27,	31	64	60 96 kcal/mol

Các phản ứng này đều đặc thù lập thể:



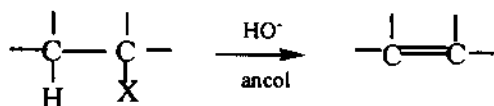
Song chưa thiết lập được là phản ứng có đi qua ion cấu như hợp chất cơ thủy ngân hay là sự tấn công của dung môi vào thiếc hay silic đồng thời với nhóm đi ra. Trong phân tử tách β cũng có thể tạo thành liên kết C=O, C=N như các trường hợp sau:



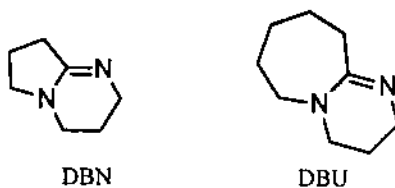
### 9.2.11. Các phản ứng tách β

#### 1- Phản ứng dehydrohalogen hoá

Phản ứng tách hydrohalogenua là phản ứng tách chung nhất trong phản ứng tách:



Phản ứng tách HX từ anky halogenua với X = Cl, Br, I và F với bazơ như KOH trong rượu hay bazơ mạnh như RO<sup>-</sup>, NH<sub>2</sub><sup>-</sup> 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]undexen (DBU):



còn với bazơ không ion như [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N]<sub>3</sub>P=N-P[N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub>=NCH<sub>3</sub> cho phản ứng nhanh. Trong một số trường hợp dùng xúc tác chuyển pha với HO<sup>-</sup> 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-LiCO<sub>3</sub> trong DMF.

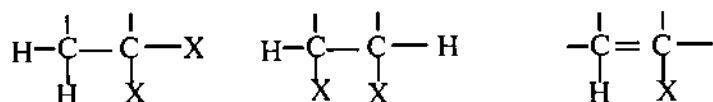
Cũng như phản ứng thế nucleophin, khả năng phản ứng dẫn xuất I > Br > Cl > F.



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 E<sub>i</sub> 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:



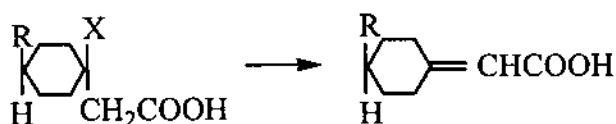
với bazơ mạnh hơn như NaNH<sub>2</sub> thu được chủ yếu 1-ankyn do tạo được muối của ankyn loại bỏ cân bằng giữa 1-ankyn và 2-ankyn, còn nếu dùng RO<sup>-</sup> hay HO<sup>-</sup> thì chủ yếu thu được 2-ankyn bền nhiệt động học hơn, nếu từ loại -CRH-CX<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- thì ưu tiên ankyn bền 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, N<sub>2</sub>, RO:



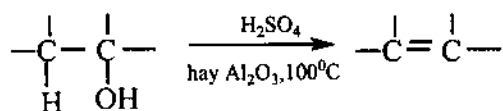
Các ankyn, enamin, ete axetylenic thường điều chế bằng phương pháp này.

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%:

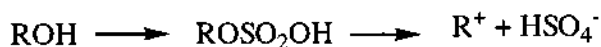


## 2- Phản ứng dehydrat hoá ancol

Phản ứng dehydrat hoá ancol khi có axit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hay H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 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<sup>+</sup>H<sub>2</sub> dễ phân cắt thành R<sup>+</sup> và H<sub>2</sub>O. Đối với một vài axit, đi qua quá trình tạo ete vô cơ rồi phân tích cho R<sup>+</sup>:



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.

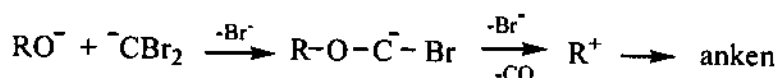
Khi dùng anhydrit  $P_2O_5$ , anhydrit phtalic, HMPA có hình thành este và nhóm đi ra là bazơ liên hợp của axit tương ứng thì có thể theo cơ chế *E1* hay *E2*

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  $\alpha$  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.

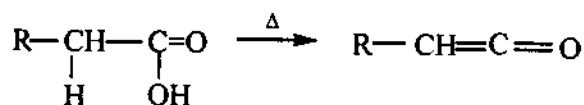
Hầu như với tất cả các tác nhân, phản ứng dehydrat hoá xảy ra theo quy tắc Zaitsev, trừ khi cho hơi ancol đi qua oxit thori ở  $350 + 450^\circ C$  theo quy tắc Hofmann.

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:



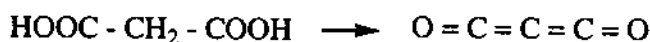
Các ankoxit kim loại magie ( $ROH + R_2Mg \rightarrow ROMgCH_3$ ) dehydrat hoá khi đun nóng ở  $195 + 340^\circ C$  cho anken,  $CH_4$  và  $MgO$ . Phản ứng theo cơ chế tách *syn* và *Ei*.

Axit cacboxylic cũng dehydrat hoá bằng nhiệt phân cho xeten:

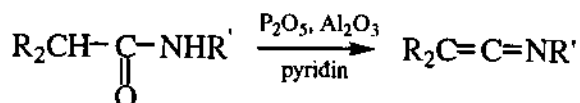


hay dùng tác nhân khác như  $TsCl_5$ , đicyclohexylcacbodiimit, 1-metyl-2-clo-pyridin clorua (tác nhân Mukaiyama).

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:

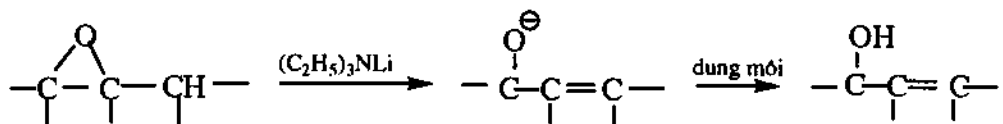


### 3- Phản ứng dehydroxyana hoá



Các enamín điều chế bằng phương pháp này từ  $\alpha$ -xyan 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:



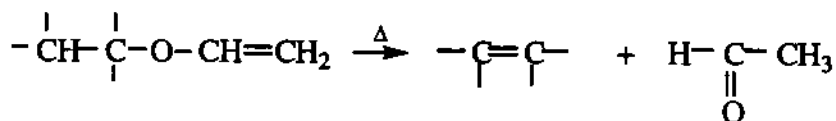


Khi dùng tác nhân hoạt động quang học, có thể thu được ancol allylic quang hoạt từ epoxit không quang hoạt.

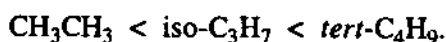
Các axetan cũng cho phản ứng loại ancol cho ete không no (ancol enol) bằng  $P_2O_5$  như trên, còn khi dùng trimetyl triflat và amin bạc ba hay  $(CH_3)_3SiI$  khi có hexametyl-disilazan thì phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phòng:



Khi nhiệt phân enol ete cho olefin và andehit:

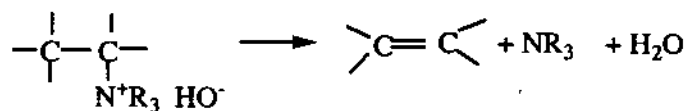


Tốc độ phản ứng của  $R-O-CH=CH_2$  tăng theo thứ tự:

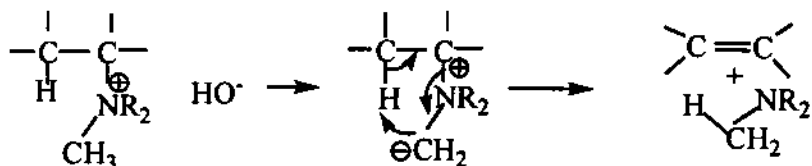


#### 6- Phản ứng phân tích hydroxit tetraankylamoni

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  $\beta$  mà tiếp cận vào hydro nhóm metyl thì theo cơ chế vòng 5 cạnh *Ei*:

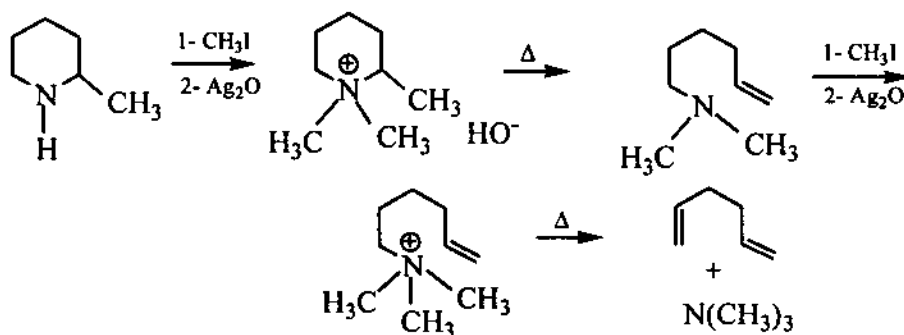


Để phân biệt giữa cơ chế *E2* thường với cơ chế vòng 5 cạnh trên, người ta dùng phương pháp đánh dấu. Chẳng hạn nếu dùng muối amoni có deuteri ở vị trí  $\beta$   $R_2CDCH_2N^+(CH_3)_3 HO^-$ , nếu là cơ chế *E2* thu được trimetylamin không chứa deuteri, còn theo *Ei* thì amin chứa deuteri. Nếu muối có khó khăn lập thể cao, như  $[(CH_3)_3C]_2CDCH_2N^+(CH_3)_3 HO^-$  deuteri xuất hiện trong amin chứng minh cho cơ chế *Ei*. Với các hợp chất đơn giản, cơ chế tách là *E2*.

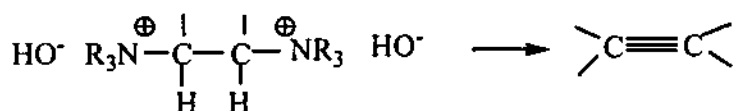
Khi nitơ có nhiều hydro  $\beta$  thì theo quy tắc Hofmann, nhóm ankyl hoá ít nhất bị phân cắt, chẳng hạn nhóm etyl có 3 hydro  $\beta$  phân cắt nhanh hơn ankyl dài hơn có hai hydro  $\beta$ . Quy tắc Hofmann thay đổi khi có sự liên hợp, chẳng hạn từ  $C_6H_5CH_2CH_2N^+(CH_3)_2CH_2CH_3$  chủ yếu cho 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.

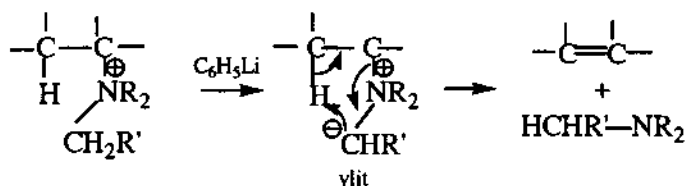
Phản ứng có ý nghĩa lớn để xác định cấu trúc của các amin, đặc biệt là các ancaloit:



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  $E_i$ :

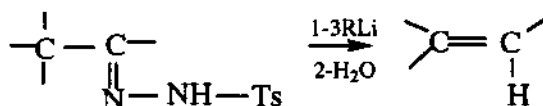


Trong cơ chế trên, một hydro  $\alpha'$  tách ra tạo thành ylit, nên gọi là cơ chế  $\alpha'$ ,  $\beta$  và hydro  $\beta$  tách ra bởi cacbon  $\alpha'$ . Cơ chế này đã được xác nhận bằng phương pháp đánh dấu đồng vị và tách ra được chất trung gian ylit. Cơ chế này khác với cơ chế tách trên, ở đây 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  $E_2$  và  $E_i$ , dùng phương pháp đồng vị  $R_2CDCH_2N(CH_3)_3^+HO^-$ , nếu theo cơ chế  $E_2$  thì sản phẩm trimetylamin không chứa deuteri, còn theo  $E_i$  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  $E_i$ .

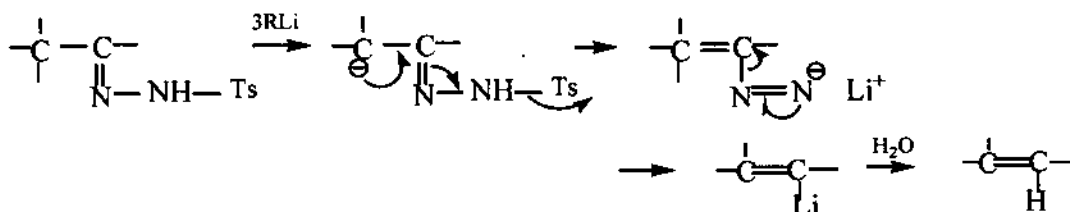
### 7- Phản ứng tách toluen-p-sunfonylhydrazon

Các tosylhydrazon của andehit hay xeton tác dụng với bazơ mạnh hình thành olefin:



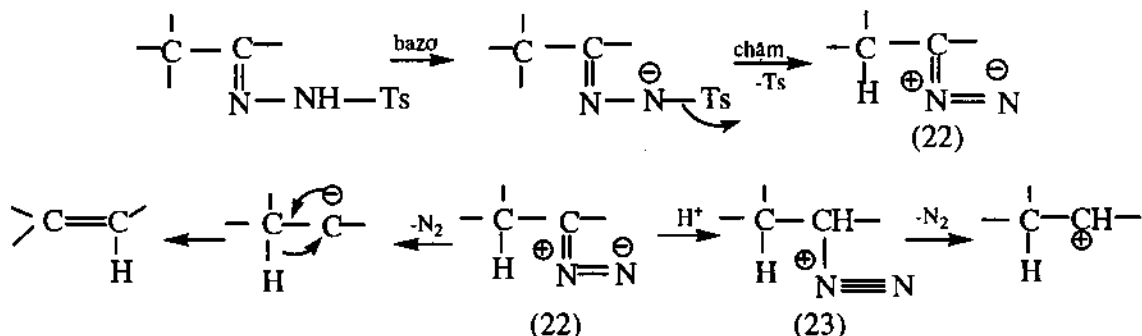
Phản ứng dùng gần 2 mol hợp chất cơ اللي (thường  $\text{CH}_3\text{Li}$ ) trong ete, hexan, tetrametylendiamin, gọi là phản ứng Shapiro cho anken với hiệu suất tốt, thường ưu tiên cho anken thế ít hơn, các tosylhydrazon của andehit không no cho dien liên hợp.

Cơ chế:



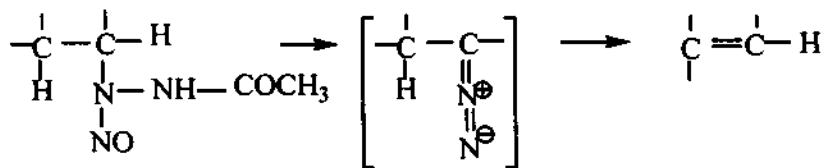
Phản ứng cần gần hai mol  $\text{RLi}$ , hydro trong olefin lấy từ nước không phải H của cacbon bên cạnh mà được chứng minh bằng đồng vị deuteri. Phản ứng dùng các bazơ khác như  $\text{LiAlH}_4$  trong glycol,  $\text{NaH}$ ,  $\text{NaNH}_2$ , nhưng định hướng nối đôi theo hướng khác cho olefin thế 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:



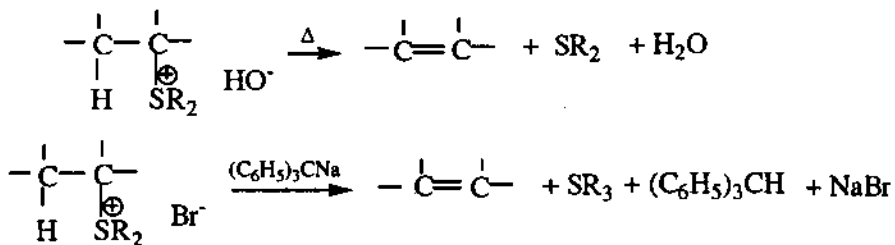
Thực tế, khi không có dung môi proton, hợp chất diazo (22) tách  $\text{N}_2$  và chuyển H cho olefin. Sự dời chuyển này có thể sau hay đồng thời với tách  $\text{N}_2$ . Trong dung môi proton, (22) bị proton hoá cho ion diazoni (23) tách  $\text{N}_2$  cho cacbocation rồi tách cho olefin hoặc cho phản ứng khác của cacbocation.

Hợp chất diazo là chất trung gian trong sự hình thành olefin khi tác dụng N-nitrozoamit với rodi (II):

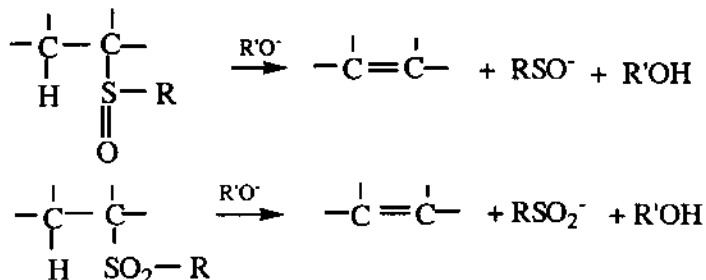


8- Phản ứng tách hợp chất sunfoni, sunfoxit

Các hợp chất sunfoni cũng tách khi có nhiệt tương tự như muối amoni:

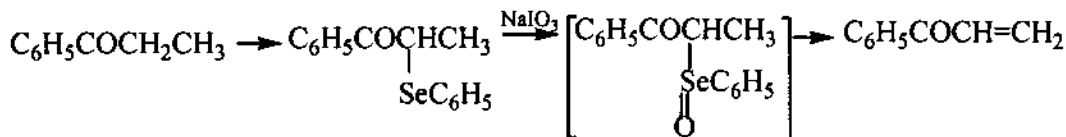


Các sunfon và sunfoxit có H<sub>β</sub> tách khi có ancoxít:

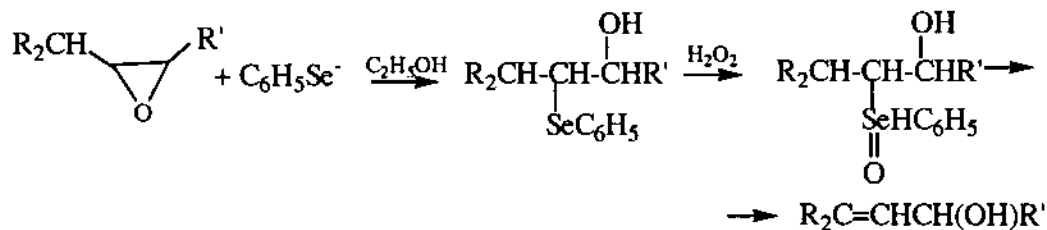


Phản ứng theo cơ chế E1, E2 hay E1cb. Các nhóm đi ra không mang điện tích định hướng theo Hofmann mà không theo Zaitsev.

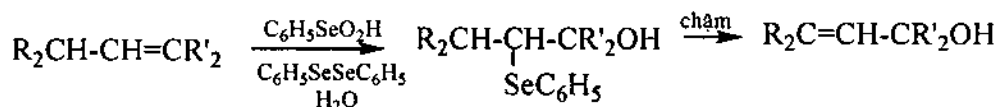
Các sunfoxit cũng tách khi nhiệt phân ở 80°C tương tự như amin oxit theo cơ chế E1. Các selenoxit và sunfinat este cũng tách theo E1, trong đó selenoxit tách ở nhiệt độ phòng. Các selenoxit thường được dùng như là chất trung gian để chuyển hoá andehit hay xeton thành dẫn xuất α, β- không no:



Phản ứng selenoxit thường dùng để chuyển hoá epoxit thành ancol allylic:

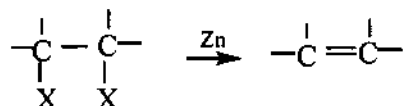


và để chuyển hoá olefin thành ancol allylic chuyển vị:



### 9- Phản ứng dehalogen hoá của 1,2-dihalogen

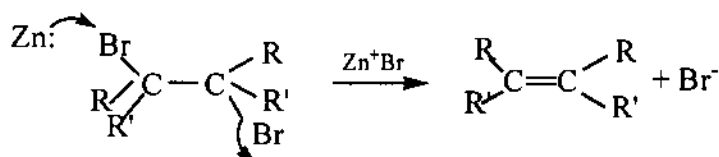
Dehalogen hoá là phản ứng tách hai halogen cho olefin:



Phản ứng xảy ra với nhiều tác nhân nhưng thường dùng kẽm, magie và ion iodua, cũng dùng tác nhân khác như phenylliti, phenylhydrazin,  $\text{CrCl}_3$ ,  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{LiAlH}_4$ . 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:

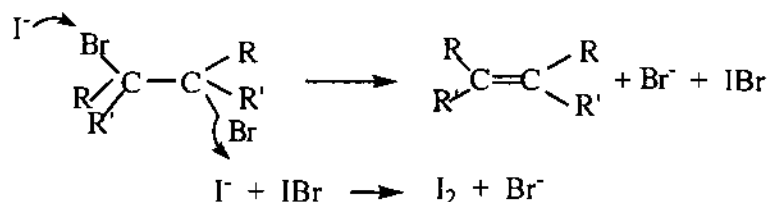


Phản ứng thường gặp nhất là phản ứng của dẫn xuất 1,2-dibrom với kẽm trong các dung môi như axit axetic với chức năng tách muối halogenua ra khỏi bề mặt phản ứng:



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  $\nu = [\text{I}^-]$  [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  $X-C=C-X$  hay  $X_2C-CX_2$  nhưng cần cân nhắc khi dùng mà thường dùng như phương pháp hỗ trợ.

Từ  $\text{Br}-C=C-\text{Br}$  tách 1,4:

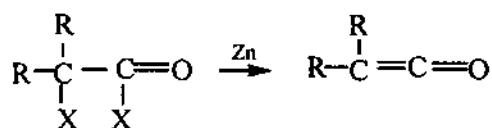


Phản ứng cũng dùng cho dẫn xuất clo, brom hay iod, không dùng cho flo. Cơ chế có thể là cơ chế cacbanion, cacbocation, gốc hay đồng bộ phụ thuộc vào tác nhân và điều kiện



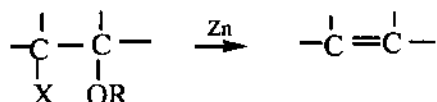
phản ứng. Khi dùng kẽm thì phản ứng tách là *anti* đặc thù lập thể.

Đối với clorua axit thế  $\alpha$  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:

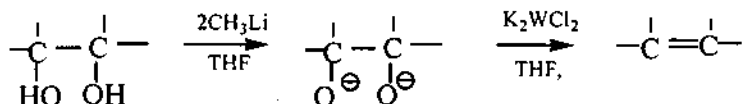


Các halogen axetan tách cho ete vinylic:  $\text{X}-\text{C}-\text{C}(\text{OR})_2 \rightarrow -\text{C}=\text{C}-\text{OR}$ .

Từ đó có thể thấy các hợp chất loại  $\text{X}-\text{C}-\text{C}-\text{Z}$  tách được khi Z là OCOR, OTs, NR<sub>2</sub>, SR hay có cả OH nhưng X chỉ giới hạn ở Br và I.

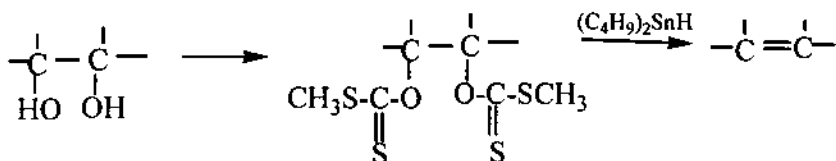
#### 10- Phản ứng deoxy hoá diol

Các *vic*-diol tác dụng với diliti diankoxit với tungsten halogenua K<sub>2</sub>WCl<sub>6</sub> khi đun hồi lưu trong THF sẽ tách oxy cho anken:

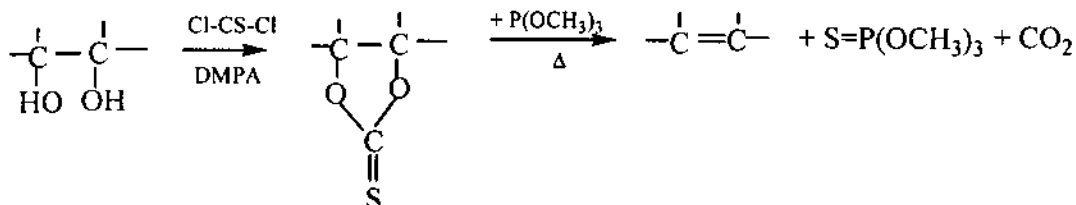


Phản ứng tách nhanh nhất là diol ba lần thế, nhưng phản ứng không hoàn toàn *syn*;

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:



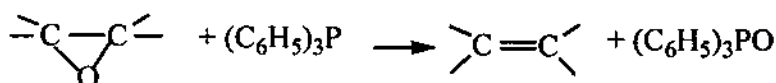
Các thiocacbonat vòng do tác dụng *vic*-diol với thiophotgen và 4-dimetylaminopyridin (DMAP), cũng tách cho anken, gọi là phản ứng Corey-Winter, khi tác dụng với trimethylphosphin hay hợp chất photpho ba hoá trị khác:



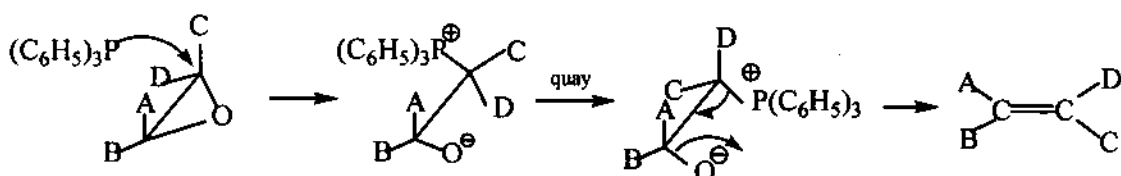
Phản ứng là tách *syn* và sản phẩm được khống chế lập thể. Các dẫn xuất vòng 5 cạnh của diol cũng cho phản ứng tách tương tự.

### 11- Phản ứng chuyển hoá epoxit và episunfua thành olefin

Các hợp chất epoxy chuyển thành olefin khi tác dụng với triphenylphosphin hay triethylphosphit:



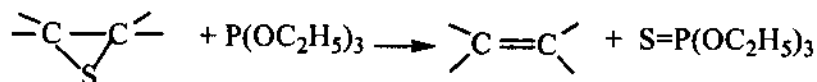
Giai đoạn đầu của phản ứng là thế nucleophin và tiếp theo là phản ứng tách bốn trung tâm. Phản ứng tách là *anti* nếu trong chất đầu có A và C ở vị trí *cis* trong epoxy và olefin là *trans*:



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,  $\text{PI}_3$ .

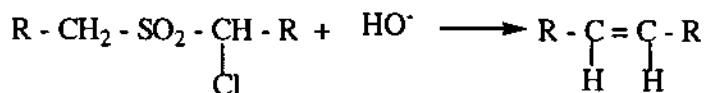
Các episunfua cũng chuyển thành olefin tương tự như epoxit, nhưng phản ứng ở đây là tách *syn* và phosphin tấn công không vào C mà vào S:



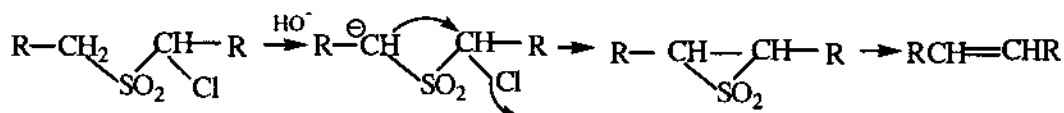
Phản ứng cũng dùng tác nhân  $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}$ ,  $\text{LiAlH}_4$ , metyl iodua.

### 12- Phản ứng Ramberg-Backlund

Phản ứng của  $\alpha$ -halogen sunfon với bazơ thu được anken, gọi là phản ứng Ramberg - Backlund:



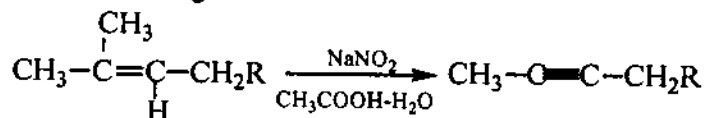
Phản ứng đầu là tấn công  $\text{S}_{\text{N}}2$  tạo chất vòng trung gian rồi tách  $\text{SO}_2$ . Khả năng phản ứng của  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ , sản phẩm thu được là một hỗn hợp *cis* và *trans* nhưng thường đồng phân *cis* ưu tiên hơn. Phản ứng hình thành episunfon và tách:





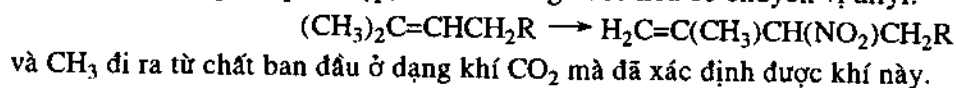
#### 14- Phản ứng chuyển hoá anken thành ankyn

Các anken có nhóm CH<sub>3</sub> ở nối đôi tác dụng với NaNO<sub>2</sub> trong axit axetic và nước tạo thành ankyn với hiệu suất từ trung bình đến cao:



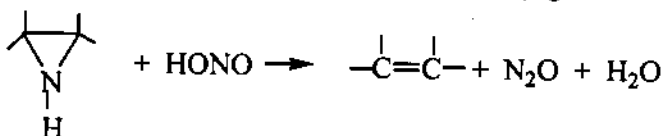
R có thể là nhóm chức khác như OH, OR, OCOR, C=O... nhưng thành phần (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>- là cần cho phản ứng.

Cơ chế có phần phức tạp, bắt đầu bằng nitro hoá có chuyển vị allyl:



#### 15- Phản ứng chuyển hoá aziridin thành olefin

Aziridin không thể ở nitơ chuyển thành olefin khi tác dụng với axit nitơ:

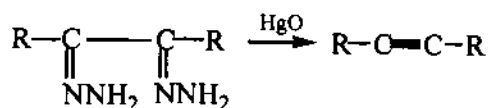


Sản phẩm trung gian là hợp chất nitroso. Phản ứng là đặc thù lập thể: *cis*-aziridin cho *cis*-olefin và *trans*-aziridin cho *trans*-olefin.

Aziridin N- thể cũng chuyển hoá thành olefin khi tác dụng với iodua sắt hay *m*-cloperbenzoic axit nhưng đi qua chất trung gian là N-oxit.

#### 16- Phản ứng chuyển hoá dihydrazon thành olefin

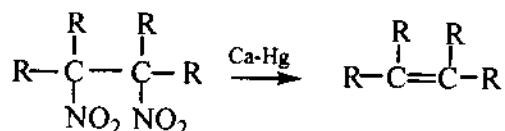
1,2-Dihydrazon tác dụng với HgO, AgO, CuCl<sub>2</sub>-O<sub>2</sub>-pyridin và vài tác nhân khác sẽ mất đi hai mol nitơ cho ankyn:



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

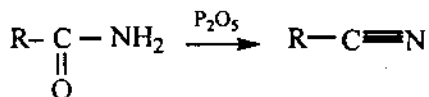
Các hợp chất 1,2-dinitro thể chuyển thành olefin khi tác dụng với hỗn hống canxi:



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<sub>2</sub> và (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>SnH. Phản ứng theo cơ chế ion-gốc.

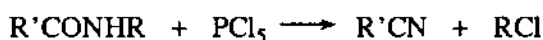
### 18- Phản ứng dehydrat hoá amit và amit thế

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),  $SOCl_2$  ...:

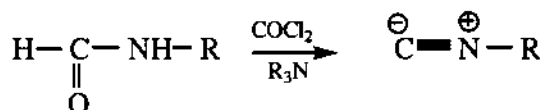


Phản ứng giống như tách  $\beta$  từ dạng enol của amit ( $RC(OH)=NH$ ), chẳng hạn với  $SOCl_2$  thì cơ chế giống enol, với tác nhân khác tạo este của nhóm OH với tác nhân dehydrat hoá như tạo  $RC(OSOCl)=NH$  thì tách theo *E1* hay *E2*.

Các N-ankyl amit chuyển thành nitrin khi có  $PCl_5$ , gọi là phản ứng von Braun:

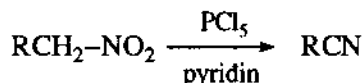


Các N-ankylformamit tác dụng với photgen và amin bậc ba cho isoxyanua:

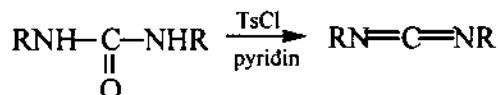


có thể dùng các tác nhân khác như  $TsCl$  trong quinolin,  $POCl_3$  và amin bậc ba, di-2-pyridin-sunfit,  $(C_6H_5)_3P$ ...

Nitrin cũng tìm thấy khi tác dụng hợp chất nitro với  $PCl_5$  và pyridin:



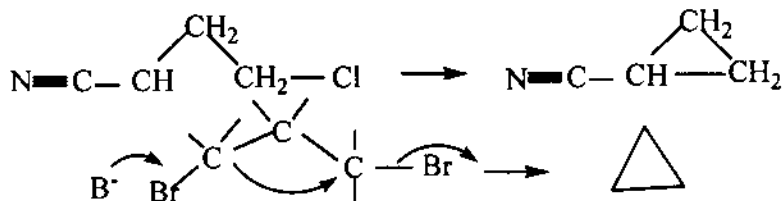
Các ure và thioure N, N-hai lần thế loại nước cho cacbodiimit bằng tác nhân loại nước như  $TsCl$  trong pyridin,  $POCl_3$ ,  $PCl_5$ ,  $P_2O_5$  - pyridin:



Các phản ứng trên có khi cho vào phản ứng tách phân mảnh.

### 9.3. PHẢN ỨNG TÁCH $\gamma$ (1,3)

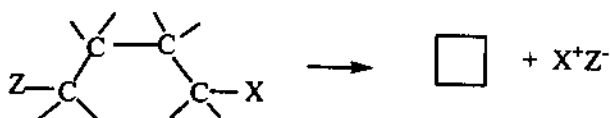
Loại phản ứng này thường là phản ứng vòng hoá tạo thành vòng nhỏ như sản phẩm thế nội phân tử:



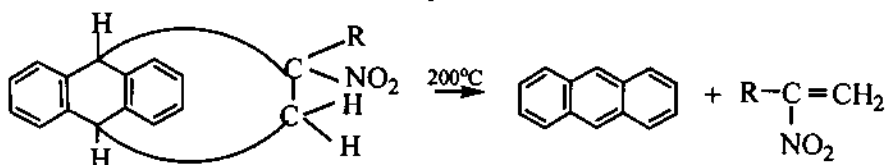
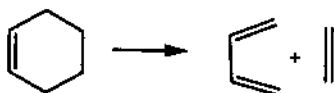
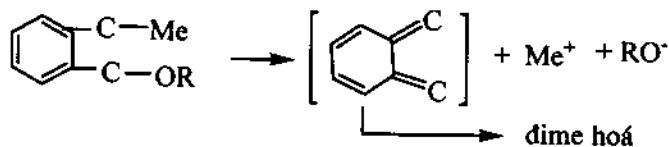
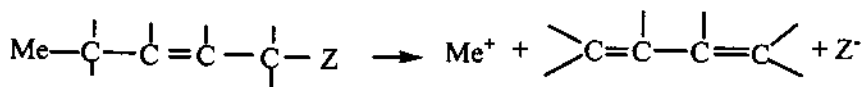
Quá trình cũng tạo thành cacbanion trung gian rồi vòng hoá theo *E1cb*.

### 9.4. PHẢN ỨNG TÁCH $\delta$ (1,4)

Phản ứng tương tự như tách 1,3 tạo thành vòng 4 cạnh:

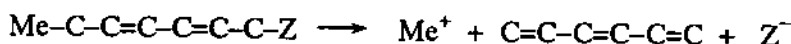


Thông thường chất ban đầu có chứa nối đôi giữa hai nhóm đi ra:



## 9.5. PHẢN ỨNG TÁCH $\omega$ (1,6)

Phản ứng thường có trong trường hợp có hai liên kết đôi:

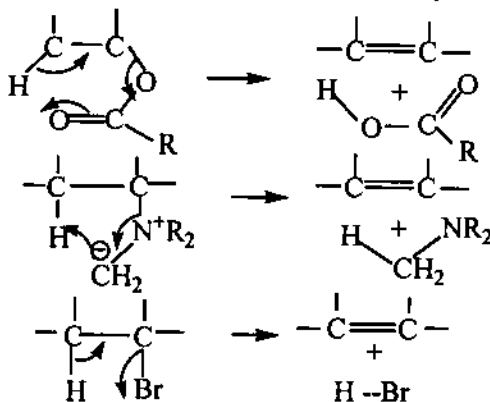


## 9.6. PHẢN ỨNG TÁCH NHIỆT

### 9.6.1. Cơ chế

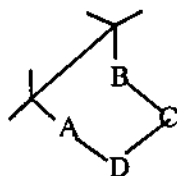
Một số chất hữu cơ thực hiện phản ứng tách chỉ bằng đun nóng mà không cần tác nhân khác, thường thực hiện trong pha khí gọi là phản ứng tách nhiệt. Cơ chế của phản ứng khác với các cơ chế đã nói trước là không có bazơ hay dung môi trong phản ứng tách nhiệt phân. Có thể có hai cơ chế:

1. Cơ chế E<sub>i</sub>: 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.

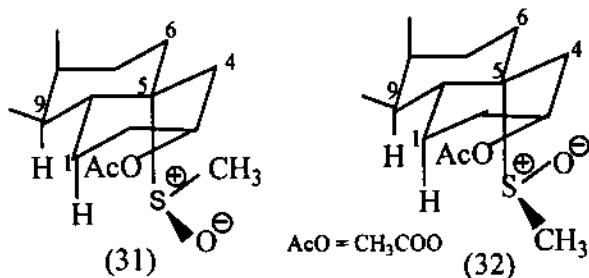
3- Cơ chế ưu tiên tách *syn*, ngược với cơ chế *anti E2*, do có những sự kiện:

a- đồng phân *erythro* cho *trans* olefin, đồng phân *threo* cho đồng phân *cis*.

b- phản ứng chỉ thực hiện được khi H<sub>β</sub> 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.

3β-axetoxy-(*R*)-5α-metylsunfinylcholestan (31) và chất 3β-axetoxy-(*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*:



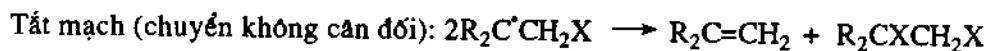
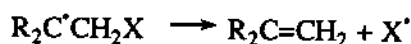
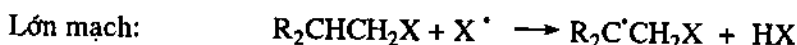
4- Hiệu ứng đồng vị <sup>14</sup>C trong phản ứng Cope cho thấy cả hai liên kết C-H và C-N có sự phân cắt mạnh trong trạng thái chuyển.

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  $320^\circ$  với etyl bromua là 1, *iso*-propyl bromua 280, *tert*-butyl bromua 78.000, còn  $\alpha$ -phenyletyl bromua cũng giống *tert*-butyl bromua và  $\beta$ -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  $\alpha$ -etyl và  $\alpha$ -phenyl, còn cacbanion phần được ổn định bằng  $\beta$ -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  $\sigma^+$  thích hợp hơn  $\sigma$  và tìm thấy đặc tính cacbocation ở vị trí 1. Bản chất *EI* tăng trong dãy loại este: axetat, phenylaxetat < benzoat < cacbamat < 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:

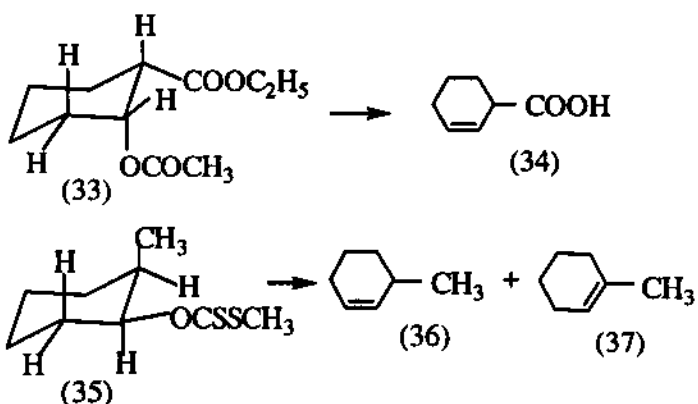
1- Nếu bỏ qua các điều nói trên, sự định hướng trong phản ứng có tính chất thống kê phụ thuộc vào số hydro  $\beta$  (theo quy tắc Hofmann). Chẳng hạn, *iso*-butyl axetat cho 55% 1-buten và 38 ÷ 45% 2-buten với sự phân bố 3/2 bởi số hydro  $\beta$ .

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  $\beta$  *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.

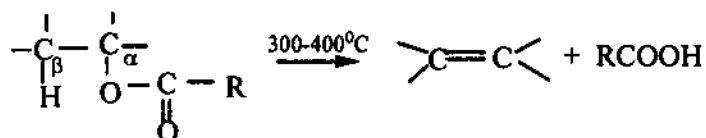
4- Phản ứng cũng chịu ảnh hưởng của hiệu ứng lập thể. Trong một số trường hợp hướng tách xác định bằng tương tác giảm hiệu ứng lập thể trong trạng thái chuyển hay làm giảm thiểu hiệu ứng lập thể của chất ban đầu.

### 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

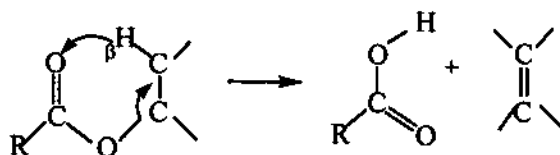
Phản ứng xảy ra giữa hai nhóm đi ra là nhóm este và  $H_{\beta}$  khi đun nóng không có dung môi để tạo olefin:



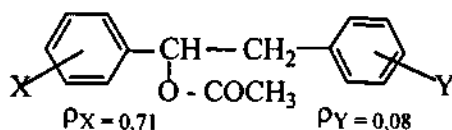
Định luật động học của phản ứng là  $v = k[\text{este}]$ .

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  $H_\beta$  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:

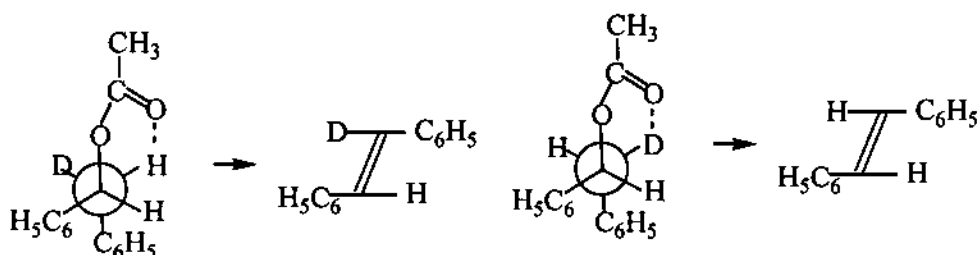


Trạng thái chuyển vòng có sự chuyển electron đồng bộ bởi vì các nhóm thế trong phân rượu của este ít ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng, chẳng hạn như 1-phenyletylaxetat phản ứng hơn 2-phenyletylaxetat chỉ có 7 lần (trái với cơ chế ion), song tính đồng bộ không hoàn toàn mà sự phân tích liên kết C-O trong trạng thái chuyển lớn hơn là phân tích liên kết C-H như khi thay đổi nhóm thế trong hợp chất sau:



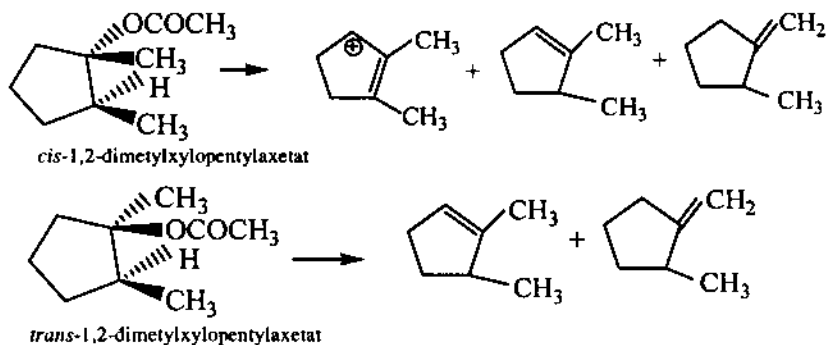
Tốc độ nhiệt phân tăng một ít khi tăng tính axit của  $H_\beta$  tách ra, chẳng hạn *tert*-butyldicloaxetat ở 250°C tách nhanh hơn *tert*-butylaxetat đến 19 lần, song hướng tách không ảnh hưởng đến tỷ lệ đồng phân, nhất là khi có nhóm C=O ở bên cạnh  $H_\beta$  thì tính axit này có tính quyết định, tốc 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-deuteri-1,2-diphenyletanol cho *trans*-stylben 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  $H_\beta$  thường mang tính ngẫu nhiên.

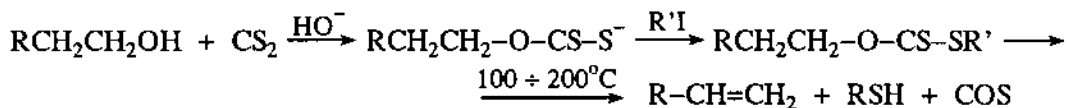


Các lacton cũng nhiệt phân cho axit không no qua trạng thái chuyển vòng 6 cạnh theo *Ei* thích hợp với vòng 5, 6 cạnh, nhưng cũng cho vòng lớn hơn. Amit cũng cho phản ứng tương tự nhưng ở nhiệt độ cao hơn. Allyl axetat cho điện khi đun nóng có mặt hợp chất paladi hay molipden.

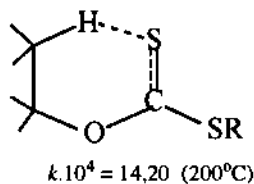
Các este vô cơ cũng bị phân cắt thành olefin khi tác dụng với bazơ. Các este của axit sunfuric, sunfuro và axit khác chịu tách trong dung dịch theo *E1* và *E2* cũng như tosylat và este của axit sunfonic. Este của 2-pyridinsunfonic axit và 8-quinolinsunfonic axit tách cho olefin với hiệu suất cao khi đun nóng không cần dung môi. Este của  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{OH}$  và  $\text{TsOH}$  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)

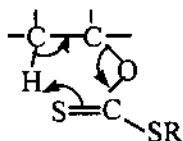
Metyl xangtat điều chế bằng tác dụng ancol với  $\text{NaOH}$  và  $\text{CS}_2$  cho  $\text{RO-CS-SNa}$  rồi xử lý tiếp với metyl iodua. Nhiệt phân xangtat cho olefin,  $\text{COS}$  và thiol, gọi là phản ứng Chugaev.



Phản ứng cũng xảy ra qua trạng thái chuyển vòng:

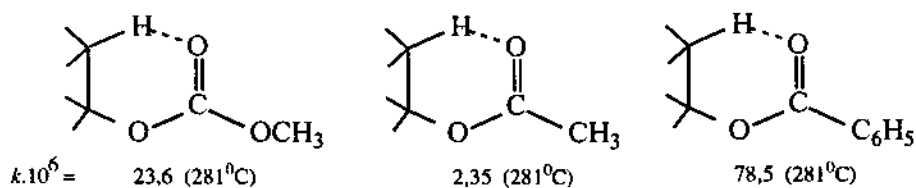


Phản ứng theo cơ chế *Ei*, trước kia cho rằng nguyên tử sunfua đóng vòng nhưng hiện nay có nhiều chứng minh nghiên cứu hiệu ứng đồng vị  $^{13}\text{C}$  và  $^{34}\text{S}$  cho thấy là liên kết  $\text{C}=\text{S}$ :

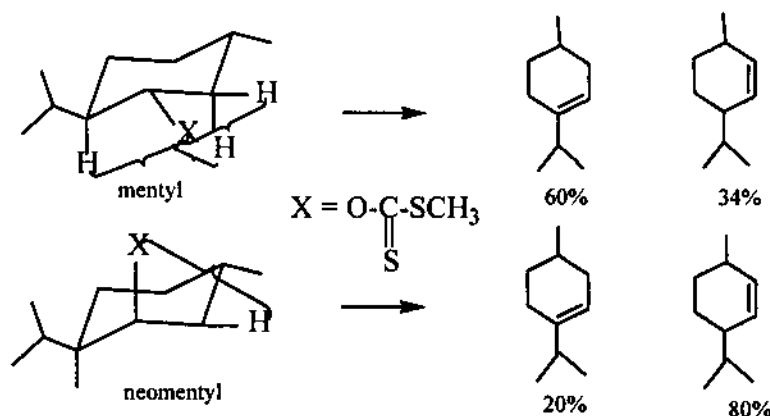


Phản ứng tương tự như nhiệt phân este, nhưng phản ứng xảy ra nhanh hơn do có phát

nhiệt hơn khi chuyển nhóm O-C=S thành O=C-S khoảng 20 kcal/mol nên năng lượng hoạt hoá nhỏ hơn:



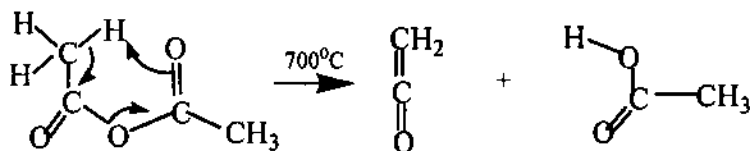
Phản ứng cũng là tách *cis*, như khi nhiệt phân neomentylxantogenat và mentylxantogenat:



do mentyl có H ở C<sub>2</sub> và C<sub>4</sub> ở vị trí *cis* cho khả năng tách, còn neomentyl không cho 3-menten do không có H *cis* ở C<sub>4</sub>.

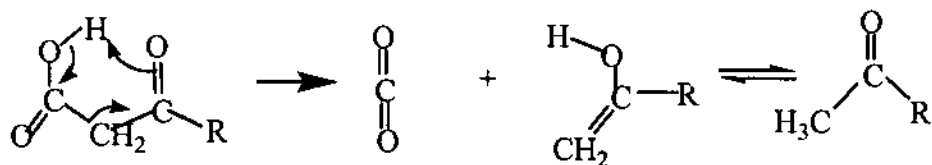
### 3- Phản ứng nhiệt phân anhydrit

Nhiệt phân anhydrit tạo thành xeten cũng theo cơ chế tách *cis* và qua trạng thái chuyển tiếp vòng:

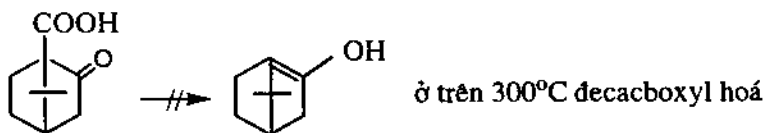


### 4- Phản ứng decarboxyl hoá β-xetoaxit và axit β-dicacboxylic

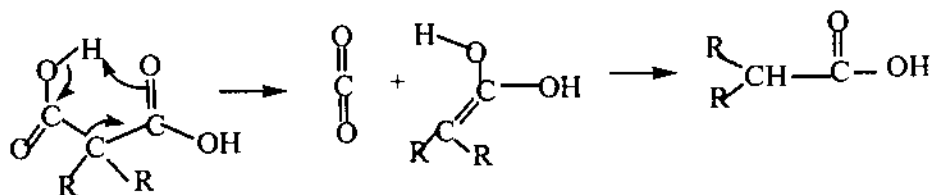
Phản ứng xảy ra bằng sự tách proton từ axit đã có liên kết đôi C=O để chuyển thành CO<sub>2</sub> tương tự như hình thành liên kết đôi C=C. Phản ứng đi qua trạng thái chuyển vòng:



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:

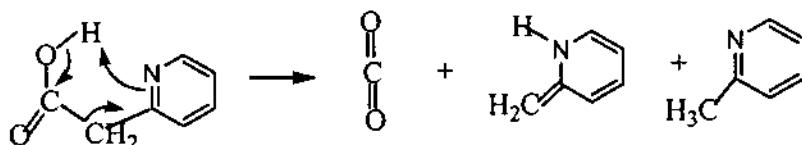


Các axit dicacboxylic như axit malonic cũng như các  $\beta$ -xetoaxit cũng bị phân tích nhiệt tương tự nhưng ở nhiệt độ cao hơn (140°C), bởi vì nhóm cacbonyl của axit kém hoạt động hơn nhóm cacboxyl của nhóm xetoaxit:



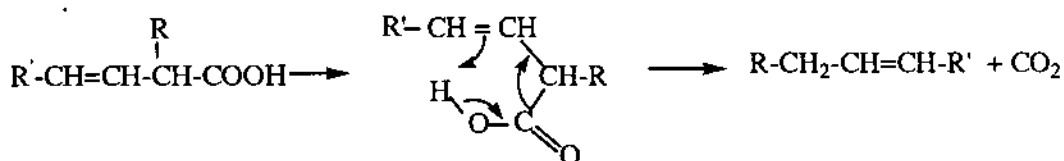
### 5- Phản ứng decarboxyl hoá $\beta$ -iminoaxit

Phản ứng nhiệt phân của axit 2-pyridinaxetic với chất nhận proton là N:



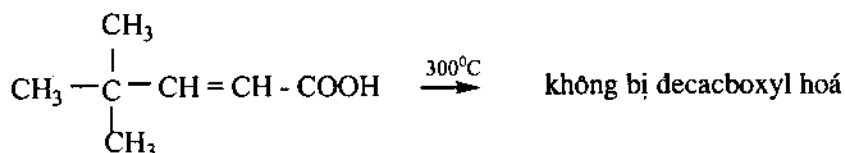
### 6- Phản ứng decarboxyl hoá axit $\beta, \gamma$ và $\alpha, \beta$ không no

Các axit  $\beta, \gamma$ -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  $R = \text{ankyl}$  thì từ trạng thái chuyển vòng sẽ cho *trans*-olefin.

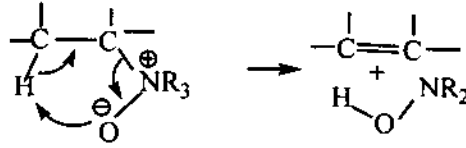
Các axit  $\alpha, \beta$ -không no bền với nhiệt hơn, chẳng hạn:



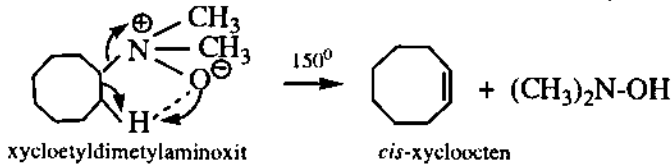
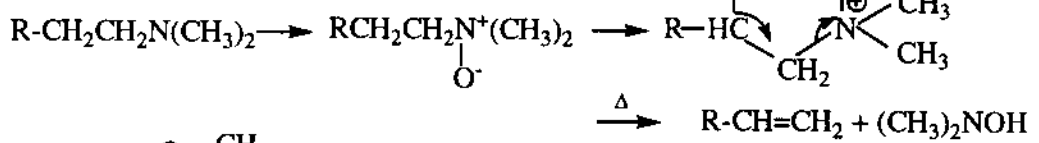
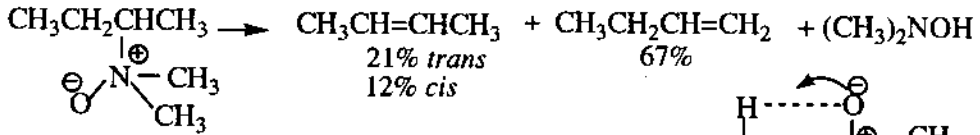
nên các axit này chỉ bị nhiệt phân khi có sự đồng phân hoá axit  $\alpha, \beta$  thành axit  $\beta, \gamma$ -không no.

7- Phản ứng nhiệt phân oxit amin (phản ứng Cope)

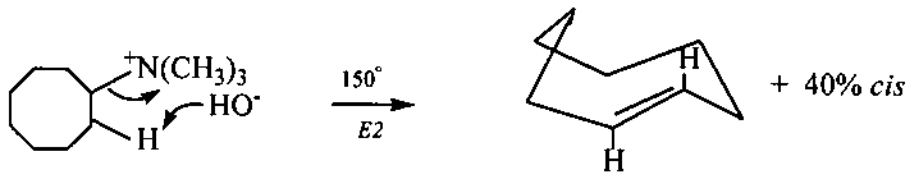
Phản ứng tách các oxit amin được tác dụng của nhiệt cũng xảy ra qua trạng thái chuyển tiếp vòng 5 trung tâm và theo cơ chế *Ei-cis*:



Phản ứng ưu tiên là sản phẩm olefin ankylo 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:

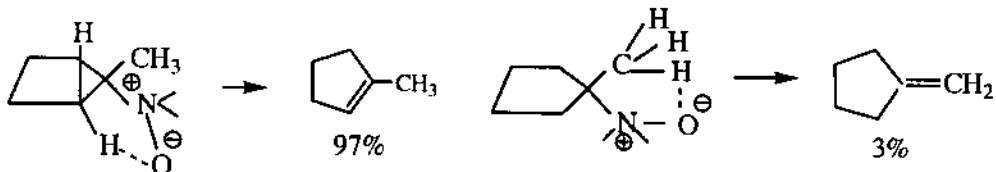


Nếu so sánh với xycloetyltrimetylami hydroxit thì phản ứng này chủ yếu cho *trans*-olefin:



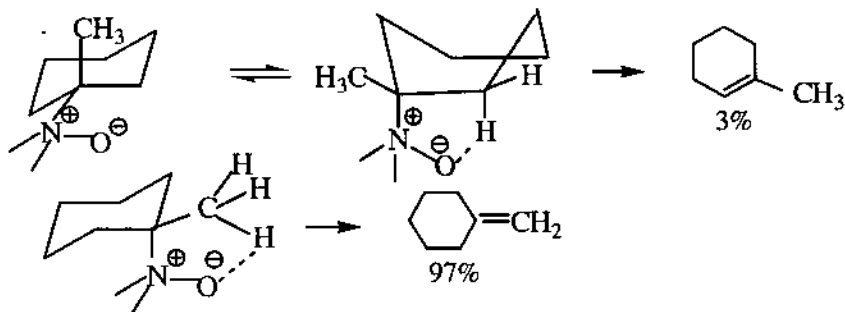
Phản ứng hoàn toàn đặc thù lập thể xảy ra theo cơ chế *syn* và động học bậc nhất.

Trạng thái chuyển có vòng 5 cạnh, H<sub>β</sub> 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:



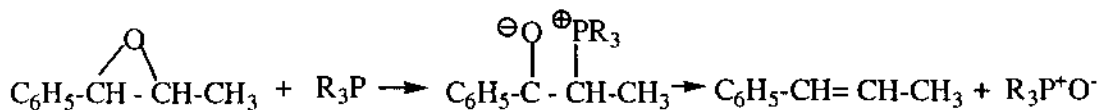
trong đó 1-dimetylami-1-metylxcyclopentan oxit có một hydro che khuất với nhóm amino

cho 97% 1-metylcyclopenten và chỉ 3% metylenxyclopentan. Dẫn xuất cyclohexan phản ứng khó hơn cyclopentan và ưu tiên cho 97% sản phẩm của nhóm amin với nhóm CH<sub>3</sub>, 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:



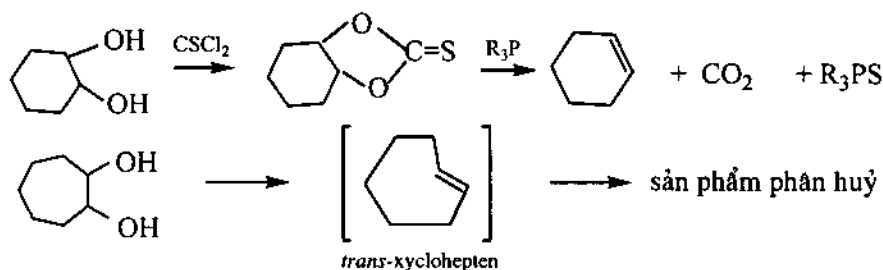
Phản ứng có ứng dụng nhiều trong tổng hợp các olefin nhưng có giới hạn là không có mở vòng 6 cạnh chứa dị tố nitơ mà chỉ mở vòng 5 và 7 cạnh đến 10 cạnh. Tốc độ phản ứng tăng khi tăng thể tích nhóm thế  $\alpha$  và  $\beta$ . Phản ứng có thể thực hiện ở nhiệt độ phòng trong (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO 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<sub>3</sub>P hay photphit (RO)<sub>3</sub>P:

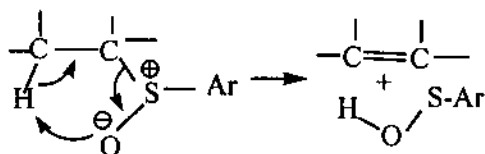


Song chú ý rằng giai đoạn tấn công R<sub>3</sub>P là cộng nucleophin và để tách được cần phải quay xung quanh liên kết C-C để có cấu hình *cis*.

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.

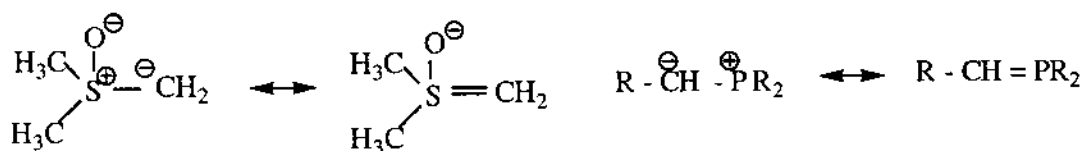
Phản ứng Wittig không xảy ra trong điều kiện của phản ứng Hofmann, nghĩa là chỉ xảy ra trong dung môi aprotôn và kiềm mạnh ankyl liti. Khác với phản ứng phân tích Hofmann trong điều kiện thường là hydro phải ở vị trí *trans*, nên nếu phản ứng Hofmann trong điều kiện thường không thực hiện được vì khó 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 <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Li, ete	30	24	64	19	81
N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Amit kali trong amoniac	-30	24	68	85	25
Xyclooctyl-	CH <sub>3</sub> Li, ete	120	24	89	60	40
N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>2</sub> Br		20	24	74	10	80

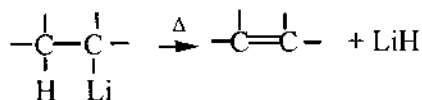
Các ylit của S và P cũng có phản ứng tương tự, chẳng hạn như dimetylsunfonylit và photphoryl (photphorylen):



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:



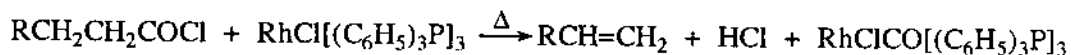
Phản ứng cũng áp dụng cho ankyl natri và ankyl kali. Tác nhân Grignard chịu phân tích nhiệt trong dung môi không solvat, chẳng hạn như cumen. Olefin cũng tìm thấy từ RLi và RMgX do tác dụng etylen với NiCl<sub>2</sub> hay tác nhân khác.

Cơ chế của phản ứng cũng là bốn trung tâm *Ei*.

#### 10- Phản ứng decacbonyl 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  $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$  thành  $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{-RhCO}[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_3\text{Cl}_2$  rồi tách syn của H và Rh.

## 9.7. PHẢN ỨNG TÁCH PHÂN MẢNH

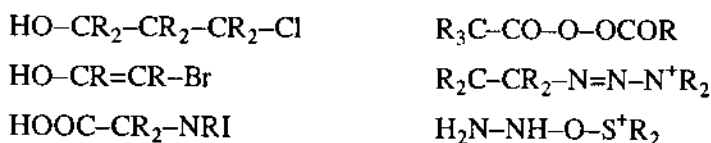
### 9.7.1. Cơ chế

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  $\beta$  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  $\text{Cl}$ ,  $\text{OH}_2^+$ ,  $\text{OTs}$ ,  $\text{NR}_3^+$ , nhóm a-b đi ra mang điện tích dương hơn chất ban đầu, thường là  $\text{HO-C}$  hay  $\text{R}_2\text{N}$ , bởi vì điện tích dương được ổn định bằng oxy hay nitơ:

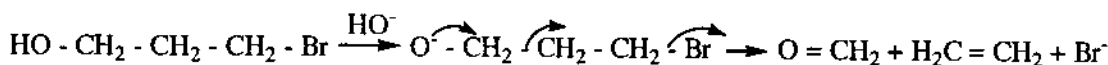
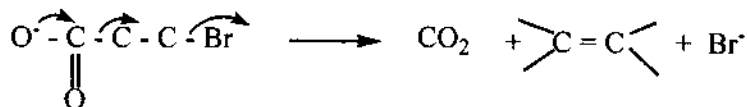
Chẳng hạn như các hợp chất:



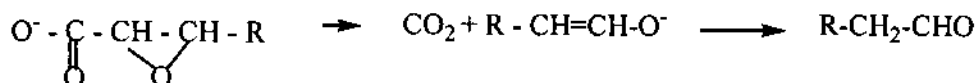
Cơ chế của phản ứng có thể tương tự như tách 1,2, có thể tạo cacbocation, cacbanion trung gian hay đồng bộ đi ra của hai nhóm tách, nghĩa là có thể  $E1$  hay  $E2$ .

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.

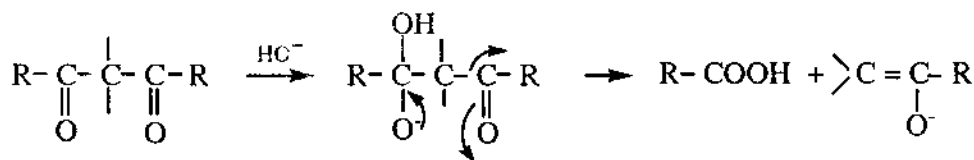
Nhóm c-d chuyển thành hợp chất, thường không no như loại olefin, axetylen, azometin, nitrin, cacbonyl,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CO}$  và  $\text{N}_2$ . Chẳng hạn phản ứng phân tích  $\beta$ -halogen-carboxylic và  $\gamma$ -halogenanol:



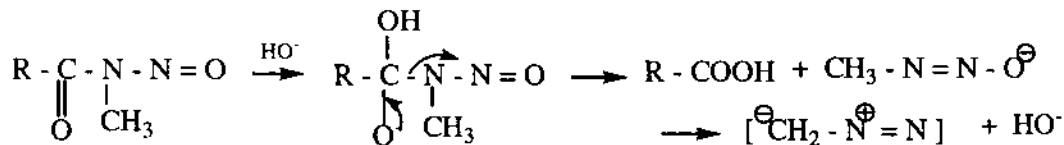
Phản ứng phân tích anion của axit glycolic:



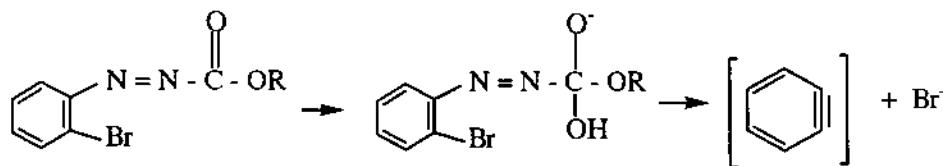
Phản ứng phân tích hợp chất  $\beta$ -dicarbonyl:



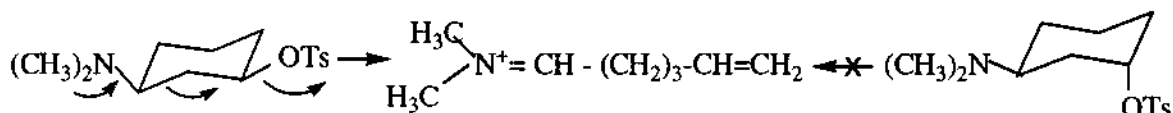
Phản ứng phân tích N-nitrozometylamin:



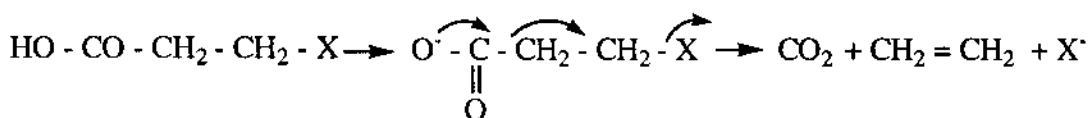
Phản ứng phân tích hợp chất cacbonylazo:



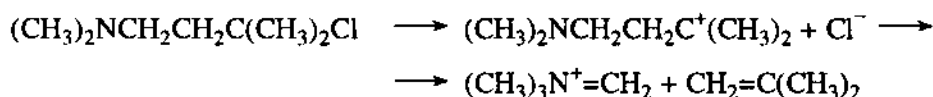
Hoá học lập thể của các phản ứng phân mảnh đồng bộ cũng tuân theo những định luật của E2 tức là bốn trung tâm phải có tính đồng phẳng, các liên kết hay obitan phải ở vị trí *trans*. Chẳng hạn, hợp chất *cis*-3-dimethylaminoxyclohexyltosylat mới cho phản ứng tách phân mảnh đồng bộ, còn đồng phân *trans* không xảy ra:



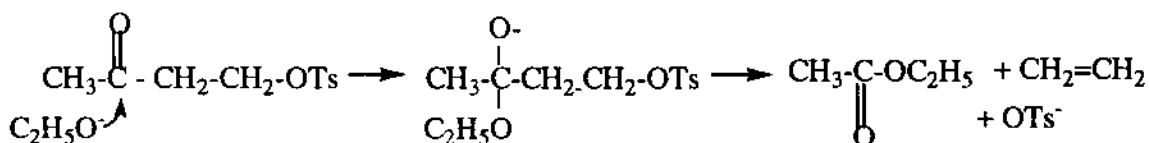
Phản ứng cũng có thể xảy ra phân cắt cationit trước như:



hay phân cắt anionit trước:



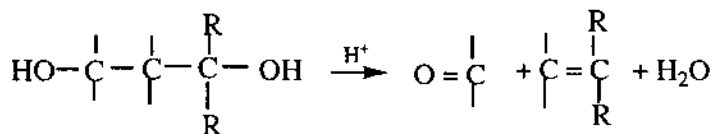
Phản ứng xảy ra khi N song song với C-Cl. Cũng có trường hợp tấn công nucleophin tương tự E2:



## 9.7.2. Các phản ứng tách phân mảnh

### 1- Phản ứng tách của 1,3-diol

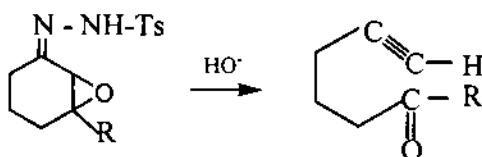
Các 1,3-diol có nhóm OH ở cacbon bậc ba hay ở trên cacbon có nhóm thế aryl bị phân tách bởi axit:



Phản ứng này dùng để tổng hợp khi có ít nhất một nhóm OH trên vòng.

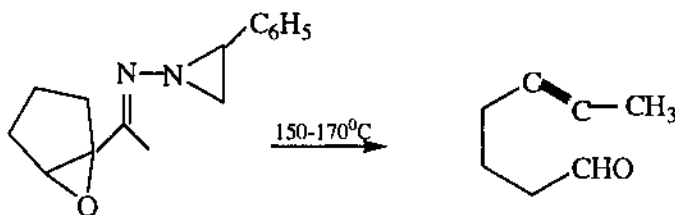
### 2- Phản ứng tách $\alpha$ , $\beta$ -epoxy hydrazon

Các xeton vòng  $\alpha$ ,  $\beta$ - không no bị phân cắt nhóm epoxy của dẫn xuất tosylhydrazon bởi bazơ cho xeton axetylenic:

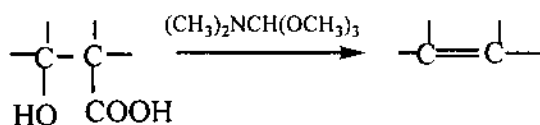


Phản ứng có thể áp dụng cho tổng hợp các andehit axetylenic (R = H) khi dùng dẫn xuất của 2,4-dinitrotosylhydrazon.

Các hydrazon được tổng hợp từ epoxy xeton và các vòng thế N-aminaziridin chịu phân mảnh khi đun nóng:

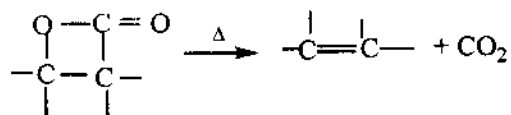


### 3- Phản ứng decarboxyl hoá axit $\beta$ -hydroxy cacboxylic và $\beta$ -lacton



Nhóm OH và COOH có thể bị tách ra khỏi  $\beta$ -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  $^-\text{O}_2\text{C}-\text{C}-\text{OOC}_2\text{H}_5$ . Phản ứng có thể thực hiện ở điều kiện êm dịu hơn khi có  $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_5$  và dietyl azodicacboxylat  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{N}=\text{COOC}_2\text{H}_5$  (chỉ vài giây ở  $0^\circ\text{C}$ ).

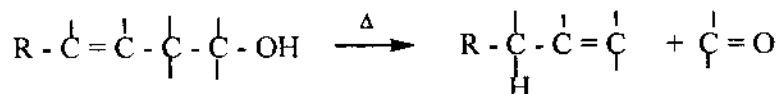
Các  $\beta$ -lacton cũng bị decarboxyl hóa bằng nhiệt cho olefin với hiệu suất cao:



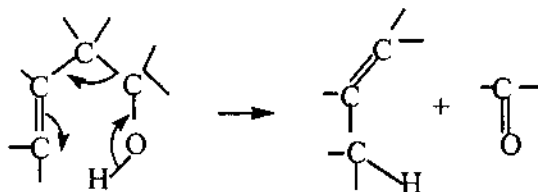
Phản ứng này có tính chọn lọc lập thể tách *syn*.

#### 4- Phản ứng nhiệt phân $\beta$ -hydroxy olefin

Nhiệt phân  $\beta$ -hydroxy olefin cho olefin và andehit hay xeton:



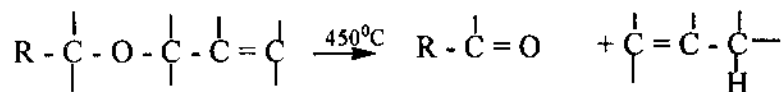
Olefin tạo thành tinh khiết vì không có sản phẩm phụ. Phản ứng theo cơ chế pericyclic đã quan sát thấy phản ứng là bậc nhất và nếu có deutri thì deutri có ở vị trí allyl của olefin mới:



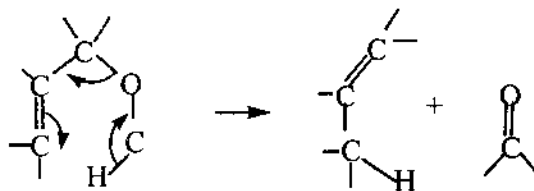
Các hydroxyaxetylen cũng có phản ứng tương tự cho allen và hợp chất cacbonyl và theo cơ chế tương tự nhưng có tính hình học tuyến tính của liên kết ba.

#### 5- Phản ứng nhiệt phân ete allyl

Ete allyl có ít nhất một  $\text{H}_\alpha$  nhiệt phân cho olefin và andehit hay xeton:

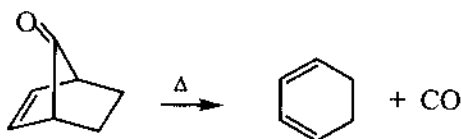


Phản ứng theo cơ chế vòng tương tự như hydroxyolefin trên và cũng là phản ứng pericyclic:

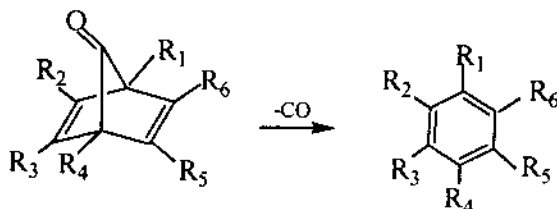


#### 6- Phản ứng tách CO và $\text{CO}_2$ ở hợp chất cầu

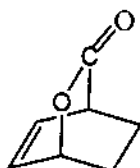
Hợp chất bixyclo có nhóm CO ở đầu cầu khi đun nóng sẽ tách CO cho cyclohexadien:



Phản ứng ngược với phản ứng Diels Alder, được dùng để chế những vòng benzen thể đặc biệt và xyclohexadien. Hợp chất bicyclo[2.2.1]heptadienon dễ nhiệt phân tách CO hơn do tạo benzen thơm bền:

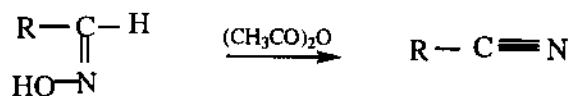


Các bicyclobacton cũng có phản ứng loại CO<sub>2</sub> tương tự:



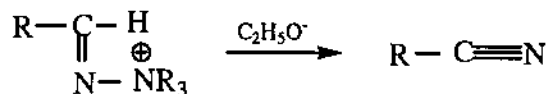
### 7- Phản ứng dehydrat hoá andoxim thành nitrin

Andoxim bị loại nước cho nitrin bởi những tác nhân hút nước như anhydrit axetic:



hay etyl orthofomat và H<sup>+</sup>, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P-CCl<sub>3</sub>, triclometyl clofomat ClCOCCl<sub>3</sub>, metyl hay etyl xyanfomat ROCOCN, SeO<sub>2</sub>... Phản ứng xảy ra khi H và OH ở vị trí *anti*. Các dẫn xuất anky 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 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>-</sup> cho nitrin:

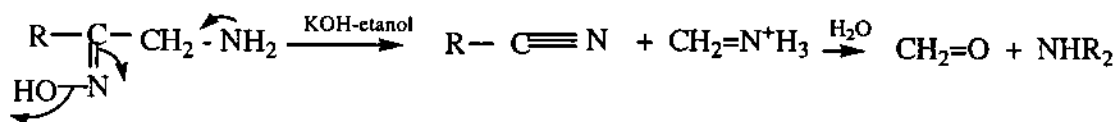


### 8- Phản ứng chuyển hoá xetoxim thành nitrin

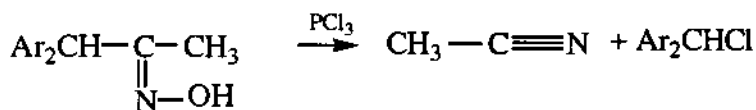
Các xetoxim cũng chuyển thành nitrin khi có axit Lewis:



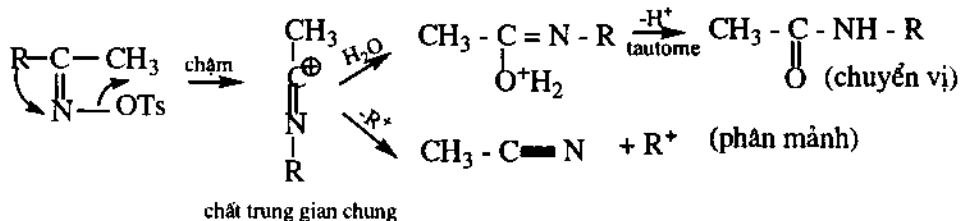
như các oxim của α-dixeton, α-xetoxit, α-diankylamin xeton, α-hydroxy xeton, β-xeto etc. Chẳng hạn:



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:

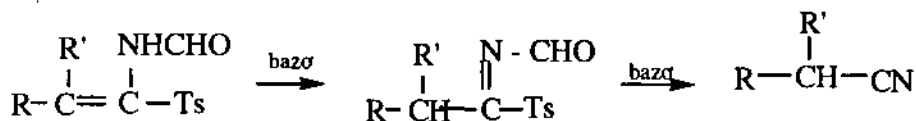


Cơ chế của phản mảnh và chuyển vị được nghiên cứu từ dãy oxim tosylat cho thấy, tốc độ phụ thuộc chủ yếu vào độ bền của R<sup>+</sup>, hai phản ứng có chung một chất trung gian, phản ứng phân mảnh không ở giai đoạn đầu mà sản phẩm được xác định ở giai đoạn sau:



Các trường hợp khác, cơ chế phản ứng là E1 hay E2.

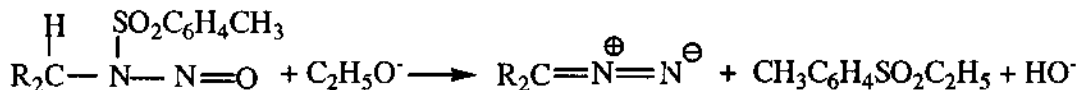
Phản ứng phân mảnh của N-(1-tosyl-1-ankenyl)fomamit với CH<sub>3</sub>ONa đun hồi lưu trong CH<sub>3</sub>OH là giai đoạn chuyển hoá của xeton thành nitrin:



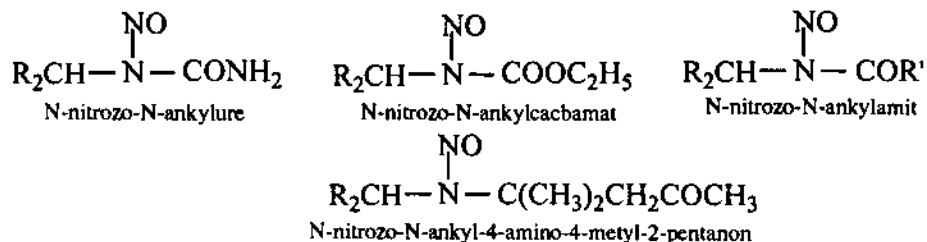
Đây là phương pháp chung để chuyển hoá xeton thành nitrin bằng cách cho xeton tác dụng với TsCH<sub>2</sub>NC thành N-1-tosyl-1-ankenyl)fomamit rồi phân mảnh.

### 9 - Phản ứng tách nitrozo thành diazoankan

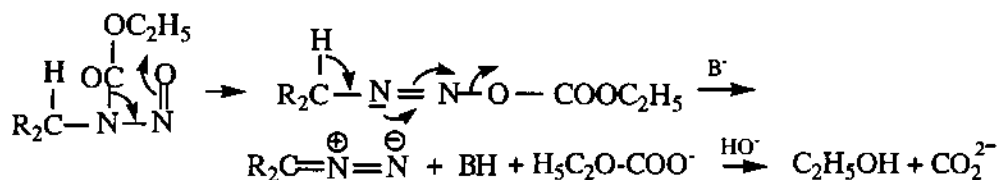
Các hợp chất N-nitrozo-N-ankyl tác dụng với kiềm cho diazoankan, thường dùng N-nitrozo-N-metyl-p-toluensunfonamit với etylat để điều chế diazoankan:



cũng dùng một số tác nhân khác, trong đó N-nitrozo-N-metylcabamat và N-nitrozo-N-metylure cho hiệu suất tốt.

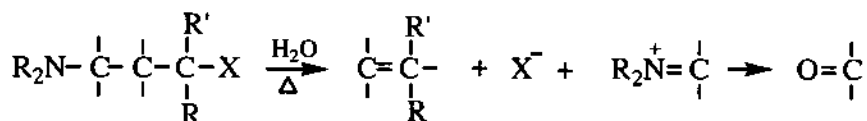


Phản ứng có thể bắt đầu bằng chuyển vị 1,3-nitơ tới oxy và tiếp theo là phản ứng tách:

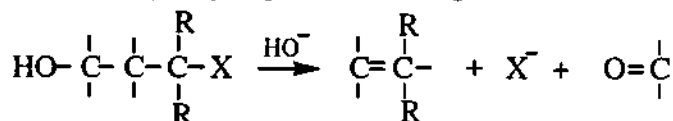


#### 10- Phản ứng tách phân mảnh $\gamma$ -hydroxyhalogenua

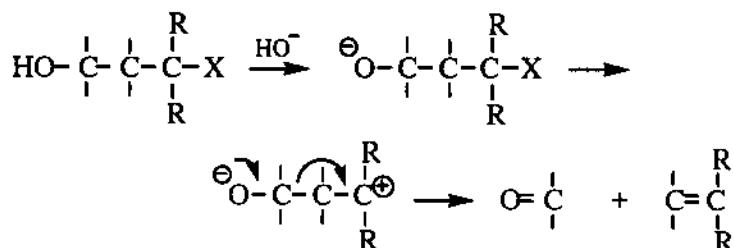
Các  $\gamma$ -điankylamin halogenua khi đun nóng có  $\text{H}_2\text{O}$  bị tách phân mảnh thành olefin và muối iminium rồi thủy phân cho andehit hay xeton:



Các  $\gamma$ -hydroxyhalogen hay tosylat phân mảnh bằng bazơ:



Vai trò của  $\text{HO}^-$  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  $\gamma$ -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.

$\gamma$ -Điankylamino ancol không bị phân mảnh vì cần ion hoá HO thành  $\text{H}_2\text{O}^+$  hay  $\text{NR}_2$  thành  $\text{N}^+\text{HR}_2$  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:

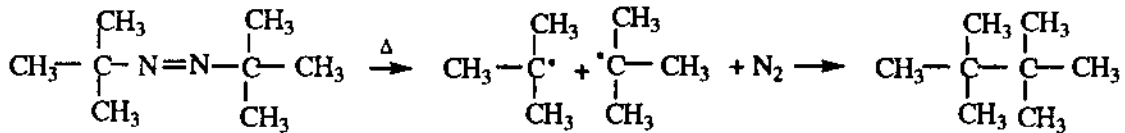


Các phản ứng này thường gặp  $Y = -N=N- > -COO- > -SO_2- > -CO-$

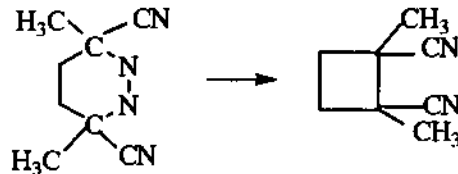
Các nhóm này thường là dị tố hay nhóm dị tố đi ra khỏi phân tử như là N, O, S.

Phản ứng xảy ra theo các cơ chế khác nhau và hiện nay chưa giải thích được hoàn toàn.

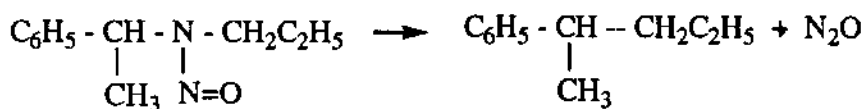
1- Phản ứng tách tạo thành liên kết  $\sigma$ , thường phân tích nhiệt dẫn xuất azo theo cơ chế gốc. Chẳng hạn nhiệt phân hợp chất azo tách  $N_2$  theo cơ chế gốc:



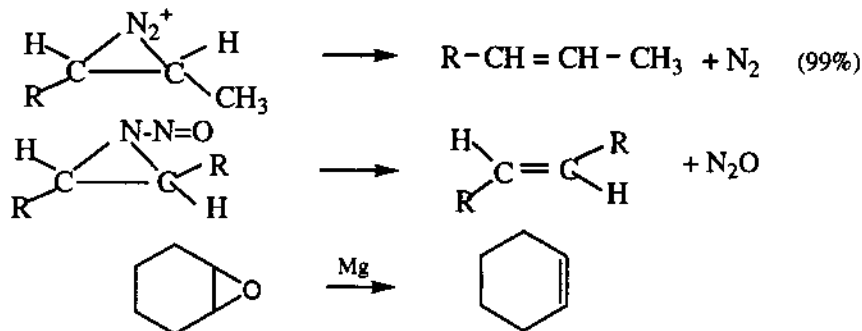
với các hợp chất vòng cho gốc kép rồi vòng hoá:



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  $\pi$  thường đi từ các hợp chất vòng:

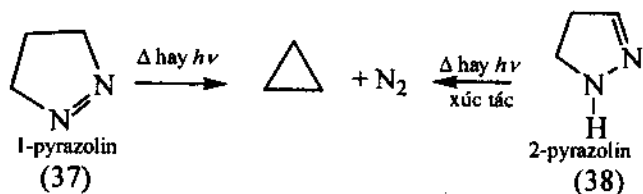


## 9.8.2. Các phản ứng tách đoạn mạch

### 1- Phản ứng tách đoạn mạch của N<sub>2</sub>

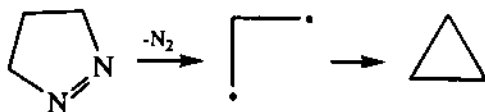
Các hợp chất vòng chứa nhóm azo dễ bị nhiệt phân hay quang phân tách ra N<sub>2</sub>.

Chẳng hạn 1-pyrazolin (37) chuyển thành xyclopropan và N<sub>2</sub> khi quang phân hay nhiệt phân:

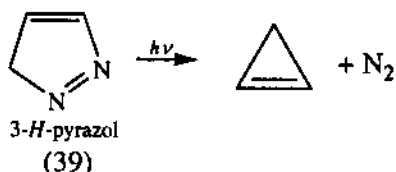


Đồng phân của nó là 2-pyrazolin (38) bền hơn, cần có thêm xúc tác axit hay bazơ với chức năng chuyển hoá 2-pyrazolin thành 1-pyrazolin, nếu không có xúc tác thì (38) không phản ứng.

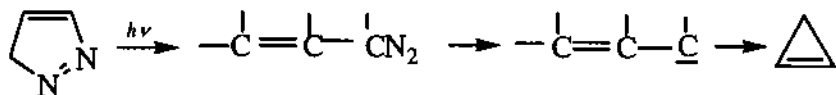
Cơ chế của phản ứng này là cơ chế gốc kép rồi vòng hoá. Sự tạo thành gốc kép phụ thuộc vào chất ban đầu và điều kiện phản ứng (ở trạng thái singlet hay triplet):



3-H-Pyrazol (39) bền với nhiệt hơn nên chuyển hoá bằng quang hoá:

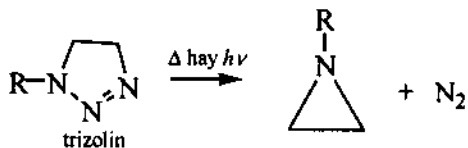


Cơ chế trong trường hợp này có thể đi qua hợp chất diazo rồi mất N<sub>2</sub> cho vinyl cacben:



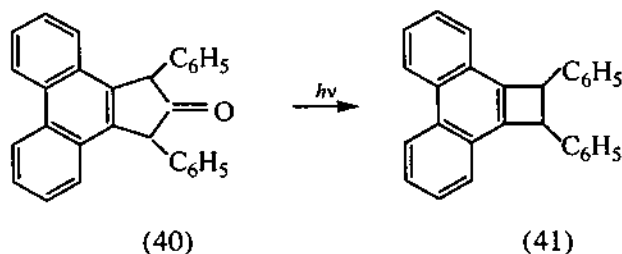
Nói chung, phản ứng quang hoá cho hiệu suất tốt hơn và ít sản phẩm phụ hơn.

Các triazol như triazolín cũng chuyển hoá thành aziridin bằng nhiệt hay quang hoá:

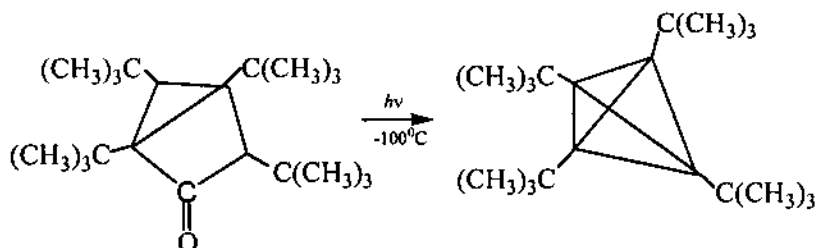


### 2- Phản ứng tách đoạn mạch của CO và CO<sub>2</sub>

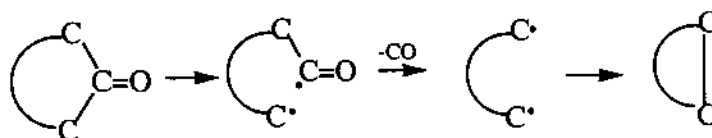
Một vài xeton vòng có thể quang hoá tạo thành sản phẩm rút vòng. Chẳng hạn xeton tetraxyclic (40) quang hoá cho sản phẩm (41):



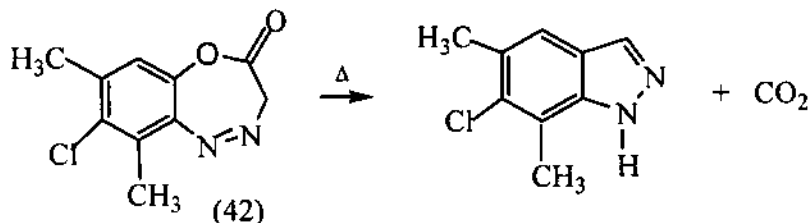
Phương pháp này thường dùng để tổng hợp *tetra-tert-butyltetrahedran*:



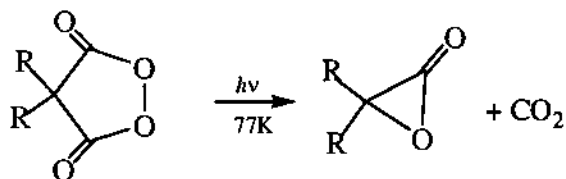
Cơ chế của phản ứng đã được Norrish đưa ra do phân cắt liên kết C-CO tạo gốc tự do rồi mất CO cho gốc kép rồi vòng hoá:



Một vài lacton cũng tách CO<sub>2</sub> khi đun nóng hay chiếu sáng, chẳng hạn nhiệt phân hợp chất (42) sau:



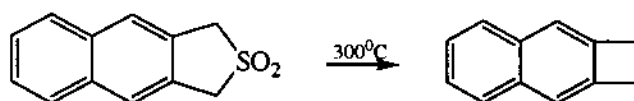
hay quang phân 1,2-dioxolan-3,5-dion sau cho  $\alpha$ -lacton:



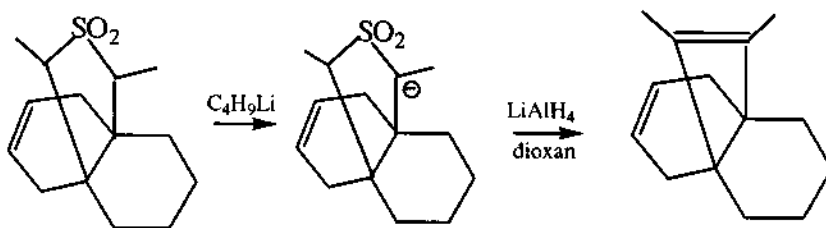
Các diaxyl peroxit RCO-OO-COR cũng dễ loại CO<sub>2</sub> khi quang phân ở trạng thái rắn cho RR, cũng dùng phương pháp điện ly nhưng hiệu suất thấp hơn (xem phản ứng Kolbe).

### 3- Phản ứng tách SO<sub>2</sub>

Khi quang phân hay nhiệt phân một số sunfon vòng cho sản phẩm rút vòng:



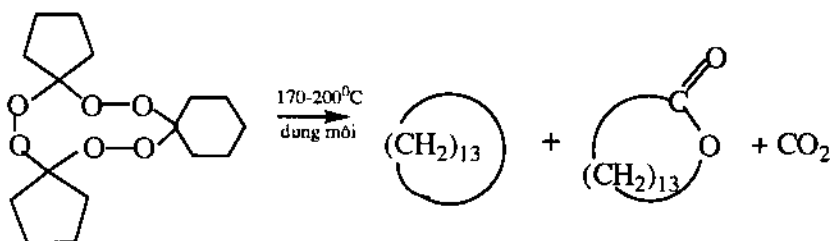
Các vòng 5 cạnh thường rút thành vòng 4 cạnh khi tác dụng với butyl liti rồi phản ứng tiếp với  $\text{LiAlH}_4$ :



Phản ứng này nhạy khi cả hai vị trí  $\alpha$  và  $\alpha'$  của nhóm sunfon dính với gốc ankyt.

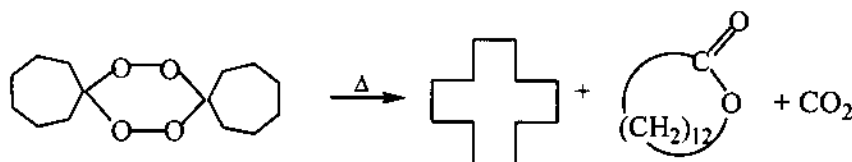
#### 4- Phản ứng tổng hợp Story

Khi đun nóng các xycloankyliden peroxit trong dung môi trơ như dekan sẽ tách  $\text{CO}_2$  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.

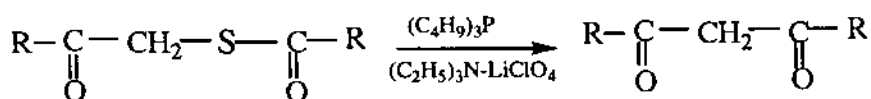
Phương pháp cũng áp dụng để tổng hợp các xycloankan và lacton bằng dime hoá các xycloankyliden peroxit:



Cả hai dime và trime xycloankyliden peroxit được tổng hợp từ xycloketon tương ứng với  $\text{H}_2\text{O}_2$  trong dung dịch axit. Thường trime peroxit sinh ra đầu tiên và chuyển thành hợp chất dime.

#### 5- Phản ứng tách S

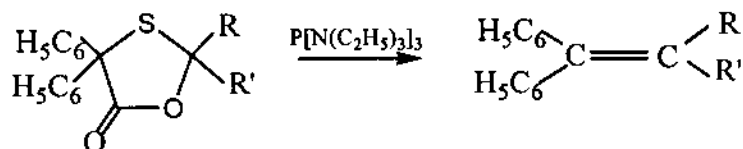
Các thioeste mà phân gốc hydrocacbon có chứa nhóm cacbonyl ở vị trí  $\beta$  khi có photphin bậc ba trong môi trường bazơ sẽ chuyển thành  $\beta$ -dixeton:



Các thioeste tổng hợp từ thiol axit và  $\alpha$ -halogen xeton.

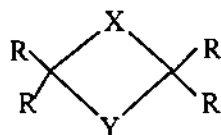
#### 6- Phản ứng tách đoạn mạch Twofold

4,4-Diphenyloxathiolan-5-on chuyển thành olefin khi có *tris*(diethylamino)photphin:



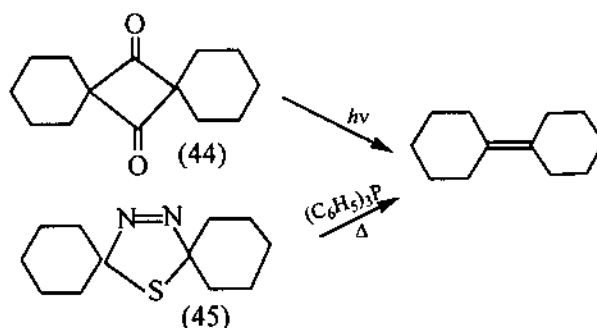
4,4-Diphenyloxathiolan-5-on được tổng hợp bằng ngưng tụ axit thiobenzyllic  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}(\text{SH})\text{COOH}$  với andehit hay xeton.

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  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ :



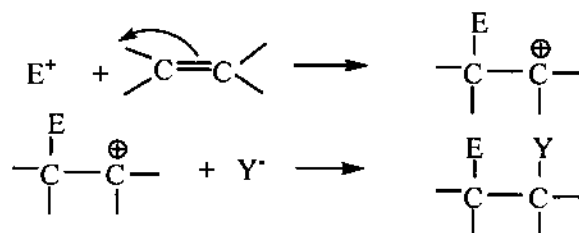
## PHẢN ỨNG CỘNG ELECTROPHIN $A_E$

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:



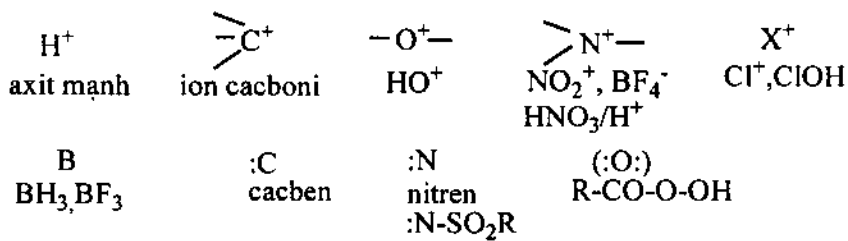
Quá trình phản ứng gồm hai giai đoạn, trong đó giai đoạn quyết định tốc độ là sự hình thành cacbocation.

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 orbital  $\pi$  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 orbital trống của cation hay orbital trống tự do của nguyên tử trong tác nhân trung hoà với orbital  $\pi$ , để hình thành liên kết C-E và giải phóng orbital  $p$  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  $\pi$ :

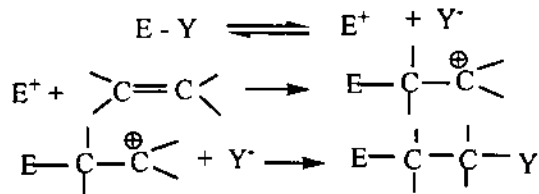


Phản ứng thường chịu ảnh hưởng của nhóm cho electron nên phản ứng có giá trị  $\rho$  âm.

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:

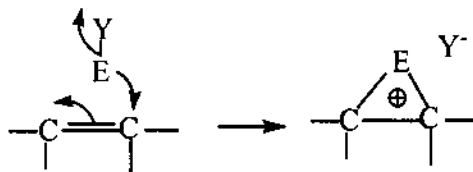
1-



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  $A_E2$ :

$$v = k[EY][C=C]$$

Trong cơ chế này, giai đoạn đầu giống  $S_N1$ , cation hình thành có thể tồn tại ở dạng cation vòng oni do tương tác của orbital trống của cation với orbital  $n$  của electrophin:

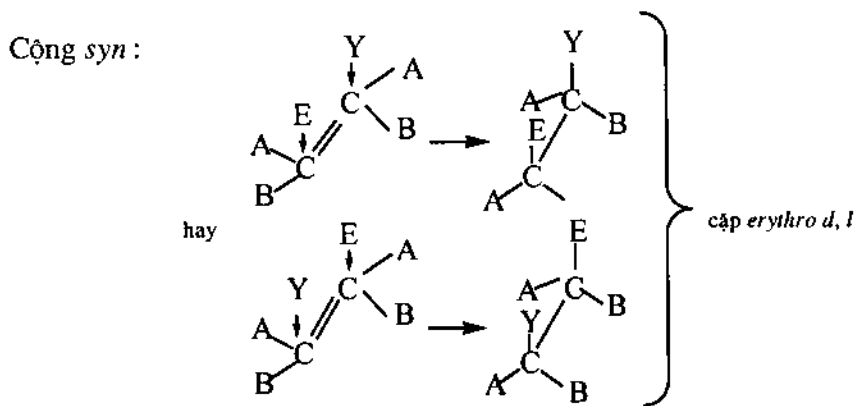


Chất trung gian này hình thành như là cơ chế nhóm kể trong phản ứng thế nucleophin và sự tấn công của nucleophin ở giai đoạn 2 cũng giống như  $S_N2$  là tấn công sau.

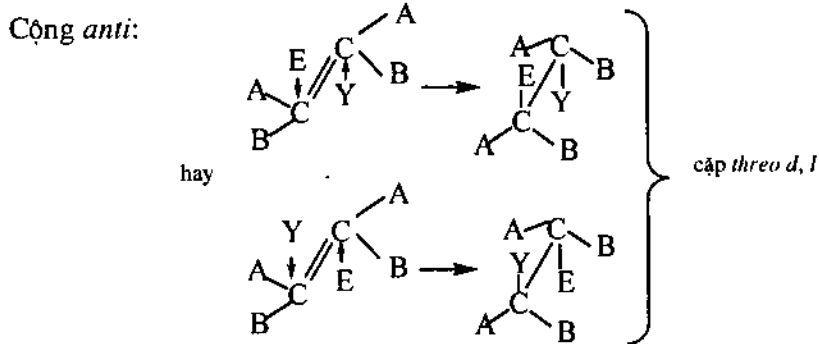
Nghiên cứu về cấu trúc obitan cho thấy, ion cấu bền hơn ion dạng hở và sự hình thành ion cấu là cân bằng.

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*:

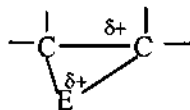


và cộng *anti* cho cặp *threo*:



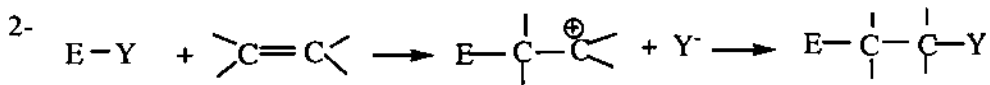
Nghiên cứu cho thấy, ion cấu bền hơn ion dạng hở và sự hình thành ion cấu là cân bằng.

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.



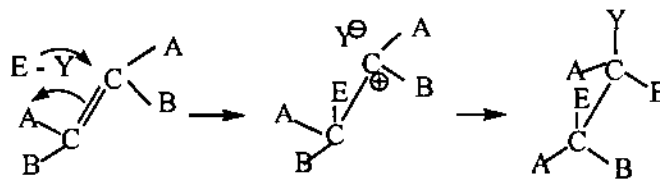


Cơ chế này cũng hình thành cacbocation quyết định tốc độ phản ứng nhưng tồn tại ở dạng cặp ion, phụ thuộc vào khả năng phản ứng của hai ion có thể hay không thể trở thành ion tự do trước khi kết hợp để hình thành sản phẩm.

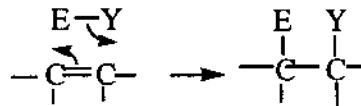
Cơ chế này cũng là lưỡng phân tử  $A_E2$ .

$$v = k[EY][C=C]$$

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*:

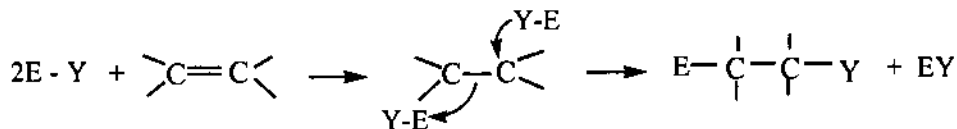


3- Phản ứng cộng có thể xảy ra bằng sự tấn công ban đầu không vào một cacbon mà đồng thời vào cả hai cacbon:



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-

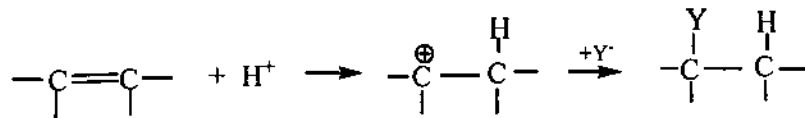


Cơ chế cộng hợp vừa electrophin, vừa nucleophin của hai phân tử từ tác nhân vào chất ban đầu. Phản ứng là bậc ba  $A_E3$  có trong một số phản ứng cụ thể:

$$v = k[C=C][EY]^2$$

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 ankyl thế 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 carbon gây ra sự tăng lớn tốc độ phản ứng (bậc 1  $\rightarrow$  bậc hai  $\rightarrow$  bậc ba), nhưng cộng vào carbon khác thì hiệu ứng rất nhỏ hay không xúc tiến.

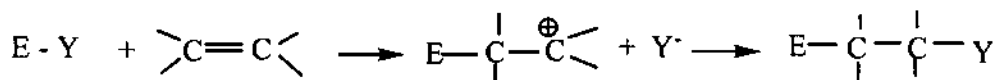
3- Carbocation mạch hở có chuyển vị, tương tự như ở  $S_N1$ .

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

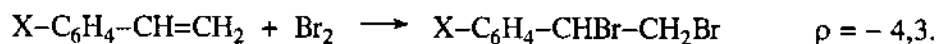
### 10.2.1. Cơ chế

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:



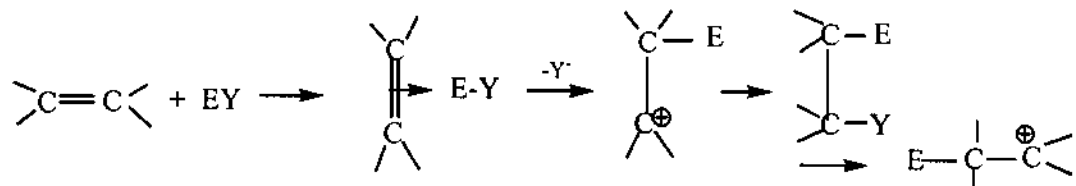
với  $EY$  = halogen ( $\text{Cl}_2, \text{Br}_2, \text{I}_2$ ); H-halogen ( $\text{HCl}, \text{HBr}, \text{HI}$ ),  $\text{H}_2\text{O}$ , HO-halogen ( $\text{HOCl}, \text{HOBr}$ ).

Phản ứng được xúc tiến khi có nhóm thế cho electron nên  $\rho$  âm.

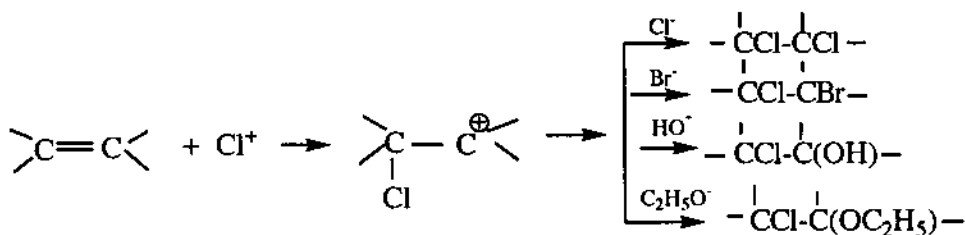


Ảnh hưởng của nhóm thế chứng tỏ phản ứng xảy ra do tương tác của orbital  $\pi$  có năng lượng tương đối cao (bazơ Lewis) với orbital tự do của electrophin (axit Lewis).

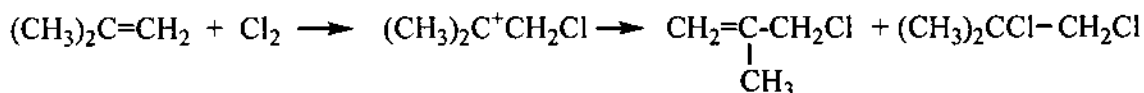
Phản ứng có độ nhạy cao với các nhóm thế cho electron (với  $\rho$  âm và  $\sigma^+$ ) cho phép đề nghị rằng phản ứng được thực hiện qua trạng thái chuyển phân cực cao, có cấu trúc gần với cấu trúc carbocation. Thực tế, phản ứng xảy ra qua phức  $\pi$  của tác nhân với chất ban đầu:



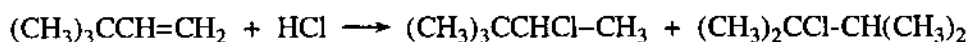
Carbocation hình thành có thể tương tác với các nucleophin có trong hỗn hợp sản phẩm. Chẳng hạn, phản ứng clo hoá anken trong dung dịch rượu nước có mặt  $\text{KBr}$ :



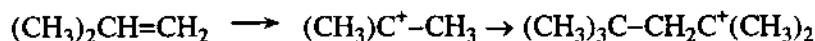
Cacboction có thể ổn định bằng cách tách H theo cơ chế E để tạo olefin. Chẳng hạn, clo hoá isobutylen:



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:



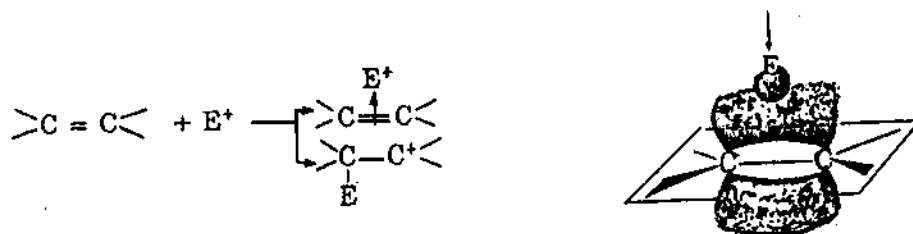
Các telome này cũng có phản ứng tách cho các sản phẩm khác nhau.

Phản ứng có sự cạnh tranh theo nhiều hướng phụ thuộc vào điều kiện phản ứng khác nhau.

Cơ chế A<sub>E</sub> vào anken cũng như trường hợp chung của cộng A<sub>E</sub> 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<sup>+</sup> 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  $\sigma$  nhưng nhỏ hơn tổng bán kính van der Waals. Nếu axit còn có orbital  $d$  thì các orbital này có chất đầy electron do có chuyển dịch điện tích nên có thể chuyển tiếp sang orbital  $\pi^*$  như phức của kim loại chuyển tiếp.

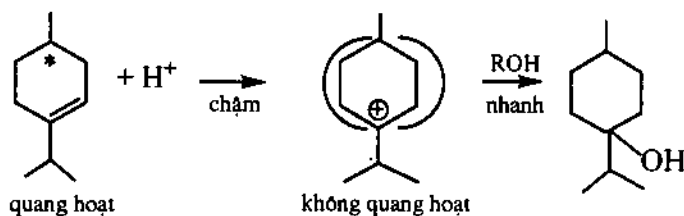
Khi tạo thành phức  $\pi$ , phân tử chất nhận trở thành phân cực hay có thể ion hoá do tính bazơ của olefin hay khả năng solvat hoá của môi trường làm thuận lợi cho sự ion hoá này.

Phức  $\pi$  tạo thành do sự xen phủ của orbital trống tự do AO- $p$  của  $E^+$  với orbital  $\pi$  liên kết của olefin, còn cacbocation tạo thành do sự giải phóng orbital AO- $p$  liên kết của cacbon khi  $E^+$  đã liên kết với cacbon kia (xen phủ của orbital LUAO của  $E^+$  với HOMO của cacbon).

Liên kết cho nhận trong phức  $\pi$  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  $\pi$  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.

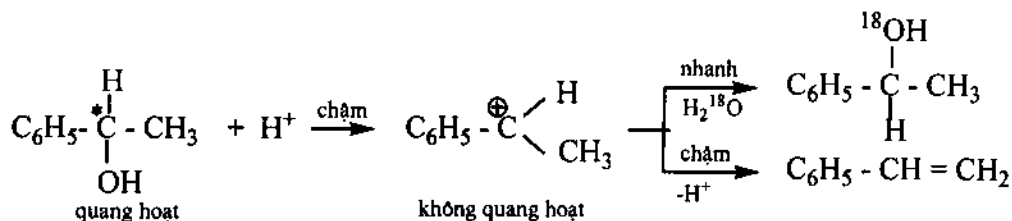
Cacbocation tạo thành như là sản phẩm trung gian cho phản ứng, có khả năng tác dụng với anion của nucleophin hay với phân tử nucleophin khác, chẳng hạn, dung môi, tác dụng với olefin cho phản ứng trùng hợp, có thể tách proton để tạo thành olefin và có thể chuyển vị thành cation bền hơn.

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  $\pi$ , năng lượng  $E_\pi$  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  $\pi$  và cacbocation là:

$$E_{C-E} - E_\pi - E_{C-C} - E_{C=C}$$

Liên kết C-E và liên kết  $\pi$  trong phức đều là liên kết giữa E và C, song liên kết C-E bền hơn liên kết  $\pi$ , 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  $\pi$  nhiều hơn.

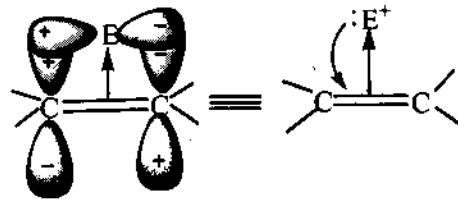
Phản ứng này dễ phân biệt khi xét về hoá học lập thể.

Khi chuyển từ cacbocation sang phức  $\pi$  đòi hỏi phải chuyển một phần electron  $\delta q$  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:

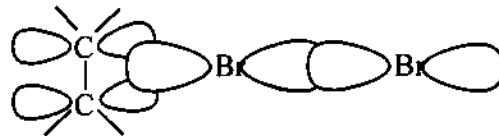


Sự thay đổi năng lượng này bằng  $(\alpha_C - \alpha_E)\delta q$  với  $\alpha_C$ ,  $\alpha_E$  là tích phân Coulomb của C và E. Do sự chuyển electron này, đồng thời với sự tăng độ bền của C-E, clo thường cộng qua dạng cacbocation hơn là brom.

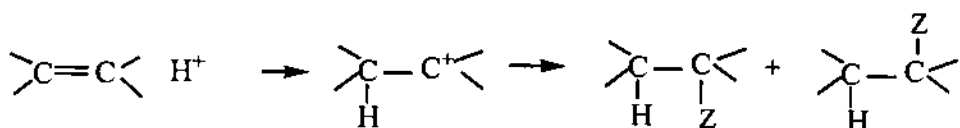
Khi tác nhân E có cặp electron không liên kết làm dễ dàng cho sự hình thành phức  $\pi$  vì có sự tham gia của cặp electron này với liên kết  $\pi$ , thường gọi là sự phối trí ngược:



Đối với những tác nhân là phân tử, chẳng hạn như brom, sự tạo thành phức  $\pi$  do cặp electron  $d$  của tác nhân với orbital của anken. Thường các phức này có tính đối xứng hơn:

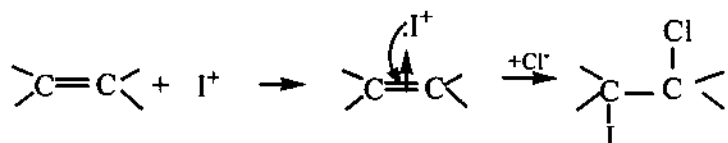


Như vậy, phản ứng cộng  $A_E$  vào anken có thể xảy ra theo cơ chế qua phức  $\pi$  hay cacbocation, còn gọi là phức  $\sigma$ , phụ thuộc vào bản chất của tác nhân. Khi cộng hợp với proton, phản ứng luôn theo cơ chế cacbocation:



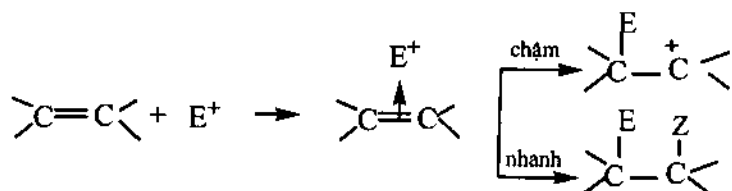
vì  $\text{H}^+$  không có orbital  $p$ , độ âm điện của C và H rất gần nhau và liên kết C-H rất bền.

Khi cộng hợp với  $\text{I}^+$  (của  $\text{ICl}$ ) phản ứng xảy ra qua phức  $\pi$ :



Vì độ bền của liên kết C-I thấp, độ âm điện của I không cao và  $\text{I}^+$  có cặp electron  $n$  có khả năng phối trí ngược làm thuận lợi cho phức  $\pi$ .

Cũng có tài liệu cho rằng, sự kết hợp của E vào anken trước hết xảy ra sự tạo thành phức  $\pi$ , sau đó, hoặc phức  $\pi$  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 carbon có mật độ electron lớn nhất:



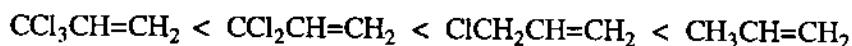
Từ phức  $\pi$  sự phân tích thành cacbocation đi qua trạng thái chuyển xác định tốc độ có dạng:



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  $\text{CFCl}_2\text{-CFCl}_2$  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  $\text{CF}_2=\text{CF}_2$  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

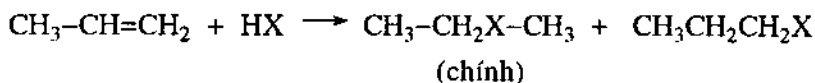
Olefin	Tốc độ tương đối
$CH_2=CH_2$	$3,0 \cdot 10^1$
$CH_3CH_2CH=CH_2$	$2,9 \cdot 10^3$
<i>cis</i> - $CH_3-CH=CH-CH_3$	$1,3 \cdot 10^5$
$(CH_3)_2C=C(CH_3)_2$	$2,8 \cdot 10^7$

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.

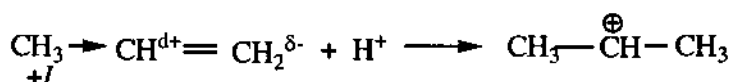
Khi nghiên cứu những anken có số hydro như nhau, như loại metylankyletylen:



Zaitsev - Wagner đề ra quy tắc: Hydro (phần điện tích dương) kết hợp vào cacbon nối đôi dính với nhóm ankyll lớn hơn, phần anion kết hợp vào cacbon dính với nhóm metyl.

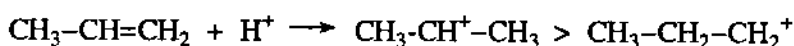
Thực tế, hàm lượng của hai phần này chỉ chênh lệch nhau khoảng 5 ÷ 10%.

Có thể dùng hiệu ứng electron để giải thích hai quy tắc trên:



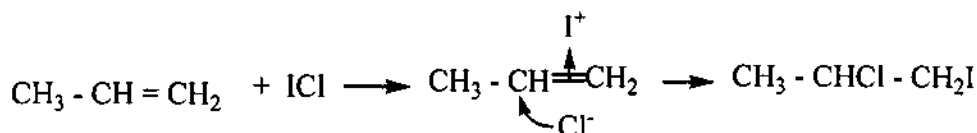
do đó, quy tắc Markovnikov có thể giải thích bằng hiệu ứng electron nên có thể phát biểu như sau: Hydro (phần điện tích dương) cộng hợp vào cacbon nối đôi có mật độ electron lớn nhất. Hiệu ứng electron không giải thích được quy tắc Zaitsev-Wagner.

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:



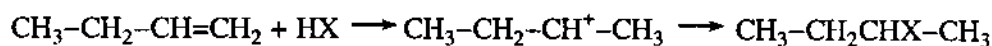
nghĩa là cation bền hơn cho phản ứng nhanh hơn do có năng lượng hoạt hoá thấp hơn. Nếu năng lượng các cacbocation khác nhau càng lớn thì tỷ lệ sản phẩm khác nhau về hướng càng lớn, nếu ít khác nhau thì tỷ lệ ít khác nhau.

Nếu trường hợp phản ứng tạo phức  $\pi$ , sự tấn công của nucleophin luôn hướng vào cacbon ankyll hoá nhiều hơn, chẳng hạn phản ứng:



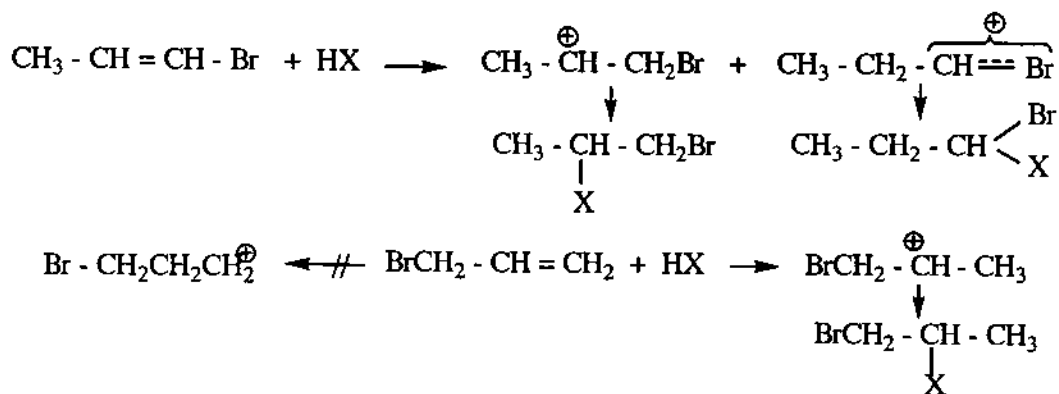
Tính bền của cacbocation phụ thuộc vào nhóm thế.

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:

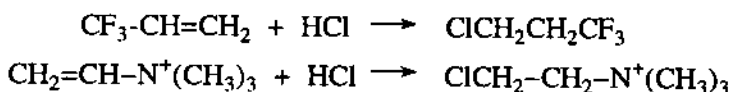


Còn trong hợp chất sau, sản phẩm cũng phụ thuộc vào hiệu ứng +C:

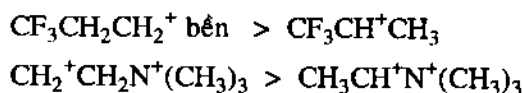




Nếu nhóm thế ở nối đôi có hiệu ứng hút electron như CN, COOH, CF<sub>3</sub> làm chậm phản ứng và hướng phản ứng cộng trái quy tắc Markovnikov:



Phản ứng xảy ra theo hướng tạo cacbocation bền vì:



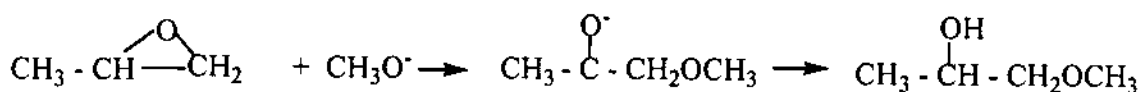
song chú ý rằng trái quy tắc Markovnikov nhưng phù hợp với quy tắc tạo thành cacbocation bền tổng quát ở trên.

**Bảng 10.3.** Hàm lượng % sản phẩm theo quy tắc Markovnikov

Anken	H - Halogen	Cl-OH	Br-OH	Br-Cl
CH <sub>3</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	100	91	79	54
HOCH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	100	73	66	36
ClCH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	100	30	27	23
BrCH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	100	32	20	22
CH <sub>3</sub> -CH=CHBr	67			
CH <sub>3</sub> -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.



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

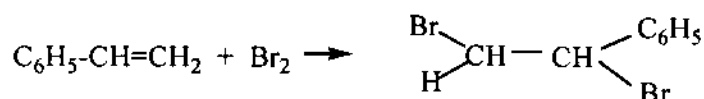
Phản ứng cộng electrophin xảy ra ra theo hai hướng lập thể: *anti* và *syn* đồng thời cũng phụ thuộc vào cấu trúc chất ban đầu cũng như trạng thái chuyển:

**Bảng 10.4.** Khả năng phản ứng của anken

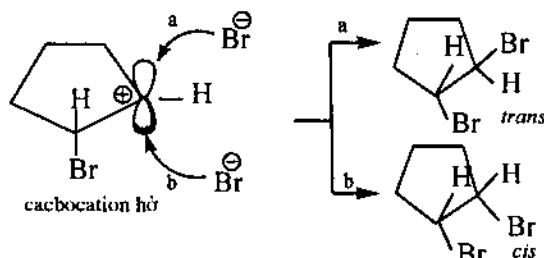
Anken	$k_{\text{tgg}}$ - clo hoá	$k_{\text{tgd}}$ - brom hoá
Etylen	-	0,01
1-Buten	100	100
<i>cis</i> -2-Buten	63	27
<i>trans</i> -2-Buten	20	17,5
1-Metylpropen	58	57
2-Metyl-2-buten	11000	13700
3,3-Dimetyl-1-buten	1,15	0,32
2,3-Dimetyl-2-buten	430000	150000

Phản ứng xảy ra qua phức  $\sigma$  và cacbocation khác nhau về mặt lập thể.

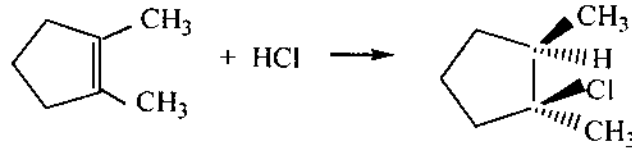
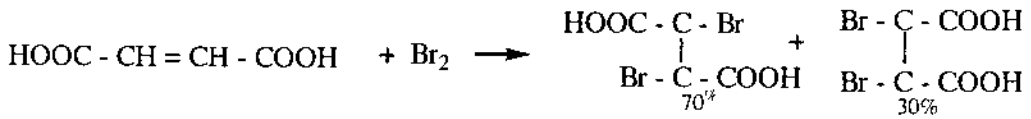
Nếu phản ứng xảy ra qua phức  $\pi$  thì phản ứng là đặc thù lập thể vì phức  $\pi$  mất khả năng quay xung quanh liên kết đôi. Chẳng hạn, khi brom hoá styren, phản ứng qua phức  $\pi$  chỉ cho sản phẩm cộng *trans*:



Nếu phản ứng xảy ra qua cacbocation vì cacbocation có khả năng quay xung quanh liên kết  $\sigma$  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*:

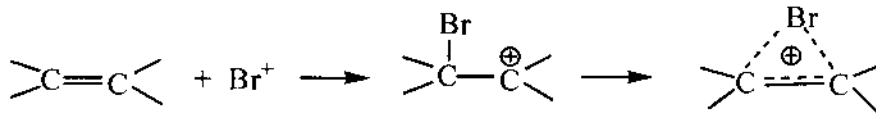


Song trong thực tế, đại đa số phản ứng cộng là có tính chọn lọc lập thể. Chẳng hạn phản ứng:

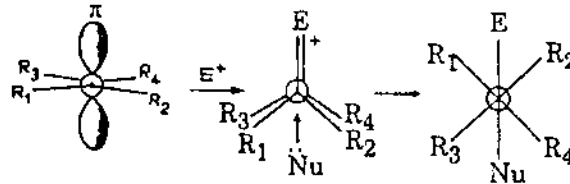
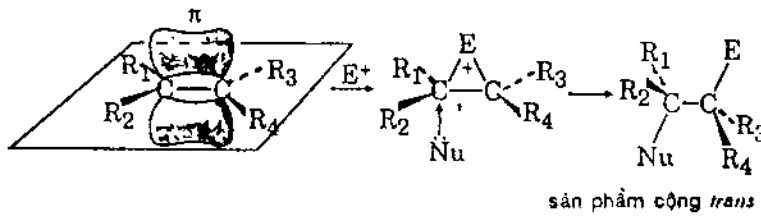


Các phản ứng trên là cộng *trans*, có tính chọn lọc lập thể và sản phẩm là không chế động học. Tính chọn lọc lập thể này không thể giải thích bằng sự tạo thành cacbocation phẳng.

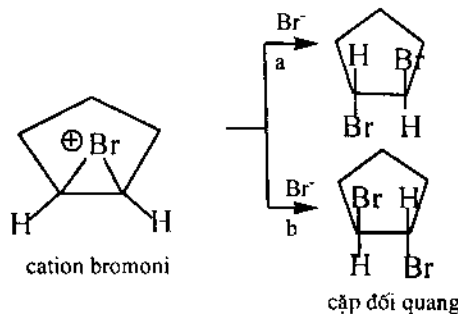
Để giải thích hiện tượng trên, Robertcon và Kimball đưa ra cấu trúc ion cầu, nghĩa là cacbocation tạo thành ở giai đoạn đầu có cấu trúc ion cầu giống như ion oxoni:



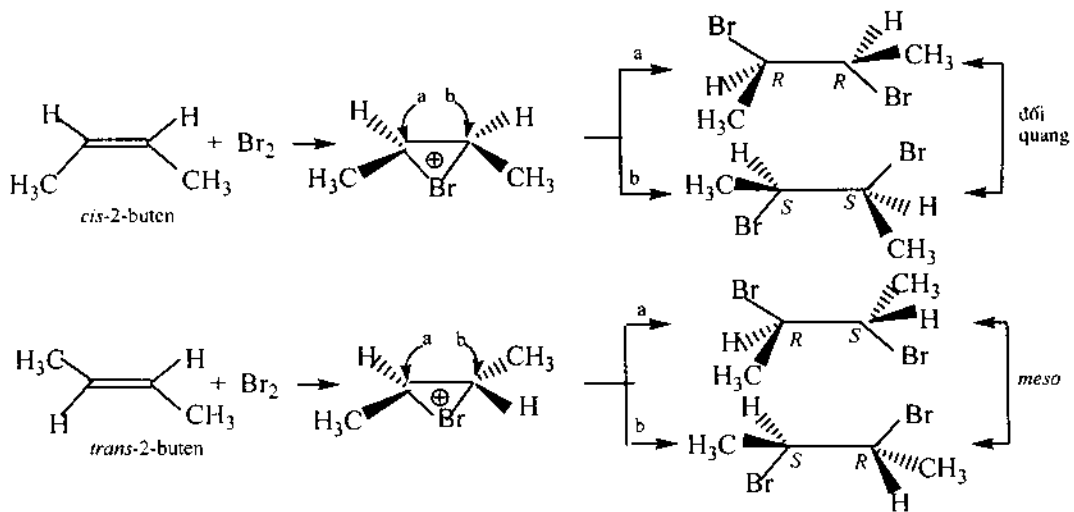
đối với brom gọi là cation bromoni, còn sự tấn công của nucleophin tiếp theo bắt buộc phải tấn công vào phía sau do hiệu ứng không gian của cầu nên phải là cộng *anti*:



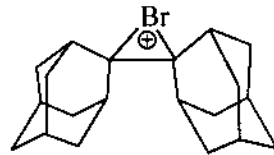
Kết quả phản ứng cho hỗn hợp của hai đối quang (*enantiome*):



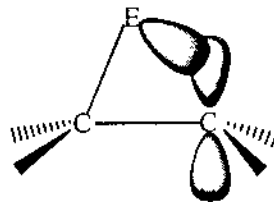
Phản ứng cộng *anti* thể hiện ở phản ứng brom hoá đồng phân *cis*- và *trans*-2-buten, sản phẩm phụ thuộc vào cấu hình chất ban đầu, *trans*-2-buten cho *meso*-2,3-dibrombutan, còn *cis*-2-buten cho sản phẩm raxemic hoá của cặp đối quang.



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:

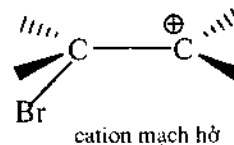
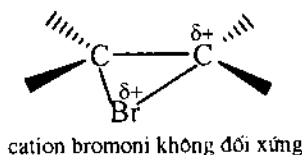
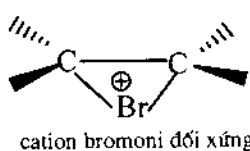


Cation oni tạo thành do tương tác của orbital trống của cacbocation với tác nhân electrophin có cặp electron  $n$ . Khả năng hình thành cation cầu phụ thuộc vào tương tác này, nghĩa là phụ thuộc vào tiểu phân electrophin cộng vào anken để hình thành cacbocation:

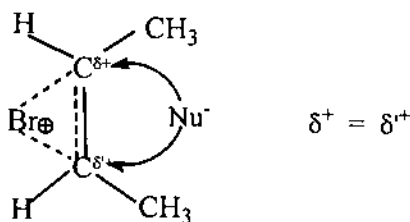


Cấu trúc của cation cầu có thể đối xứng hay không đối xứng phụ thuộc vào nhóm thế, do đó điện tích dương ở hai cacbon nối đôi khác nhau.

Điện tích dương tập trung ở cacbon có nhóm thế có khả năng giải tỏa điện tích dương hơn:

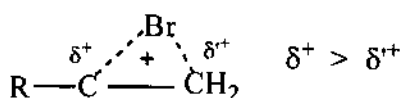


Nếu anken ban đầu đối xứng thì ion cầu cũng đối xứng, trong trường hợp này nucleophin tấn công vào hai cacbon đều như nhau và cho hai sản phẩm bằng nhau với xác suất 50% ở mỗi cacbon:



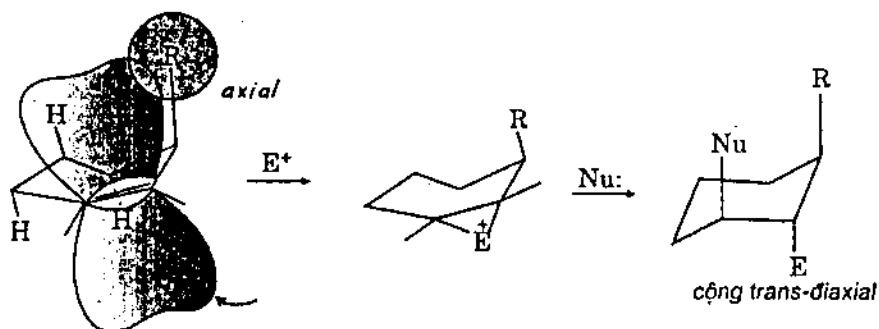
Phản ứng không có tính chọn lọc ở giai đoạn hai.

Nếu anken không đối xứng, nghĩa là anken có nhóm thế ở  $C_\alpha$  và  $C_\beta$  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:



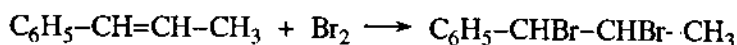
và ở ion cầu không đối xứng thì sự tấn công của nucleophin cũng là tấn công *trans*, vì nếu tấn công *cis* thì sản phẩm thu được ở cấu dạng che khuất.

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  $\text{CH}_3\text{O}$  có +C mạnh hơn làm thuận lợi cho cation dạng hở.

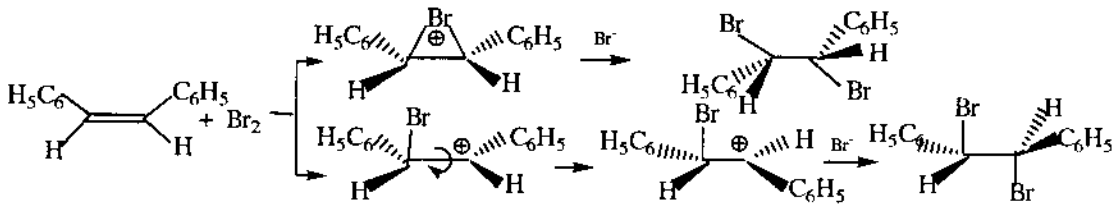
Như vậy, tính đối xứng của ion cầu phụ thuộc vào bản chất nhóm thế ở nối đôi. Phản ứng  $A_E$  xảy ra qua ion cổ điển hay ion cầu phụ thuộc vào cấu trúc của hydrocarbon và tính đối xứng của ion cầu phụ thuộc vào nhóm thế ở nối đôi. Liên kết C...E trong ion cầu tạo thành ở nguyên tử cacbon với nguyên 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	$\text{CH}_3\text{COOH}$	> 100 / 1
	<i>trans</i> -2-Buten	$\text{CH}_3\text{COOH}$	> 100 / 1
	Xyclohexen	$\text{CCl}_4$	rất lớn
	( <i>Z</i> )-1-Phenylpropen	$\text{CCl}_4$	83 / 17
	( <i>E</i> )-1-Phenylpropen	$\text{CCl}_4$	88 / 12
	<i>cis</i> -Stylben	$\text{CCl}_4$	> 107 / 1
Clo hoá	<i>cis</i> -2-Buten	không dung môi	> 100 / 1
		$\text{CH}_3\text{COOH}$	> 100 / 1
	<i>trans</i> - 2-Buten	không dung môi	> 100 / 1
		$\text{CH}_3\text{COOH}$	> 100 / 1
	Xyclohexen	không dung môi	> 100 / 1
	( <i>E</i> )-1-Phenylpropen	$\text{CCl}_4$	45 / 59
		$\text{CH}_3\text{COOH}$	41 / 59
	( <i>Z</i> )-1-Phenylpropen	$\text{CCl}_4$	32 / 68
		$\text{CH}_3\text{COOH}$	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	

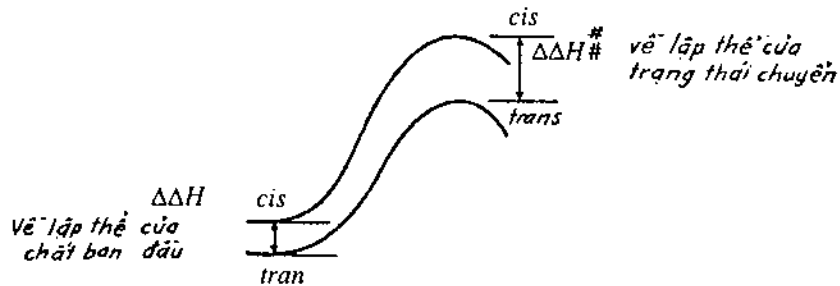
Cấu trúc ion cổ điển và ion cầu thay đổi phụ thuộc vào dung môi. Vì ion cổ điển có điện tích dương định chỗ hơn ion cầu, khi tăng tính phân cực của dung môi làm ổn định ion cổ điển hơn ion cầu và tính đối xứng của ion sẽ thay đổi dẫn tới làm mất tính đặc thù lập thể của phản ứng cộng.

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 ( $\Delta H^0$ ) 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:

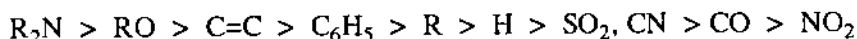
	$\Delta\Delta H^0$	$\Delta\Delta H^\#$
	$\Delta H^0_{cis} - \Delta H^0_{trans}$	$\Delta H^\#_{cis} - \Delta H^\#_{trans}$
$(CH_3)_2CHCH=CH(CH_3)_2$	8,2	4,0
$(CH_3)_3C-CH=CH-C_2H_5$	21,4	1,2
$(CH_3)_3C-CH=CH-C(CH_3)_3$	43,9	9,9
$C_6H_5-CH=CH-C(CH_3)_3$	32,6	12,3
$C_6H_5-CH=CH-C_6H_5$	43,0	1,2

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  $\pi$  hình

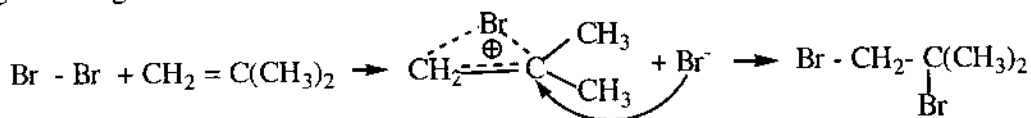


thành chuyển hoá nhanh sang cation vòng oni không qua cation cổ điển tự do, hoặc khi tốc độ chuyển hoá của cation cổ điển sang cation vòng oni lớn hơn tốc độ quay của cation tự do quanh liên kết  $\sigma$  C-C. Phản ứng có tốc độ phụ thuộc vào nhóm thế cho electron làm tăng tốc độ, còn nhóm thế hút electron làm giảm tốc độ phản ứng. Chẳng hạn, tốc độ giảm theo thứ tự sau:

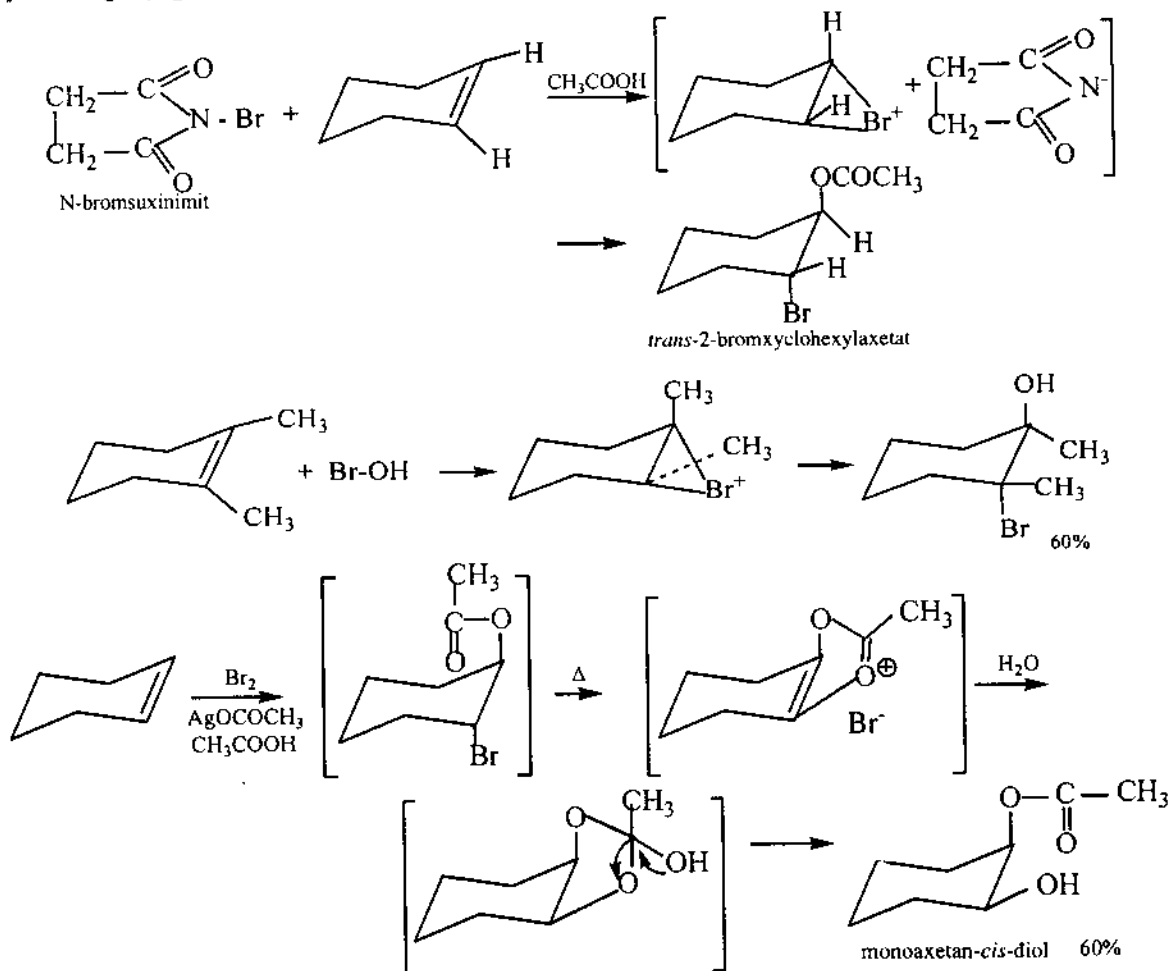


Giai đoạn thứ hai thực tế là phản ứng  $S_N2$  vào vòng oni nên có sản phẩm thế *trans*.

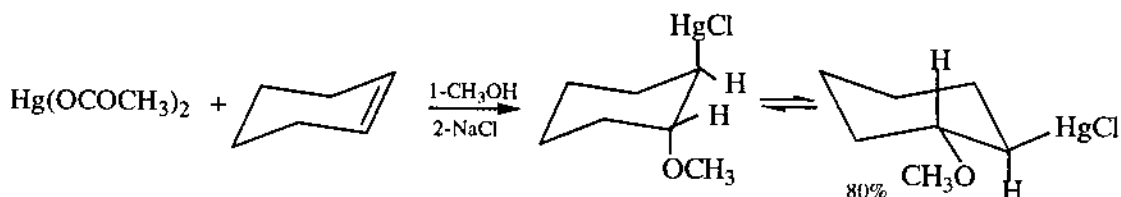
Các halogen, đặc biệt là brom và clo cho phản ứng cộng dễ dàng, còn iot không cộng vì  $I^-$  là nucleophin yếu và sản phẩm tạo thành diiot có khó khăn lập thể nên không thuận lợi trong cân bằng:



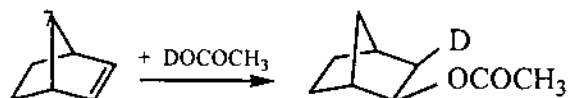
Phản ứng thường dùng để tổng hợp các hợp chất tạp chức có đặc thù lập thể, nhất là phản ứng cộng *anti* trong các hợp chất vòng cyclohexen đều cho sản phẩm cộng *diaxial*:



Phản ứng cộng cyclohexen với hợp chất cơ kim cũng cho hợp chất cộng *di axial*:

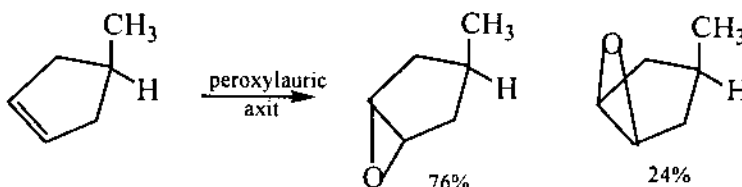


Đối với các hợp chất vòng, phản ứng cộng electrophin thường là cộng *anti*, electrophin tấn công từ phía ít khó khăn lập thể hơn, nhưng cộng vào norbornen và các vòng có sức căng lớn thường là cộng *syn* và như trong phản ứng cộng vào norbornen sau, electrophin luôn tấn công từ phía ít khó khăn không gian hơn nên từ phía *exo*:

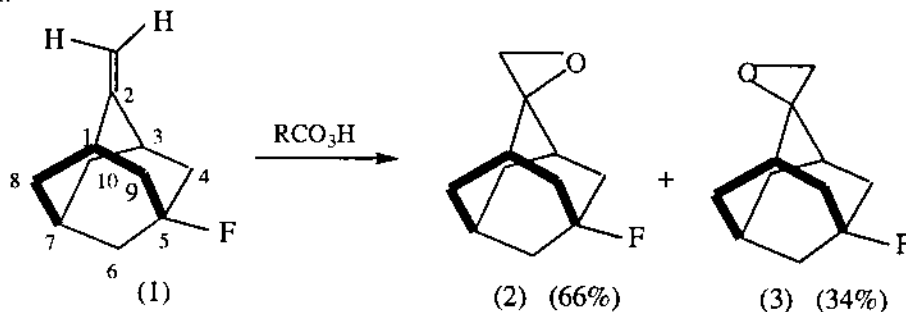


Khi phía *exo* bị ẩn nấp bởi các nhóm thế ở vị trí 7 thì tấn công ưu tiên về phía *endo* như trong 7,7-dimethylnorbornen thì tấn công *endo*.

Cũng như phản ứng epoxy hoá 4-metylcyclopenten cho 74% cộng từ phía ít khó khăn lập thể cộng 24% từ phía có khó khăn lập thể hơn:

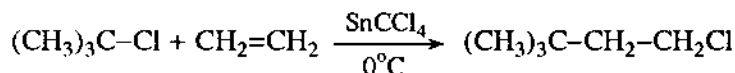
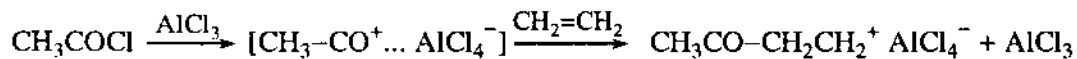


Hiệu ứng electron cũng một phần có vai trò định hướng cộng như khi epoxy hoá hay hydroxyl hoá dẫn xuất adamantan (1) có nhóm thế hút electron là F thu được 66% sản phẩm (2) do tấn công *syn* đối với F và 34% sản phẩm (3) do tấn công *anti* đối với F cho cả hai tấn công electrophin và nucleophin. Nếu khi có nhóm thế cho electron, sản phẩm thu được ngược lại:

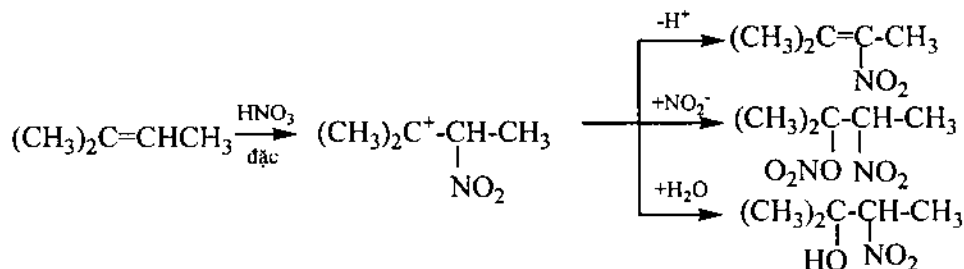


Sản phẩm (2) thu được gần gấp đôi sản phẩm (3). Do có F hút electron, liên kết  $\text{C}_1-\text{C}_8$  và  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  giàu electron hơn liên kết  $\text{C}_3-\text{C}_4$  và  $\text{C}_1-\text{C}_9$  nên tác nhân tấn công về phía *syn* của F để có tương tác của orbital  $\sigma^*$  của liên kết mới hình thành với orbital  $\text{C}_1-\text{C}_8$  và  $\text{C}_3-\text{C}_{10}$  giàu electron hơn.

Phản ứng ankyli hoá và axyl hoá khi có axit Lewis cũng cho sản phẩm cộng *anti*:



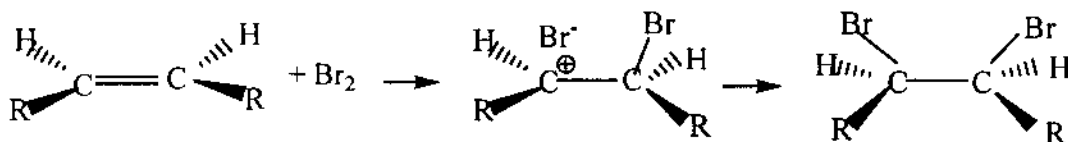
Cũng như phản ứng của anken với axit nitric cho hỗn hợp sản phẩm:



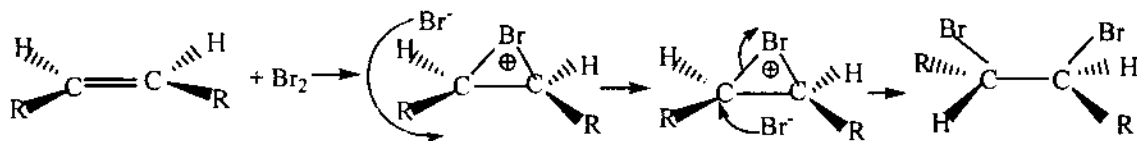
Ngoài những phản ứng cộng *anti* phổ biến trong các hợp chất anken, điển hình là phản ứng với halogen hay HX, cũng cần xét đến những khả năng xảy ra theo cơ chế cộng *syn* là chính.

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*:



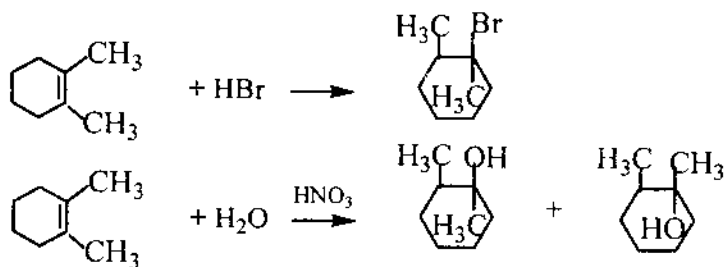
Nếu cặp ion là ion cầu thì bắt buộc anion phải tấn công đối diện với electrophin, nghĩa là cộng *anti* như trên:



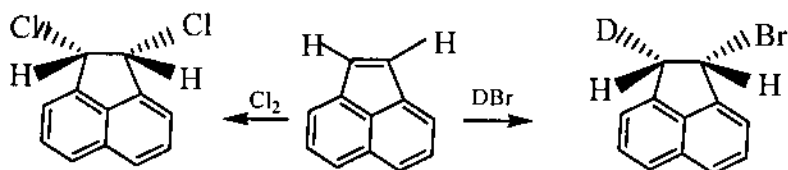
Như vậy, tăng khả năng tạo ion cầu, tăng khả năng cộng *anti*, cộng *syn* chỉ khi ion có cấu trúc ion cổ điển.

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-dimethylcyclohexen cho sản phẩm ưu tiên là *trans*, trong khi đó với nước cho hỗn hợp *anti* và *syn*:



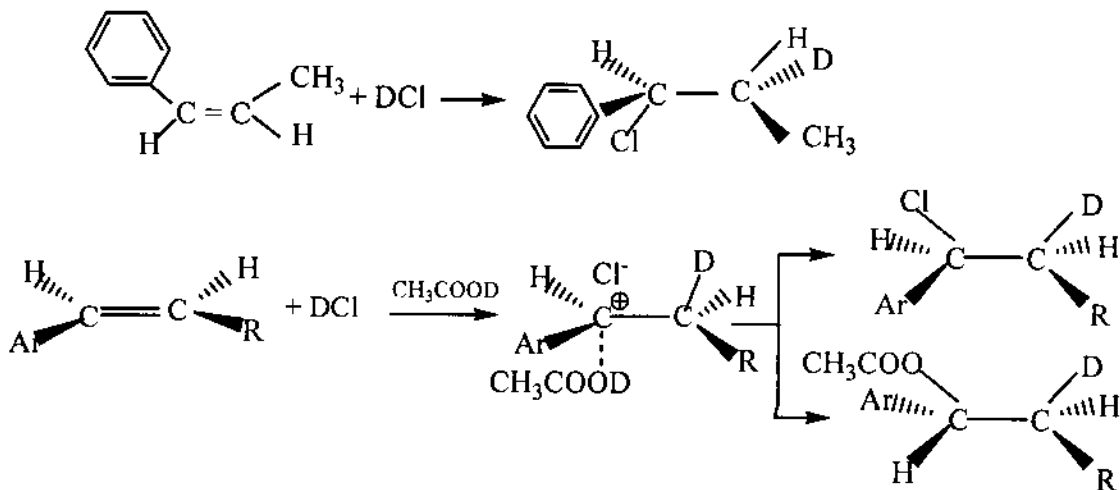
Phản ứng cộng *syn* thường ưu tiên khi trong chất ban đầu không có nhóm thế làm ổn định ion, tức tăng xác suất cặp ion, như những hợp chất sau có 80% *syn*:



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*.

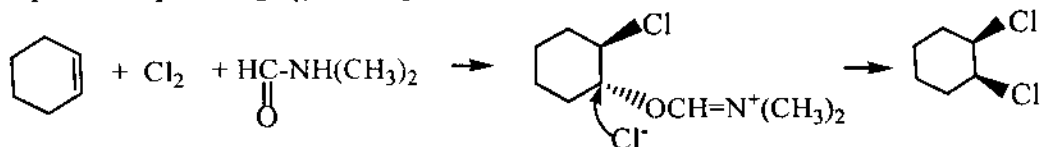
Trong phản ứng  $X-C_6H_4-CH=CH-CH_3 + DCl (CH_3COOD)$ :

- 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*:



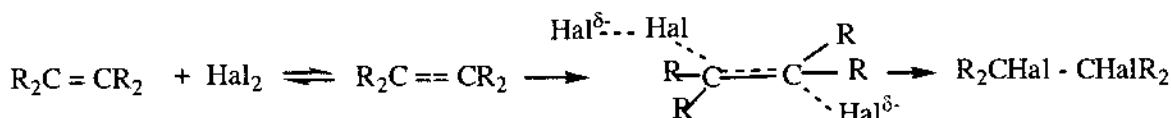
Phản ứng xảy ra qua phức  $\pi$  rồi chuyển vị thành cation và chịu sự solvat yếu của dung môi nên tạo được cặp ion ngược dấu chỉ cộng cùng phía với nhóm cộng hợp vào và phản ứng là cộng *syn*. Phản ứng vẫn là bậc hai và không thay đổi khi tăng nồng độ ion ngược dấu:  
 $v = k[C=C][DCl]$ .

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  $\pi$  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:



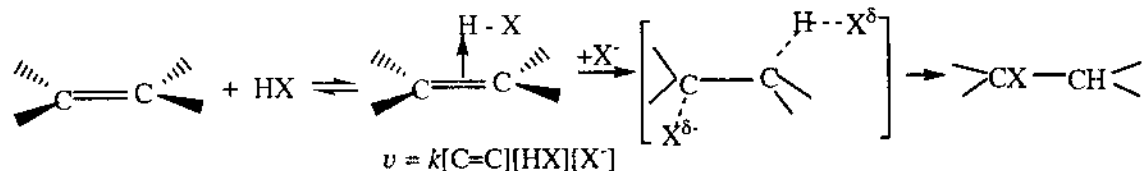
Cũng như khi sự tạo thành ion khó khăn, sự phân cắt liên kết  $C=C$  để tạo thành liên kết  $C$ -halogen chỉ có thể xảy ra khi có tương tác đồng thời với nucleophin, như là cơ chế *push-pull*, với phân tử halogen hay ion halogen thứ hai. Tốc độ phản ứng là bậc ba:

$$v = k[C=C][Hal]^2 \text{ hay } v = k[C=C][Hal][Hal^-]$$

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  $\pi$  tạo thành:

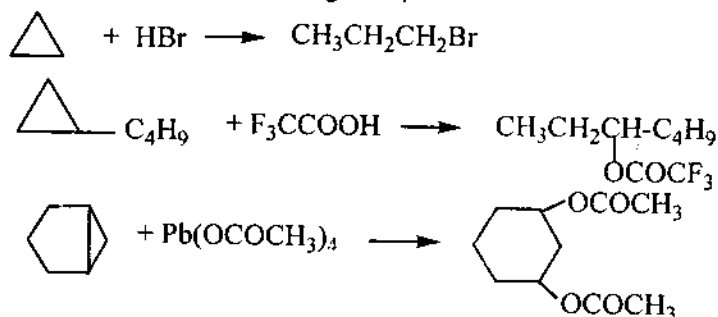


Trạng thái chuyển ở đây giống trạng thái chuyển  $E2$ , trong đó tách *anti* có năng lượng nhỏ hơn tách *syn*, nên ở đây cộng *anti* cũng ưu tiên hơn. Cơ chế cộng *syn* của halogenua hydro xảy ra với những hợp chất vòng không có sự quay xung quanh liên kết đơn, chẳng hạn với norbornen.

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.

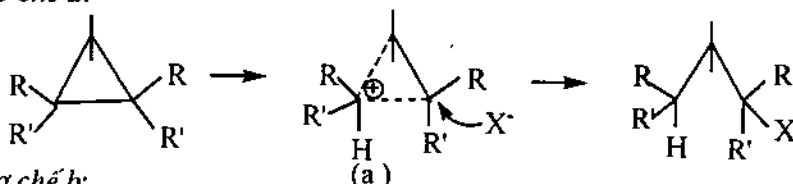
### 10.3. PHẢN ỨNG CỘNG $A_E$ CỦA XYCLOPROPAN

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:

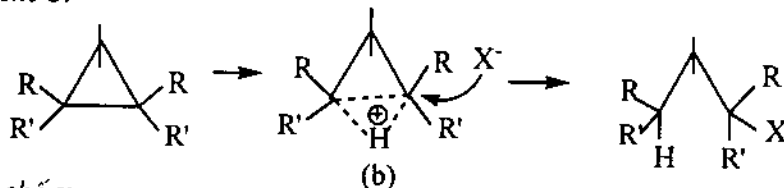


Cơ chế của phản ứng trên cũng là  $A_E$  bắt đầu bằng tấn công của electrophin, tương tự như các phản ứng electrophin khác. Thường có ba cơ chế sau, chẳng hạn với  $\text{HX}$ :

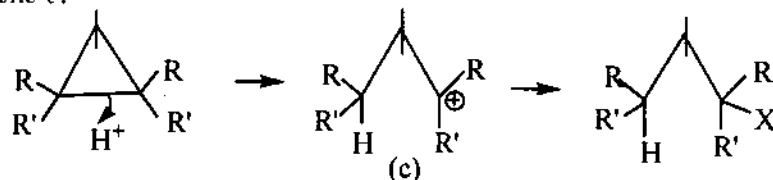
Cơ chế a:



Cơ chế b:



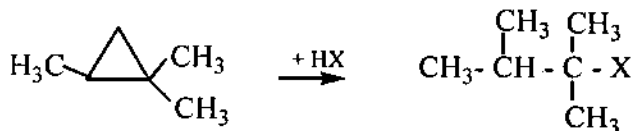
Cơ chế c:



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  $\text{H}^+$  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  $\text{Br}^+$  và  $\text{Cl}^+$  và cơ chế a với tác nhân  $\text{D}^+$  và  $\text{Hg}^{2+}$ . 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.

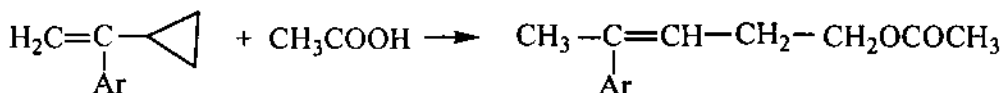
Chẳng hạn, phản ứng:



Trong phản ứng trên, electrophin  $\text{H}^+$  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.

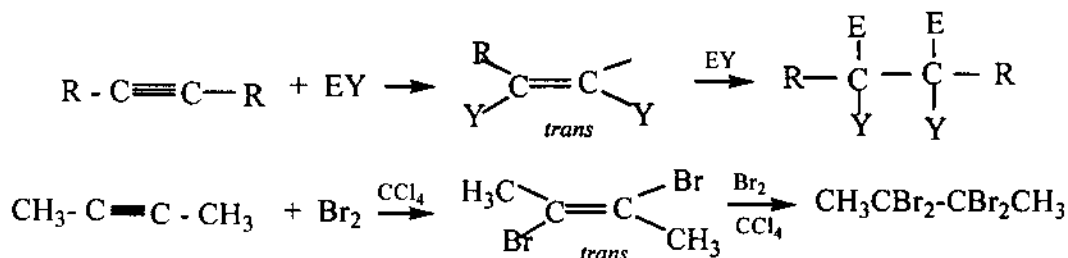
Hoá học lập thể của phản ứng được nghiên cứu ở hai vị trí: vị trí cacbon liên kết với electrophin và vị trí liên kết với nucleophin. Các kết quả nghiên cứu cho thấy sự tấn công này là hỗn tạp. Đã tìm thấy nhiều phản ứng có 100% bảo toàn cấu hình, 100% nghịch đảo cấu hình hay hỗn hợp bảo toàn và nghịch 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 raxemic 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:

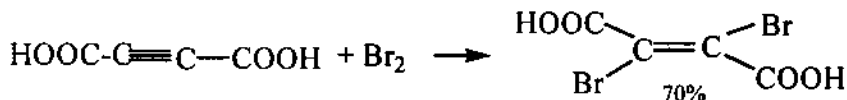


#### 10.4. PHẢN ỨNG CỘNG CỦA ANKYN

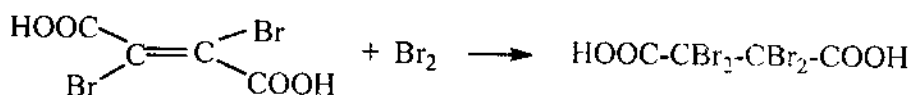
Phản ứng cộng  $\text{A}_\text{E}$  vào ankyn cũng xảy ra tương tự như ở anken theo sơ đồ chung là:



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:



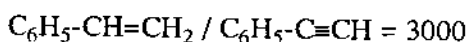
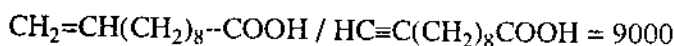
còn nói chung anken phản ứng nhanh hơn ankyn nên phản ứng tiếp theo cho sản phẩm cộng no:



Giai đoạn sau hoàn toàn giống anken.

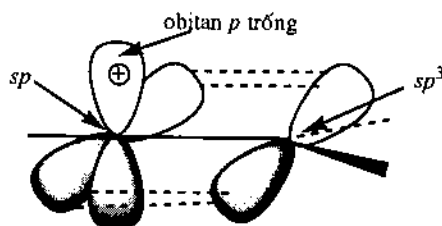
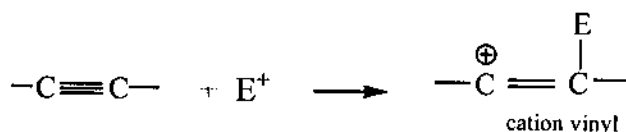
Phản ứng  $A_E$  vào ankyn xảy ra khó khăn hơn vào anken bởi vì electron  $\pi$  trong nối ba kém linh động hơn, liên kết chặt chẽ với hạt nhân cacbon hơn do  $C_{sp}$  có độ âm điện cao hơn  $C_{sp^2}$  ở anken, ankyn khó bị phân cực hoá hơn nên khó bị tấn công của tác nhân electrophin hơn anken, mặc 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

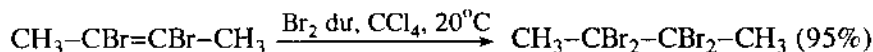
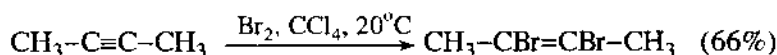
Phản ứng cộng  $A_E$  vào ankyn xảy ra với quá trình phát nhiệt hơn phản ứng  $A_E$  vào anken, song nói chung ankyn phản ứng kém hơn anken với tác nhân electrophin. Nguyên nhân là sự hình thành cation vinyl đòi hỏi năng lượng hoạt hoá cao hơn.

Cation vinyl có obitan  $p$  nằm thẳng góc với hệ  $\pi$  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 cấu oni có năng lượng thấp hơn cation cổ điển như trong anken.



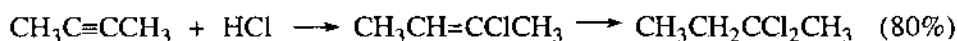
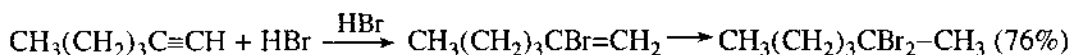
Các halogen cộng với ankyn, như Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, theo cơ chế cộng *anti* tuân theo quy tắc Markovnikov qua hai giai đoạn:



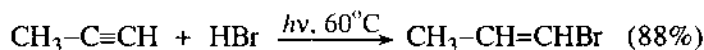
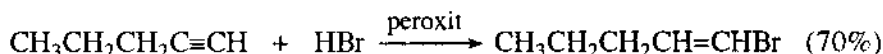
Khi cộng với HCl và HBr, ankyn phản ứng tương tự anken, tuân theo quy tắc Markovnikov và cũng cộng *trans*:



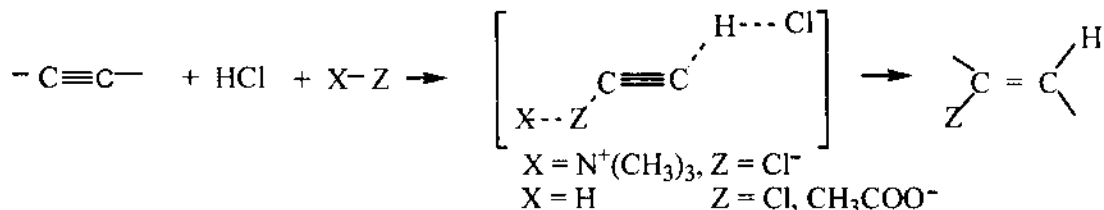
Sản phẩm cộng cuối cùng là các *gem*-dihalogen:



Cũng như anken, khi cộng HBr có peroxit thì phản ứng tuân theo quy tắc trái Markovnikov (theo cơ chế gốc):

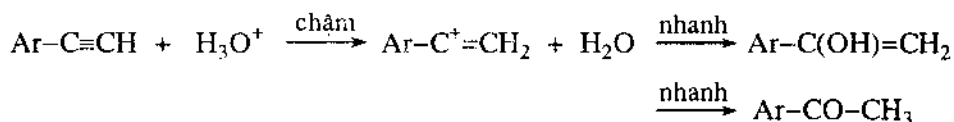


Thường vì tính bazơ nối ba nhỏ hơn, khả năng phản ứng kém hơn nên phản ứng của H với ankyn thường cần có tác dụng thêm của nucleophin tạo nên bản chất đồng bộ cho sản phẩm *trans*:



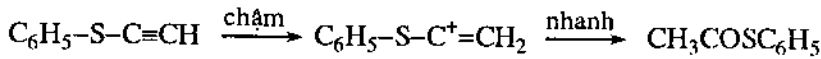
Nếu tính bazơ của X-Z hay Z<sup>-</sup> yếu thì phản ứng cộng kém tính chọn lọc hơn, chẳng hạn, dùng CF<sub>3</sub>COOH có tính nucleophin rất yếu thì phản ứng có đặc thù lập thể. Khi tác dụng HBr với CH<sub>3</sub>OOC≡CCOOCH<sub>3</sub> có phương trình động học  $v = k[\text{C}\equiv\text{C}][\text{HBr}]^2$

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:



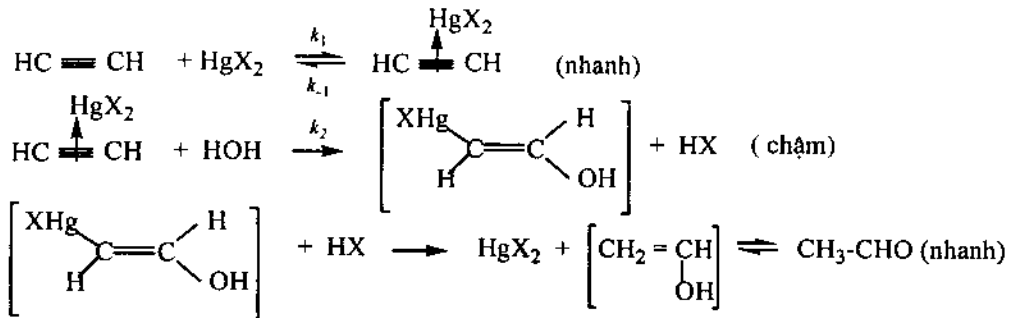
Cơ chế ion này có hằng số ρ = -4.8 và có hiệu ứng đồng vị  $k_{\text{H}_2\text{O}} / k_{\text{D}_2\text{O}} = 2 + 4$ . Khi

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.

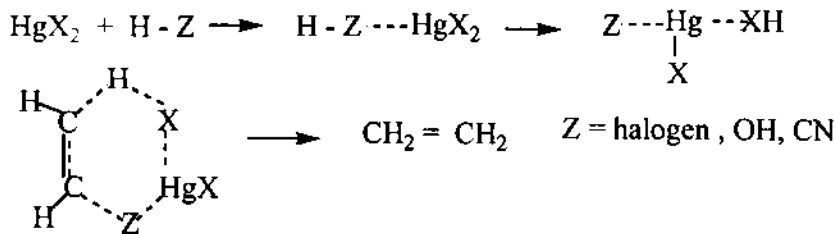
Phản ứng hydrat hoá axetylen khi có muối Ag, Cu hay Hg xúc tác, axetylen hay ankyn tác dụng với  $\text{HgX}_2$  tạo phức  $\pi$  ở dạng cân bằng chuyển thành sản phẩm cộng với HOH cho anken rồi chuyển vị:



Phương trình tốc độ ở nhiệt độ  $40^\circ\text{C}$  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  $k_{\text{HOH}} / k_{\text{DO}} = 7,6$ .

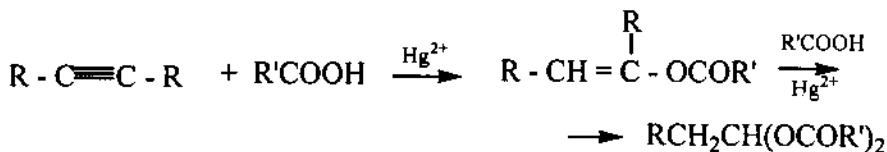
Giai đoạn chuyển vị có thể thực hiện trước khi loại  $\text{HgX}$  hay sau khi loại  $\text{HgX}$ . Trong tất cả các trường hợp, phản ứng tăng khi giảm thế ion hoá của kim loại, chứng tỏ có sự tạo thành phức  $\pi$ .

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.

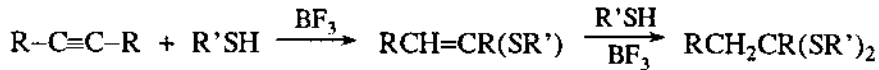
Chẳng hạn phản ứng cộng axit vào ankyn khi có xúc tác  $\text{Hg}^{2+}$ :



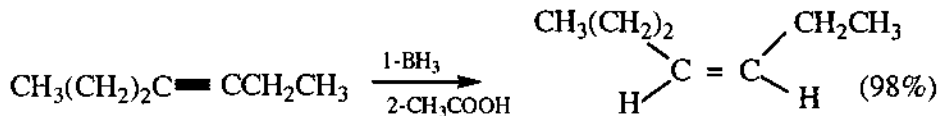
Hợp chất trung gian ở đây là este của ancol, tương tự enol nhưng bền hơn, không có

hydro để chuyển vị hay tautome hoá nên có khả năng cộng hợp với phân tử axit thứ hai tạo thành *gem*-dieste.

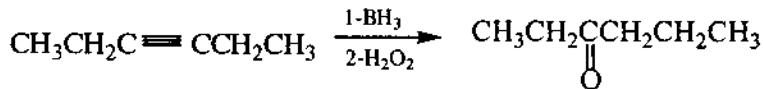
Cũng như phản ứng của thiol với ankyn khi có xúc tác  $\text{BF}_3$  (không dùng  $\text{HgX}_2$ ), phản ứng cũng cho *gem*-dithioeste:



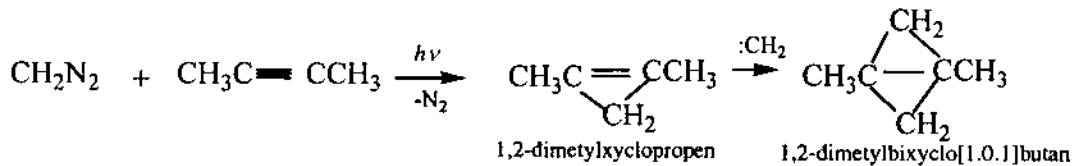
Ankyn phản ứng với  $\text{BH}_3$  nhanh hơn là anken. Nếu dùng đương lượng mol chất ban đầu thì phản ứng dừng lại ở giai đoạn hình thành vinylboran. Vinylboran được đun nóng với chất cho proton sẽ có sản phẩm cộng *cis* với hydro của liên kết ba:



còn khi có  $\text{H}_2\text{O}_2$  sẽ cho hợp chất oxo:



Cacben cũng cộng hợp electrophin với ankyn cho dẫn xuất xyclopropen có thể cộng hợp cho hợp chất bixyclo:

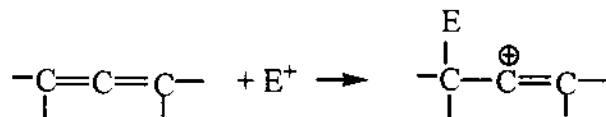


## 10.5. PHẢN ỨNG CỘNG $A_E$ CỦA ĐIEN

### 10.5.1. Phản ứng cộng của allen

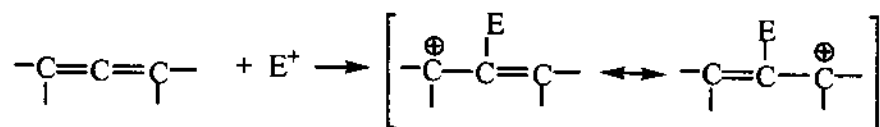
Allen là loại dien có nối đôi liên, trong đó có hai cacbon chứa hydro, còn cacbon giữa thì không nên tác nhân electrophin sẽ tấn công vào hai cacbon ngoài nhưng cũng có thể tấn công vào cacbon giữa.

Nếu tấn công vào cacbon đầu mạch, phản ứng tuân theo quy tắc Markovnikov nhưng tạo cacbocation loại vinyl:



Trong cacbocation vinyl này, orbital trống không liên hợp với orbital  $\pi$  trong trạng thái chuyển nên có năng lượng cao.

Nếu electrophin tấn công vào cacbon giữa tạo cation ổn định bằng cộng hưởng:



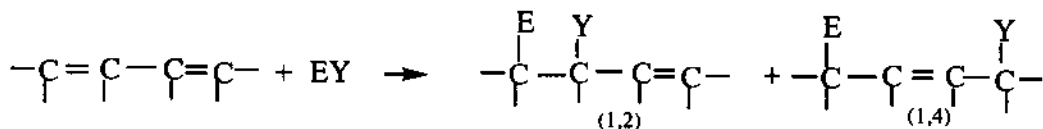
Tính hình học của cation này cũng giống như ở allen ban đầu, cation allyl không có hiệu ứng lớn trong trạng thái chuyển nên không ổn định, vì muốn ổn định thì ba orbital  $p$  phải song song với nhau và phải quay xung quanh liên kết C-C.

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 ankyll hay allyl ở cacbon allen, sự tấn công vào cacbon giữa thuận lợi hơn vì cation được ổn định bằng nhóm ankyll 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

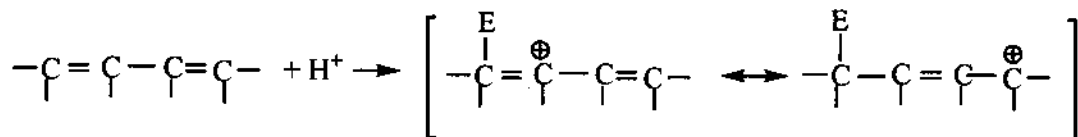
Phản ứng của dien liên hợp như 1,3-butadien với tác nhân electrophin như halogen,  $\text{HX}$ ... cũng xảy ra theo cơ chế  $\text{A}_\text{E}$  tương tự như anken ở trên song có thể cho hai sản phẩm 1,2 và 1,4:



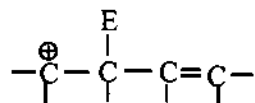
Nếu là dien không đối xứng thì cho hai sản phẩm 1,2.

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,

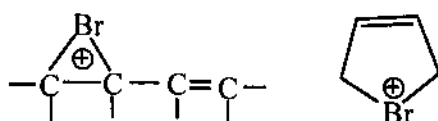
Nếu electrophin tấn công vào cacbon 1 thì cho cation ở hai dạng cộng hưởng có điện tích dương ở cacbon 2 và 4:



Nếu tấn công vào cacbon 2 thì cho cation không cộng hưởng:



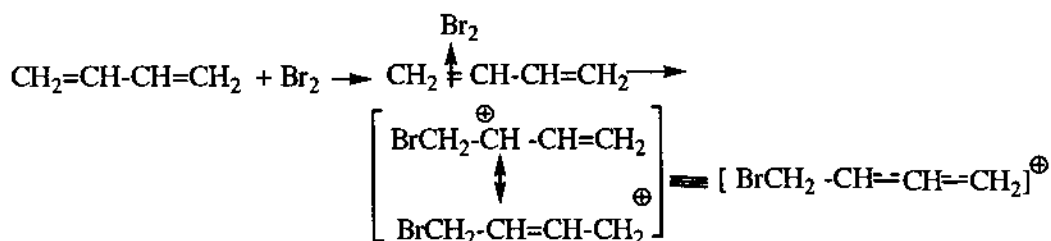
Trường hợp cation là  $\text{Br}^+$  cũng tạo được cation cầu có thể ở hai dạng 1,2 và 1,4:



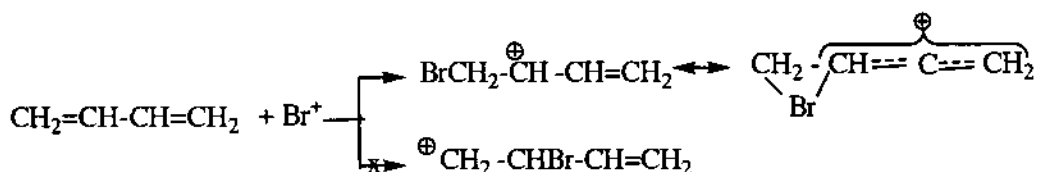
Cation cấu 1,2 cho sản phẩm 1,2 còn sản phẩm 1,4 trực tiếp bởi phản ứng  $S_N2'$ , còn cation cấu 1,4 nếu có sẽ cho sản phẩm anken *cis* thực tế chỉ quan sát thấy sản phẩm cộng cho anken *trans*.

Như vậy cơ chế phản ứng  $A_E$  của dien 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  $\pi$  rồi nhanh chuyển thành ion cacboni có giải toả lớn điện tích dương:



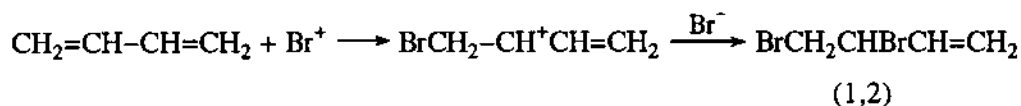
Phản ứng tấn công của  $E^+$  cũng tuân theo quy tắc Markovnikov để tạo cation bền. Phản ứng cộng vào butadien tuy bền hơn anken hay dien riêng rẽ, xảy ra dễ hơn anken, do tạo được cation ổn định bằng giải toả điện tích trong hệ allyl:



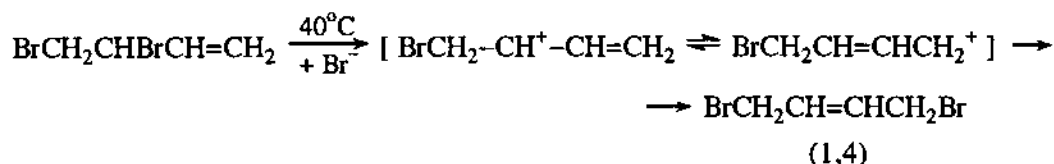
Cation tạo thành là cation bậc hai ổn định bằng cộng hưởng.

2- Sự cạnh tranh giữa hai sản phẩm, sản phẩm ưu tiên phụ thuộc vào điều kiện phản ứng.

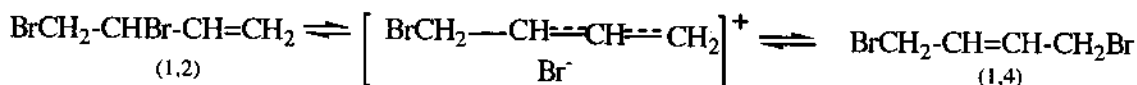
Ở nhiệt độ  $-80^\circ\text{C}$ , sản phẩm tạo thành ưu tiên là 1,2. Ở nhiệt độ thấp, ion  $\text{Br}^-$  không thể nhanh đi xa khỏi cation cacboni tạo thành mà kết hợp vào  $\text{C}_2$  tạo nên sản phẩm 3,4-đibrom-1-buten. Sản phẩm này tạo ra dễ hơn, nhanh hơn sản phẩm khác, gọi là sản phẩm không chế động học:



Ở nhiệt độ cao  $40^\circ\text{C}$ , 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  $40^\circ\text{C}$  ion  $\text{Br}^-$  có thể cộng hợp vào vị trí ở cuối mạch thuận lợi về năng lượng:

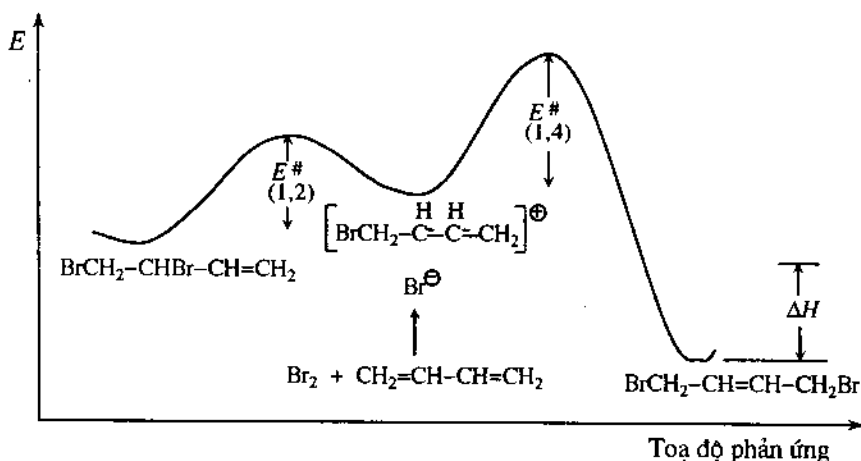


Ở nhiệt độ cao, phản ứng cộng 1,2 tăng, nhưng cũng tăng độ chuyển hoá 1,2 thành 1,4. Sản phẩm 1,4 bền hơn nên ở nhiệt độ đó, sản phẩm 1,4 khó bị ion hoá hơn 1,2 ở trên. Sản phẩm 1,4 ổn định hơn gọi là sản phẩm khống chế nhiệt động học:



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.



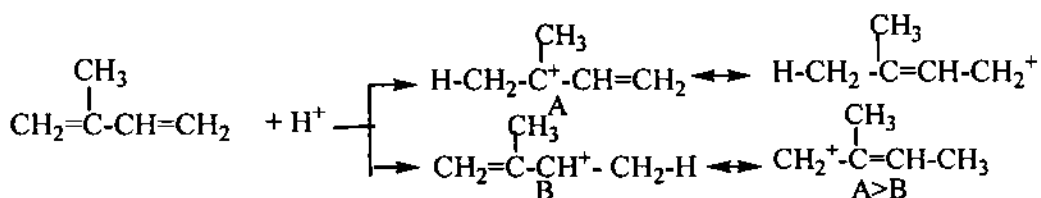
Hình 10.2. Giản đồ năng lượng cộng 1,2 và 1,4 của 1,3-butadien

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.

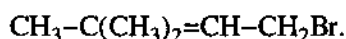
Nếu hai hàng rào năng lượng này được khắc phục với tốc độ như nhau thì sản phẩm thu được là hỗn hợp cân bằng phụ thuộc vào sự khác nhau về năng lượng. Sự khác nhau về năng lượng giữa hai trạng thái chuyển 1,2 và 1,4 xác định hằng số cân bằng giữa hai sản phẩm.

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.

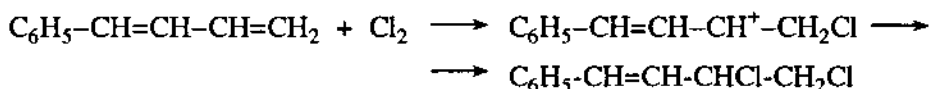


Như vậy, electrophin tấn công vào C<sub>1</sub> nhanh hơn vào C<sub>4</sub> và sản phẩm cộng 1,4 là:



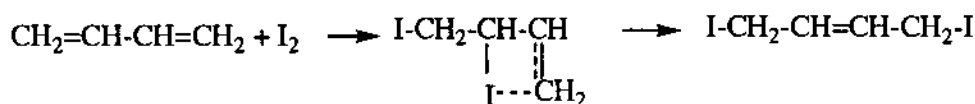
Sản phẩm 1,4 tạo thành chủ yếu là *trans*-olefin.

Trong trường hợp 1-phenylbutadien, electrophin tấn công chủ yếu vào C<sub>4</sub> và tạo được hệ liên hợp với nhóm phenyl hơn, tấn công của Nu hướng vào C<sub>3</sub> hơn là C<sub>1</sub> vì án ngữ không gian:



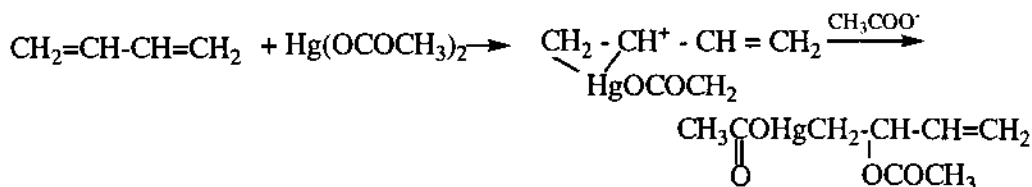
Nói chung theo không chế động học, sản phẩm 1,2 ưu tiên hơn như khi tác dụng butadien với Cl<sub>2</sub> cho 55% sản phẩm 1,2, với Br<sub>2</sub> cho 50 + 54%, trong điều kiện không chế nhiệt động học, sản phẩm cộng 1,4 luôn ưu tiên hơn.

Nếu không có điều kiện không chế thì thông thường sản phẩm 1,4 ưu tiên hơn. Tuy nhiên cũng có những trường hợp, ngay trong điều kiện không 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 I<sub>2</sub>, IOCN, HBr, RSH / H<sup>+</sup>.

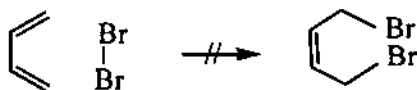
Phản ứng cộng electrophin vào dien liên hợp tạo cacbocation loại allyl ở giai đoạn đầu nên tác dụng của hiệu ứng nhóm kề để hình thành ion cấu yếu hơn so với monoolefin. Do đó, ion cấu oni thường không cân đối ngay cả với tác nhân có hiệu ứng của nhóm kề mạnh. Chẳng hạn, khi brom hoá trong metanol, axit HOX, axetat thủy 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.

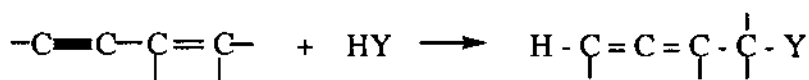
Phản ứng cộng brom vào butadien chỉ thu được sản phẩm cộng *trans*-1,4-dibrom-2-buten, như vậy nếu từ *cis*-1,3-butadien khó xảy ra phản ứng cộng A<sub>E</sub>. Nếu phản ứng xảy ra

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-đibrom-2-xyclopenten, đồng thời với *trans*-1,4-đibrom-3-xyclopenten và khi tác dụng DBr với 1,3-xyclohexadien thu được 20% *trans*-đetri-2-brom-3-xyclohexen và 80% *cis*-1-đetri-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.

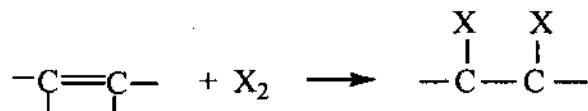
Phản ứng cộng electrophin vào hệ trien, enyn, diyne... ít được nghiên cứu hơn. Chẳng hạn đối với enyn thì phản ứng cộng 1,4 cho allen:



## 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  $\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+\text{Br}_3^-$ .

Clo cũng phản ứng mạnh với nối đôi, mạnh hơn brom nhưng kém chọn lọc hơn brom. Thường tổng hợp dẫn xuất clo bằng  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}-\text{MnO}_2$ ,  $\text{MoCl}_2$ ,  $\text{KMnO}_4$ -clorua oxalyl,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{ICl}_2$ , dùng  $\text{Cl}_2$  với  $\text{CuCl}_2$  khi có axetonitrin, metanol hay triphenylphosphin.

Iot phản ứng chậm hơn, thường dẫn xuất *vic*-điiod 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 ( $-80^\circ\text{C}$ ), thường pha loãng  $\text{F}_2$  trong Ar hay  $\text{N}_2$ . Có thể dùng tác nhân khác như  $\text{CoF}_3$ ,  $\text{XeF}_2$

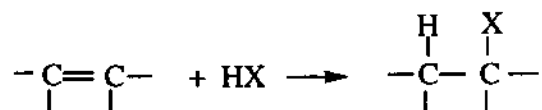


hay hỗn hợp  $\text{PbO}_2$  và  $\text{SF}_4$ . Để tổng hợp các dẫn xuất đihalogen hỗn tạp, như clobrom hoá dùng hỗn hợp  $\text{Cl}_2$  và  $\text{Br}_2$  hay muối tetrabutylamonidiclobromat  $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{NBrCl}_2$ , iotclo hoá dùng  $\text{CuCl}_2$  và  $\text{I}_2$ , HI,  $\text{CdI}_2$ , iotflo hoá dùng  $\text{AgF}$  và  $\text{I}_2$ . Điều chế brom-, clo- iotflo hoá cho tác dụng chất ban đầu với dung dịch  $\text{Br}_2$ ,  $\text{Cl}_2$  hay  $\text{I}_2$  hay N-halogenamit trong polyhydro florua-pyridin, cộng  $\text{I}_2$  với clo, brom, flo thì dùng tác nhân bis(pyridin)iot tetraflorolat  $\text{I}(\text{Py})_2\text{BF}_4$  với  $\text{Br}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{F}^-$  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.  $\text{I}_2$  và  $\text{Al}_2\text{O}_3$  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  $\alpha$ -halogen axyl halogenua nhưng hiệu suất thấp.

### 2- Phản ứng cộng HX

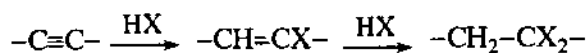
Các hydrohalogenua cộng hợp vào liên kết đôi ở nhiệt độ phòng:



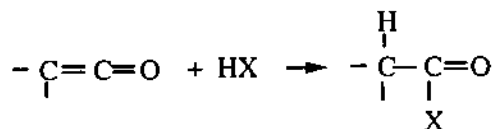
Phản ứng cộng của HCl khó khăn hơn nhiều và thường phải đun nóng. Phương pháp thích hợp để cộng HF là dùng dung dịch polyhydro florua-pyridin, thường trong dung môi như THF ở  $0^\circ\text{C}$  cho ankyl florua với hiệu suất trung bình.

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:

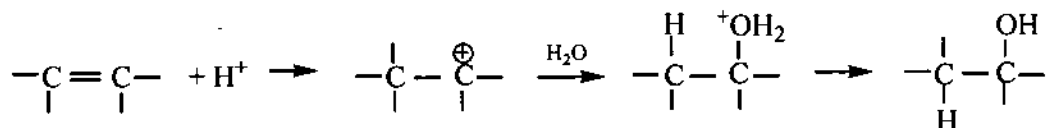


Các xeten cộng hợp với HX cho axyl halogenua:



### 3- Phản ứng cộng nước của anken

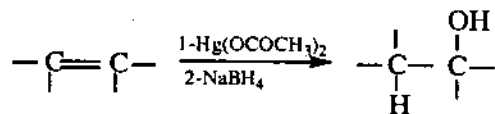
Liên kết đôi cộng hợp với  $\text{H}_2\text{O}$  khi có xúc tác axit. Xúc tác chung nhất là axit sunfuric, có khi dùng axit nitric và pecloric. Cơ chế phản ứng là cộng electrophin, do tấn công ban đầu của  $\text{H}^+$  và cộng nucleophin  $\text{HSO}_4^-$ :



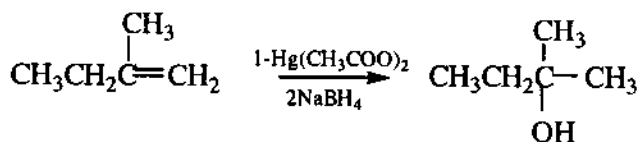
Nhưng trong điều kiện phản ứng thường bazơ  $\text{HSO}_4^-$  cộng vào cho sản phẩm cộng  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OSO}_3\text{H})-$  rồi thủy phân cho ancol và cũng có thể bazơ tấn công là  $\text{H}_2\text{O}$ : Phản ứng có sản phẩm chuyển vị cacbocation, chẳng hạn hydrat hoá  $\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$  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 ( $\text{O}_2$ ) 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:



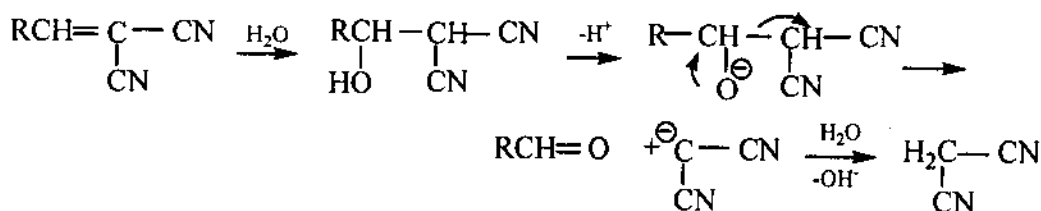
Phản ứng hoàn toàn tuân theo Markovnikov và không có chuyển vị. Chất ban đầu có thể chứa các nhóm chức khác như halogen, hydroxy, axetoxy, metoxy. Nếu có hai liên kết đôi trong cùng phân tử, có thể dùng siêu âm theo oxy thủy ngân hoá cộng vào liên kết đôi ít thế hơn. Phản ứng của axetat thủy ngân cho sản phẩm cộng rồi tác dụng với  $\text{NaBH}_4$  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  $\text{K}_2\text{CO}_3$  cho ancol.

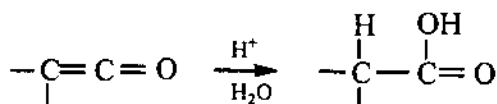
Nếu chất ban đầu có cấu trúc  $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$  (với  $\text{Z}$  là  $\text{CHO}$ ,  $\text{CO}\dots$ ) luôn cho sản phẩm  $\text{HO}-\text{C}-\text{CHZ}$  nhưng phản ứng theo cơ chế nucleophin. Sản phẩm  $-\text{CH}-\text{C}(\text{OH})\text{Z}$  tìm thấy khi có  $\text{O}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SiH}_3$  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  $\text{CH}_2\text{ZZ}'$ :

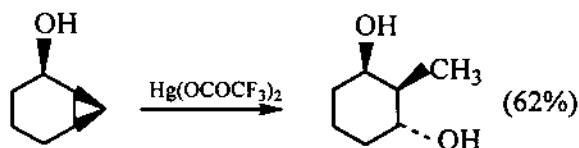


Các dien cũng hydrat hoá tương tự.

Các xeton hydrat hoá cho axit cacboxylic:

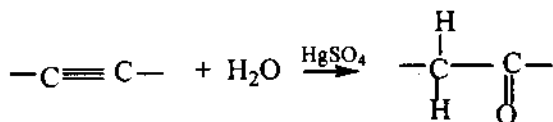


Vòng nhỏ cyclopropan cũng mở vòng bằng oxy thủy ngân hoá:



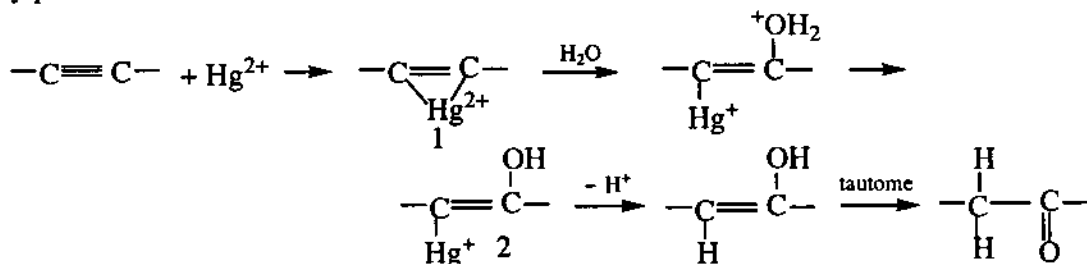
#### 4- Phản ứng cộng nước của ankyn

Ankyn cộng hợp được với nước khi có xúc tác muối ion thủy ngân như axetat, sunfat hay oxit thủy ngân và axit sunfuric:

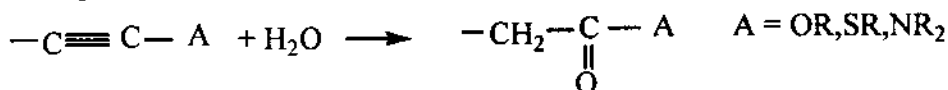


Phản ứng tuân theo quy tắc Markovnikov, axetylen cho andehit, ankyn cuối mạch cho metylankylxeton, ankyn loại  $\text{RC}\equiv\text{CR}'$  cho hai xeton.

Giai đoạn đầu của phản ứng là tạo phức (1), nước tấn công như  $\text{S}_{\text{N}}2$  cho ancol (2) và thủy phân cho ancol và tautome hoá:

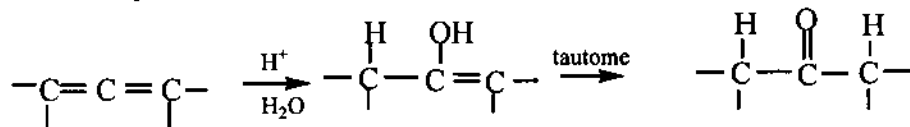


Các ete, thioete, ynamin của axetylen phản ứng cộng nước cho este, thioete bởi xúc tác axit không cần xúc tác thủy ngân:



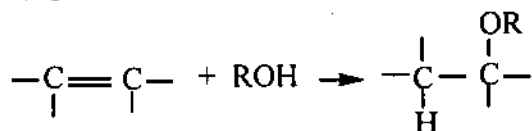
Phản ứng là cộng electrophin, giai đoạn proton hoá đầu quyết định tốc độ. Một số ankyn hydrat hoá thành xeton không có muối thủy ngân nhưng có thể dùng axit fomic.

Các allen hydrat hoá cho xeton với xúc tác axit:

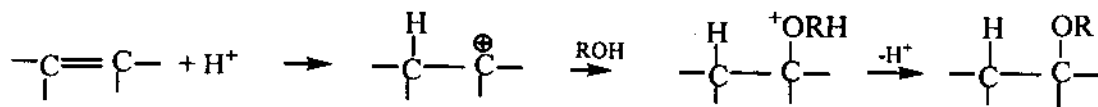


#### 5- Phản ứng cộng ancol và phenol

Ancol và phenol cộng vào liên kết đôi khi có xúc tác axit hay bazơ:



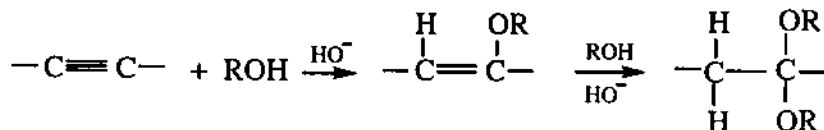
Phản ứng khi có xúc tác axit là cơ chế electrophin với tác nhân  $H^+$  tạo cacbocation tổ hợp với nucleophin ancol:



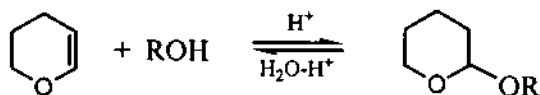
Phản ứng tuân theo quy tắc Markovnikov, ancol bậc nhất cho kết quả tốt hơn ancol bậc hai, ancol bậc ba không hoạt động. Phương pháp tổng hợp ete bậc ba là dùng olefin loại  $(CH_3)_2C=CH_2$ .

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:



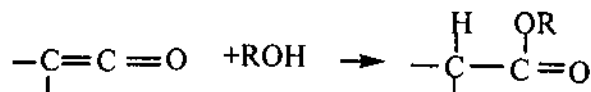
Phản ứng cộng ancol vào enol cần phải xúc tác axit vì enol ete dễ tấn công bởi electrophin hơn nối ba. Do đó người ta thường dùng enol để khoá một ancol, thường dùng dihydropyran, thực hiện phản ứng, sau đó hồi phục lại ancol bằng axit loãng:



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.

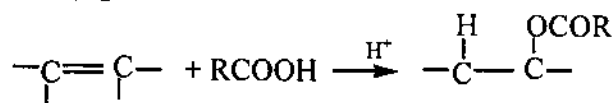
Ete có thể dùng phản ứng oxy thủy ngân hoá - loại oxy khi dùng ancol làm dung môi như 2-metyl-1-buten trong etanol cho  $CH_3CH_2(CH_3)_2COC_2H_5$ . Ancol bậc một cho hiệu suất tốt với axetat thủy ngân nhưng ancol bậc hai và ba cần dùng trifloaxetat thủy ngân. Tác nhân này không dùng để tổng hợp đi-*tert*-ankyl ete. Ankyll nói chung cho axetal. Nếu dùng hydroperoxit thay cho ancol thu được sản phẩm là ankyll 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

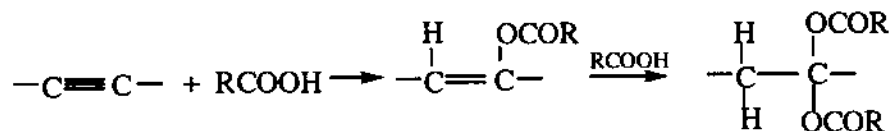
Axit cacboxylic cộng vào anken cho este:



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  $\gamma$  hay  $\delta$ -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.

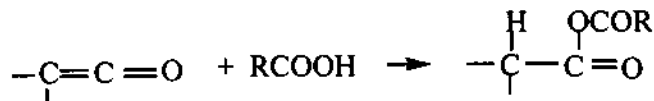
Ankyn có nối ba cộng axit cho enol este hay axylal khi tác dụng với axit:



Muối thủy ngân cũng dùng làm xúc tác cho phản ứng trên tạo chất trung gian  $-C=C-(HgX)OCOR-$

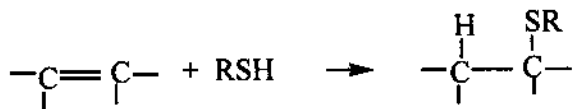
Ankyn có nối ba cuối mạch phản ứng với  $CO_2$ , amin bậc hai  $R_2NH$  và xúc tác phức ruteni cho enol cacbamat  $RCH=CHOC(=O)NR_2$ . Phản ứng này có thể chuyển hoá nội phân tử cho lacton không no.

Các xeten phản ứng với axit cacboxylic cho anhydrit mà trong công nghiệp thường dùng axit axetic để tổng hợp anhydrit axetic:



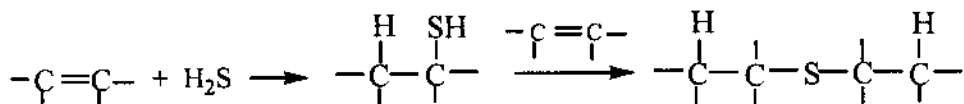
### 7- Phản ứng cộng thiol

Tương tự ancol, thiol cũng cộng hợp vào anken cho thioete:

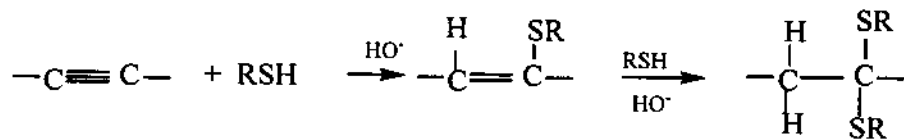


Phản ứng theo cơ chế electrophin, tuân theo quy tắc Markovnikov. Song phản ứng nói chung chậm, cần xúc tác axit hay axit Lewis, nhưng khó khống chế điều kiện nghiêm ngặt nên thường phản ứng cộng theo cơ chế gốc khi có chất kích thích áp dụng nhiều hơn.

$H_2S$  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:

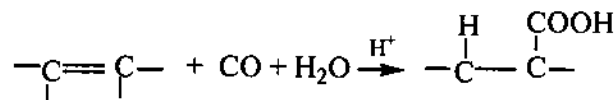


Xeten cộng hợp axit cho thiol este:



### 8- Phản ứng hydrocacboxyl hoá

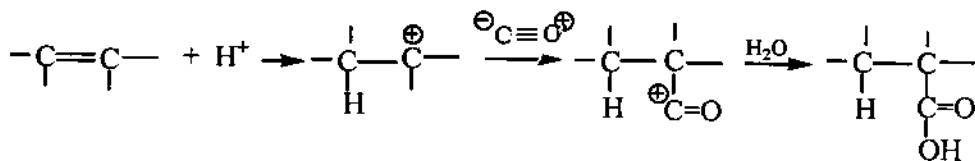
Phản ứng của olefin khi có xúc tác axit (phản ứng Koch) với CO và nước cho axit:



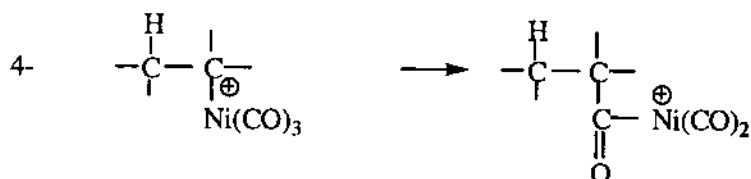
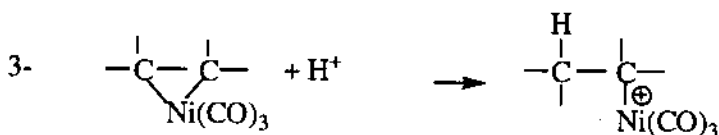
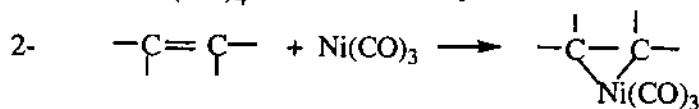
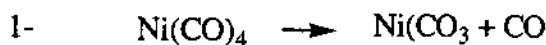
Phương pháp tổng hợp là đun nóng olefin với carbon monooxit và nước dưới áp suất 500 ÷ 1000 atm và 100 ÷ 350°C có xúc tác axit vô cơ. Nếu cho tác dụng olefin với CO trước khi đun nóng rồi tác dụng với nước thì có thể hạ nhiệt độ 0 đến 50°C và 1 đến 100 atm. Có thể dùng axit formic làm tác nhân thay cho nước và CO thực hiện ở nhiệt độ phòng và áp suất thường (phản ứng Koch-Haaf).

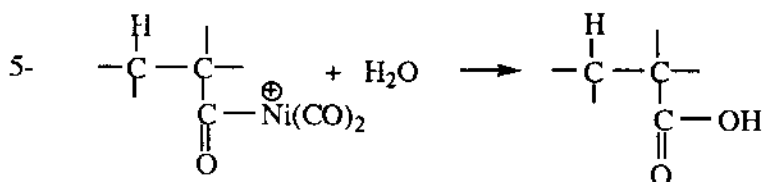
Phản ứng dùng xúc tác niken cacbonyl ở điều kiện trung bình (50°C và 50 atm), cũng dùng các muối kim loại và phức như  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PdCl}_2$ , xúc tác phức paladi quang hoạt cho hiệu suất quang hoạt từ trung bình đến cao.

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:



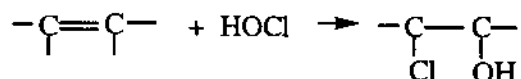


Trong cơ chế trên giai đoạn 3 là thể electrophin, giai đoạn chính của cơ chế là giai đoạn 4 chuyển vị.

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 H<sub>2</sub>O và Br<sub>2</sub> hay Cl<sub>2</sub> tương ứng, HOI cũng có thể dùng I<sub>2</sub> và nước để cộng vào nối đôi nếu có tetrametylen sunfon - CHCl<sub>3</sub> hay HIO<sub>3</sub>.

HOF cũng có thể cộng vào olefin nhưng tác nhân này khó điều chế tinh khiết và có hiện tượng nổ.

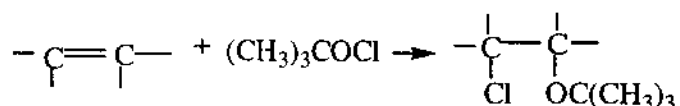
Phương pháp tiện lợi khi dùng HOBr là thêm tác nhân N-bromamit (N-bromsuxinimit hay N-bromaxetanilit) và một lượng nhỏ nước trong dung môi dimetylsunfoxit hay đioxan, với HOCl dùng thêm *tert*-butyl hydroperoxit với TiCl<sub>4</sub> chỉ trong 15 phút và ở -78°C.

Clohydrin điều chế tiện lợi khi tác dụng olefin với cloramin T (TsNCl<sup>-</sup> Na<sup>+</sup>) trong axeton - nước. HOI khi tác dụng olefin với axit peiodic và NaHSO<sub>3</sub>.

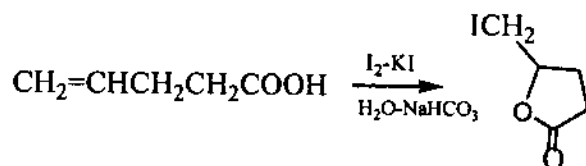
Cơ chế phản ứng là cộng electrophin với sự tấn công ban đầu là đầu halogen dương của lưỡng cực HOX. Phản ứng cũng tuân theo quy tắc Markovnikov, halogen đi vào carbon nối đôi nhiều hydro hơn và giai đoạn hai là cacbocation hay cation oni phản ứng với HO<sup>-</sup> hay nước cho sản phẩm. Nếu chất ban 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 Cl<sub>2</sub> hay Br<sub>2</sub> với nước có khác với HOCl hay HOBr).

Ankyn cũng cộng hợp HOX cho hợp chất dihalogen cacbonyl -CX<sub>2</sub>-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:



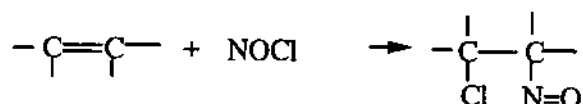
Các axit không no chứa liên kết đôi khi có halogen có phản ứng cộng của halogen và OCOR gọi là phản ứng halogenlacton hoá:



Phản ứng thường dùng để chế iot lacton, còn brom hay clo lacton kém hơn. Các axit  $\gamma$ ,  $\delta$ -không no ưu tiên cho vòng 5 cạnh ( $\gamma$  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  $\beta$ -halogen nitroso nhưng nó chỉ bền khi N không có hydro. Nếu có hydro sẽ đồng phân hoá cho oxim:



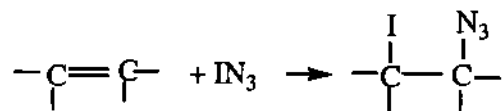
Ngoài sản phẩm nitroso, sản phẩm này còn bị oxy hoá bởi NCl cho hợp chất nitro.

Cơ chế của phản ứng chỉ là cộng electrophin đơn giản, tuân theo quy tắc Markovnikov do  $\text{NO}^+$  tấn công vào carbon có nhiều hydro hơn và thường là cộng *anti* (chỉ có vài trường hợp là *syn*).

Nitryl clorua  $\text{NO}_2\text{Cl}$  cũng cộng vào nối đôi nhưng theo cơ chế gốc tự do và nhóm nitro tấn công vào carbon ít hydro hơn.

### 11- Phản ứng cộng của $\text{IN}_3$

Iot azit cộng hợp vào anken cho  $\beta$ -iot azit:

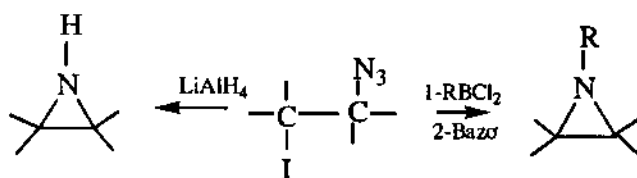


Phản ứng cộng electrophin qua chất trung gian ion cấu iodon nên có đặc thù lập thể và *anti*. Phản ứng xảy ra với nhiều hợp chất như loại allen và xeton  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no. Tương tự có thể dùng  $\text{BrN}_3$  và  $\text{ClN}_3$ , tuy nhiên với  $\text{BrCN}_3$  có thể xảy ra theo cơ chế electrophin hay gốc, cộng  $\text{ClN}_3$  theo cơ chế gốc tự do.

$\text{IN}_3$  cộng vào nối ba cho azit  $\beta$ -iot- $\alpha$ ,  $\beta$ -không no.

Các iot azit dễ bị khử bằng  $\text{LiAlH}_4$  cho aziridin và khi tác dụng với ankyl hay aryl dicloboran có bazơ tạo thành N-ankyl hay N-aryl aziridin:

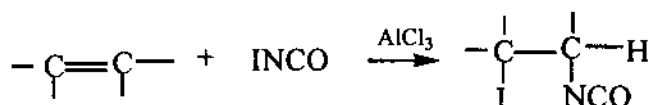




Trong cả hai quá trình, azit bị khử cho amin tương ứng (bậc nhất hay hai) rồi vòng hoá tiếp theo.

### 12- Phản ứng cộng INCO

Iot xyanat cộng hợp vào olefin cho  $\beta$ -iot isoxyanat:

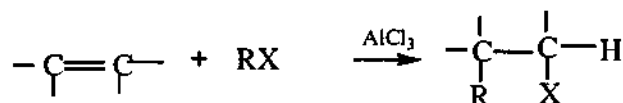


Phản ứng cộng electrophin đặc thù lập thể *anti* tương tự phản ứng trên. Phản ứng cũng áp dụng cho olefin một, hai và ba lần thế, nhưng không phản ứng với hợp chất cacbonyl  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no. Phản ứng cũng định hướng theo Markovnikov vì điện tích dương của iot cộng vào cacbon thế ít hơn.

Ankyn phản ứng với INCO cho isoxyanat  $\beta$ -iot- $\beta$ ,  $\gamma$ -không no nhưng hiệu suất thấp. Allen cộng 1 mol INCO cho isoxyanat  $\beta$ -iot- $\beta$ ,  $\gamma$ -không no. Nếu thủy phân isoxyanat cho amin nên cũng là phương pháp gián tiếp để cộng  $\text{NH}_2$  và I vào liên kết đôi.

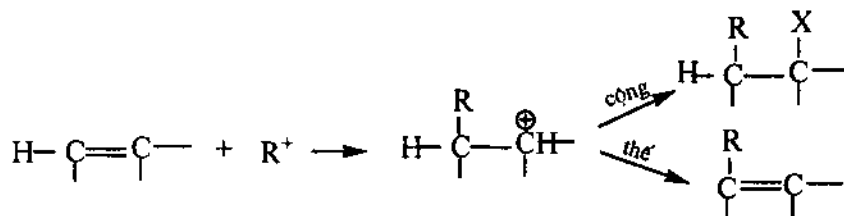
### 13- Phản ứng cộng RX

Ankyl halogenua cộng hợp vào anken khi có xúc tác Friedel Crafts, thường dùng  $\text{AlCl}_3$ :



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:

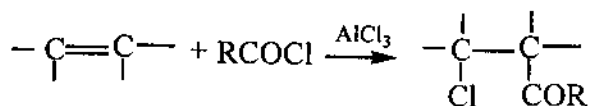


Đien liên hợp cũng cho phản ứng cộng 1,4. Ankyn phản ứng cho halogenua vinyl.

Các hợp chất polyhalogenua  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{BrCCl}_3$  cho sản phẩm cộng theo cơ chế gốc tự do.

#### 14- Phản ứng cộng RCOX

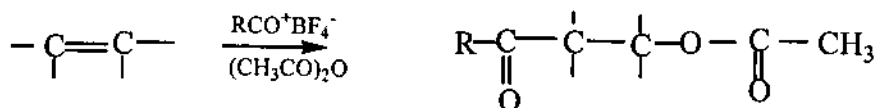
Axyl halogenua cộng vào nhiều olefin khi có xúc tác Fiedel Crafts:



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 RCO-C≡C-Cl. Nhóm fomyl và halogen cộng vào nối đôi khi tác dụng olefin với fomamit N,N- hai lần thế và POCl<sub>3</sub> (điều kiện Vilsmeier).

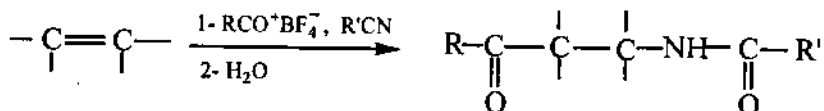
#### 15- Phản ứng axylaxyloxy hoá anken

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<sup>+</sup> tấn công vào carbon nhiều hydro hơn nên tuân theo quy tắc Markovnikov.

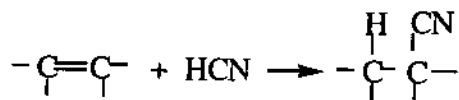
Nhóm axyl và amit cùng cộng hợp tương tự vào olefin nếu dùng nitrin thay cho anhydrit:



Phản ứng của nối ba cũng tương tự, cho hợp chất chưa no tương tự trên.

#### 16- Phản ứng cộng HCN

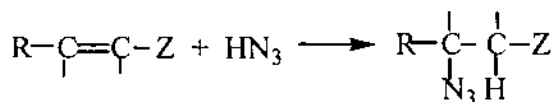
Olefin bình thường không cộng hợp được với HCN. Olefin bình thường cộng hợp được với HCN khi có xúc tác dicoban octacacbonyl hay hợp chất kim loại chuyển tiếp khác hay gián tiếp cộng RNC vào olefin. Phương pháp gián tiếp là cộng HCN vào olefin thường dùng RCN với tác nhân Schwartz nhưng cho phản ứng cộng trái Markovnikov. Các polyhalogen olefin hay olefin có dạng C=C-Z với Z là nhóm hút electron như CHO, cộng được với HCN khi có xúc tác bazơ nhưng theo cơ chế cộng nucleophin:



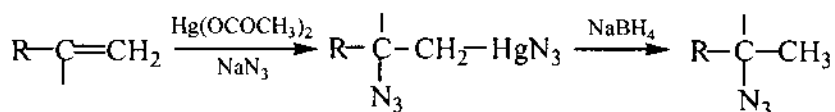
Ankyn cộng hợp với HCN khi có CuCl, NH<sub>4</sub>Cl hay hợp chất Ni hay Pd. Axetylen cộng hợp 2 mol HCN dùng để tổng hợp axetonitrin trong công nghệ. Tác nhân xyanua ankyl nhôm (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>AlCN, hỗn hợp HCN và R<sub>3</sub>Al cộng hợp tốt vào xeton hay axyl halogenua α, β-không no.

### 17- Phản ứng cộng $\text{HN}_3$

Olefin bình thường không cộng hợp vào nối đôi với  $\text{HN}_3$  khi không có xúc tác axit Lewis như  $\text{TiCl}_4$ . Axit hydrazoic cộng hợp vào loại olefin  $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$  khi Z là nhóm hút electron liên hợp như  $\text{C}=\text{C}-\text{CO}$ ,  $\text{CH}_2=\text{CHOR}$ :



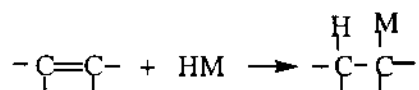
$\text{HN}_3$  có thể gián tiếp cộng hợp vào olefin thường bằng phản ứng azit thủy ngân hoá rồi loại thủy ngân:



Phương pháp này cũng áp dụng cho ankyn cuối mạch và xycloanken có sức căng lớn.

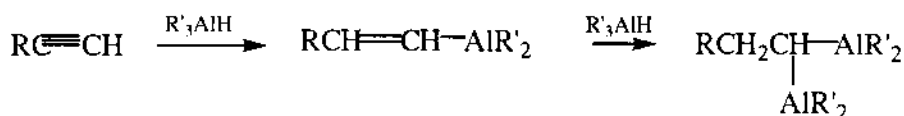
### 18- Phản ứng cộng với hydrua kim loại

Một số hydrua kim loại nhóm 13 và 14 trong bảng hệ thống tuần hoàn như  $\text{AlH}_3$ ,  $\text{GaH}_3$  và dẫn xuất ankyl hay aryl như  $\text{R}_2\text{AlH}$ ,  $\text{Ar}_3\text{SnH}$ , cộng hợp vào nối đôi cho hợp chất cơ kim:



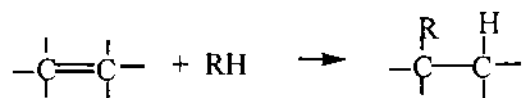
Ngoài hydrua bo, các hydrua quan trọng khác là hydrua nhôm, silicon, thiếc và zircon. Một số tác nhân không cần xúc tác nhưng một số khác cần xúc tác như phản ứng hydro zircon hoá dùng  $\text{xypZrHCl}$  ( $\text{xyp} = \text{xyclopentadienyl}$ ) (tác nhân Schwartz). Cơ chế của hydrua nhóm 13 là electrophin 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:

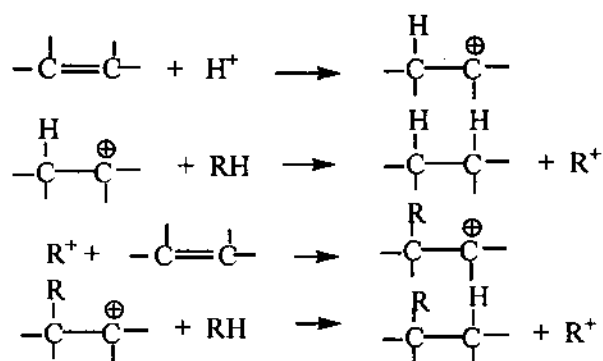


### 19- Phản ứng cộng với RH

Ankan cộng với RH vào nối đôi:



Khi có xúc tác axit ở nhiệt độ thấp giữa  $-30$  đến  $100^\circ\text{C}$  như là phản ứng Friedel Crafts theo cơ chế cacbocation:

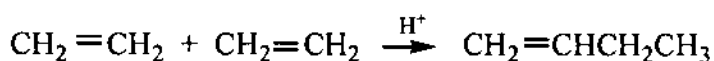


Phản ứng cũng có chuyển vị cacbocation và phản ứng dime hoá hay polyme hoá khác nhau. Nếu olefin có ba hay bốn lần thế tác dụng với  $(CH_3)_4Si$ ,  $HCl$  và  $AlCl_3$ , phản ứng proton hoá cho cacbocation bậc ba rồi tác dụng với  $(CH_3)_4Si$  cho sản phẩm như là cộng H và  $CH_3$  vào olefin ban đầu.

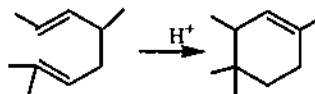
Phản ứng khi có nhiệt theo cơ chế gốc tự do và khi có bazơ theo cơ chế cộng nucleophin.

### 20- Phản ứng dime hoá

Olefin khi có xúc tác axit sẽ dime hoá:



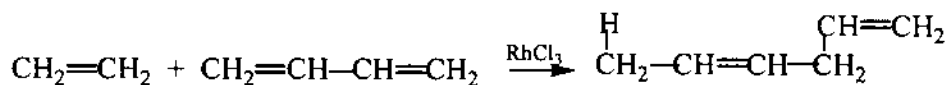
Phản ứng thường dùng để tổng hợp các olefin vòng:



Đặc biệt là nghiên cứu sinh tổng hợp lanosterol cũng như những hợp chất đa vòng đặc thù lập thể.

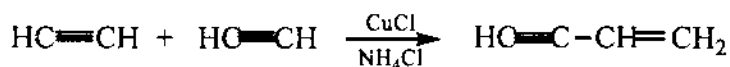
Phản ứng cộng hợp olefin vào olefin cũng thực hiện được khi có xúc tác bazơ, và tốt nhất là xúc tác phức kim loại chuyển tiếp như phức niken và ankyl nhôm (xúc tác Ziegler).

Xúc tác dùng cho phản ứng cộng 1,4 của dien:



Cũng như dime hoá 1,3-butadien cho octatrien.

Ankyl dime hoá khi có xúc tác đồng clorua và amoni clorua như từ axetylen cho vinylaxetylen:

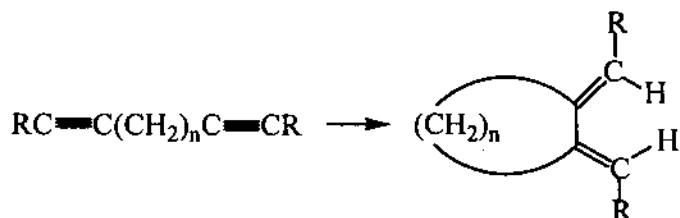


Và cũng có khả năng dime cho sản phẩm dien khác:



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  $\text{CH}_3\text{Li}$  hay  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ . Hai chất trung gian này trong dung dịch axit cho diên với hiệu suất khá cao.

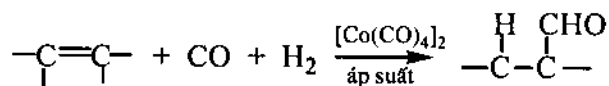
Phản ứng vòng hoá của diên khi có phức zirconium:



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 hydrofomyl hoá

Olefin được hydrofomyl hoá bằng carbon monooxit và hydro khi có xúc tác coban cacbonyl hay phức rudi như hydrocacbonyltris(triphenylphosphin) rudi:

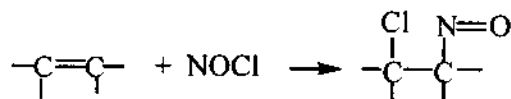


Quá trình gọi là quá trình oxo. Khả năng theo thứ tự: olefin cuối mạch > olefin giữa mạch > olefin có mạch nhánh.

Khi dùng dicoban octacarbonyl làm xúc tác, tiểu phân cộng vào nối đôi là  $\text{HCo}(\text{CO})_3$  cacbonyl 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 $\text{NOCl}$ và $\text{NO}_2\text{Cl}$

Nitrozyl clorua cộng hợp vào olefin cho sản phẩm cộng ban đầu là  $\beta$ -clo nitroso:



Sản phẩm này thường chỉ bền khi không có hydro  $\beta$  vì có hydro cho sản phẩm tautome hoá oxim:

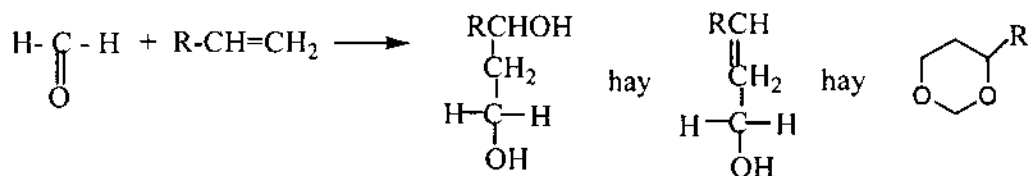


Phản ứng theo cơ chế cộng electrophin, cộng *anti* và theo quy tắc Markovnikov do nhóm NO đi vào carbon nhiều hydro hơn.

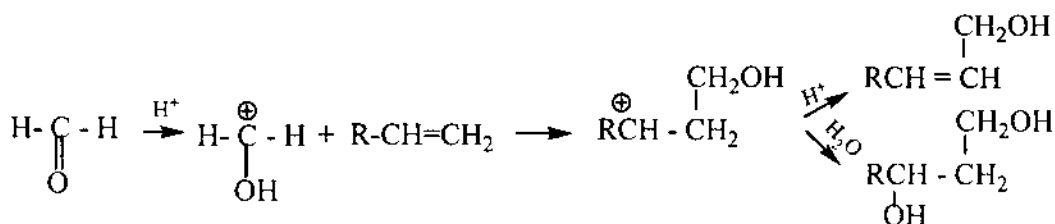
$\text{NO}_2\text{Cl}$  cũng cho phản ứng tương tự cho hợp chất  $\beta$ -halogen nitro nhưng theo cơ chế gốc tự do và  $\text{NO}_2$  đi vào carbon ít thế hơn.

### 23- Phản ứng Prins

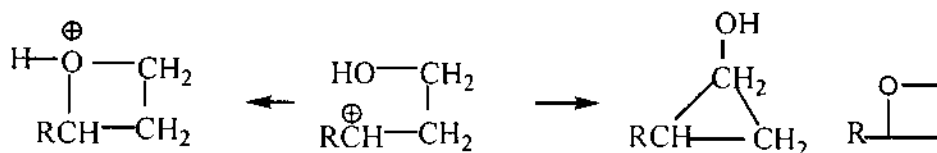
Olefin cộng hợp với fomandêhit khi có axit gọi là phản ứng Prins cho ba sản phẩm chính:



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:

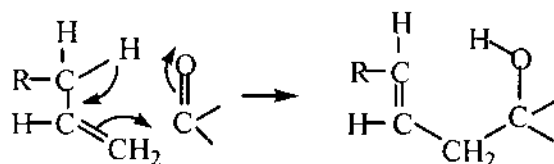


tạo nên cation trung gian có nhóm kề làm ổn định cacbocation nên tạo cation vòng và sản phẩm vòng:



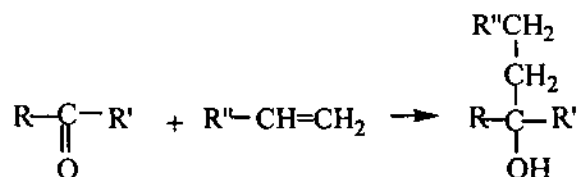
Từ sản phẩm trung gian vòng có thể giải thích tính lập thể của phản ứng là cộng *anti*, tuân theo quy tắc Markovnikov, các anken thế làm tăng phản ứng.

Các andehit hay xeton hoạt động cũng như cloral hay este axetoaxetic cộng hợp với anken cho  $\beta$ -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  $\text{SnI}_2$  hay  $\text{Zn}$  và  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  và bằng phương pháp điện hoá hay quang hoá:

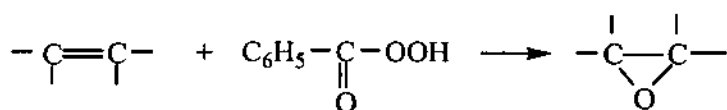


## 10.7. PHẢN ỨNG CỘNG *cis*

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

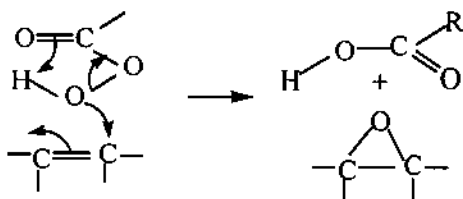
Anken cộng hợp với các peaxit để hình thành hợp chất 1,2-epoxit theo cơ chế cộng *cis* gọi là phản ứng epoxy hoá (phản ứng Prilezhaev):



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 anky, 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:



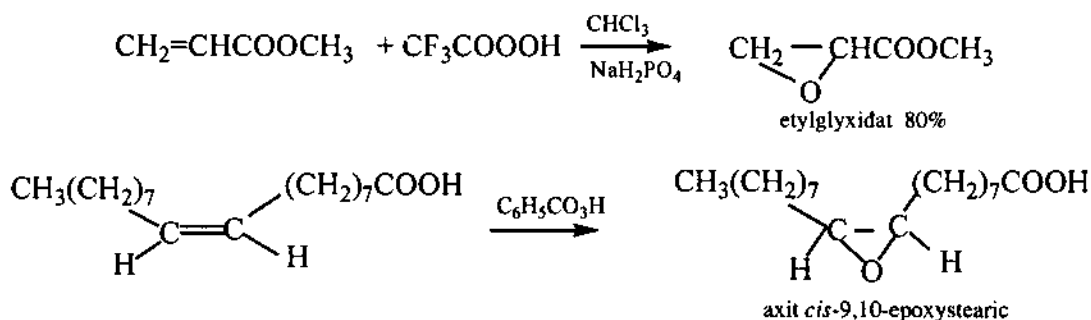
Phản ứng là bậc một cho mỗi tác nhân, bậc hai cho phản ứng, giai đoạn ion hoá là giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng, không chịu ảnh hưởng của xúc tác axit chung, không có hiệu ứng muối, có hằng số phản ứng âm, thường có  $\rho = -0,8$  đến  $-1,2$  và entropi hoạt hoá âm, thường  $\Delta S^\ddagger = -1,8$  đến  $-2,5$  đ.v.e, chứng tỏ phản ứng xảy ra qua hợp chất trung gian cấu trúc 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.

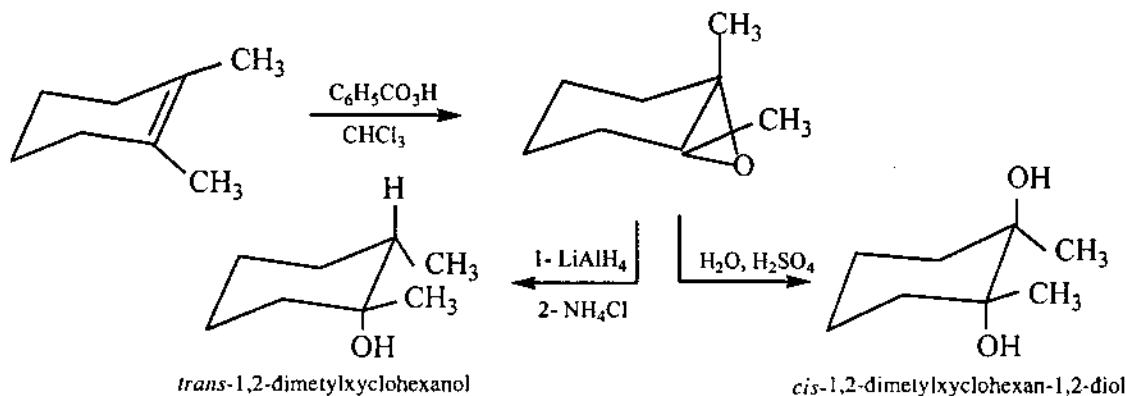
Khả năng phản ứng của peaxit cũng tương tự như brom, brom hoá 2-metyl-2-buten trong metanol nhanh hơn etylen  $10^5$  lần thì peaxit cũng  $10^4$  lần.



Khi có nhóm thế hút electron trong peaxit, khả năng phản ứng tăng, chứng tỏ tính chất electrophin của tác nhân:



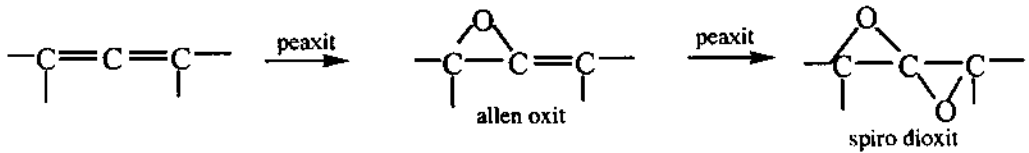
Khi có axit hay bazơ, hợp chất epoxit bị thủy phân chọn lọc lập thể cho *trans*-điol:



Các dien liên hợp epoxy hoá (cộng 1,2) chậm hơn olefin tương ứng nhưng xeton  $\alpha$ ,  $\beta$ - không no nói chung không cho epoxit khi tác dụng với peaxit, trong khi đó các este  $\alpha$ ,  $\beta$ - không no cho este glyxidic. Khi nhóm cacbonyl không có liên hợp với liên kết đôi thì phản ứng Baeyer - Villiger cạnh tranh.

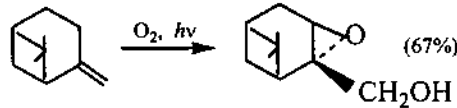
Allen chuyển thành allen oxit hay spiro dioxit khi tác dụng với peaxit:



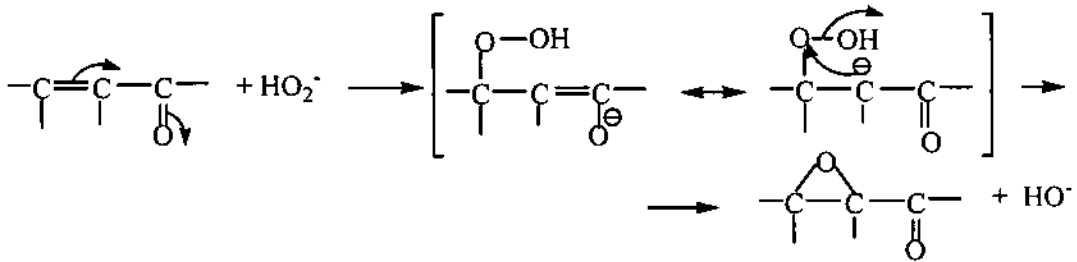


nhưng các axit này không bền thường chuyển hoá ngay thành sản phẩm khác.

Các anken có thể chuyển thành epoxyanol 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  $\text{H}_2\text{O}_2$  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  $\alpha, \beta$ - không no tác dụng với  $\text{H}_2\text{O}_2$  cho epoxyt 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.

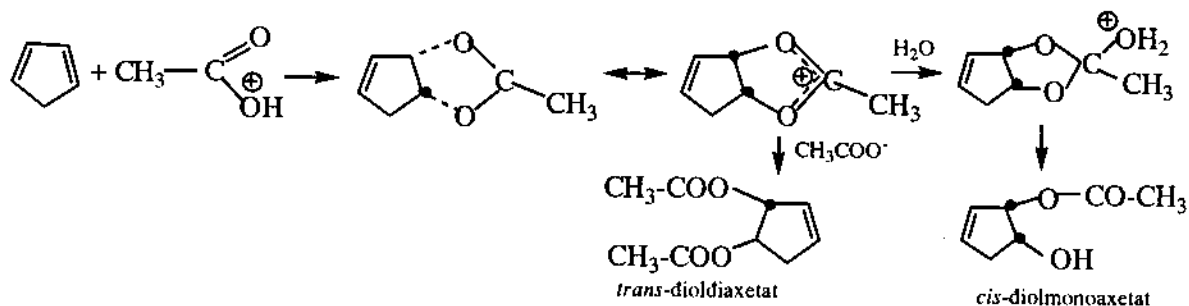
Các ankyn cũng bị epoxy hoá bằng hydroperoxit cho oxiran:



nhưng oxiran không bền, thường chuyển hoá thành hợp chất khác trong phản ứng.

## 25- Phản ứng cộng tetraaxetat chì

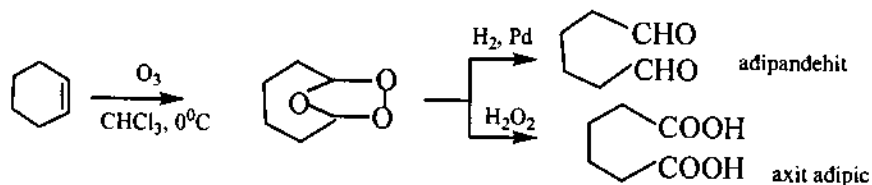
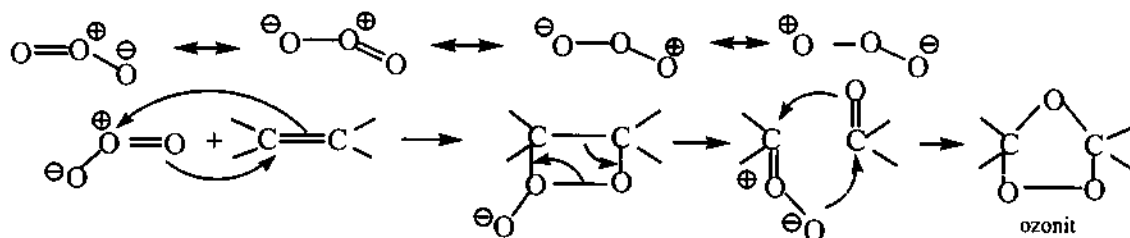
Tetraaxetat chì cũng cộng hợp electrophin vào anken bằng tác nhân cation axetat như axit Lewis. Nhóm CO bên cạnh có ảnh hưởng mạnh tạo thành trạng thái chuyển vòng 5 cạnh không có sức căng mang điện tích dương. Cation này thuận lợi về năng lượng:



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  $\text{MnO}_2$  và  $\text{O}_2$  để chuyển dien liên hợp thành 1,4-điaxetoxi-2-anken (cộng 1,4).

## 26- Phản ứng cộng ozon

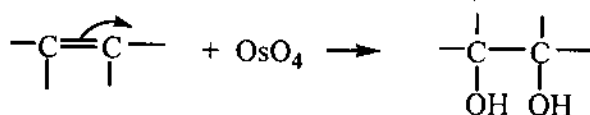
Phân tử  $\text{O}_3$  cũng có bản chất electrophin do mỗi nguyên tử oxy trong ba nguyên tử oxy đều có ái lực với electron nên cộng vào anken theo phản ứng cộng *cis*:



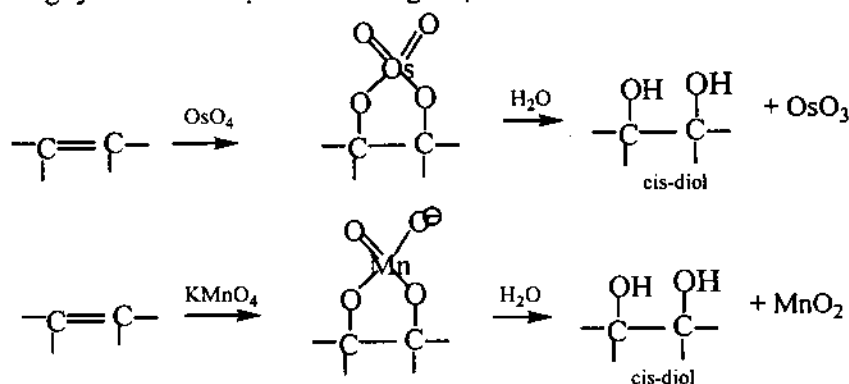
(Phản ứng xem thêm ở chương 14 - Oxy hoá anken bằng ozon).

## 27- Phản ứng hydroxyl hoá

Ion pemanganat hay tetraoxit osmi cộng hợp hai nhóm HO vào anken cho *vic*-diol khi có kiềm:



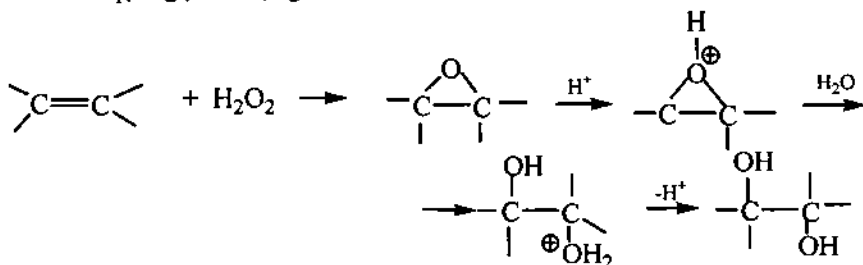
Phản ứng xảy ra nhanh qua trạng thái trung gian nhiều trung tâm, trong đó trung tâm electrophin là nguyên tử kim loại có khả năng nhận electron:



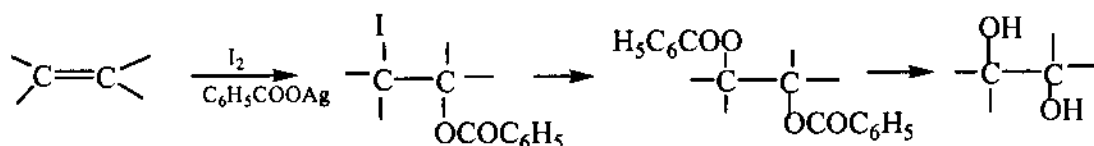
Phản ứng là cộng *syn* và tác nhân tấn công từ phía cacbon ít khó khăn không gian hơn. Chất trung gian este vòng có thể tách ra được nhưng thường bị phân tích trong dung dịch với natri sunfit trong etanol hay tác nhân khác. Bazơ xúc tác phản ứng bằng tạo phức với este.

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  $F_2-H_2O-CH_3CN$  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  $S_N2$ , gọi là cộng *anti*:



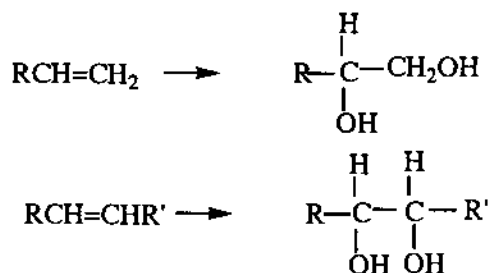
Phản ứng cộng *anti* theo phương pháp Prevost là tác dụng anken với iot và benzoat bạc với tỷ lệ 1:1, sản phẩm cộng ban đầu là  $\beta$ -halogen benzoat lần sản phẩm cộng của  $IOCO_6H_5$  rồi iot bị thế bằng  $C_6H_5COO$  như là phản ứng thế nucleophin có nhóm kế nên cộng *anti*, sau đó thủy phân bảo toàn cấu hình:



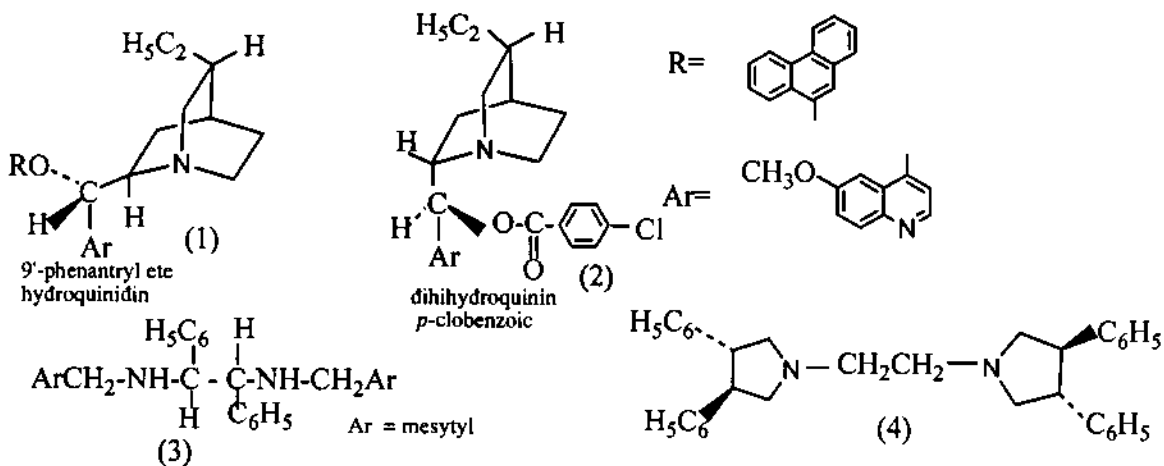
Song phương pháp của Woodward là tác dụng iot với axetat bạc theo tỷ lệ 1:1 trong axit axetic có nước cho sản phẩm ban đầu là  $\beta$ -haloeste, cũng là phản ứng thế nucleophin của iot, song khi có nước sự tham gia của nhóm kế làm giảm sự solvat hoá của chất hình

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 *đia*:



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 *đia* 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:

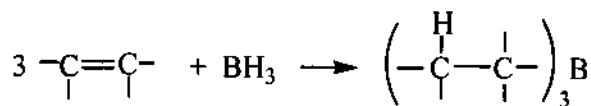


Các amin này kết hợp với  $OsO_4$  *in situ* như là phối tử quang hoạt gây ra sự cộng bất đối xứng, đồng thời cũng xúc tiến phản ứng. Hai tác nhân (1) và (2) không phải *enantiome* nhưng cho cộng chọn lọc đối quang vào olefin theo hướng ngược nhau, chẳng hạn styren ưu tiên cho (*R*) diol với (1) và (*S*) diol với (2).

Phản ứng cộng chọn lọc đối quang và *đia* 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.

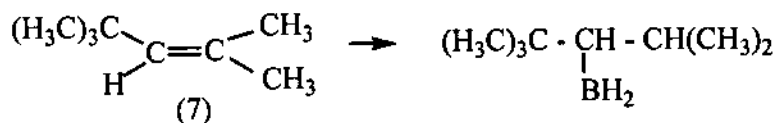
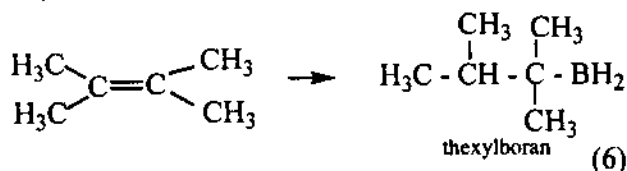
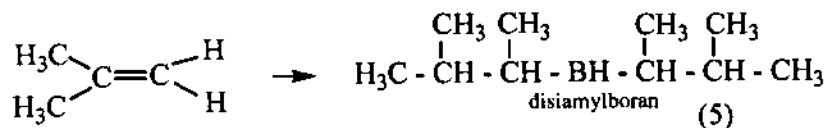
### 28- Phản ứng cộng boran

Boran cộng hợp vào nối đôi cho sản phẩm cộng trong dung môi ete:



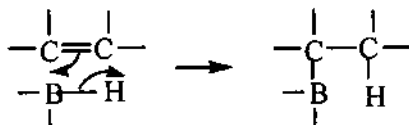
Boran không thể tổng hợp thành hợp chất bền tinh khiết (đime hoá thành B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>) nhưng có sản phẩm thương mại ở dạng phức với THF, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S hay amin bậc ba. Olefin có thể tác dụng với một trong các phức ấy nhưng THF-BH<sub>3</sub> ở 0°C là thích hợp nhất, còn dùng R<sub>3</sub>N-BH<sub>3</sub> ở 100°C hay dùng hỗn hợp của NaBH<sub>4</sub> và BF<sub>3</sub> eterat để tái tạo boran *in situ*.

Thông thường quá trình không dừng lại tạo một phân tử olefin với BH<sub>3</sub> cho RBH<sub>2</sub> mà phản ứng tiếp với olefin cho R<sub>2</sub>BH rồi R<sub>3</sub>B, sản phẩm tách ra được là trialkylboran. 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 dialkylboran R<sub>2</sub>BH hay monoalkyl boran RBH<sub>2</sub>. Chẳng hạn, tổng hợp từ các disiamylboran, tetrylboran:

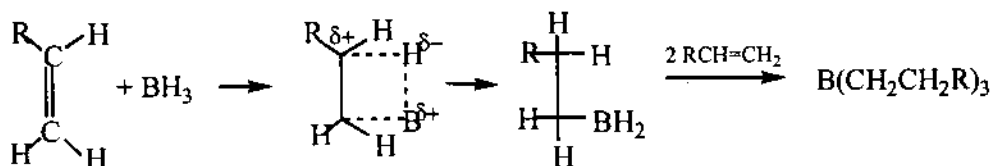


Các monoalkylboran RBH<sub>2</sub> (điều chế từ olefin khó khăn lập thể) và dialkylboran R<sub>2</sub>BH cộng hợp vào olefin cho hỗn hợp trialkylboran RR'<sub>2</sub>B và R<sub>2</sub>R'B tương ứng. Metylboran có phân tử không lớn, cộng hợp với olefin trong THF có thể dừng cho dialkylboran RCH<sub>3</sub>BH và tiếp cho trialkylboran RR'CH<sub>3</sub>B. Các monoalkylboran khác như *iso*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>BH<sub>2</sub>, *tert*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>BH<sub>2</sub> *sec*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>BH<sub>2</sub> tác dụng với olefin trong mạch nhưng không với olefin RCH=CH<sub>2</sub>.

Cơ chế của phản ứng có trạng thái chuyển vòng 4 trung tâm:

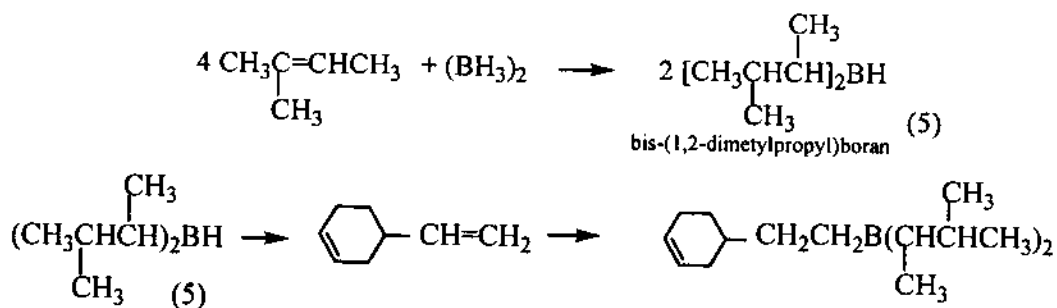


Các boran cũng là tiểu phân electrophin do nguyên tử B có orbital trống. Boran cộng hợp vào olefin ở cacbon ít khó khăn không gian tạo ion cacboni bền hơn và có liên kết hydro cùng phía *cis* với bo. Hydro đóng vai trò là nucleophin cộng vào trung tâm điện tích dương bằng cặp electron liên kết H-B:

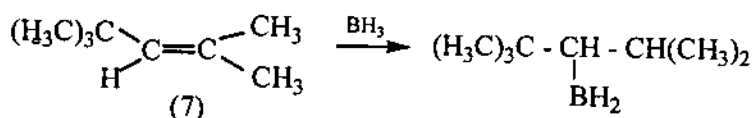


Về sản phẩm, phản ứng là cộng trái quy tắc Markovnikov vì cộng H vào cacbon ankyli hoá nhiều hơn, còn thực tế quan sát được quy tắc Markovnikov với electrophin là bo. Phản ứng là cộng *syn* nhưng nếu chất ban đầu là ancol allylic hay amin lại cộng *anti*, và tính chọn lọc lập thể có thể chuyển tới *syn* 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  $C_6H_5CH(OH)CH_3$ .

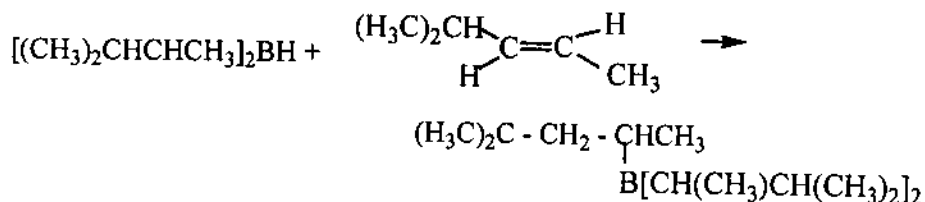
Chẳng hạn, phản ứng của styren thế với  $D_2BCl$  quan sát hiệu ứng đồng vị  $k_H / k_D = 1,2 + 2,4$  có  $\rho = -0,7$  do trạng thái chuyển kém phân cực. Quy tắc Markovnikov quan sát được ở anken có nối đôi cuối mạch, còn anken có nối đôi trong mạch có cả hai sản phẩm cộng theo Markovnikov và trái Markovnikov. Phản ứng cho sản phẩm triankylboran, với các anken thế cao thu được diankylboran:



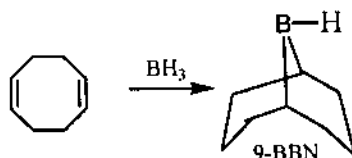
Trong tất cả các trường hợp bo đi tới cacbon nhiều hydro hơn khi có nhóm thế ankyli và aryl, như phản ứng sau cho 98% sản phẩm cộng và 2% sản phẩm phụ:



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 thế 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 methyl 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-xyclooctadien:

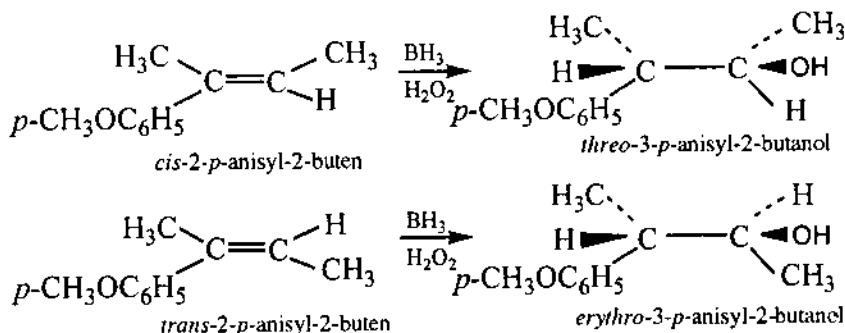
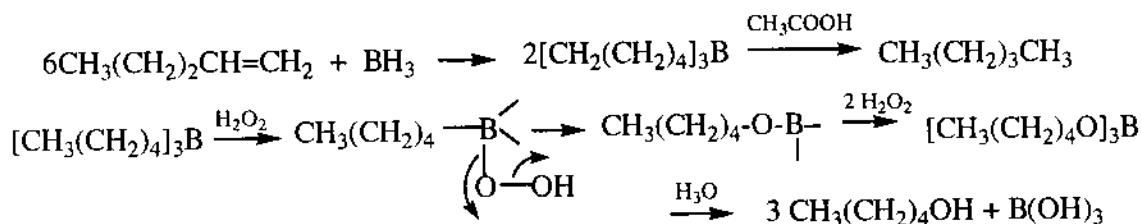


9-BBN là hợp chất bền trong không khí. 9-BBN và đisiamylboran và hợp chất tương tự có tính chọn lọc rất cao ưu tiên tấn công vào liên kết ít khó khăn lập thể, thường chỉ hydrobo hoá một liên kết đôi và hydrobo hoá một olefin khi có một olefin khác kém hoạt động, chẳng hạn hydrobo hoá 1-penten có thể 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  $R_2C=CHR$ , là monocloboran  $BH_2Cl$  có phản ứng phối trí với dimetyl sunfua cho sản phẩm  $R_2BCl$ . Chẳng hạn dùng  $BH_3-THF$  với 1-hexen cho 94% sản phẩm trái Markovnikov, còn với  $BH_2Cl-(CH_3)_2S$  cho 99,2%. Tác dụng dicloboran  $BHCl_2-(CH_3)_2S$  khi có  $BF_3$  hay dùng  $BCl_3-(CH_3)_3SiH$  cho ankyldicloboran  $RBCl_2$ .

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.

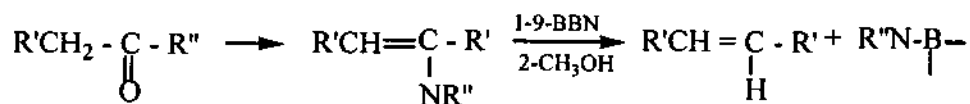
Các ankyl boran tác dụng với ancol hay axit cho ankan, còn khi có  $H_2O_2$  sẽ cho ancol qua phản ứng chuyển vị hydroxit:



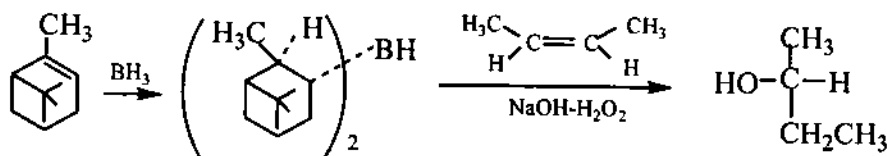
Ankyl boran cũng có những phản ứng khác như tác dụng với hợp chất  $\alpha$ -halogen cacbonyl cho sản phẩm ankyl hoá (xem chương  $S_N$ ), với CO cho ancol và xeton (chương

chuyển vị), và nhiều phản ứng khác. Hợp chất olefin có thể có các nhóm chức như OR, OH, NH<sub>2</sub>, SCH<sub>3</sub>, 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 :

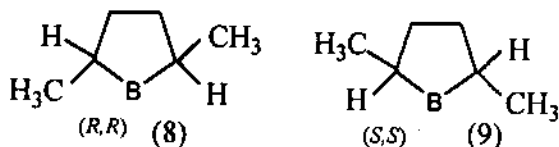


Để điều chế ancol có độ tinh khiết quang hoạt đạt 98% thường dùng phương pháp tác dụng anken với diisopinocampheylboran hoạt động quang học:

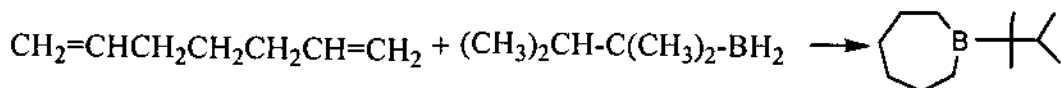


Phản ứng cho hiệu suất tốt với các anken không có khó khăn không gian nên tốt hơn là dùng isopinocampheylboran tuy có chậm hơn, cũng dùng limonylboran, 2- và 4-dícaranylboran, myrtanylboran và dilongifolylboran.

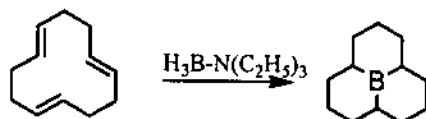
Các boran vòng quang hoạt *trans*-2,5-dimetylborolan sau cũng cộng chọn lọc lập thể với olefin (trừ olefin loại RR'C=CH<sub>2</sub>) cho boran có độ tinh khiết quang học cao. Khi boran quang hoạt cộng hợp với olefin ba lần thế dạng RR'C=CHR'' tạo nên hai trung tâm quang hoạt và với (8) và (9) ở dưới chỉ một đồng phân *dia* ưu tiên trong bốn đồng phân *dia* 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:



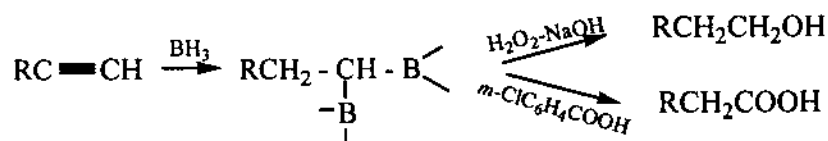
Sự vòng hoá thường thực hiện monoankylboran hay với bản thân BH<sub>3</sub>. Phản ứng điển hình là chuyển hoá 1,5,9-cyclodecatrien cho pehydro-9b-boraphenalen:





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  $\text{BHBr}_2-(\text{CH}_3)_2\text{S}$ .

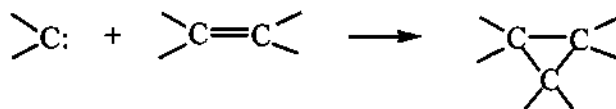
Phản ứng giữa ankyn cuối mạch và  $\text{BH}_3$  cho hợp chất 1,1-diboran có thể bị oxy hoá bằng  $\text{NaOH}-\text{H}_2\text{O}_2$  cho ancol bậc nhất hay với axit *m*-clobenzoic cho axit cacboxylic:



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

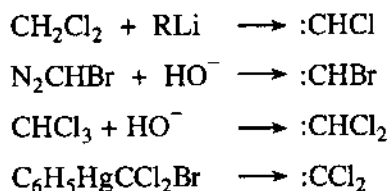
Cacben cũng là tiểu phân electrophin cộng hợp vào anken cho hợp chất vòng ba cạnh:

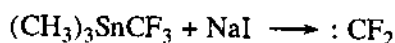


Cacben và cacben thế đều cộng hợp vào liên kết đôi cho dẫn xuất xyclopropan như là phản ứng cộng 1,2. Các dẫn xuất như  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH:}$ ,  $\text{ROCH:}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{C=C:}$ ,  $:\text{C}(\text{CN})_2$ , cộng được vào nối đôi nhưng thường dùng bản thân cacben với dihalogencacben, cacbankoxycacben, ankyl cacben  $\text{RCH:}$  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 cacbennoit.

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.

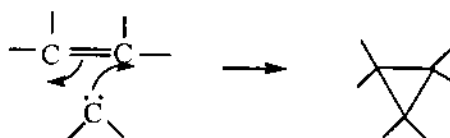
Nói chung các halogen cacben hay cacbenoit tạo thành bằng phản ứng tách sau:





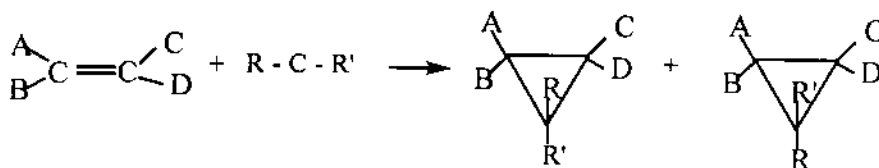
Phản ứng giữa  $\text{CHCl}_3$  và  $\text{HO}^-$  cần điều kiện chuyển pha,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCl}_2$  với *tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OK}$  cho cacbenoit nhưng khi có ete crown cho  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CCl}$ , dioxycyclopropan cũng dùng nhưng thường chuyển thành allen khi có 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:



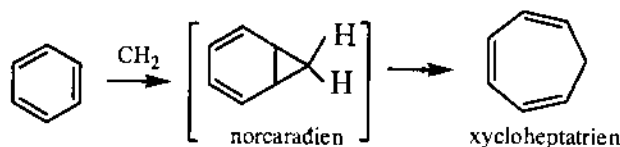
Phản ứng là cộng *syn* và đặc thù lập thể.

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:



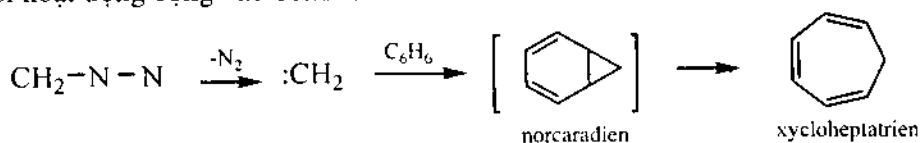
Sản phẩm nào ưu tiên là phụ thuộc vào R và R'. Nhiều nghiên cứu về cacben một lần thế loại  $\text{R}'=\text{H}$  và nhiều nghiên cứu cho thấy nhóm aryl ưu tiên về phía thế nhiều hơn (cộng *syn*), nhóm cacbetoxy tìm thấy chọn lọc *anti*. Khi R= halogen, halogen cacben tự do không đặc thù lập thể hay 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:

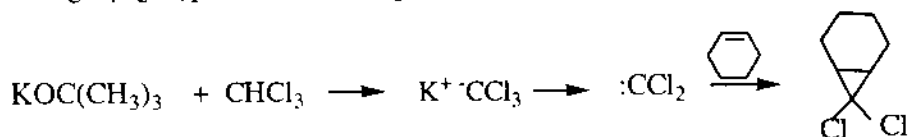


Nhưng không phải tất cả các cacben đều cộng vào benzen. Trong phản ứng trên, norcaradien trong trường hợp này không tách ra được chịu chuyển vị electrocyclic, trừ một số norcaradien thế như sản phẩm cộng của  $\text{C}(\text{CN})_2$  vào benzen cho sản phẩm tách ra được. Phản ứng cũng cho sản phẩm phụ là sản phẩm cộng mạch cho một lượng nhỏ toluen. Phản ứng này, ngoài dùng cacben tự do còn dùng cacben do phân huỷ  $\text{CH}_2\text{N}_2$  trong hợp chất thơm

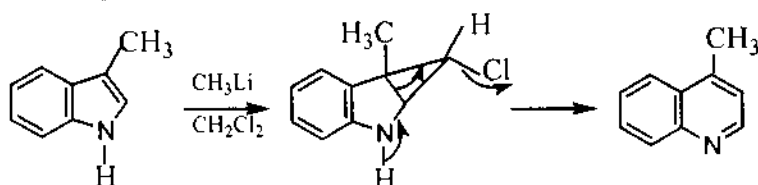
như dung môi có mặt CuCl hay CuBr, là phương pháp tốt không có sản phẩm phụ cộng mạch. CHCl hoạt động cộng vào benzen:



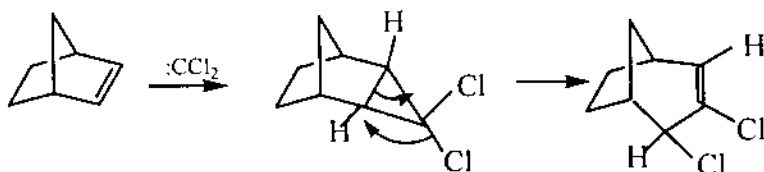
nhưng dihalogen cacben thì không cộng vào benzen hay toluen, trừ vòng có mật độ electron lớn như dễ dàng cộng hợp vào anken vòng:



Khả năng mở rộng vòng cũng tìm thấy trong phản ứng của pyrazol và indol tác dụng với halogen cacben cho pyridin và quinolin:

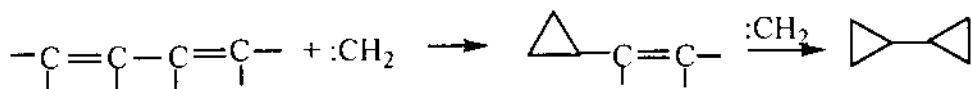


Cũng như các hợp chất không thơm mở vòng cho vòng 6 cạnh với động lực mở vòng là sức căng của vòng:

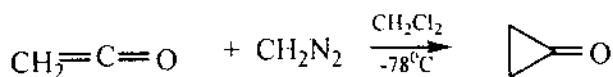


Tất cả các olefin đều chuyển thành dẫn xuất cyclopropan trừ các olefin có khó khăn lập thể. Ngay tetraaxetylen cho phản ứng electrophin rất kém cũng cho dẫn xuất cyclopropan với cacben.

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:

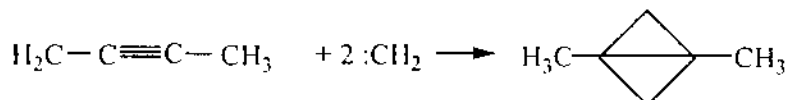


Allen phản ứng với cacben cho cyclopropan có liên kết đôi exocyclic và với phân tử thứ hai cho spiropentan:



Nói chung bất kỳ hợp chất vòng có liên kết đôi exocyclic đều phản ứng với cacben cho hợp chất spiro.

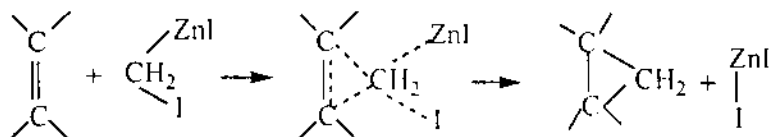
Liên kết ba phản ứng với cacben cho xyclopropen từ axetylen tạo thành xyclopropen không thể tách ra mà chuyển thành allen; nhưng nếu cộng thêm một mol cacben thứ hai cho bixyclobutan:



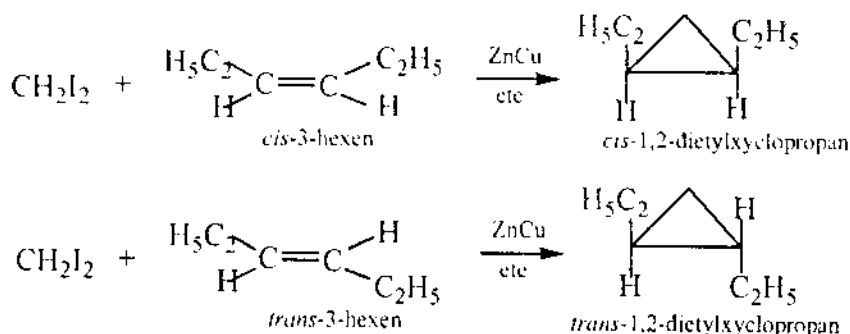
Để tránh sản phẩm phụ do phản ứng cộng mạch, Simmons-Smith đưa ra phương pháp tổng hợp hợp chất chứa liên kết đôi với  $CH_2I_2$  với cặp Zn-Cu cho dẫn xuất xyclopropan với hiệu suất cao. Cặp Zn-Cu được điều chế bằng đun nóng Zn với CuCl trong dòng khí nitơ. Phản ứng cũng dùng với Zn không hoạt hóa với 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:

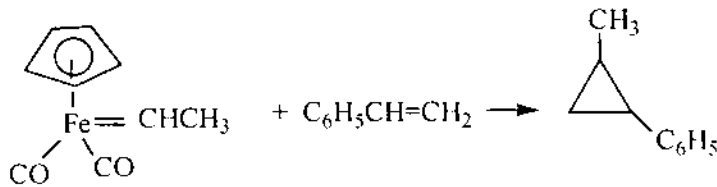


Chẳng hạn với những phản ứng sau:



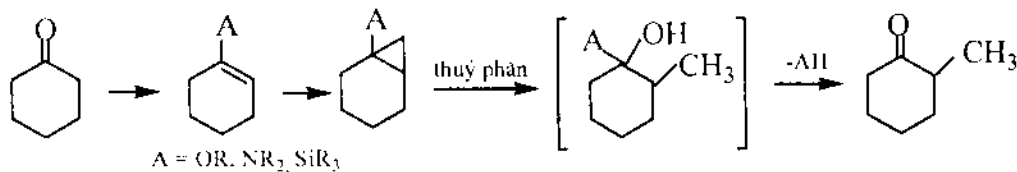
Theo phương pháp của Simmons - Smith, các dien liên hợp cũng cho sản phẩm cộng 1,2 và allen cho metylenxyclopropan hay spiroentan. Một phương pháp khác tương tự Simmons - Smith là tác dụng olefin với  $CH_2I_2$  hay dihalogenmetan khác và  $(C_2H_5)_2Zn$  trong ete. Phương pháp này thuận lợi khi đưa 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:

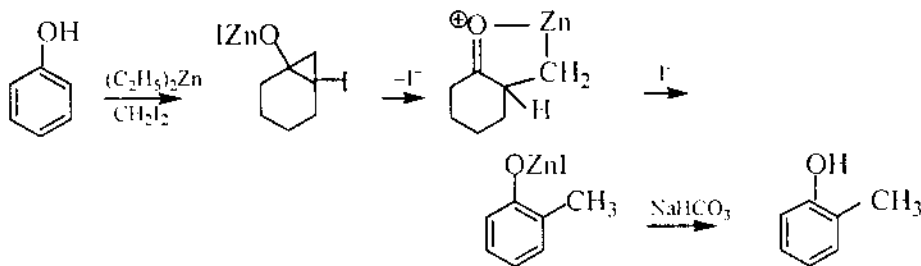


Các hợp chất này, kể cả  $CH_2N_2$ , phản ứng với kim loại hay muối kim loại (đồng, paladi và rođi) cho phức cacben để cộng  $CRR'$  vào olefin. Tổng hợp xyclopropan quang hoạt cũng dùng phức quang hoạt.

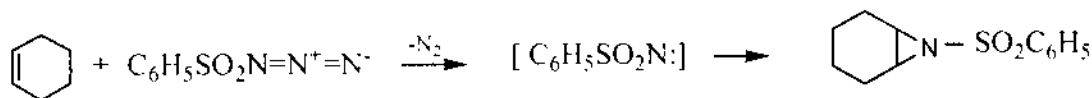
Phương pháp Simmons-Smith là phương pháp gián tiếp methyl hoá xeton ở vị trí  $\alpha$ . Các xeton trước hết chuyển thành enol ete hay enamín hoặc silyl ete, rồi phản ứng với cacben cho dẫn xuất norcaran và phân cắt vòng ba cạnh bằng nước, tách ROH,  $R_2NH$  hay  $R_3SiH$  cho methyl xeton:



Phenol methyl hoá cũng áp dụng được phương pháp tương tự trên:

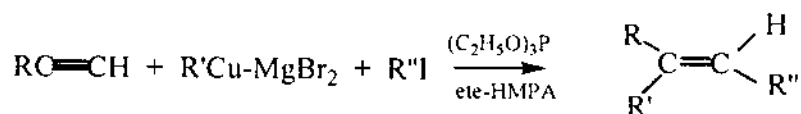


Các nitren dạng  $[R-CO-N]$  dễ chuyển vị nên không tham gia phản ứng cộng vào anken, song nitren loại  $C_6H_5-SO_2-N:$  - sunfonyl nitren cộng được vào anken:

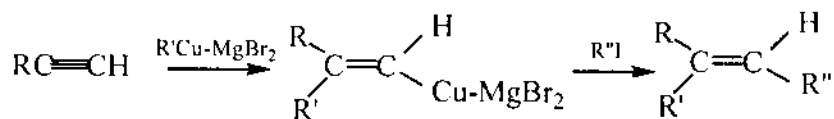


### 30- Cộng hai nhóm ankyl vào ankyn

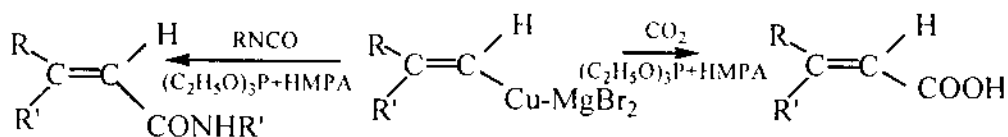
Hai nhóm ankyl có thể cộng hợp vào ankyn cuối mạch, thường bằng ankyl đồng-magie bromua (tác nhân Normant) và ankyl iodua trong ete-HMPA:



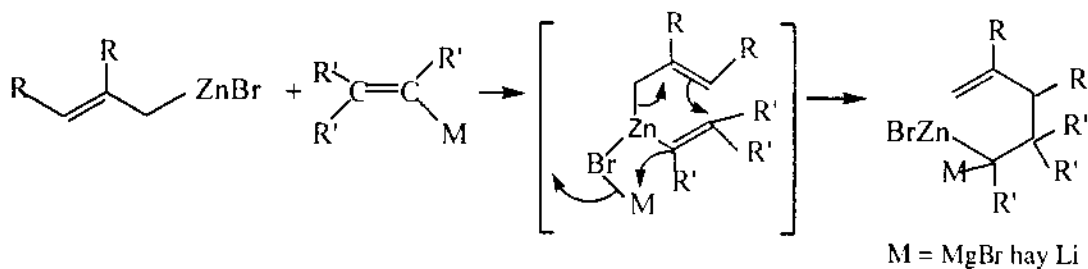
Phản ứng cũng là cộng *syn*. Trước hết là cộng ankyl đồng vào nối ba rồi ghép đôi với ankyl iodua:



Ankyl đồng có thể là ankyl bậc nhất, allyl, benzyl, vinyl và  $\alpha$ -ankoxyankyl. Bản thân arylen phản ứng với  $R_2CuCl$  (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. Керн, Р. Садыбер*; 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. Днерровскій, 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
<b>Chương 5. PHẢN ỨNG THỂ NUCLEOPHIN CỦA HYDROCACBON ALIPHATIC</b>	<b>5</b>
5.1. Khái niệm chung	5
5.2. Phản ứng thể 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 thể $S_N$ của hydrocacbon không no	69
5.6. Cơ chế SET	74
5.7. Cơ chế nhiều trung tâm	75
5.8. Các phản ứng thể nucleophin	81
<b>Chương 6. PHẢN ỨNG THỂ NUCLEOPHIN CỦA HYDROCACBON THƠM</b>	<b>117</b>
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
<b>Chương 7. PHẢN ỨNG THỂ ELECTROPHIN <math>S_E</math> CỦA HYDROCACBON ALIPHATIC</b>	<b>149</b>
7.1. Cơ chế	149
7.2. Các nhân tố ảnh hưởng	159
7.3. Các phản ứng $S_E$ của hydrocacbon aliphatic	160
<b>Chương 8. PHẢN ỨNG THỂ ELECTROPHIN CỦA HỢP CHẤT THƠM</b>	<b>191</b>
8.1. Cơ chế thể $S_E$	191
8.2. Phản ứng thể $S_E$ 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 $\alpha$ hay (1,1)	255
9.2. Phản ứng tách $\beta$	256
9.3. Phản ứng tách $\gamma$	315
9.4. Phản ứng tách $\delta$	315
9.5. Phản ứng tách $\omega$	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

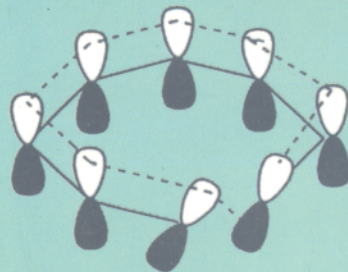
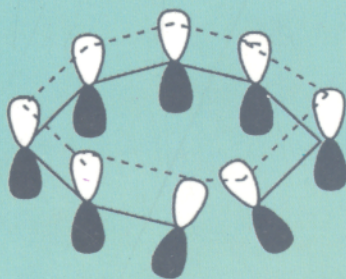
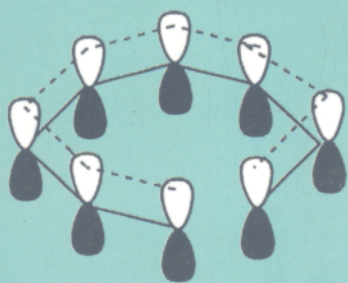


**Giá: 98.000đ**

PGS. TS. THÁI DOÃN TỈNH

# CƠ CHẾ VÀ PHẢN ỨNG HÓA HỌC HỮU CƠ

TẬP 3



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

**PGS. TS. THÁI DOẢN TỈNH**

# **CƠ CHẾ VÀ PHẢN ỨNG HOÁ HỌC HỮU CƠ**

**TẬP 3**

**(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	Dimethylformamid
HMPA	Hexamethylphosphoric triamid
DBN	1,5-Diazabicyclo[3.4.0]nonen-5
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7
DDQ	2,3-Diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
LDA	Liti diisopropylamid
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	Diethylaminosulfua triflorua
DCC	Dixyclohexylcacodiimid
DHU	Dixyclohexylure
NBS	N-bromsuxinimid
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 CỘNG NUCLEOPHIN $A_N$

Phản ứng cộng nucleophin  $A_N$  được thực hiện bằng sự tấn công của nucleophin vào liên kết bội có mật độ electron nhỏ nhất, nghĩa là vào trung tâm electrophin ở giai đoạn quyết định tốc độ của phản ứng:

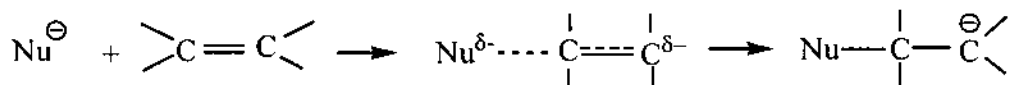


Hợp chất trung gian của phản ứng này là anion bền quyết định hướng của phản ứng cộng. Anion có thể là cacbanion hay anion dị tố.

Phản ứng điển hình của phản ứng  $A_N$  là phản ứng cộng vào nhóm  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{N}$  của các andehit, xeton, axit và dẫn xuất, imin, nitrin và ankyn là những nhóm có liên kết đôi dính với nguyên tố có độ âm điện cao như O, N,  $\text{C}_{sp}$ . Các liên kết  $\text{C}=\text{C}$  cũng tham gia phản ứng này khi phân tử có nhóm thế hút electron mạnh.

### 11.1. PHẢN ỨNG CỘNG $A_N$ CỦA ANKEN

Phản ứng xảy ra bằng sự tấn công của  $\text{Nu}^-$  vào cacbon để hình thành cacbanion:

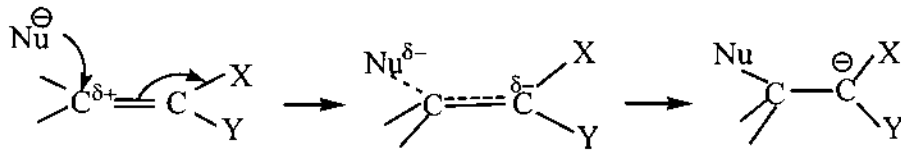


Sự tấn công hướng vào olefin  $\pi^*$  phản liên kết có năng lượng thấp nhất (LUO) nằm thẳng góc với mặt phẳng của liên kết  $\pi$ . Sự tương tác này là tương tác của obitan  $p$  của tác nhân (HOO) với obitan phản liên kết để hình thành liên kết  $\text{C}-\text{Nu}$ , đồng thời giải phóng obitan  $p$  chứa một cặp electron ở cacbon khác, nghĩa là hình thành trung tâm cacbanion.

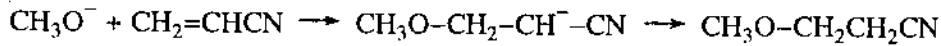
Nói chung, mật độ electron ở liên kết đôi lớn cho nên những anken đơn giản không cho phản ứng cộng  $A_N$ , chỉ có những anken có nhóm thế hút electron  $-I$  hay  $-C$  mạnh mới có thể tham gia phản ứng  $A_N$  như các polyhalogen hay polyxyano anken cho phản ứng cộng nucleophin. Chẳng hạn như cộng  $\text{Cl}_2$  hay  $\text{HF}$  vào  $\text{C}(\text{CN})_2=\text{C}(\text{CN})_2$  tìm thấy tác nhân tấn công ban đầu là  $\text{Cl}^-$  hay  $\text{F}^-$ .

Các nhóm thế này làm giảm mật độ electron ở liên kết đôi, gây ra một phần điện tích dương ở cacbon  $\beta$  đối với nhóm thế để ổn định cacbanion:

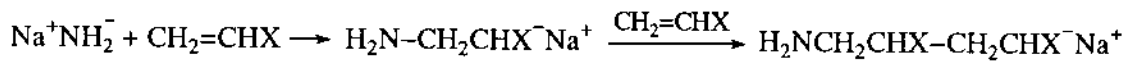




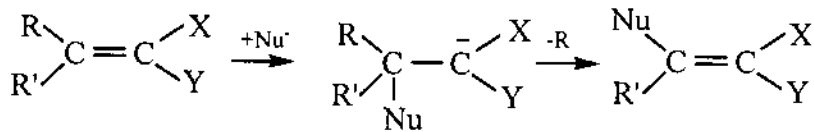
Cacbanion được ổn định bằng nhiều cách khác nhau. Thông thường là kết hợp với proton từ môi trường để hình thành sản phẩm cộng:



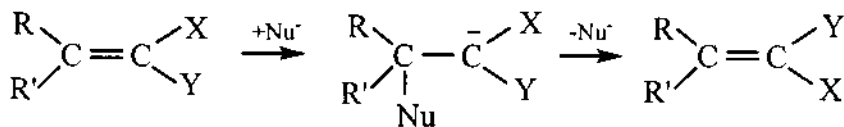
Cacbanion có thể kết hợp với olefin tạo thành polyme theo cơ chế trùng hợp anion, nhất là khi có xúc tác kim loại kiềm, chẳng hạn:



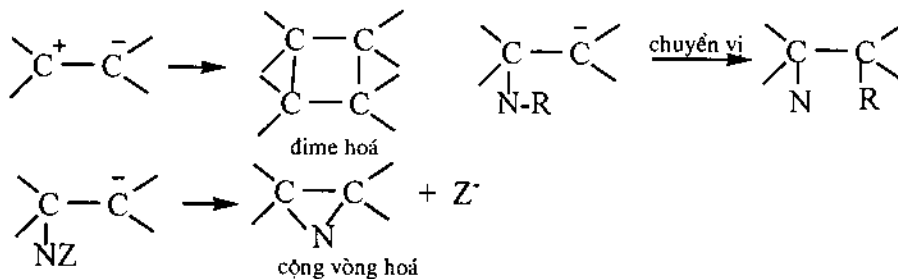
Cacbanion có thể ổn định bằng phản ứng tách để hình thành olefin mới:



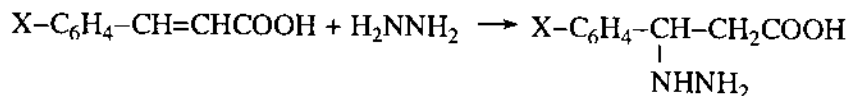
hoặc bằng phản ứng tách lại  $\text{Nu}^-$  để hình thành olefin đồng phân hoá:



Ngoài ra còn có các phản ứng phụ khác như chuyển vị, vòng hoá tạo ion kép hoặc cộng vòng hoá phụ thuộc vào thành phần anion:



Phản ứng phụ thuộc vào bản chất nhóm thế, hiệu ứng hút electron càng lớn, tốc độ phản ứng càng cao:

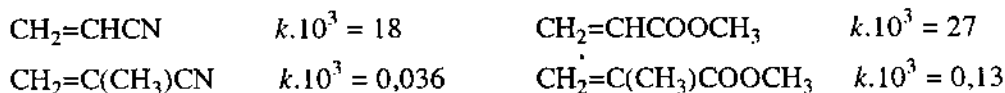


Tốc độ phản ứng giảm theo:  $\text{X} = p\text{-NO}_2 > m\text{-NO}_2 > \text{H} > p\text{-CH}_3\text{O} > p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ .

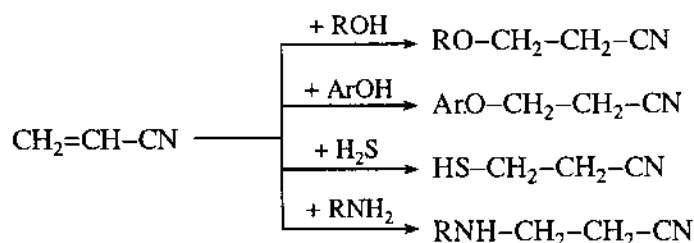
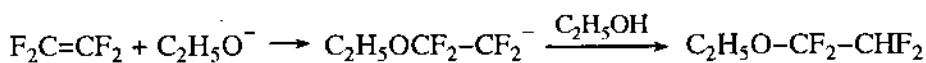
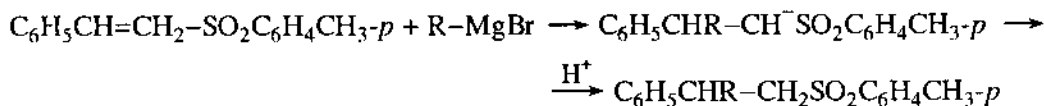
Các nhóm thế ankyt ở nối đôi làm giảm tốc độ phản ứng do hiệu ứng không gian trong trạng thái chuyển. Chẳng hạn, cộng este malonat với etylcrotonat cho hiệu suất 60%, với

axit  $\beta,\beta$ -dimethylacrylic cho 30%, còn axit  $\alpha,\beta,\beta$ -trimethylacrylic không phản ứng.

Tốc độ càng giảm khi có nhóm ankyl ở vị trí  $\alpha$  của nối đôi, chẳng hạn cộng ion sunfat vào các dẫn xuất sau:



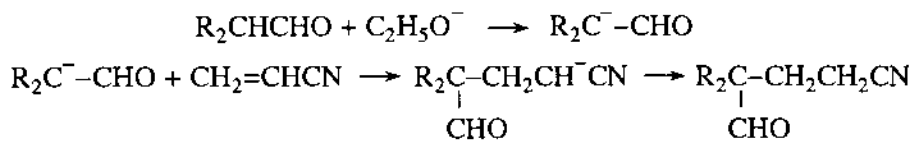
Đại đa số phản ứng là cacbanion kết hợp với proton để cho sản phẩm cộng:



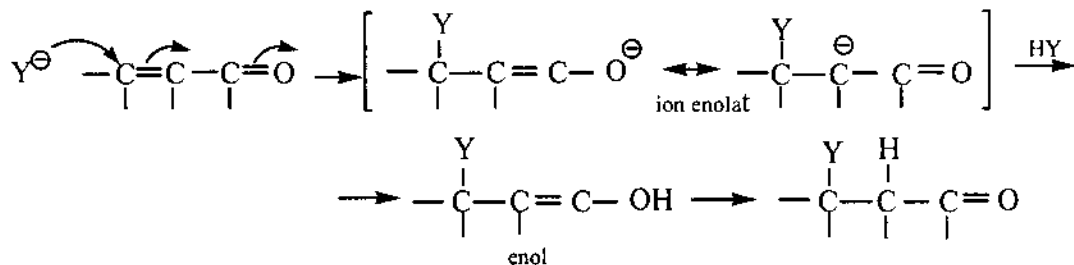
Khi tính bazơ của Nu tăng, tốc độ phản ứng tăng. Chẳng hạn khả năng phản ứng của các nucleophin giảm khi phản ứng với acrylonitrin như este malonic > este axetoaxetic > axetylaxeton.

Khi dùng các ancolat khác nhau, chẳng hạn với acrylonitrin, hoạt tính của chúng tỷ lệ nghịch với hằng số phân ly axit của rượu, khi dùng xúc tác amin, phản ứng càng dễ dàng khi tính bazơ của amin càng lớn, tuy nhiên phải tính đến khó khăn lập thể.

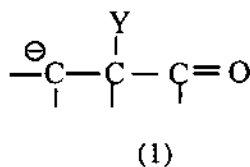
Thông thường phản ứng cần có bazơ để tạo anion tấn công. Chẳng hạn:



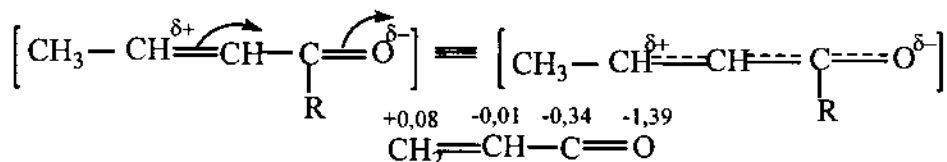
Trong trường hợp cộng YE vào hợp chất có cấu trúc  $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$  khi  $\text{Z} = \text{CHO}, \text{COR}, \text{COOR}, \text{CONH}_2, \text{CN}, \text{NO}_2, \text{SO}_2\text{R}...$  cũng theo cơ chế cộng nucleophin, trong đó tác nhân  $\text{Y}^-$  tấn công vào cacbon ở xa nhóm Z:



Sự proton hoá tạo ion enolat có điện tích âm ở oxy hơn là ở cacbon rồi cho enol và tautome hoá, kết quả phản ứng là cộng vào liên kết đôi cacbon-cacbon nhưng cơ chế là cộng nucleophin 1,4 tới hệ C=C-C=O, nói chung của hệ C=C-Z. Khi Z là CO hay CN thì cũng có thể nucleophin tấn công vào cacbon này như là cộng 1,2, tác nhân có thể tấn công vào vị trí 3 cho cacbanion (1) nhưng không được giải toả:

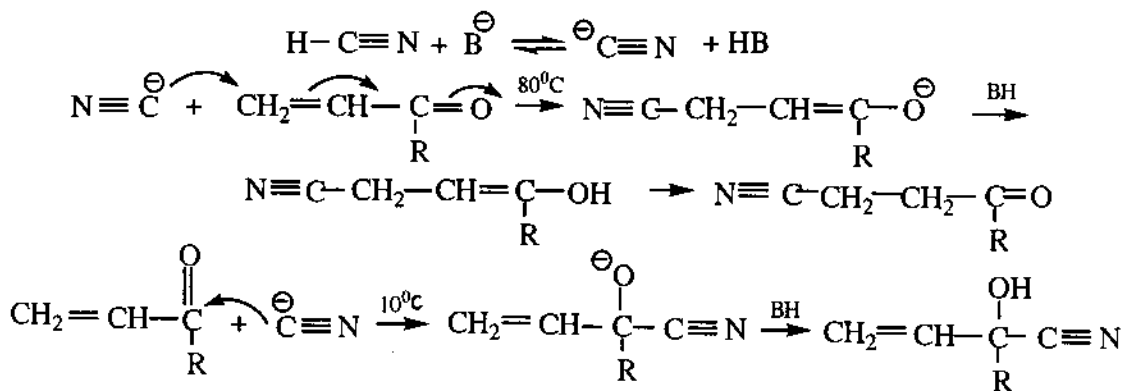


Các hợp chất andehit và xeton  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no có sự liên hợp với sự phân bố electron theo cơ học lượng tử:



Tính chất của nguyên tử cacbon cacbonyl chuyển một phần sang cacbon cuối mạch liên hợp, vì thế trung tâm tấn công của nucleophin không phải ở cacbon cacbonyl mà cả ở cacbon cuối mạch.

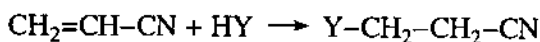
Khi tác dụng với tác nhân nucleophin, chẳng hạn  $\text{CN}^-$ , phản ứng với metyletylxeton:



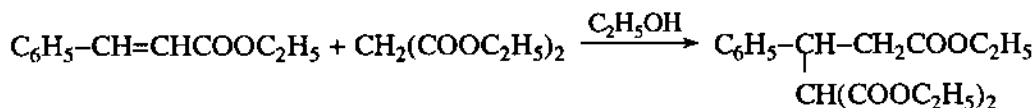
Hai phản ứng cạnh tranh nhau, phản ứng sau có năng lượng hoạt hoá cao hơn một ít.

Đối với xeton, phản ứng xảy ra ở cacbon  $\beta$  (như cộng 1,4), còn andehit có thể tham gia cả vào cacbon cacbonyl. Các tác nhân khác như mecaptan, ancol, amin cũng cho phản ứng tương tự, cũng cần xúc tác axit và bazơ.

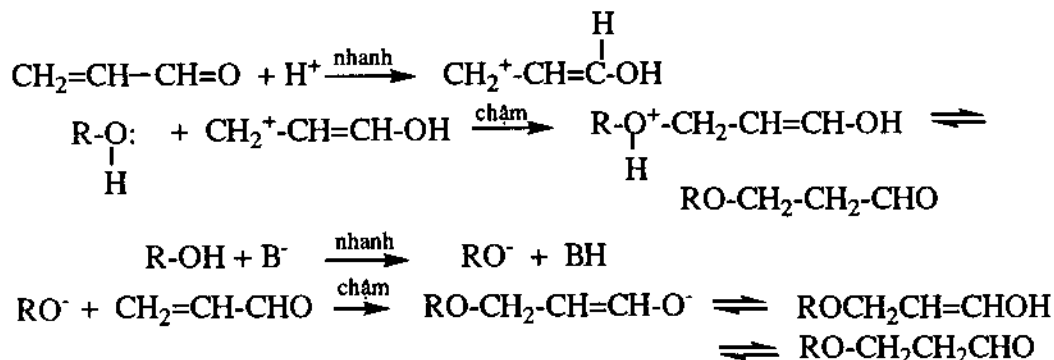
Phản ứng quan trọng loại này là cộng của acrylonitrin là cộng 1,4, gọi là phản ứng xynoetyl hoá vì Y được xynoetyl hoá:



Khi anken có nhóm thế hút electron là nhóm C=O làm tăng khả năng phản ứng cộng  $A_N$  vào nối đôi nhưng chất ban đầu ở vào trạng thái liên hợp nên phản ứng cộng là 1,4 như loại phản ứng Michael:

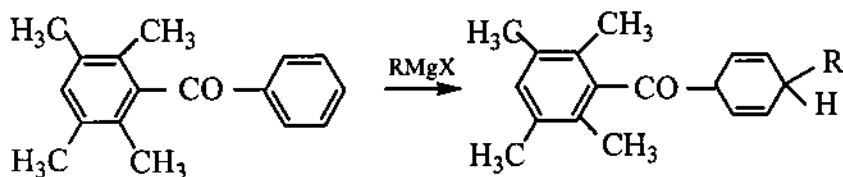


Phản ứng được xúc tác bằng axit hoặc bazơ. Nếu xúc tác là axit  $\text{H}^+$  kết hợp vào O, nếu xúc tác là bazơ thì bazơ tác dụng với tác nhân hình thành anion làm tác nhân  $\text{Nu}^-$ :

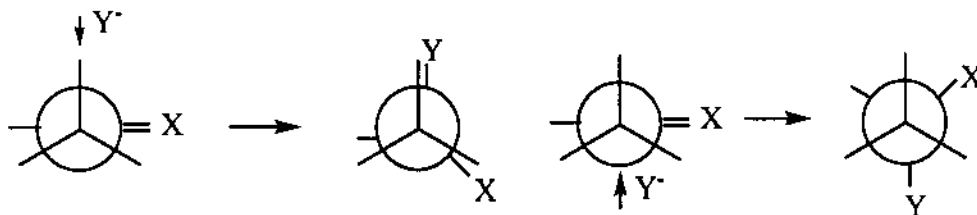


Các tác nhân có thể dùng là amin, mecaptan, nitrin,  $\text{HO}^-$  và hợp chất khác, song phản ứng quan trọng nhất là phản ứng với tác nhân tạo thành liên kết C-C như este malonat, este axetoaxetat, este xyanoaxetat gọi chung là phản ứng Michael.

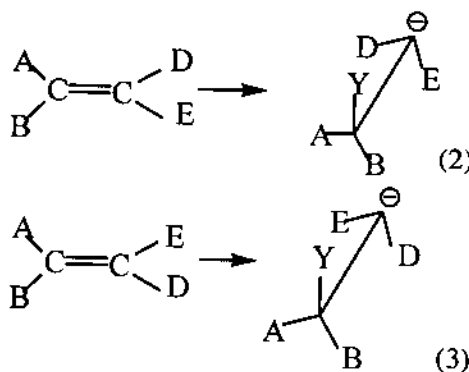
Các hợp chất thơm phản ứng với Nu theo phản ứng cộng  $A_N$  xảy ra rất hiếm, chỉ có vài trường hợp khi có tác nhân Nu mạnh và hợp chất có sự liên hợp mạnh trong phân tử. Chẳng hạn:



Về mặt hoá học lập thể của phản ứng  $A_N$ , có sự chuyển trạng thái lai hoá từ  $sp^2$  sang  $sp^3$  kèm theo sự biến dạng phân tử và tính hình học khác nhau phụ thuộc vào hai hướng tấn công: tấn công *anti* hay phản song song cho cacbanion có cấu dạng kim hãm *anti* và kẻ, còn tấn công *syn* hay song song cho cacbanion có cấu dạng che khuất:



Cơ chế cộng nucleophin là cơ chế cacbanion đơn giản, không có đặc thù lập thể nhưng có chọn lọc lập thể. Chẳng hạn, *cis* và *trans*-olefin dạng  $ABC=CDE$  cho cacbanion:



Nếu cacbanion có đời sống ngắn thì hai cacbanion đã có cấu dạng (2) và (3) là thích hợp để kết hợp với E cho sản phẩm. Mỗi cacbanion có thể có một trong hai đồng phân *dia* nên gọi là chọn lọc lập thể, đồng phân *cis* hay *trans* không cho sản phẩm khác nhau thì không có đặc thù lập thể.

Hoá học lập thể cộng nucleophin vào liên kết đôi chỉ được nghiên cứu ở hợp chất vòng, trong đó chỉ tồn tại ở dạng *cis*. Trong trường hợp này quan sát thấy phản ứng chọn lọc lập thể và cộng *syn*, trong trường hợp khác cho cộng *anti*.

Trong phản ứng cộng loại Michael, hydro không trực tiếp đi tới cacbon mà qua cân bằng tautome. Sản phẩm từ cấu hình bên nhiệt động học nhất không có quan hệ với sự tấn công ban đầu của  $Y^-$ . Trong một số trường hợp cộng của  $C_2H_5OD$  và  $(CH_3)_3CSD$  tới *trans*- $CH_3CH=CHCOOC_2H_5$  thì ưu tiên cộng *trans*, tính chọn lọc lập thể ở đây là do proton hoá cuối cùng của enolat, không phải từ tấn công ban đầu.

Phản ứng cộng nucleophin tốt nhất ở anken có ba hay bốn nhóm thế hút electron, như  $F_2C=CF_2$  và  $(CN)_2C=C(CN)_2$  đều chịu tấn công của anion, chẳng hạn với  $Cl_2$  bằng  $Cl^-$ , với HF bằng  $F^-$ . Hiệu ứng thế lớn cũng không cho cộng nucleophin.

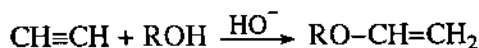
Sự định hướng của cộng nucleophin ít được nghiên cứu trừ phản ứng loại Michael  $C=C-Z$ , ở đây phân âm luôn luôn tấn công chọn lọc vị trí ở cacbon mà không dính với Z.

## 11.2. PHẢN ỨNG CỘNG $A_N$ CỦA ANKYN

Ankyn có hoạt tính với nucleophin cao hơn anken qua trạng thái cacbanion:



Vinyl cacbanion được ổn định hơn nhờ độ âm điện cao hơn của  $C_{sp}$ . Ankyn dễ dàng tác dụng với tác nhân nucleophin ngay khi không cần có nhóm thế hút electron làm phân cực hoá liên kết ba. Bản thân axetylen dễ dàng phản ứng với ancol khi có xúc tác bazơ:

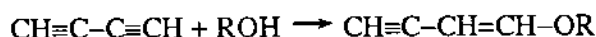


Phản ứng xảy ra qua cacbanion vinyl:

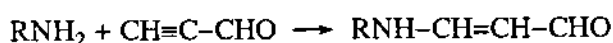


Tuy  $\text{RO}^-$  là bazơ yếu hơn, cacbanion vinyl có tính bazơ mạnh hơn và kém bền hơn nhưng lại tạo được liên kết C–O bền hơn nên bù trừ cho nhau.

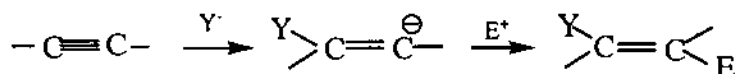
Diaxetylen phản ứng dễ hơn:



Khả năng phản ứng càng cao khi phân tử ankyn có nhóm thế có hiệu ứng  $-I$  và  $-C$ , chẳng hạn amin để phản ứng với các andehit, xeton hay axit axetylenic:



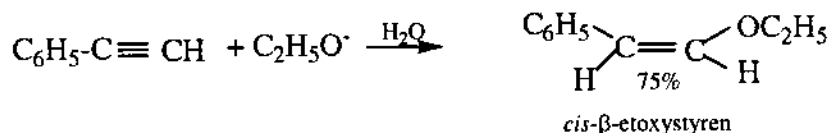
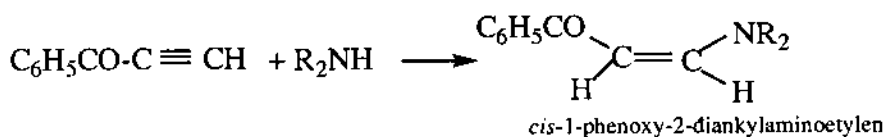
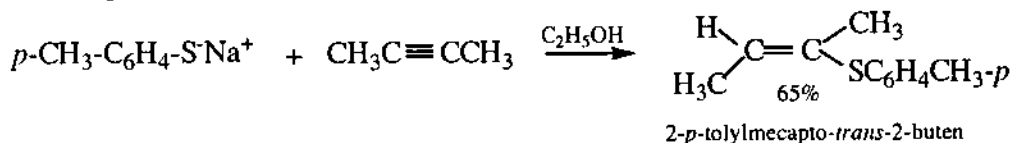
Về mặt hoá học lập thể, phản ứng  $A_N$  vào ankyn cũng là phản ứng cộng *anti* và được định hướng theo sự hình thành vinyl cacbanion ổn định hơn:



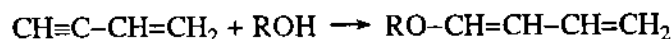
và thường sản phẩm có cấu hình *cis*.

Phản ứng cộng vào nối ba cũng không có thể đặc thù lập thể. Tác nhân nucleophilin cộng vào nối ba thường là chọn lọc lập thể và *anti*, tuy cũng có cộng *syn* và không chọn lọc lập thể.

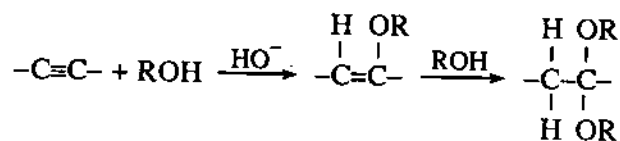
Phản ứng thường dùng điều chế các vinyl ete hay vinyl thioete:



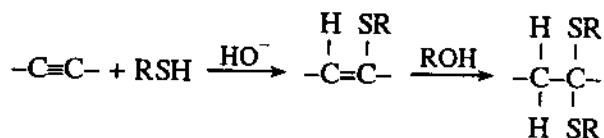
Khả năng phản ứng  $A_N$  của nối ba cao hơn nối đôi nên trong các hợp chất enyn tác nhân Nu có khả năng cộng chọn lọc vào nối ba:



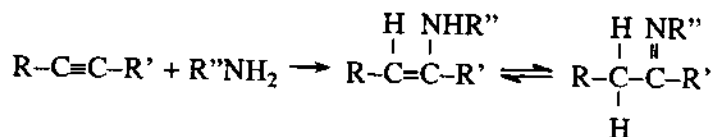
Ankyn khi tác dụng với ROH có kiểm cộng hợp theo cơ chế nucleophilin:



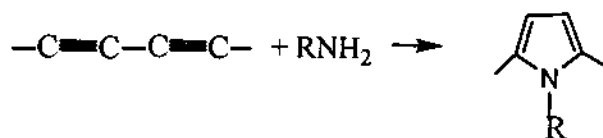
cũng như với thiol:



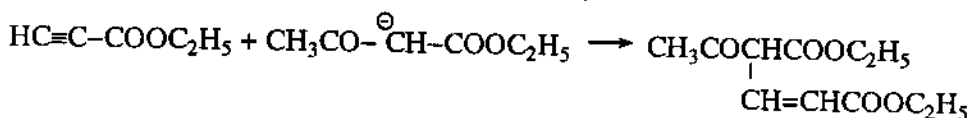
Nối ba trong ankyn cũng tác dụng với amoniac, amin bậc nhất, hai hay ba với sự tấn công nucleophin cho enamin rồi tautome hoá cho imin bền hơn:



Các diyen liên hợp phản ứng với amin cho pyrrol, qua hai lần cộng 1,2 mà không phải cộng 1,4:



Phản ứng Michael cũng áp dụng cho nối ba loại  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Z}$ :

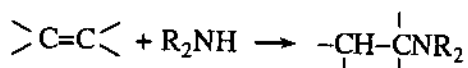
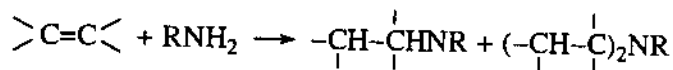
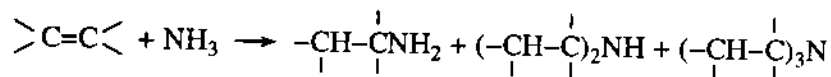


Vì độ nhạy lớn của nối ba nên dễ tấn công nucleophin, các ankyn không cần hoạt hoá cũng tham gia phản ứng được, chẳng hạn như axetylen.

### 11.3. PHẢN ỨNG CỘNG $A_N$ CỦA ANKEN-ANKYN

#### 1- Phản ứng cộng amin

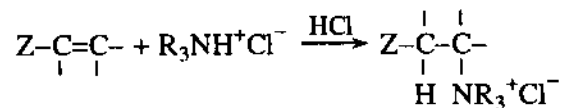
Amoniacc cũng như amin bậc nhất và hai là tác nhân nucleophin cộng hợp vào nối đôi:



Amoniacc cho ba sản phẩm với sản phẩm đầu là amin bậc nhất rồi cộng hợp tiếp với

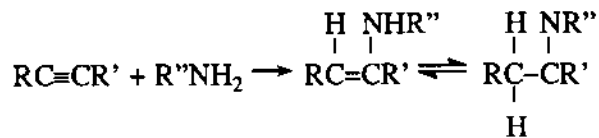
olefin cho amin bậc hai và ba. Trên thực tế có thể khống chế sản phẩm để có một sản phẩm ưu tiên. Bản thân amoniac hay amin đều có tính axit yếu hơn ancol, thiol và axit nên không tìm thấy phản ứng electrophin, chỉ ở điều kiện khắc nghiệt như ở  $170 + 200^{\circ}\text{C}$ ,  $800 + 1000$  atm khi có Na thì có phản ứng giữa amoniac và etylen. Phản ứng luôn là nucleophin, nhất là như polyhalogen olefin và loại Michael và ankyn.

Các hợp chất khác như hydroxylamin, hydrazin, amit ( $\text{RCONH}_2$  và  $\text{RCOONHR}$ ) bao gồm cả imit, lactam và sunfonamit cũng cộng hợp vào olefin. Trong trường hợp amit cần thêm xúc tác bazơ vì amit không phải nucleophin mạnh nên cần để chuyển thành  $\text{RCONH}^-$ . Các  $\text{RNH}^-$ ,  $\text{R}_2\text{N}^-$  là nucleophin thực thụ, còn amin bậc ba, trừ khi có nhóm thế thể tích lớn, cộng vào nối đôi cần có xúc tác axit để tạo muối amoni bậc bốn:



Amin bậc ba có thể là ankyl, xycloankyl hay dị vòng.

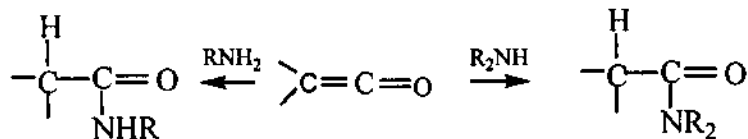
Ankyn tác dụng với amin bậc nhất cho enamín để tautome hoá thành imin bền hơn:



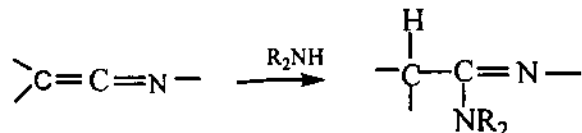
Amoniac cho sản phẩm không bền  $\text{RCH}_2-\text{CR}'=\text{NH}$  để polyme hoá.

$\text{NH}_3$  cộng hợp vào nối đôi bằng phương pháp gián tiếp qua phản ứng hydro bo hoá rồi phản ứng tiếp với  $\text{NH}_2\text{Cl}$  hay  $\text{H}_2\text{NOSO}_2\text{OH}$  cho amin bậc nhất theo định hướng *anti* Markovnikov.

Xeten cũng cộng hợp amin bậc nhất và hai cho amit một lần thế và hai lần thế tương ứng:



Xetimin cũng cộng hợp amin cho amidin:

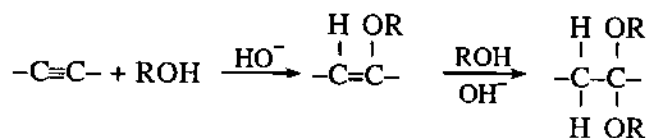


Ngay olefin không được hoạt hoá cộng với amin bậc hai khi có xúc tác như phức paladi (II) tạo phức làm giảm mật độ electron ở olefin tạo khả năng cho sự tấn công nucleophin. Phản ứng định hướng Markovnikov và cộng *anti*.



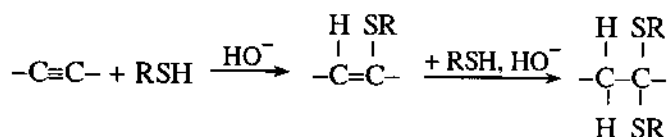
## 2- Phản ứng cộng ROH của ankyn

Phản ứng cộng ROH vào nối ba khi có kiềm cho enol và axetan:



Phản ứng theo cơ chế cộng nucleophin, tốc độ giảm từ ancol bậc nhất tới ancol bậc ba, còn phenol cần điều kiện mạnh hơn.

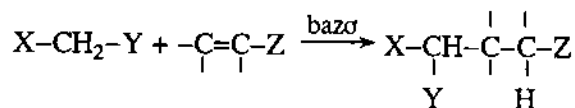
## 3- Phản ứng cộng thiol của ankyn



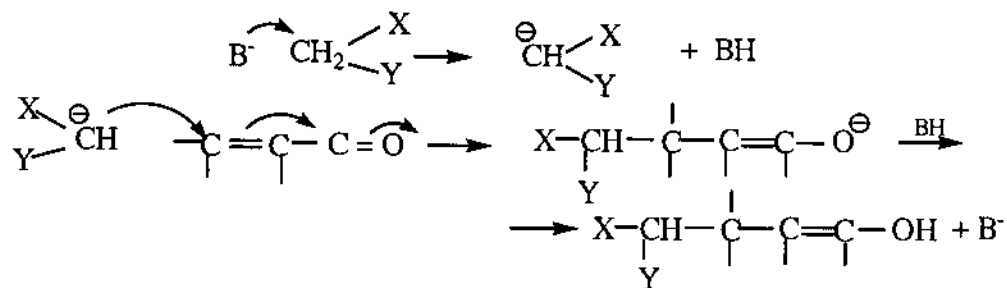
Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng nucleophin xúc tác bazơ với tác nhân là  $\text{RS}^-$ .

## 4- Phản ứng Michael

Olefin có nhóm thế hút electron cộng hợp nucleophin khi có bazơ theo phương trình chung gọi là phản ứng Michael và cũng là phản ứng cộng liên hợp:



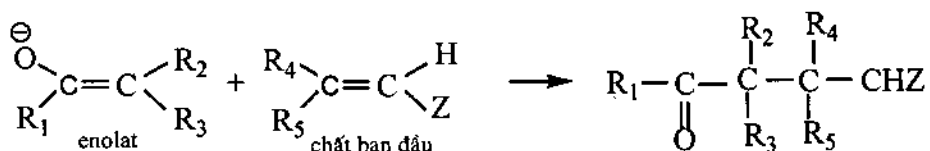
Phản ứng xảy ra khi có kiềm tách lấy proton tạo cacbanion hay bazơ tấn công vào nối đôi carbon-carbon:



Phản ứng xảy ra với malonat, xyanoaxetat, axetoaxetat, các  $\beta$ -xeto este và các hợp chất thuộc dạng  $\text{ZCH}_3$ ,  $\text{ZCH}_2\text{Z}'$ ,  $\text{ZCHR}_2$ , và  $\text{XCHZ}'\text{R}$  bao gồm cả este cacboxylic, xeton, anđehit, nitrin, hợp chất nitro, sunfon và những hợp chất có hydro có tính axit như fluoren, inden. Các tác nhân này không cộng vào nối đôi bình thường trừ khi có chất kích thích gốc tự do. Phản ứng cũng có sự cạnh tranh của phản ứng cộng 1,2 và cũng có khi ưu tiên. Đặc biệt các anđehit  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no hiếm khi cho cộng 1,4. Phản ứng thường xảy ra trong dung

môi proton với một lượng xúc tác bazơ, nhưng tốt hơn là dùng một đương lượng bazơ để chuyển nucleophin thành enolat, thực tế tác nhân enolat có tính chất chọn lọc lập thể.

Trong phản ứng Michael, tác nhân có những nhóm R khác nhau thì cho hai trung tâm *chiral* mới:

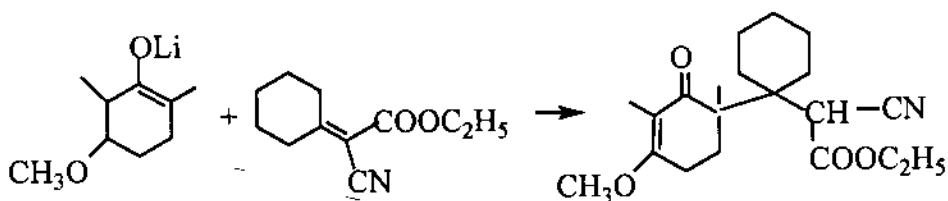


Các hợp chất này có thể tồn tại ở dạng cặp *enantiome*. Trong quá trình thì một trong hai cặp ưu tiên hay hỗn hợp raxemic. Trong nhiều trường hợp cả hai enolat và chất ban đầu có thể có đồng phân *E* và *Z*. Với enolat tạo ra từ xeton hay este cacboxylic, enolat *E* cho cặp *syn enantiome*, còn enolat *Z* cho cặp *anti*.

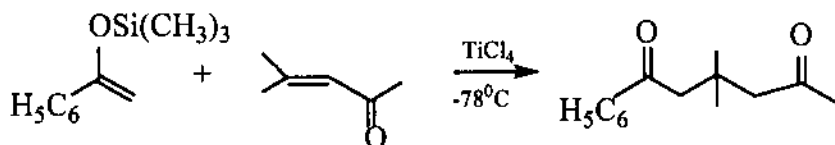
Khi một hay cả hai cấu tử phản ứng là nhóm thế có trung tâm quang hoạt, phản ứng có chọn lọc đối quang (chỉ một trong bốn đồng phân *dia* ưu tiên). Phản ứng cộng chọn lọc đối quang cũng đạt được khi dùng xúc tác quang hoạt, thường dùng enamín quang hoạt thay cho enolat.

Bazơ Mannich và hợp chất cacbonyl  $\beta$ -halogen cũng dùng làm chất ban đầu để chuyển *in situ* tới hợp chất  $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$  bằng bazơ, đặc biệt dùng khi chất ban đầu không bền. Phản ứng của  $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$  với enamín cũng được coi là phản ứng Michael. Phản ứng Michael là thuận nghịch.

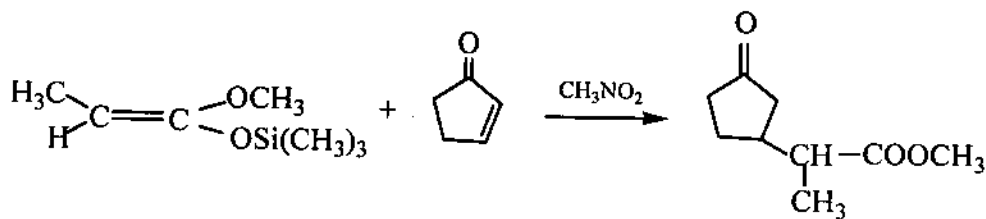
Khi chất ban đầu chứa hai nhóm thế *gem-Z* vẫn có thể cộng với nhóm thế tích lớn nếu dùng điều kiện aprotôn. Chẳng hạn phản ứng sau:



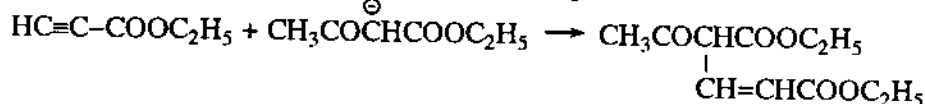
Các silyl enol ete cũng cộng hợp vào xeton và este  $\alpha, \beta$ -không no, tuy chậm hơn, khi có xúc tác  $\text{TiCl}_4$ . Phản ứng có tính chọn lọc lập thể *dia*:



Allyl silan  $\text{R}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_2$  dùng thay cho silyl enol ete (phản ứng Sakurai). Silyl xeten axetal cho  $\delta$ -xeto este trong dung môi  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , chẳng hạn:



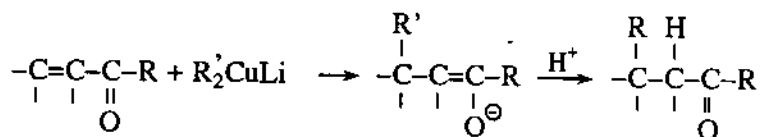
Các ankyn loại  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Z}$  cũng tham gia phản ứng Michael:



Vì ankyn có nối ba rất nhạy với tấn công nucleophin nên ngay ankyn không hoạt hoá cũng tham gia phản ứng này.

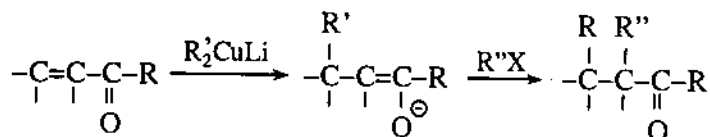
### 5- Phản ứng cộng hợp chất cơ kim

Tác nhân اللي điankyl đồng cộng hợp vào andehit hay xeton  $\alpha, \beta$ -không no tương tự như phản ứng Michael:



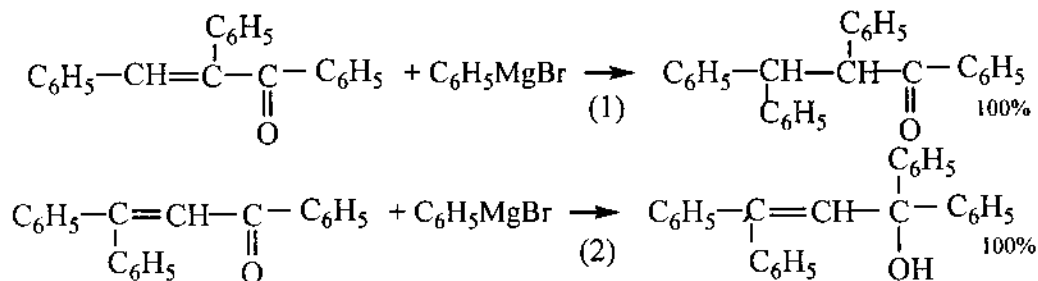
Gốc  $\text{R}'$  có thể là anky bậc nhất, vinyl hay aryl. Các este  $\alpha, \beta$ -không no phản ứng chậm hơn, còn  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  phản ứng nhanh và hiệu suất cao hơn. Phản ứng chỉ chuyển một nhóm ankyl. Thường tác nhân điều chế từ  $\text{RLi}$  với  $\text{RCu}$ ,  $\text{R}'\text{C}\equiv\text{CCu}$ . Phản ứng cũng có sự cạnh tranh của cộng 1,2. Tác nhân  $\text{R}'_2\text{CuLi}$  cũng cộng vào sunfon  $\alpha, \beta$ -không no nhưng không cộng vào nitrin  $\alpha, \beta$ -không no.

Thông thường thì sau khi tạo enolat, từ xeton  $\alpha, \beta$ -không no, chuyển tới  $\beta$ -ankyl xeton như trên nhưng cũng có thể enolat phản ứng với electrophin khác (gọi là lưỡng chức hoá kề cùng loại - tandem vicinal difunctionalization), trong một số trường hợp có phản ứng vào O hay trường hợp khác vào C. Chẳng hạn khi có  $\text{R}''\text{X}$  bậc nhất hay hai và trong 1,2-dimetoxyetan thì enolat có thể trực tiếp ankyl hoá:



Trong cùng một phản ứng này, cả hai vị trí  $\alpha$  và  $\beta$  đều bị ankyl hoá.

Tác nhân Grignard cũng cộng vào hợp chất trên nhưng có sự cạnh tranh cộng 1,2 mạnh hơn và sản phẩm được khống chế bằng lập thể:

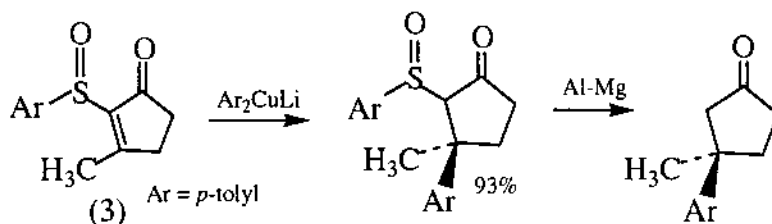


Phản ứng (1) cho 100% sản phẩm cộng 1,4, còn (2) lại cho 100% cộng 1,2. Các nhóm thế ở cacbon cacbonyl làm tăng khả năng cộng 1,4, nhóm thế ở liên kết đôi tăng khả năng cộng 1,2. Cả hai sản phẩm đều tìm thấy nhưng với anđehit thì chỉ có cộng 1,2 với tác nhân Grignard.

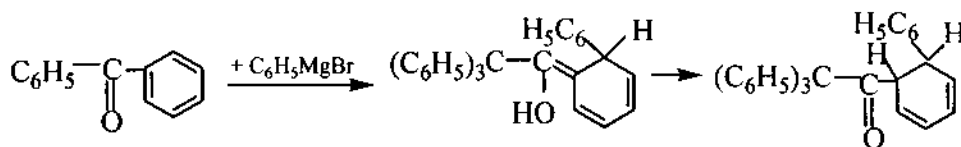
Tác nhân Grignard cũng như liti diankyl đồng không cộng hợp vào nối đôi thường, chỉ cộng hợp vào nối đôi nhạy với tấn công nucleophin như với floolefin, xyañoolefin. Tuy nhiên tác nhân Grignard cộng hợp được với nối đôi của allyl amin, allyl ancol và homoallyl cũng như cộng vào liên kết ba của ancol propargyl và ankynol khác. Trong trường hợp này, phản ứng tạo thành chất trung gian do magie phối trí với dị tố. Hợp chất cơ liti với gốc ankyl bậc nhất, hay hai, ba cũng cộng hợp vào nối đôi hay ba cho ancol allylic và propargylic (xúc tác tetrametyletylendiamin) và các olefin chứa dị tố: OR, NR<sub>2</sub>, SR... Phản ứng cộng nội phân tử được chứng minh bằng phản ứng của 6-clo-1-hepten với Mg đun nóng trong 5 giờ cho 88% 1,2-dimetylxiclopentan.

Nhóm ankynyl cũng cộng hợp vào nối đôi của xeton α,β-không no khi dùng tác nhân dietyl-ankynylalan (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>AlC≡CR.

Phản ứng cộng 1,4 của hợp chất cơ kim cũng chọn lọc lập thể *dia* và chọn lọc lập thể đối quang, chẳng hạn sunfoxit α, β-không no (3) hoạt động quang học ở S cho đồng phân đối quang rất cao, đến 95%:

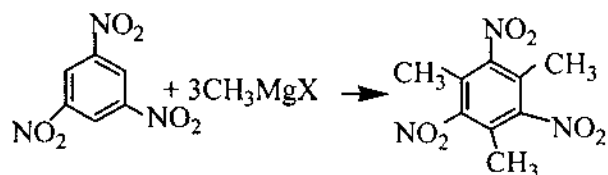


Tác nhân Grignard cũng cộng 1,4 với hệ thơm đi qua chất trung gian xyclohexadien để bị oxy hoá cho benzen:

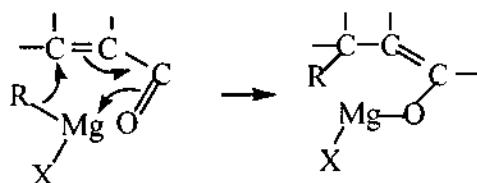


Phản ứng dùng để ankyl hoá và aryl hoá các xeton có khó khăn không gian. Một số xyclohexadien để bị oxy hoá cho benzen.

Cũng có thể ankylation các hợp chất nitro thơm có khó khăn lập thể:

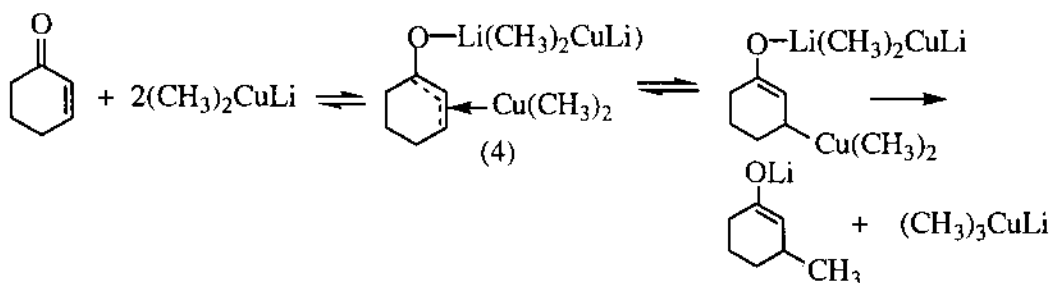


Song chú ý rằng phản ứng có thể có những cơ chế rất khác nhau như phản ứng cộng 1,4 của Grignard không có xúc tác có thể là cơ chế cộng vòng:



Phản ứng của  $\text{R}_2\text{CuLi}$  và tác nhân Grignard có xúc.tác đồng theo cơ chế gốc tự do và bảo toàn gốc R.

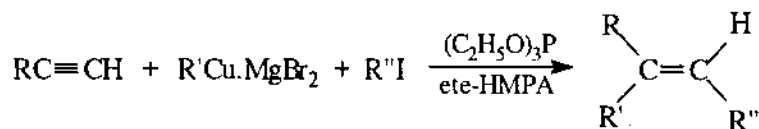
Để làm rõ phản ứng này, người ta đã nghiên cứu phản ứng của xeton  $\alpha, \beta$ -không no như 2-cyclohexenon với  $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ :



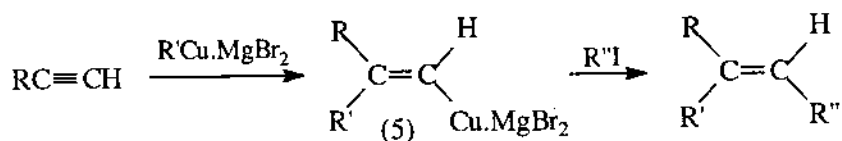
Các xeton  $\alpha, \beta$ -không no như 2-cyclohexenon trên phản ứng với  $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$  theo cơ chế qua phức  $d-\pi^*$  (4) với liên kết giữa đồng như là một bazơ có cặp electron  $d$  và enon là axit Lewis có obitan  $\pi^*$  của hệ allyl. Phức này đã được chứng minh bằng  $^{13}\text{C}$ . Phản ứng cộng với  $\text{R}_3\text{Al}$  theo cơ chế gốc tự do.

#### 6- Phản ứng cộng hai nhóm ankylation vào ankyn

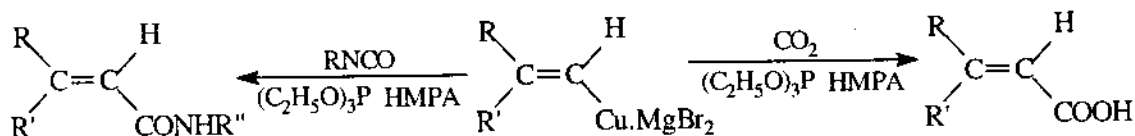
Hai nhóm ankylation có thể cộng vào ankyn cuối mạch:



Phản ứng một giai đoạn trong phòng thí nghiệm với bromua ankylation đồng-magie (tác nhân Normant) và ankylation iodua trong ete-HMPA chứa triethylphosphit. Phản ứng cộng có đặc thù lập thể *syn*. Phản ứng dùng cho  $\text{R}'$  bậc nhất, và  $\text{R}''$  bậc nhất, allyl, benzyl, vinyl và  $\alpha$ -ancoxyankylation với giai đoạn đầu là cộng tác nhân ankylation đồng rồi tiếp theo là phản ứng ghép:

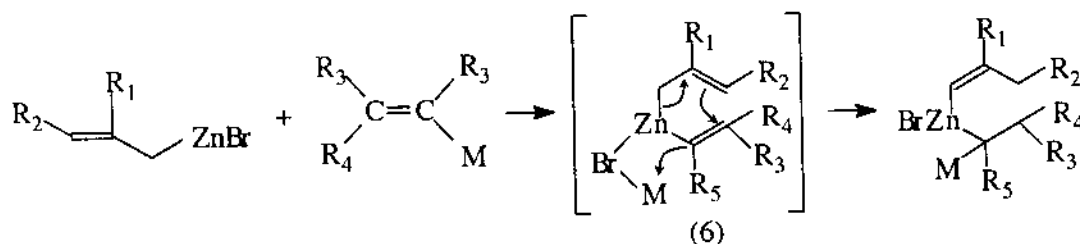


Bản thân axetylen (R = H) cũng phản ứng với R<sub>2</sub>CuLi thay cho tác nhân Normant. R' có thể có nhóm chức. Nếu không dùng ankyliodua thì chất trung gian vinyl đồng (5) chuyển thành axit cacboxylic khi cộng với CO<sub>2</sub> hay tạo amit khi cộng với isoxyanat khi có HMPA và xúc tác trietyl photphit:



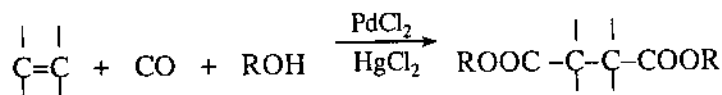
Nếu dùng I<sub>2</sub> cho ioduua vinyl. Phản ứng cũng tương tự khi cộng hai gốc ankyli vào liên kết ba khi có phức zirconium làm xúc tác.

Bromua allyl kẽm và vinyl Grignard và tác nhân lithi cho hợp chất *gem*- hai kim loại (6). Hai nhóm kim loại có thể tách ra khi phản ứng với nucleophin:



### 7- Phản ứng dicacbankoxyl hoá olefin và axetylen

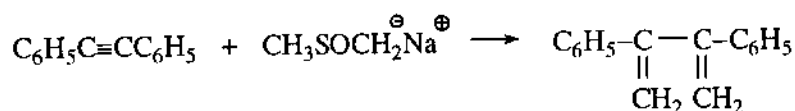
Anken có thể chuyển thành este suxinic bằng phản ứng với carbon monooxit, ancol và clorua paladi khi có đồng:



Phản ứng là cộng *syn*. Tương tự, ankyn giữa mạch và cuối mạch đều có thể chuyển thành este axit maleic.

### 8- Phản ứng chuyển hoá diphenylaxetylen thành butadien

Diphenylaxetylen phản ứng với cacbanion metylsunfinyl cho 3,3-diphenylbutadien:



## 11.4. PHẢN ỨNG CỘNG $A_N$ VÀO LIÊN KẾT CACBON - DỊ TỐ

### 11.4.1. Cơ chế và đặc tính chung

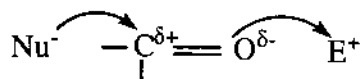
Phản ứng cộng nucleophin vào liên kết cacbon-dị tố như cacbon-oxy, cacbon-nitơ, cacbon-lưu huỳnh có những cơ chế và đặc tính chung. Các liên kết  $C=O$ ,  $C=N$ ,  $C\equiv N$  đều là những liên kết phân cực cao, trong đó cacbon là đầu dương của liên kết (trừ isoxyanua), còn dị tố mang điện tích âm. Do đó, tác nhân nucleophin luôn tấn công vào cacbon, tác nhân electrophin tấn công vào oxy và nitơ. Phản ứng cộng vào liên kết  $C=S$  cũng có những tính chất chung nhưng phản ứng cộng có thể có hướng khác, chẳng hạn khi tác dụng  $(C_6H_5)_2C=S$  với phenyl الليت và thủy phân lại cho benhydrophenyl sunfua.

Phản ứng được nghiên cứu nhiều là phản ứng cộng vào  $C=O$ .

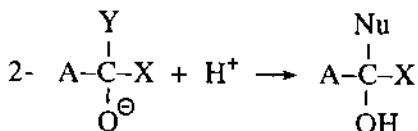
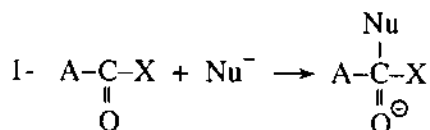
Nhóm cacbonyl là nhóm phân cực mạnh có độ phân cực hoá cao, do có liên kết giữa cacbon và dị tố âm điện cao:



ở trung tâm cacbon dương thuận lợi cho sự tấn công của  $Nu^-$ :



Trong trường hợp cộng bình thường, cơ chế của phản ứng gồm hai giai đoạn với giai đoạn đầu là sự tấn công nucleophin:



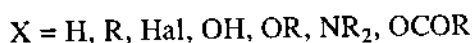
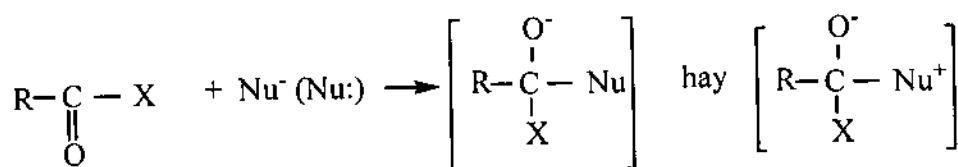
Giai đoạn 1 là sự tấn công của nucleophin cho chất trung gian có cấu trúc tứ diện là giai đoạn chậm nên còn gọi là cơ chế tứ diện; giai đoạn 2 ở đây là kết hợp với proton cho sản phẩm là giai đoạn nhanh.

Thực tế, phản ứng ở giai đoạn 2 có thể khác nhau nên phản ứng này cho sản phẩm cuối cùng phụ thuộc vào cấu trúc chất ban đầu có nhóm CO và cấu trúc nucleophin.

**Bảng 11.1. Một số phản ứng theo cơ chế tứ diện**

1	$\text{RCOX} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{RCOOH}$
2	$\text{RCOOCOR}' + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{RCOOH} + \text{R}'\text{COOH}$
3	$\text{RCOOR}' + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{RCOOH} + \text{R}'\text{OH}$
4	$\text{RCOX} + \text{R}'\text{OH} \rightarrow \text{RCOOR}' + \text{HX}$
5	$\text{RCONR}'_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{RCOOH} + \text{R}_2\text{NH}$
6	$\text{RCOOCOR} + \text{R}'\text{OH} \rightarrow \text{RCOOR}'$
7	$\text{RCOOH} + \text{R}'\text{OH} \rightarrow \text{RCOOR}'$
8	$\text{RCOOR}' + \text{R}''\text{OH} \rightarrow \text{RCOOR}'' + \text{R}'\text{OH}$
9	$\text{RCOX} + \text{R}'\text{COO}^- \rightarrow \text{RCOOCOR}'$
10	$\text{RCOX} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{RCOOH}$
11	$\text{RCOX} + \text{R}'\text{SH} \rightarrow \text{RCOSR}'$
12	$\text{RCOX} + \text{NHR}'_2 \rightarrow \text{RCONR}'_2$
13	$\text{RCOOCOR} + \text{NHR}'_2 \rightarrow \text{RCONR}'_2$
14	$\text{RCOOH} + \text{NHR}'_2 \rightarrow \text{RCONR}'_2$
15	$\text{RCOOR}' + \text{NHR}''_2 \rightarrow \text{RCONR}''_2$
16	$\text{RCOOH} + \text{SOCl}_2 \rightarrow \text{RCOCl}$
17	$\text{RCOX} + \text{LiAlH}(\text{O-tert-C}_4\text{H}_9) \rightarrow \text{RCHO}$
18	$\text{RCONR}'_2 + \text{LiAlH}_4 \rightarrow \text{RCHO}$
19	$\text{RCOX} + \text{R}'_2\text{CuLi} \rightarrow \text{RCOR}'$
20	$2\text{RCH}_2\text{COOR}' \rightarrow \text{RCH}_2\text{COCHR}'\text{COOR}'$

Giai đoạn quyết định của phản ứng là sự tấn công của  $\text{Nu}^-$  tạo thành hợp chất trung gian có cấu trúc tứ diện:

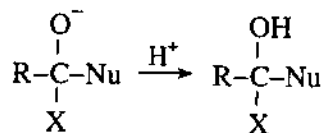


Hợp chất trung gian là hợp chất bền thuộc loại anion ankoxy. Phản ứng ở giai đoạn này có sự chuyển trạng thái lai hoá của cacbon từ  $sp^2$  sang  $sp^3$ .

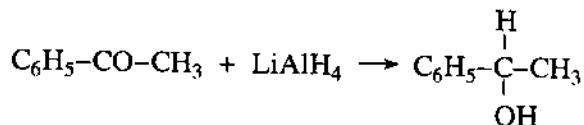
Sự chuyển hoá tiếp theo của anion ankoxy trung gian phụ thuộc vào các yếu tố sau:

1- Nếu X trong chất ban đầu hay trạng thái trung gian không có vai trò của nhóm đi ra, nghĩa là liên kết C-X là liên kết bền, thì anion chỉ kết hợp với proton để cho sản phẩm cuối cùng:

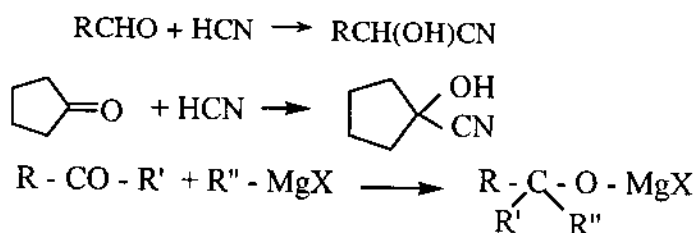




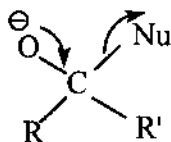
Phản ứng thường xảy ra khi X là H như trong các anđehit và xeton, chẳng hạn phản ứng của  $\text{LiAlH}_4$  với cacbonyl:



2- Nếu nhóm X là nhóm đi ra khó, cũng như H và R, không có thể tách ra dưới dạng anion thì phản ứng dừng lại ở giai đoạn đó. Chẳng hạn, những phản ứng của anđehit hay xeton cộng hợp với  $\text{CN}^-$ , bisunfit natri, hợp chất cơ kim:

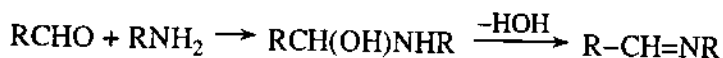


Hai trường hợp trên đây là phản ứng cộng đơn giản hình thành anion bên, anion chỉ có thể phân tích trở lại chất ban đầu:

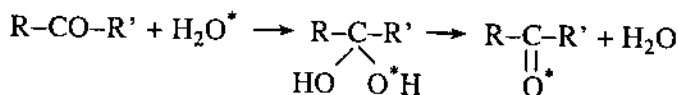


3- Trong trường hợp X cũng là nhóm đi ra khó do khó phân cắt liên kết C-C, nhưng nếu Nu có hydro linh động ở vị trí  $\alpha$  hay Nu có cặp electron  $n$  thì phản ứng không dừng lại ở giai đoạn này mà xảy ra phản ứng tách tiếp theo cho sản phẩm không no.

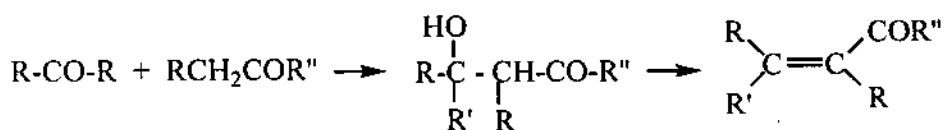
Chẳng hạn, khi dùng tác nhân là  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{NH}_2\text{OH}$ ... có H dính với N có cặp electron  $n$  để proton hoá để tách ra với nhóm OH bên cạnh hoặc là tác nhân có hydro linh động như  $\text{RCH}_2\text{COR}'$ :



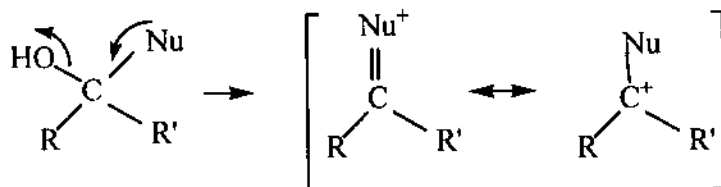
Ngay khi cộng  $\text{H}_2\text{O}$  đồng vị vào nhóm cacbonyl cũng cho thấy:



hoặc:

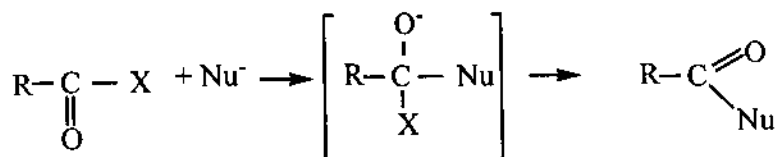


Phản ứng này thường gọi là phản ứng cộng - tách: giai đoạn đầu là cộng nucleophin, giai đoạn sau là tách theo cơ chế E:

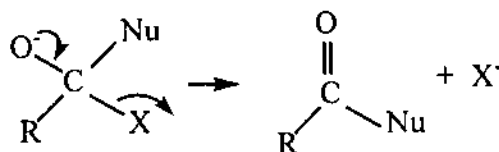


Hợp chất này có thể bền hoặc có thể cộng hợp với Nu thứ hai.

4- Nếu X là nhóm đi ra dễ, nghĩa là dễ tách ra thành anion bên thì phản ứng tiếp theo được xem như là phản ứng thế nội phân tử, trong đó X là nhóm đi ra, O<sup>-</sup> là tác nhân nucleophin:

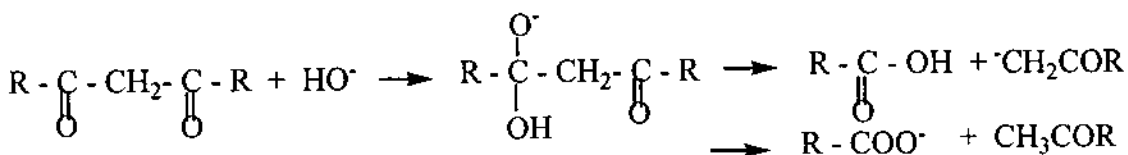


Phản ứng này gọi là phản ứng thế nội:



và trong trường hợp này người ta có thể xếp phản ứng này vào phản ứng thế nucleophin S<sub>N</sub>2, như trong trường hợp các dẫn xuất của axit có nhóm X = OH, OCOR, NH<sub>2</sub>... là những nhóm đi ra dễ có thể cho là phản ứng thế hay cộng.

Nhóm đi ra ở đây thường là nhóm dị tố, song cũng có trường hợp X có liên kết C-C bền nhưng tách ra được dưới dạng anion bên cũng xảy ra theo cơ chế này. Chẳng hạn:



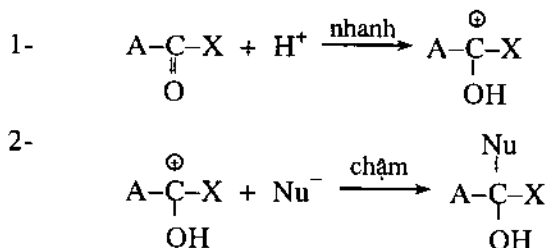
Những phản ứng trên đều qua trạng thái hình thành sản phẩm cộng trung gian chứa điện tích không bền trong điều kiện phản ứng và không tách ra được, song cũng có một số trường hợp cho sản phẩm bền như hydrat của hexafluaxeton:



Ngoài ra cần chú ý rằng phản ứng cần xúc tác axit hay bazơ và trong trường hợp này

cơ chế cũng có sự khác nhau, đồng thời phản ứng là cân bằng, do đó thay đổi điều kiện phản ứng có thể thay đổi hướng của phản ứng cộng này.

Cơ chế chung khi có xúc tác axit cũng là cơ chế tứ điện có giai đoạn đầu là cộng electrophin là giai đoạn nhanh:

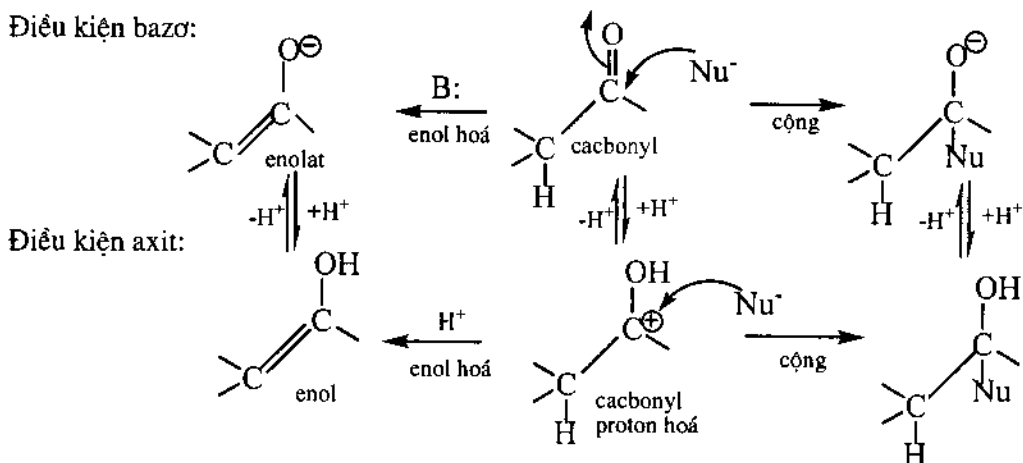


Trong môi trường axit, axit xúc tác bằng cộng hợp vào O để tạo cacbon dương là giai đoạn nhanh, nghĩa là axit đã hoạt hoá nhóm carbonyl tạo cacbocation để kết hợp với nucleophin là giai đoạn chậm cho sản phẩm tứ điện.

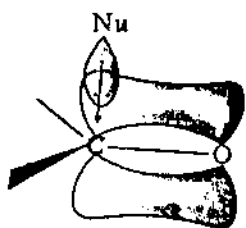
Phản ứng cân xúc tác bazơ, khi tác nhân có hydro linh động cần có bazơ để tạo nucleophin, nghĩa là bazơ hoạt hoá tác nhân nucleophin.

Các hợp chất carbonyl có H<sub>α</sub> linh động nên trong môi trường axit hay bazơ gây ra hiện tượng enol hoá chất ban đầu nên có sự tương quan giữa cộng nucleophin và enol hoá.

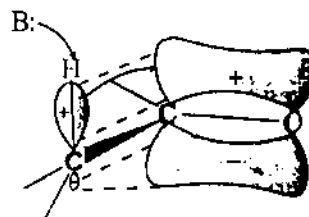
Điều kiện bazơ:



Ở đây cần phân biệt sự hình thành enol và sản phẩm cộng. Sản phẩm cộng hình thành bằng sự tấn công của Nu vào cacbon của CO theo hướng thẳng góc với liên kết π, còn enol là tấn công của Nu vào H của liên kết C-H bên cạnh ở trạng thái liên hợp được với liên kết π:



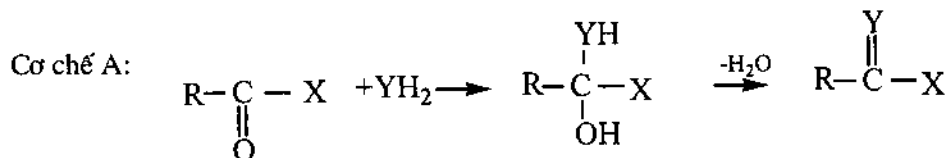
Hình 11.1. Cấu trúc obitan của A<sub>N</sub> vào C=O



Hình 11.2. Cấu trúc obitan enol hoá

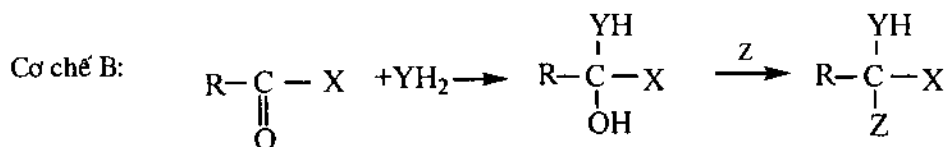
Phản ứng  $A_N$  thường nhiều giai đoạn với tốc độ thay đổi phụ thuộc nhiều vào điều kiện phản ứng và cấu trúc chất ban đầu, làm khó khăn cho quá trình nghiên cứu động học của phản ứng nên thường dừng lại ở giai đoạn hình thành sản phẩm cộng.

Phản ứng cũng có giai đoạn quyết định tốc độ là cộng nucleophin, nhưng nếu nucleophin còn có hydro ở nguyên tố cộng vào cacbon của  $C=O$  thì phản ứng khác ở giai đoạn sau là phản ứng tách  $E$  như cơ chế A hay B sau đây:



Giai đoạn sau là loại nước từ nhóm OH với H của nucleophin như trong trường hợp cộng amin, cacbanion... để cho sản phẩm như sản phẩm thế của nhóm  $C=O$ ,  $C=NH$ , bằng  $C=Y$ ...

Cơ chế có thể là sự thế nhóm OH hay  $NH_2$  từ sản phẩm cộng như cơ chế B:

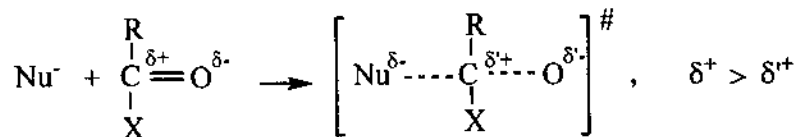


Phản ứng thế này xảy ra nhanh và thường xảy ra trong trường hợp Y có cặp electron  $n$  theo hướng tạo cation tương tự  $S_N1$ .

Ngoài cơ chế hai giai đoạn qua trạng thái trung gian cacbanion trên, phản ứng cộng vào nhóm cacbonyl còn xảy ra theo cơ chế tạo trạng thái chuyển vòng. Cơ chế này xảy ra trong những phản ứng mà tốc độ không chỉ phụ thuộc vào nồng độ kiềm mà còn phụ thuộc vào cation kim loại có trong thành phần enolat.

#### 11.4.2. Hoạt tính và các nhân tố ảnh hưởng

Khả năng phản ứng cộng  $A_N$  vào nhóm cacbonyl  $C=O$  trước hết phụ thuộc vào điện tích dương ở C. Nói chung các nhóm thế  $+I$  và  $+C$  làm giảm khả năng cộng,  $-I$  và  $-C$  làm tăng tốc độ phản ứng. Điều này quan sát thấy trên cơ sở trạng thái chuyển:

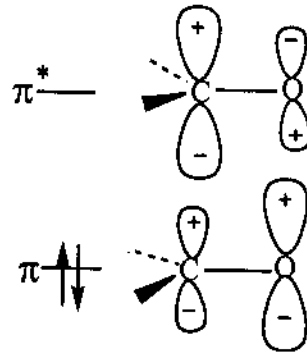


Điện tích dương ở chất ban đầu lớn hơn ở trạng thái chuyển, do đó các nhóm thế cho electron làm ổn định chất ban đầu hơn trạng thái chuyển, nghĩa là làm giảm tốc độ phản ứng.

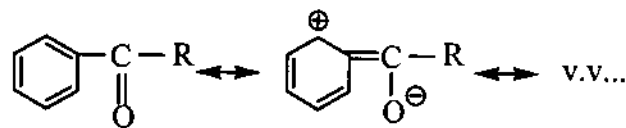
Nếu nhóm thế là gốc ankyl như trong xeton so với andehit, tốc độ phản ứng không chỉ

do hiệu ứng +I mà còn do hiệu ứng lập thể. Hiệu ứng lập thể ở trạng thái chuyển lớn hơn ở chất ban đầu. Khi có một số lớn nhóm ankyll ở  $C_\alpha$  thì phản ứng giảm, có khi không có khả năng phản ứng.

Theo quan điểm cơ học lượng tử, phản ứng cộng nucleophin vào nhóm cacbonyl là tương tác của obitan bị chiếm cao (hay không liên kết) của tác nhân Nu với obitan  $\pi^*$  phản liên kết của liên kết C=O. Liên kết  $\pi$  trong C=O là phân cực và không đối xứng vì có sự khác nhau lớn về độ âm điện của C và O nên obitan  $\pi^*$  có tính định chỗ ở cacbon:



Khi đưa nhóm thế hút electron vào nhóm C=O thì một mặt làm tăng điện tích dương ở cacbon, đồng thời làm giảm năng lượng của obitan  $\pi^*$  phản liên kết. Cả hai nhân tố này làm tăng năng lượng kích thích, do đó tăng tốc độ phản ứng. Các nhóm thế cho electron thì ngược lại. Nhóm aryl là nhóm làm mất hoạt tính vì cộng hưởng, làm ổn định chất ban đầu mà không mất đi trong trạng thái trung gian:



Liên kết đôi liên hợp với cacbon liên kết dị tố làm giảm tốc độ cộng với lý do bình thường trên nhưng quan trọng là ở đây có sự cạnh tranh của phản ứng cộng 1,4.

Chẳng hạn phản ứng cộng HCN vào benzandehit thế có  $\rho = 2,33$ .

Tốc độ phản ứng phụ thuộc vào cấu trúc chất ban đầu bởi nhân tố electron và nhân tố lập thể tác động đồng thời mà thực tế khó phân tích ra được. Chẳng hạn tốc độ cộng giảm khi chuyển từ andehit tới xeton do tăng hiệu ứng +I của gốc ankyll, đồng thời cũng làm tăng khó khăn lập thể trong trạng thái chuyển đưa tới sản phẩm. Sự tăng thể tích nhóm thế làm mất ổn định trạng thái chuyển nhiều hơn chất ban đầu nên tốc độ giảm.

Nhân tố lập thể đóng vai trò quan trọng trong phản ứng  $A_N$  và thường làm giảm hoạt tính của xeton so với andehit. Xeton có khó khăn lập thể cao như hexametylaxeton và dineopentyl không cho phản ứng cộng hay đòi hỏi điều kiện rất khác nghiệt.

Đặc tính chung của phản ứng cộng vào nhóm cacbonyl là entanpi hoạt hoá thấp ( $8 \div 13$  kcal/mol) và entropi hoạt hoá âm ( $-28 \div -40$  d.v.e.).

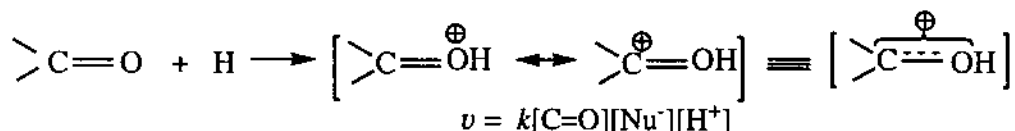
Đặc biệt là các hợp chất vòng, chẳng hạn xyclobutanon có khả năng phản ứng cao vì giảm được sức căng về góc khi chuyển từ chất ban đầu sang trạng thái chuyển. Các xyclopentanon và xyclohexanon thì xyclohexanon phản ứng nhanh hơn xyclopentanon vì khi chuyển tới trạng thái chuyển, sức căng Pitzer của xyclopentanon lớn hơn do tương tác ở vị trí che khuất của O và C-H, cũng như giữa C-H với nhau, trong khi đó xyclohexanon có các liên kết ở cấu dạng kim hãm.

Tốc độ phản ứng cũng phụ thuộc vào cấu trúc tác nhân Nu. Tính bazơ của Nu càng lớn thì tốc độ phản ứng càng lớn, bởi vì điện tích dương ở cacbon khá lớn có thể coi C của C=O là một trung tâm axit cứng, sự tăng điện tích dương gây ra sự đóng góp vào thành phần tương tác Coulomb, nghĩa là phản ứng tuân theo không chế điện tích, tốc độ tăng khi tăng tính bazơ. Mặt khác, thể tích của Nu cũng làm giảm tốc độ do hiệu ứng không gian. Đối với Nu, các nhóm thế có +I, +C làm tăng phản ứng.

Khi những phản ứng có dùng xúc tác axit hay bazơ, cũng như những phản ứng có giai đoạn tách của sản phẩm cộng thì hướng ảnh hưởng của nhóm thế trong chất ban đầu cũng như trong tác nhân có thể thay đổi (thường phức tạp hơn) và có thể có sự thay đổi giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng.

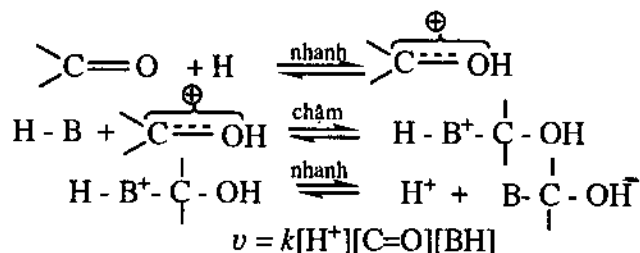
Phản ứng của hợp chất cacbonyl rất hoạt động và nucleophin cũng rất hoạt động thì phản ứng không cần xúc tác axit hay bazơ. Nếu hoạt tính của tác nhân nhỏ thì cần xúc tác axit hay bazơ.

Nếu xúc tác axit proton hoá nhóm cacbonyl để tăng tính electrophin của nó thì tốc độ phản ứng phụ thuộc vào nồng độ  $H^+$ :

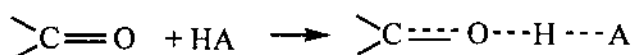


Tốc độ cực đại đạt được khi tất cả nhóm cacbonyl được proton hoá. Vì nhóm cacbonyl có tính bazơ yếu nên tốc độ phản ứng tăng lên đến giá trị pH rất thấp, chẳng hạn khi Nu là HOH. Nhưng khi dùng tác nhân có khả năng bị proton hoá như amin thì pH có giá trị cực đại phụ thuộc vào bản chất của nhóm cacbonyl và nucleophin.

Loại xúc tác này gọi là xúc tác điển hình hay đặc biệt. Phản ứng xảy ra qua nhiều giai đoạn theo cơ chế sau:

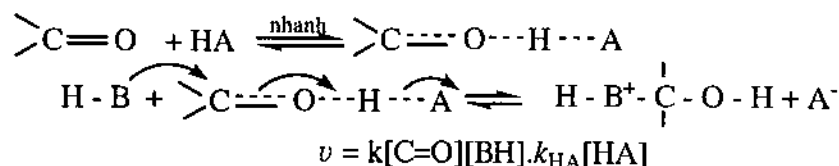


Trong nhiều trường hợp, nhóm cacbonyl được hoạt hoá bằng cách tạo liên kết hydro với oxy của C=O để tăng tính electrophin của C:



Loại xúc tác này gọi là xúc tác axit chung, thường xảy ra trong những phản ứng trong dung môi chứa nhóm hydroxyl.

Tương tác ở đây là tương tác đồng bộ giữa Nu với C=O và sự chuyển proton từ phân tử axit không phân ly tới O của C=O:

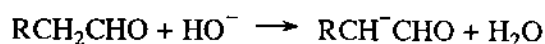


Trong xúc tác chung thường tốc độ tạo thành liên kết hydro với C=O gần với tốc độ cộng nucleophin và quá trình xảy ra hầu như đồng thời và phản ứng có bậc ba. Tác dụng xúc tác chung tuân theo định luật xúc tác của Bronsted.

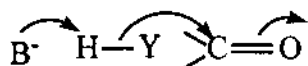
Phân biệt hai trường hợp này bằng cách tiến hành phản ứng trong dung dịch đệm ở giá trị pH đồng nhất, nếu tốc độ không thay đổi khi thay đổi thành phần dung dịch đệm mà chỉ phụ thuộc vào  $[\text{H}^+]$  thì đó là của xúc tác đặc biệt.

Các nucleophin như  $\text{HO}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{SO}_3^-$ ,  $\text{NH}_2\text{OH}$  thường không cần xúc tác axit, còn  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_2\text{NNHCONH}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ROH}$ ,  $\text{RCONH}_2$  cần có xúc tác axit chung.

Trường hợp xúc tác bazơ, cũng tương tự như xúc tác axit, có xúc tác bazơ đặc biệt và chung. Chẳng hạn, khi dùng  $\text{HO}^-$  vai trò xúc tác là tạo thành anion là xúc tác đặc biệt:



còn khi xúc tác bazơ chung, phản ứng được xúc tiến bởi các bazơ có trong dung dịch:

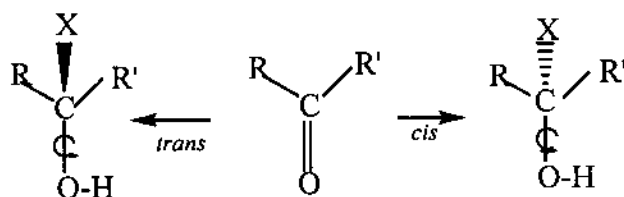


Phân biệt hai trường hợp này cũng như hai trường hợp axit trên.

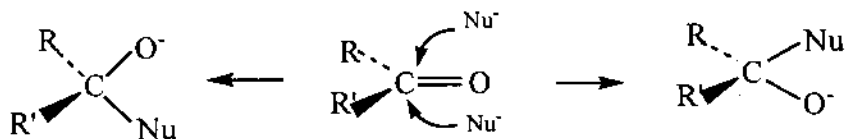
Tính chất xúc tác cũng phụ thuộc vào điều kiện phản ứng.

### 11.4.3. Hoá học lập thể

Phản ứng cộng  $\text{A}_\text{N}$  vào nhóm cacbonyl do sự tấn công của Nu vào liên kết  $\pi$  thẳng góc với mặt phẳng phân tử và vào carbon thiếu electron hơn. Phản ứng xảy ra theo hai hướng cộng *cis* và *trans* của một liên kết đôi nhưng có cùng một sản phẩm vì có sự quay xung quanh liên kết C–O:

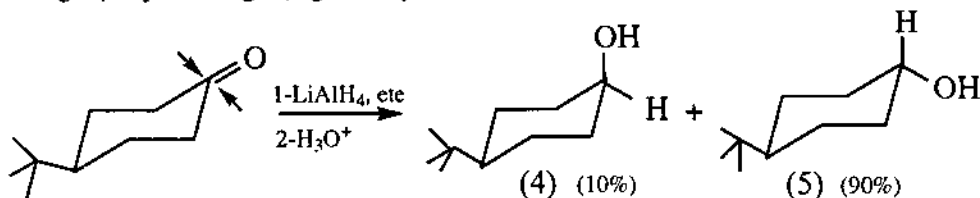


Song sản phẩm cộng vào nhóm C=O tạo nên một trung tâm bất đối nên cho hai sản phẩm *R* và *S* hay *D* và *L*:



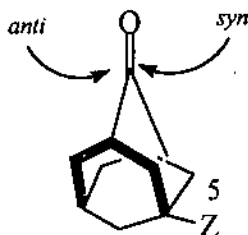
Nếu án ngữ không gian ở hai phía của mặt phẳng phân tử như nhau sẽ thu được hai đồng phân với lượng như nhau nên thu được hỗn hợp *racemic* hoá. Nếu án ngữ không gian đó khác nhau, tác nhân nucleophin sẽ ưu tiên vào phía nào có ít khó khăn không gian hơn. Tuy nhiên chiều hướng phản ứng còn phụ thuộc vào tính bền của sản phẩm.

Chẳng hạn, phản ứng cộng vào cyclohexanon:



Nếu xét về khó khăn lập thể cho sự tiếp cận Nu thì hướng *e* thuận lợi hơn, nếu xét về sản phẩm thì hướng *a* cho sản phẩm bền hơn. Sản phẩm nào ưu tiên là phụ thuộc vào trạng thái chuyển. Nếu trạng thái chuyển gần giống cấu trúc chất ban đầu thì sản phẩm (4) ưu tiên hơn, nếu giống cấu trúc sản phẩm thì sản phẩm (5) ưu tiên hơn.

Hiệu ứng electron cũng có vai trò định hướng trong phản ứng cộng *anti* hay *syn*. Chẳng hạn khi cộng vào C=O của adamantanon như 5-Z-adamantanon:

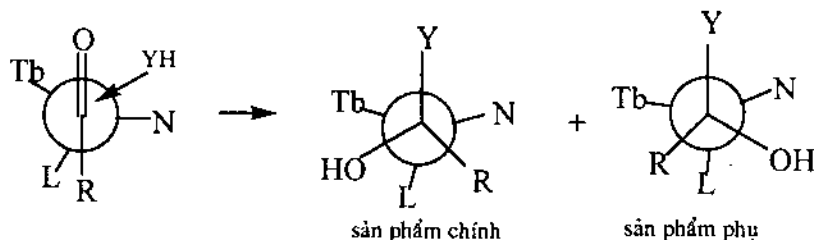


Nhóm thế hút electron  $-I$  của Z hướng tác nhân nucleophin tấn công về phía *syn*, nếu Z là nhóm thế cho electron thì hướng vào phía *anti*. Tính chất này, cũng giống như ở phản ứng cộng electrophin vào nối đôi dẫn xuất adamantan, là do có hiệu ứng siêu liên hợp, do sự xen phủ giữa orbital  $\sigma^*$  của liên kết mới tạo thành khi cộng vào nhóm CO và các liên kết  $\sigma$  của  $C_\alpha$ - $C_\beta$  chất đây.

Trong trường hợp khi R hay R' là một trung tâm bất đối thì hỗn hợp *racemic* không



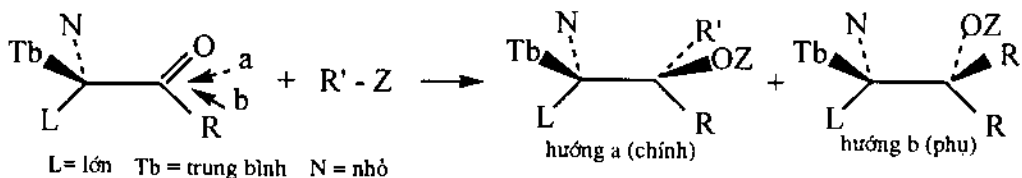
phải luôn luôn xảy ra mà hoá học lập thể ở đây đã được nghiên cứu nhiều, cho thấy trong nhiều trường hợp hướng cộng này tuân theo quy tắc Cram, song theo loại này thì hướng tấn công của Y và H không được xác định mà là hướng tấn công của Y đối với góc của phân tử chất ban đầu. Nếu quan sát phân tử theo trục liên kết của nó, và biểu thị các nhóm thế bằng nhóm thế lớn L, trung bình Tb và nhỏ N, nguyên tử O ở giữa nhóm thế trung bình và nhỏ thì quy tắc cho thấy, hướng tấn công của Nu về phía của mặt phẳng chứa nhóm nhỏ:



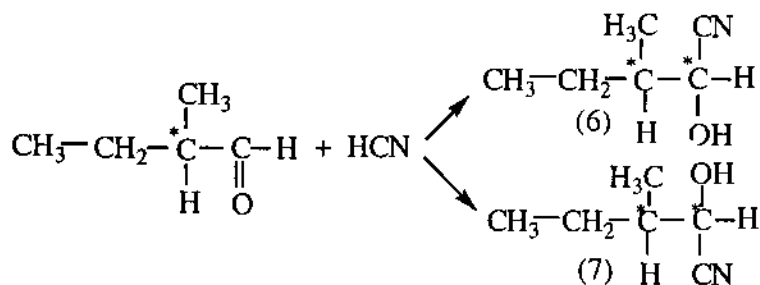
Trường hợp hợp chất cacbonyl đã có trung tâm bất đối để sản phẩm có hai trung tâm chiral thì tỷ lệ sản phẩm *erythro* và *threo* sẽ khác nhau, trong đó sản phẩm ưu tiên là sản phẩm có trạng thái ít khó khăn lập thể nhất.

Tính chọn lọc lập thể ở đây được giải thích bằng trạng thái chuyển, thuận lợi nhất là trạng thái hình thành khi tấn công phản song song của tác nhân vào cấu dạng có tương tác cực tiểu với nhóm thế có trong phân tử (quy tắc Cram-Felkin hay sự cảm ứng bất đối xứng).

Chẳng hạn phản ứng của xeton mà nguyên tử  $C_\alpha$  là cacbon bất đối có cấu dạng bên khi gốc R ở bên cạnh nhóm thế nhỏ, nhóm cacbonyl ở bên cạnh nhóm thế trung bình thì hướng tấn công phải phản song song với nhóm thế lớn:

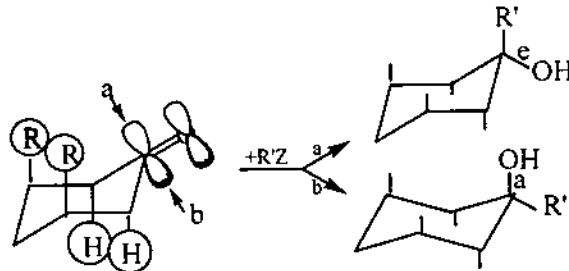


Phản ứng ưu tiên cho một trong hai đồng phân *dia*. Như phản ứng trên, trạng thái chuyển giống với cấu trúc chất ban đầu nên hướng lập thể xác định bằng hướng tiếp cận của nucleophin, song thực tế rất khó đạt được theo quy tắc trên vì rất khó xác định tỷ lệ thể tích của các nhóm thế để có cấu dạng xác suất hơn và nhất là khi các nhóm thế lại xuất hiện hiệu ứng electron. Quy tắc này chủ yếu áp dụng cho các phản ứng khống chế động học. Chẳng hạn phản ứng cộng HCN vào 2-metylbutanal quang hoạt cho hai đồng phân *dia*, trong đó đồng phân (7) > (6):



Thực tế hướng tấn công phụ thuộc nhiều vào thể tích nhóm thế của tác nhân Nu. Chẳng hạn khi khử  $C_6H_5COCH(CH_3)C_6H_5$  với tác nhân  $H^-$  cho sản phẩm chính là *erythro* với tỷ lệ *erythro/threo* = 4, nhưng khi phản ứng của  $CH_3CH(C_6H_5)CHO$  với  $C_6H_5MgBr$  cho đồng phân *threo* là chính với tỷ lệ *threo/erythro* = 4.

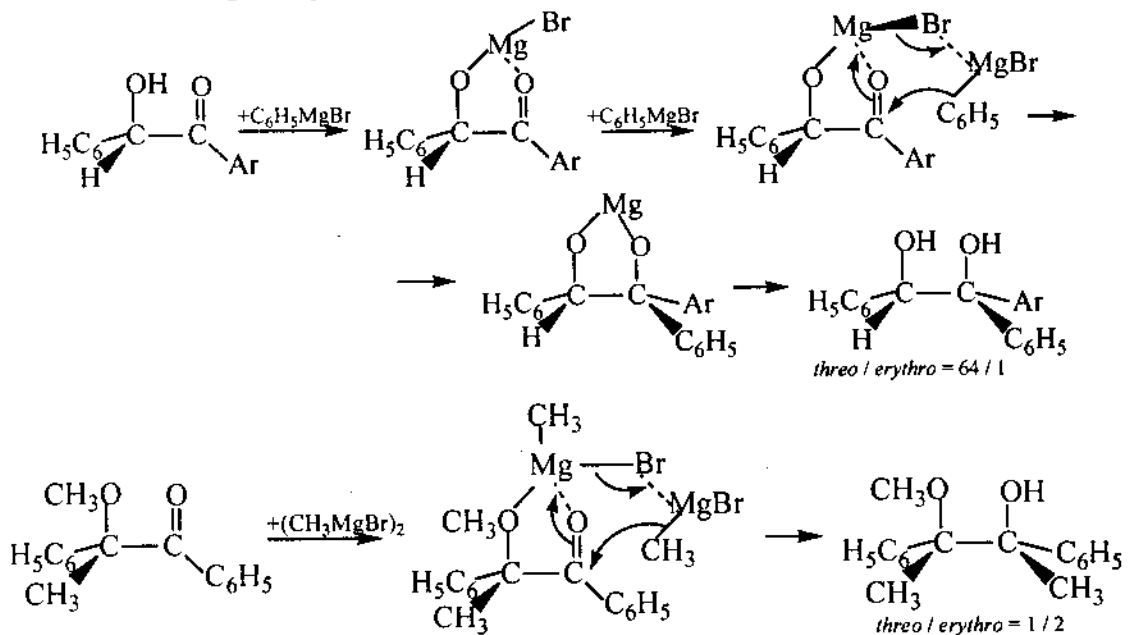
Ngay trong phản ứng cộng vào cyclohexanon ở trên, khi có nhóm thế 3,5-diankyl:



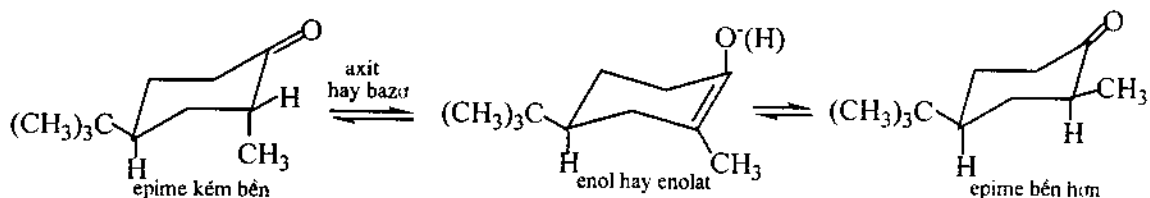
hướng tấn công vào cyclohexanon là tạo thành sản phẩm có cấu dạng OH ở liên kết *e*, song hiệu ứng không gian của hai gốc 3,5-diankyl cản trở hướng tấn công tạo sản phẩm *e* này. Nếu tác nhân Nu có thể tích nhỏ thì vẫn có thể tấn công theo hướng *a* để hình thành sản phẩm bên hơn. Nếu Nu có thể tích lớn không có khả năng tấn công theo hướng *a* thì sẽ tấn công theo hướng *b*. Thực nghiệm cho thấy, nếu Nu là  $H^-$  thì thu được 50 ÷ 60% sản phẩm theo hướng *a*, còn Nu là  $CH_3MgBr$  thì hầu như không thu được sản phẩm theo hướng *a*.

Phản ứng trên cho thấy, sản phẩm cộng tạo thành còn phụ thuộc vào cấu dạng của chất ban đầu, nhất là cấu dạng của trạng thái chuyển, đồng thời vào thể tích của tác nhân Nu.

Tỷ lệ sản phẩm *erythro/threo* còn phụ thuộc vào những phản ứng có trạng thái chuyển vòng, trong đó cấu dạng của hợp chất cacbonyl cố định nên sẽ có một cấu hình hoàn toàn chiếm ưu thế. Chẳng hạn, phản ứng cộng sau hầu như chỉ cho sản phẩm *threo*:



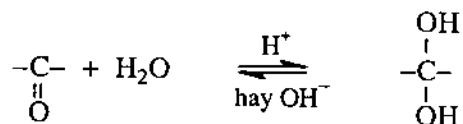
Trong những phản ứng có xúc tác axit hay bazơ, thường có sự enol hoá của  $H_{\alpha}$  với nhóm  $C=O$ . Sự hình thành enol hay enolat chỉ xảy ra khi obitan của liên kết  $C-H$  song song với obitan  $\pi$  của nhóm  $C=O$  để có sự xen phủ cục đại và luôn ở trạng thái cân bằng của hai cấu dạng enol hoá:



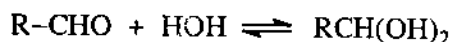
#### 11.4.4. Các phản ứng $A_N$ của nhóm $C=O$

##### 9- Phản ứng hydrat hoá

Sản phẩm tạo thành giữa andehit hay xeton với nước gọi là hydrat hay *gem*-diol:

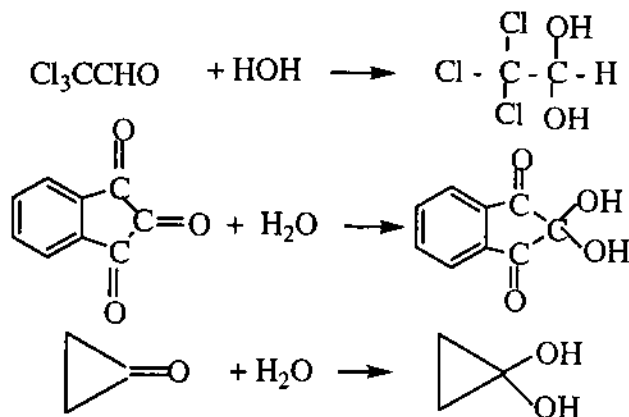


Sản phẩm này thường tồn tại trong dung dịch nước và phân huỷ khi chưng cất. Đại đa số các hợp chất cacbonyl trong nước tồn tại ở trạng thái cân bằng không thuận lợi:



trừ các andehit đơn giản và andehit có nhóm thế hút electron tạo được *gem*-diol bền có thể tách ra được ở  $20^\circ\text{C}$ . Fomandehit hydrat hoá 99,99%, axetandehit 58%, axeton 0%, cloral và glyoxan cho diol là chất kết tinh bền có thể tách ra được.

Các andehit và xeton polyclo và polyflo và  $\alpha$ -xetoandehit cho hydrat bền, kể cả cyclopropanon, liên quan tới sức căng  $l$ :



Hằng số cân bằng giảm khi tăng thể tích nhóm ankyl:

$$K = [\text{dạng hydrat}] / [\text{dạng cacbonyl}]$$

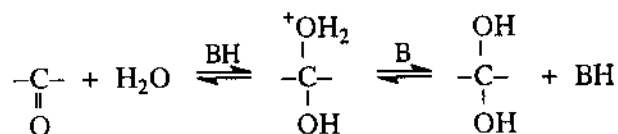
**Bảng 11.2. Hằng số cân bằng hydrat hoá nhóm cacbonyl**

Hợp chất cacbonyl	K.(H <sub>2</sub> O, 25°C)	Hợp chất cacbonyl	K.(H <sub>2</sub> O, 25°C)
CH <sub>2</sub> O	2280	CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	1,8.10 <sup>-3</sup>
CH <sub>3</sub> CHO	1,06	ClCH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	0,1
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CHO	0,85	CF <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	35
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCHO	0,61	CF <sub>3</sub> COCF <sub>3</sub>	1,2.10 <sup>4</sup>
CF <sub>3</sub> CHO	2,8.10 <sup>4</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCF <sub>3</sub>	78

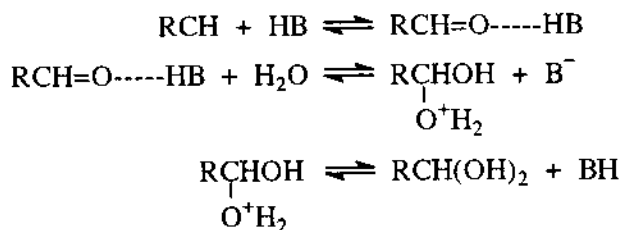
Khuynh hướng hydrat hoá giảm: CH<sub>2</sub>O > RCHO > R<sub>2</sub>CO (R = ankyll).

Phản ứng hydrat hoá được xúc tiến bằng axit hay bazơ, cả hai đều là axit chung và bazơ chung.

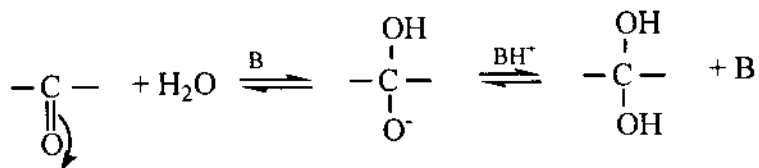
Cơ chế xúc tác axit:



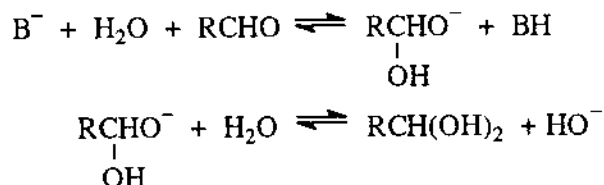
Trong cơ chế này, HB luôn ở trạng thái liên kết hydro với O của C=O nên cho proton tới oxy cũng có thể tới nước tấn công:



Cơ chế xúc tác bazơ:



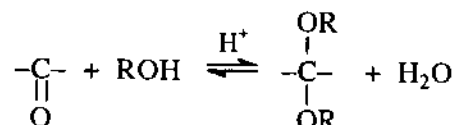
Trong cơ chế này, H<sub>2</sub>O tấn công, bazơ đẩy proton ra và kết quả là cộng HO<sup>-</sup>, ở đây bazơ cũng luôn ở trạng thái liên kết hydro với H<sub>2</sub>O:



Trong các phản ứng này, B và BH đều xúc tiến phản ứng để đi tới hình thành  $\text{HO}^-$  và  $\text{H}_3\text{O}^+$  bởi phản ứng với nước. Các phản ứng mà xúc tác cho proton tới tác nhân electrophin (trong trường hợp này là andehit và xeton) proton theo một hướng và lại tách ra theo một hướng khác gọi là phản ứng loại  $e$ . Phản ứng mà xúc tác đóng vai trò của một nucleophin gọi là phản ứng loại  $n$ . Trong hai phản ứng trên thì phản ứng xúc tác axit gọi là phản ứng  $e$ , còn xúc tác bazơ gọi là phản ứng  $n$ .

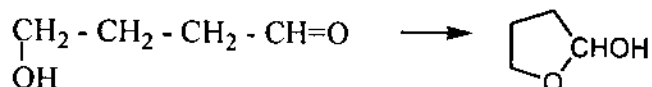
### 10- Phản ứng cộng ROH

Andehit và xeton cộng hợp cân bằng với 1 mol ancol khi có xúc tác axit cho axetan hay xetan theo sơ đồ chung:

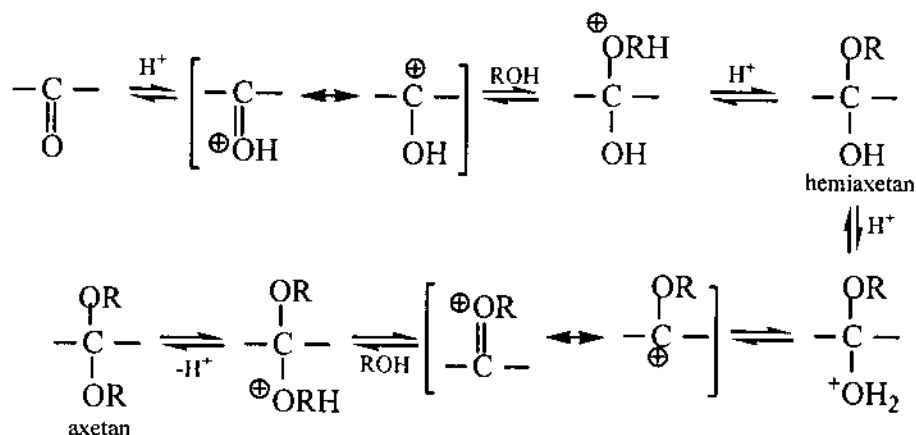


Phản ứng là cân bằng vì axetan và xetan có thể bị thủy phân bằng nước.

Nếu tính theo năng lượng liên kết thì năng lượng hình thành hemiaxetan chỉ bằng 4 kcal/mol ( $\Delta E = +4$  kcal/mol), giá trị nhỏ này ít thích hợp cho cân bằng của andehit và xeton, song thích hợp cho các hợp chất hemiaxetan vòng:



Cơ chế phản ứng là ban đầu hình thành hemiaxetan, ngược với phản ứng thủy phân axetan. Các hemiaxetan không bền trong môi trường axit nên chịu sự chuyển hoá tiếp cho axetan hay xetan:

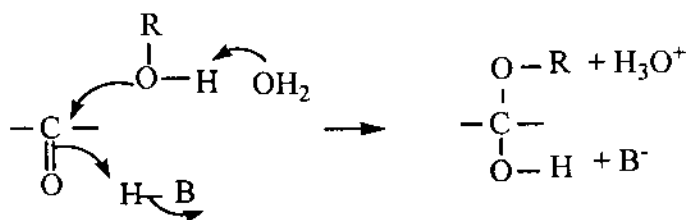


Hằng số cân bằng khi cộng hợp ancol nhỏ hơn khi hydrat hoá một ít, chẳng hạn hằng số cân bằng tạo thành axetan là 0,03.

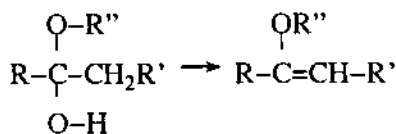
Phản ứng là cân bằng, axetan và xetan có thể thủy phân khi có axit. Với các anđehit có mạch nhánh nhỏ thì cân bằng chuyển sang trái, nếu muốn điều chế axetan hay xetan có phân tử lớn, để tránh cân bằng cần phải chưng cất loại nước bằng chưng cất thường hay đẳng phí hoặc dùng tác nhân làm khô như  $Al_2O_3$ .

Phản ứng tạo axetan hay xetan được thực hiện trong ancol khan để tránh thủy phân sản phẩm.

Khi nghiên cứu quá trình hình thành hemiaxetan bằng xúc tác axit, Grunwald tìm thấy giai đoạn thứ ba của cơ chế thực tế là đồng bộ do phản ứng đồng thời của axit và bazơ với bazơ là nước:

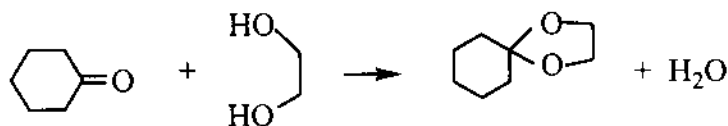


Nếu trong anđehit hay xeton ban đầu có  $H_\alpha$  thì có thể loại nước cho ete enol:

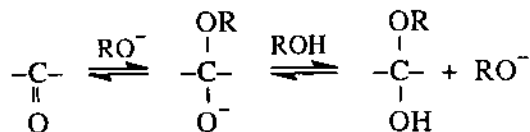


Hemiaxetan thường không bền cũng như hydrat, các hemiaxetan của cyclopropanon, của anđehit hay xeton polyclo hay polyflo bền hơn.

Các xetan vòng cũng bền hơn:



Phản ứng tạo hemiaxetan hay hemixetan cũng xảy ra trong môi trường bazơ vì nhiều hemiaxetan hay hemixetan bền trong môi trường bazơ, nhất là những hemiaxetan và hemixetan dễ thủy phân trong môi trường axit. Phương pháp này chủ yếu dùng để bảo vệ nhóm chức anđehit hay xeton khỏi bị tấn công của bazơ:

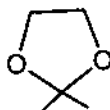


hemiaxetan

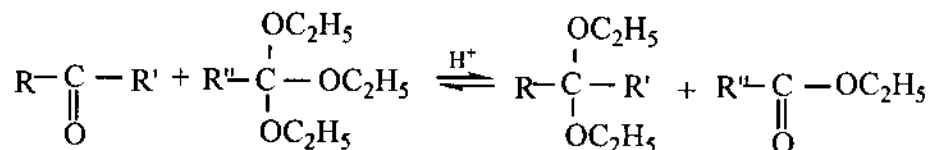
Phản ứng dừng lại ở giai đoạn này vì bền trong môi trường kiềm nhưng không đủ bền

để tách ra thành sản phẩm và không có khả năng chuyển hoá tiếp thành axetan hay xeton.

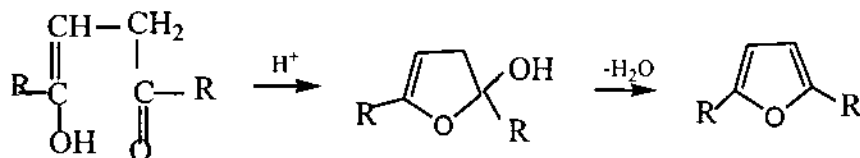
Nhiều andehit dễ chuyển thành axetan còn xeton có khó khăn hơn vì lý do lập thể, đặc biệt thường dùng tổng hợp các xeton vòng từ hợp chất cacbonyl với 1,2-glycol và 1,3-glycol:



Khi andehit hay xeton tác dụng với ancol có khối lượng phân tử lớn thì có thể có phản ứng tái axetan hoá và phản ứng tái axetan hoá cũng xảy ra với andehit hay xeton khi tác dụng với một axetan hay xeton khác, nhất là khi tác dụng xeton với orthoeste khi có xúc tác axit:

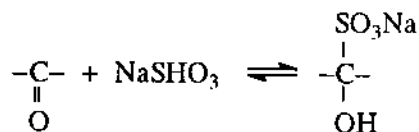


Các 1,4-dixeton khi tác dụng với axit cho furan như là phản ứng cộng nội phân tử của ancol tới xeton ở dạng enol:



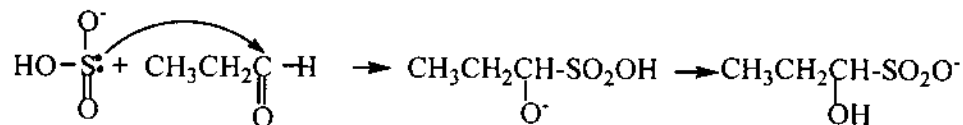
### 11- Phản ứng cộng bisunfit

Bisunfit natri cộng hợp vào andehit cho hợp chất bisunfit:



Phản ứng xảy ra với các andehit, metylankylxeton và xeton vòng (vòng 7 cạnh và vòng nhỏ) các  $\alpha$ -xetoeste và isoxyanat. Nhiều xeton khác không cho phản ứng này vì lý do lập thể. Phản ứng là cân bằng và có ứng dụng trong tinh chế và tách các chất.

Các andehit và xeton không có mạch nhánh ở gần nhóm chức cộng hợp với ion bisunfit cho hợp chất bisunfit là sản phẩm  $\alpha$ -hydroxysunfonat kết tinh ở dạng muối sunfonat natri:



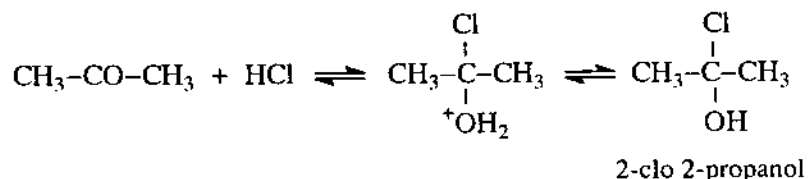
Các dữ liệu xác nhận rằng nucleophin  $\text{SO}_3^{2-}$  mạnh hơn tác nhân  $\text{HSO}_3^-$  ngay trong điều kiện nồng độ rất nhỏ và tác nhân sử dụng cặp electron  $n$  để tấn công vào nhóm  $\text{C}=\text{O}$ .

Phản ứng được dùng để nghiên cứu ảnh hưởng lập thể vào hợp chất cacbonyl. Hợp

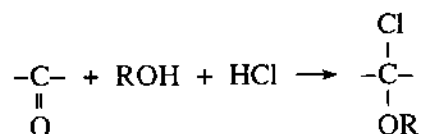
chất bisunfit dễ thủy phân trở lại chất ban đầu.

### 12- Phản ứng cộng HCl

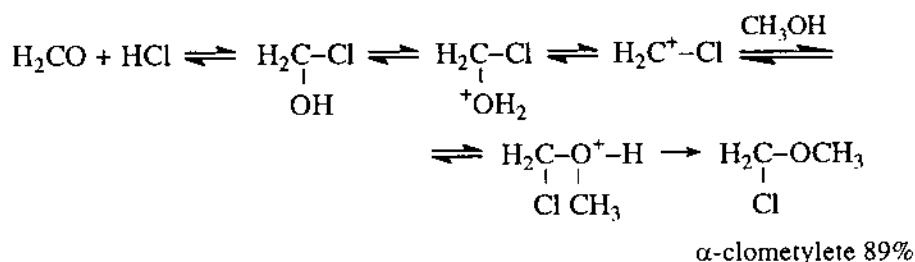
Ion halogen như  $\text{Cl}^-$  có thể cộng vào nhóm  $\text{C}=\text{O}$  khi có mặt axit cho sản phẩm cuối cùng là 1,1-halogenhydrin, song phản ứng dễ thuận nghịch đến nỗi sản phẩm không thể tách ra được vì cân bằng nhanh và không bền:



Song nếu tiến hành trong ancol sẽ có phản ứng thế nucleophin của 1,1-halogenhydrin với ancol cho  $\alpha$ -cloete bền:



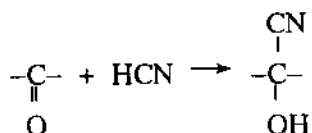
Phản ứng áp dụng cho các andehit và xeton béo với ancol bậc nhất và hai:



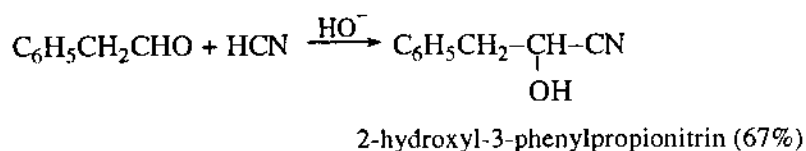
Andehit thơm phản ứng rất kém. Phản ứng cộng HX vào andehit hay xeton cho  $\alpha$ -halogen ancol thường không bền trừ vài trường hợp như các chất pecto hay peflo. Các hợp chất này thường trở thành bền bằng cách đime hoá:  $2\text{XCR}_2\text{OH} \rightarrow \text{XCR}_2\text{OCR}_2\text{X}$ .

### 13- Phản ứng cộng xyanua

Phản ứng xảy ra khi có xúc tác bazơ tạo thành xyanhydrin:

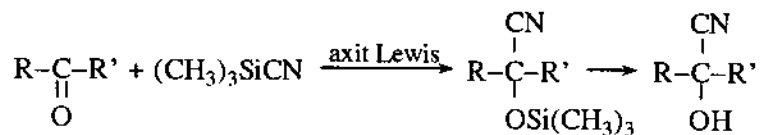


Phản ứng của andehit và xeton loại béo là cân bằng chuyển về bên phải và nhanh, trừ những xeton khó khăn về lập thể như diisopropylxeton:





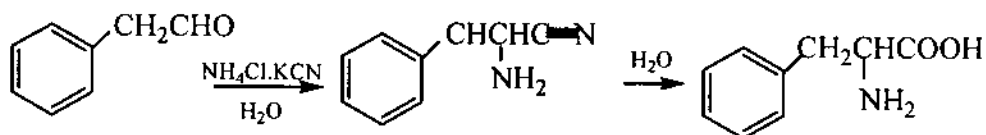
Các xeton ArCOR cho hiệu suất kém và có khi không thực hiện được vì cân bằng chuyển sang trái. Với andehit thơm có cạnh tranh của phản ứng ngưng tụ benzoin, các andehit và xeton  $\alpha,\beta$ -không no thì có phản ứng cạnh tranh 1,4. Các xeton kém hoạt tính hơn như ArCOR cho thể chuyển thành xyanhydrin khi có dietyl xyanua nhôm  $(C_2H_5)_2AlCN$  hay gián tiếp với  $(CH_3)_3SiCN$  khi có axit Lewis hay bazơ rồi thủy phân:



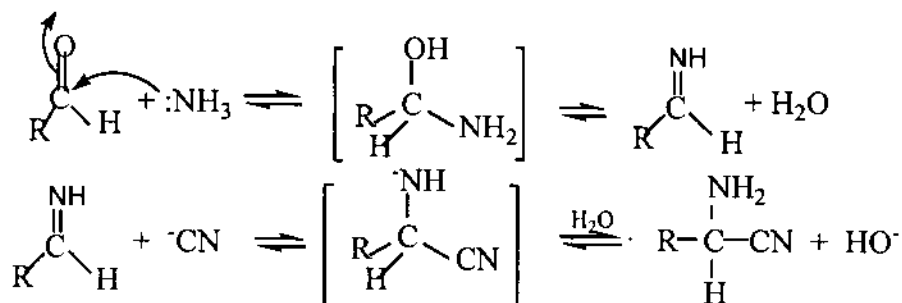
Phản ứng là cộng nucleophin với tác nhân là  $CN^-$  và tốc độ tăng khi thêm bazơ. Phản ứng cũng có tính chọn lọc lập thể đối quang, xyanhydrin quang hoạt thu được khi dùng xúc tác quang hoạt.

#### 14- Phản ứng Strecker

Andehit hay xeton tác dụng với NaCN và  $NH_4Cl$  cho  $\alpha$ -amino nitrin gọi là phản ứng Strecker là trường hợp riêng của phản ứng Mannich. Phương pháp thường dùng trong tổng hợp amino axit:



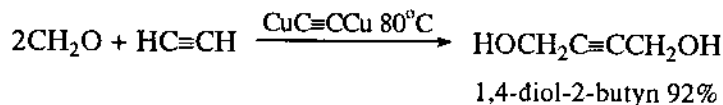
Phản ứng có thể dùng  $NH_3-HCN$  hay với  $NH_4CN$  theo cơ chế sau:

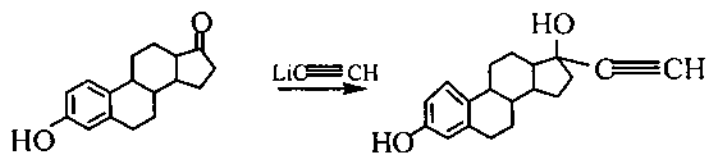


Phản ứng dùng tốt cho xeton béo cũng như thơm.

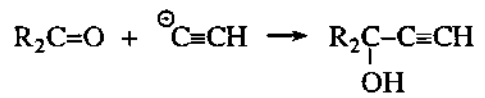
#### 15- Phản ứng cộng anion axetylua

Muối axetylua natri  $R-C\equiv CNa^+$  cộng dễ dàng vào andehit và xeton như là một tác nhân nucleophin tương tự như  $CN^-$ , song cacbanion axetylua có tính bazơ cao hơn ion xyanua cho nên cân bằng thuận lợi cho phản ứng cộng hơn. Phản ứng thực tế là không cân bằng:



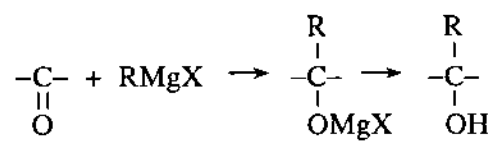


Phản ứng thường tiến hành trong amoniac lỏng và amidiua natri:

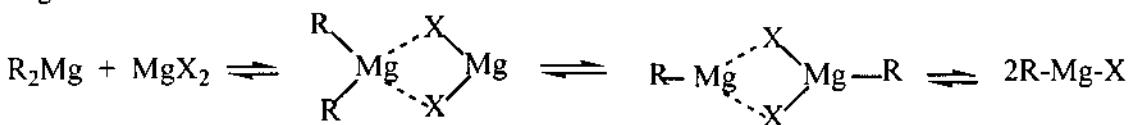


Phản ứng gọi là phản ứng Nef.

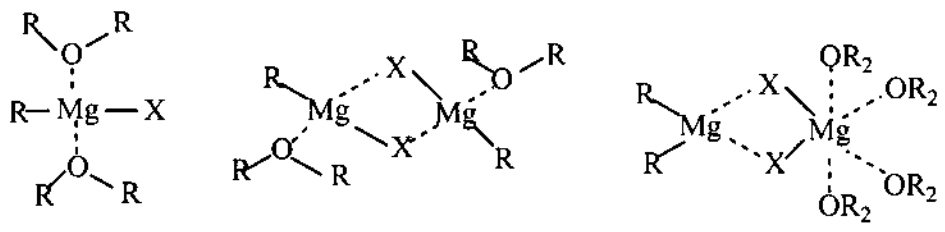
16- Phản ứng cộng hợp  $\text{RMgX}$



Cấu trúc của thuốc thử Grignard phụ thuộc vào dung môi, thường là hỗn hợp của cân bằng:

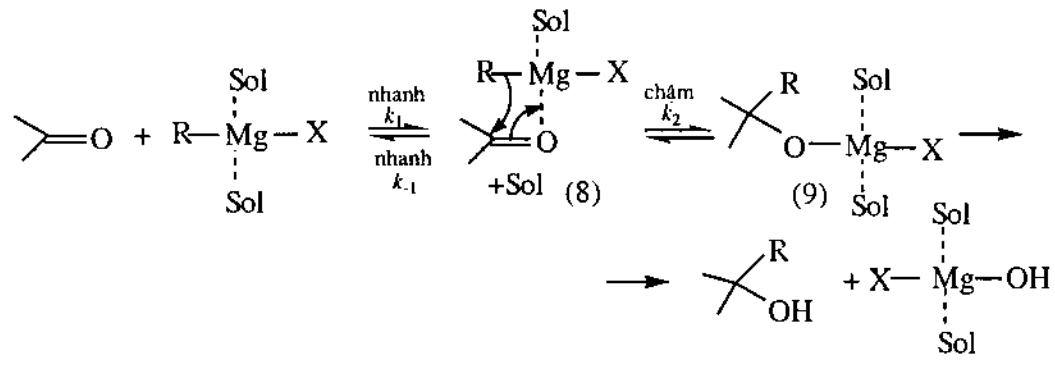


Trong dung môi có tính bazơ mạnh như ete, thuốc thử Grignard bị solvat hoá:



Trong các thực nghiệm thường dùng các thuốc thử Grignard có tính phân cực  $\text{R}^{\delta-}-\text{Mg}^{\delta+}-\text{X}$ , nghĩa là tác nhân có nguyên tử cacbon mang điện tích âm hay là nguồn cacbanion cho phản ứng  $\text{A}_\text{N}$  vào nhóm carbonyl.

Cơ chế của phản ứng này như sau:



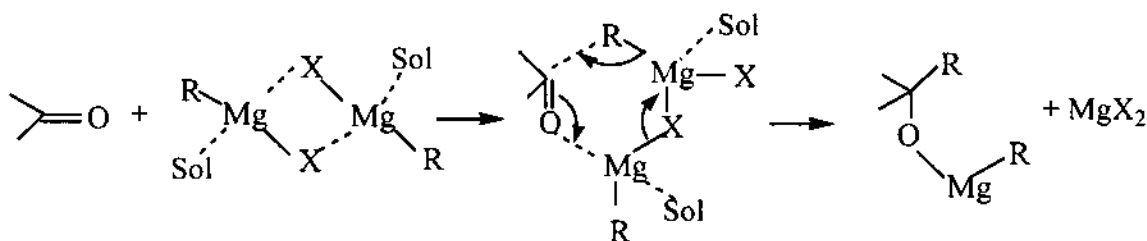
$$v = (k_1 k_2 [\text{C=O}] [\text{RMgX}]) / k_{-1} = K_{cb} k_2 [\text{C=O}] [\text{RMgX}]$$

Giai đoạn chuyển sản phẩm (8) thành (9) là giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng. Phản ứng có động học chung:  $k = K_{cb} k_2$ , nghĩa là bậc 1 cho mỗi tác nhân và:

$$v = k[\text{C=O}][\text{RMgX}]$$

Các nhóm thế cho electron trong nhóm cacbonyl làm thuận lợi cho giai đoạn nhanh ở trước, nhưng chậm cho quá trình chuyển hoá thành sản phẩm cuối cùng nên phản ứng thường có giá trị  $\rho$  nhỏ, chẳng hạn đối với  $\text{ArCOCH}_3 + \text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$  có  $\rho = -0,41$ .

Sự chuyển hoá từ (8) sang (9) xảy ra qua trạng thái chuyển vòng, nhiều phản ứng lại quan sát thấy phản ứng bậc ba:  $v = k[\text{C=O}][\text{RMgX}]^2$ , có thể cho rằng sản phẩm (9) trong cơ chế trên chuyển thành sản phẩm bằng cách kết hợp với một phân tử Grignard theo phản ứng cộng vào CO từ đầu có sự tấn công của dime Grignard:

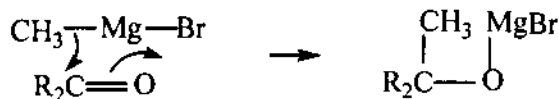


Cơ chế này dễ khi có nồng độ cao của Grignard. Thuốc thử dạng dime có khả năng phản ứng tương tự  $\text{RMgX}$ , còn  $\text{R}_2\text{Mg}$  kém khả năng phản ứng nên khi thêm  $\text{MgX}_2$  làm giảm khả năng phản ứng của  $\text{RMgX}$ .

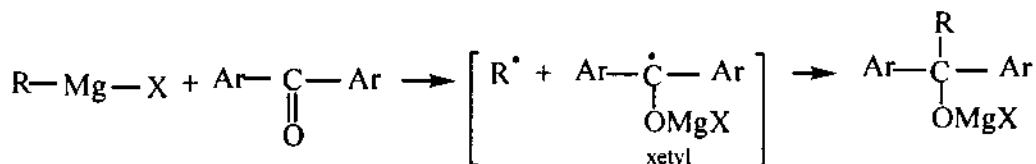
Trạng thái chuyển (8) là trạng thái chuyển vòng, có tính đối xứng, tạo nên chỉ khi không có ngăn cản không gian do có nhóm thế lớn trong hợp chất cacbonyl hay thuốc thử Grignard thì phản ứng xảy ra theo cơ chế với  $\text{RMgX}$ .

Việc nghiên cứu cơ chế phản ứng này có khó khăn vì bản chất của các tiểu phân tham gia phản ứng luôn thay đổi trong dung dịch, và hợp chất cơ Mg có lẫn tạp chất trong muối Mg có ảnh hưởng lớn đến động học phản ứng làm khó khăn cho nghiên cứu.

Hiện nay có thể có hai cơ chế: cơ chế do gốc R cùng cặp electron cộng hợp vào carbon cacbonyl như  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  hay  $(\text{CH}_3)_2\text{Mg}$  tạo trạng thái chuyển vòng bốn cạnh:



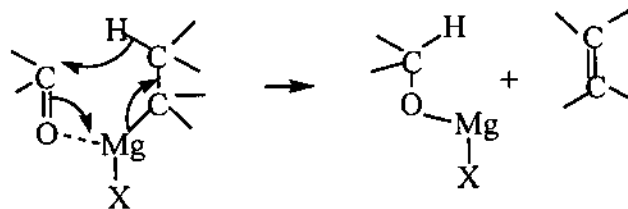
và cơ chế chuyển đơn electron (cơ chế SET) qua chất trung gian xetyl:



Cơ chế này đã được nghiên cứu với hợp chất diaryl xeton bằng phổ ESR quan sát thấy gốc xetyl và có sản phẩm  $Ar_2C(OH)-C(OH)Ar_2$  do dime hoá gốc xetyl và bằng carbon đồng vị cho thấy giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng là sự hình thành liên kết carbon-carbon.

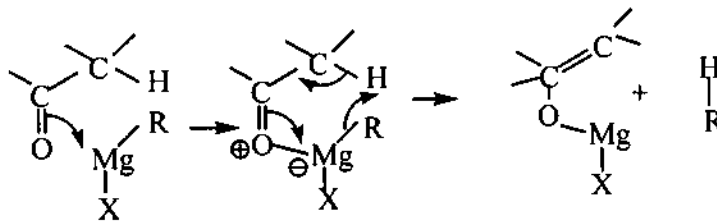
Trong phản ứng cộng này thường có những sản phẩm phụ khác.

Khi trong thuốc thử Grignard có H ở  $C_\beta$  có phản ứng chuyển  $H^-$  vào carbon carbonyl cho sản phẩm khử:



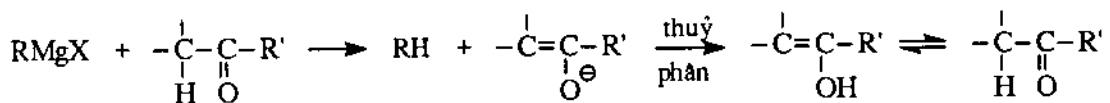
Phản ứng chuyển này có hiệu ứng đồng vị  $k_H / k_D = 2$ , chứng tỏ là trạng thái chuyển vòng, đồng thời cũng phù hợp với hoá học lập thể cho sản phẩm *cis-trans*.

Nếu trạng thái chuyển vòng tạo thành nhưng thuốc thử Grignard không có  $H_\beta$  thì sẽ có phản ứng enol hoá của hợp chất carbonyl có  $H_\alpha$ :

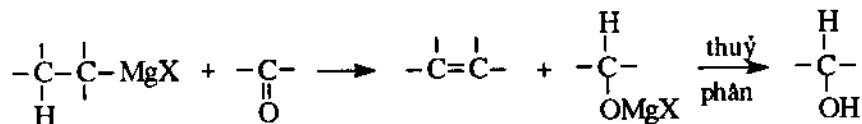


Nói chung, các phản ứng phụ trong phản ứng của tác nhân Grignard với andehit hay xeton thường có ở các xeton và tác nhân Grignard có nhóm thế thể tích lớn, trong đó có hai phản ứng phụ quan trọng là phản ứng enol hoá và khử. Phản ứng enol hoá xảy ra khi andehit có  $H_\alpha$  và phản ứng khử khi tác nhân Grignard có  $H_\beta$ .

Phản ứng enol hoá:



Phản ứng khử:



Phản ứng enol hoá là phản ứng axit-bazơ, trong đó proton chuyển từ carbon  $\alpha$  tới tác nhân Grignard. Hợp chất carbonyl chuyển thành dạng ion enolat mà nếu thủy phân cho trở lại xeton hay andehit ban đầu.

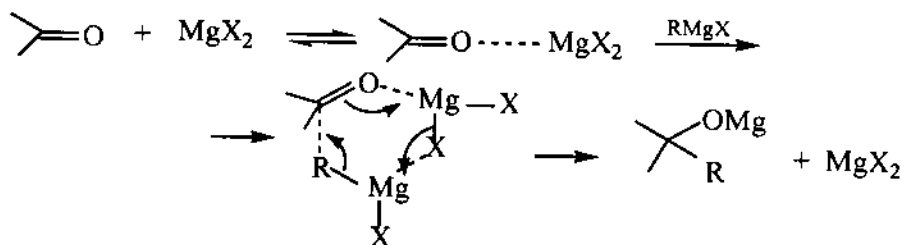
Phản ứng khử là hợp chất cacbonyl bị khử thành ancol bởi tác nhân Grignard, còn tác nhân Grignard bị tách thành olefin.

Hai phản ứng phụ khác là phản ứng ngưng tụ (giữa ion enolat và xeton dư) và phản ứng Wurtz.

Các ancol bậc ba thể tích lớn như triisopropylcabinol, tri-*tert*-butylcabinol và diisopropylneopentylcabinol không có thể tổng hợp từ tác nhân Grignard và xeton vì phản ứng khử (hay enol hoá) ưu tiên hơn, mà tổng hợp bằng ankyli liti ở  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Nếu phản ứng với  $(\text{RMgX})_2$  khi có dư  $\text{RMgX}$  thì trạng thái chuyển cho sản phẩm cộng thuận lợi hơn trạng thái chuyển cho sản phẩm khử, song khi dư hợp chất cacbonyl thì tỷ lệ sản phẩm khử tăng lên.

Khi cho thêm muối  $\text{MgX}_2$  phản ứng chỉ có trạng thái chuyển với một phân tử  $\text{RMgX}$  theo tỷ lệ 1 : 1. Phức này không thể cộng thêm phân tử thứ hai để tạo thành trạng thái chuyển cho phản ứng khử:

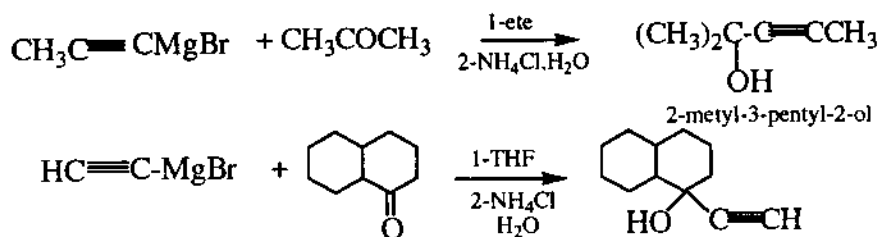


**Bảng 11.3.** Ảnh hưởng của cấu trúc hợp chất Grignard đến hướng phản ứng cộng vào diisopropylxeton

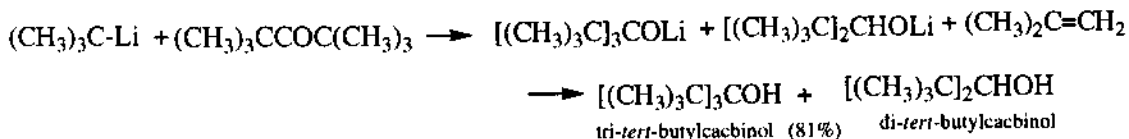
Hợp chất Grignard	% hiệu suất	% sản phẩm cộng	% sản phẩm khử	% enol
$\text{CH}_3\text{MgBr}$	95	95	0	0
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$	100	77	21	2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$	98	36	60	2
$\text{iso-C}_3\text{H}_7\text{MgBr}$	94	0	65	29
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{MgBr}$	97	8	78	11
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{MgBr}$	94	4	0	90

Do đó, nếu phản ứng xảy ra theo trạng thái vòng 1 : 1 thì khi đưa thêm axit Lewis mạnh hơn vào dung dịch sẽ xúc tiến phản ứng vì chính axit này đi vào trạng thái chuyển gây ra điện tích dương lớn hơn ở cacbon. Thực tế, khi thêm axit Lewis hiệu suất phản ứng tăng lên. Chẳng hạn khi thêm  $\text{MgBr}_2$  vào xeton hiệu suất rượu bậc ba tăng lên gấp đôi (bảng 11.3).

Hợp chất cơ Mg có thể có gốc không no:



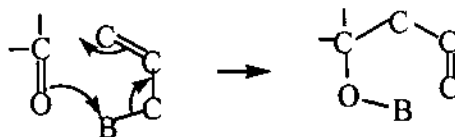
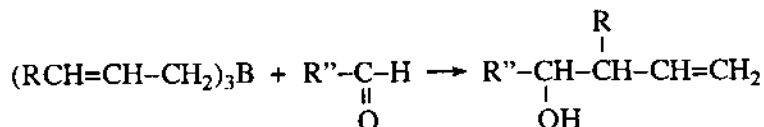
Có thể dùng hợp chất cơ Li thay thế cho hợp chất cơ Mg song phản ứng có nhiều sản phẩm enol hoá và khử hơn:



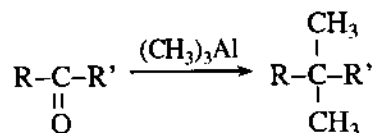
Phản ứng của  $\text{RMgX}$  với fomandehit cho ancol bậc nhất, andehit cao cho ancol bậc hai và xeton cho ancol bậc ba sau khi thuỷ phân trong  $\text{HCl}$  hay  $\text{H}_2\text{SO}_4$  loãng cho sản phẩm cộng, nhưng không dùng cho ancol bậc ba vì dễ dehydrat hoá trong môi trường axit. Có thể dùng dung dịch clorua amoni thay cho axit mạnh.

Có thể dùng tác nhân cơ kim khác, nhưng ankyt thuỷ ngân không phản ứng, thực tế dùng cơ Mg, ankyt và aryl liti, ankyt kẽm có tính chất chọn lọc đối quang.

Các hợp chất allyltriannyl thiếc khi có  $\text{BF}_3$ -eterat, allyltriannyl silan khi có axit Lewis. Các cơ boran không cộng vào andehit và xeton trừ allyl boran cộng được andehit qua trạng thái chuyển vòng và có chuyển vị allyl:

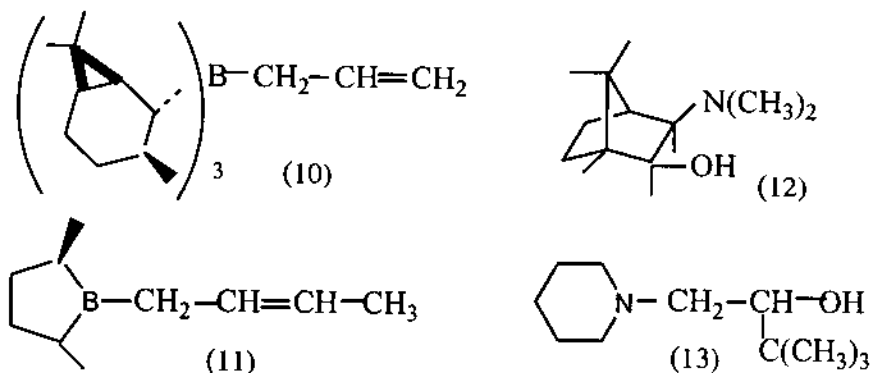


Các tác nhân  $\text{RSn}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ , cộng được với andehit. Các ankyt và aryl liti tác dụng với hợp chất cacbonyl ở dạng huyền phù trong THF cho hiệu suất tốt gọi là phản ứng Barbier. Liti dimetyl đồng  $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$  phản ứng với andehit và vài xeton cho ancol,  $\text{RCu}(\text{CN})\text{ZnI}$  khi có  $\text{BF}_3$ -eterat phản ứng với andehit cho ancol bậc hai. Trimetyl nhôm và dimetyltitan diclorua dùng để methyl hoá xeton cho *gem*-dimetyl:

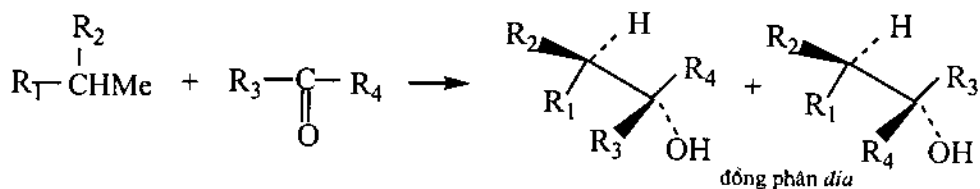


Các anđehit và xeton  $\alpha,\beta$ -không no cộng hợp với Grignard theo 1,4 hay 1,2, trong đó ankyli liti cộng 1,4 kém hơn Grignard. Trong hợp chất chứa nhóm anđehit và xeton có cộng hợp chọn lọc hoá học tới nhóm anđehit hơn là xeton, và có thể phản ứng với xeton nếu đã khóa nhóm anđehit bằng titan tetrakis(diankylamit).

Phản ứng cộng hợp chất cơ kim vào hợp chất cacbonyl cũng có tính chọn lọc đối quang hay chọn lọc lập thể *đĩa* khi dùng các xúc tác quang hoạt như amino ancol quang hoạt, hợp chất bo quang hoạt như B-allylbis(2-isocaranyl)boran (10), *E* và *Z*-crotyl-(*R,R*)-2,5-dimetylborolan (11), với hợp chất cơ kẽm như dẫn xuất  $R_2Zn$  cân một lượng nhỏ xúc tác như dẫn xuất borneol DAIB (-)-3-exo-(dimethylamino)isoborneol (12), 1-piperidino-3,3-dimetyl-2-butanol (13):

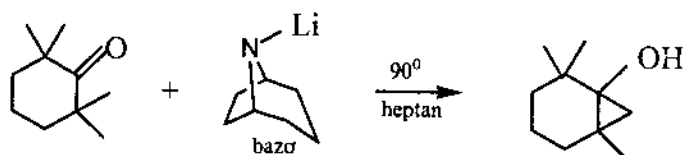
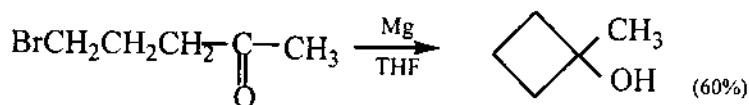


Phản ứng cũng có cộng chọn lọc lập thể *đĩa* với tác nhân không quang hoạt và chất ban đầu quang hoạt, nhưng thường cộng chọn lọc lập thể của chất ban đầu không quang hoạt với tác nhân quang hoạt. Khi phản ứng tạo nên hai trung tâm *chiral* có hai cặp đối quang:



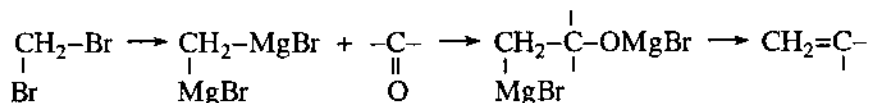
Nếu hợp chất cơ kim là *racemic* thì có thể thu được một cặp *enantiome* lớn hơn đồng phân khác trong phản ứng chọn lọc lập thể này.

Phản ứng Grignard cũng có phản ứng nội phân tử cho sản phẩm vòng hoá:

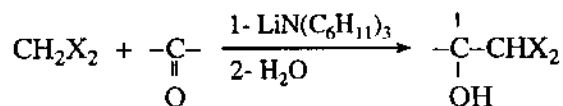


Phản ứng sau xeton không có H<sub>α</sub> sẽ lấy H<sub>β</sub> để vòng hoá.

Các hợp chất cơ magie *gem*- hai lần thế hình thành từ CH<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> hay CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> phản ứng với andehit và xeton cho olefin với hiệu suất tốt:

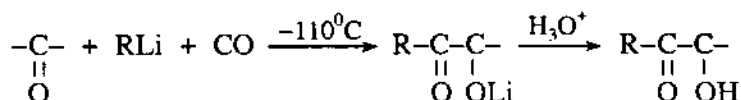


Trong trường hợp dùng các *gem*-đihalogen, andehit hay xeton cộng với nhóm CH<sub>2</sub>I (R<sub>2</sub>CO → R<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>2</sub>I) khi tác dụng với CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> có mặt SmI<sub>2</sub> và cộng với nhóm CHX<sub>2</sub> khi có metylen clorua và dicyclohexylamit ở nhiệt độ thấp:

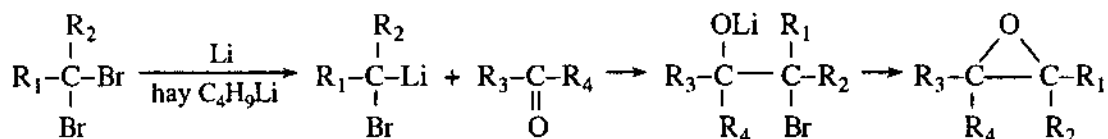


X = Cl, Br, I

Nếu muốn đưa nhóm axyl vào xeton, cho tác dụng RLi và CO ở -110°C và thủy phân thu được α-hydroxyxeton:

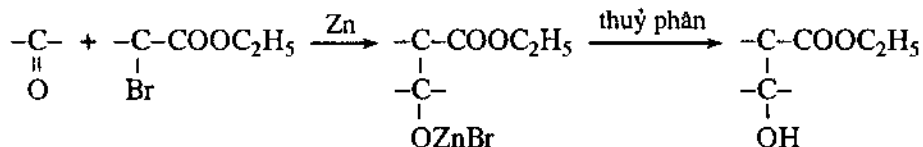


Cũng như khi tác dụng *gem*-đihalogen với hợp chất cacbonyl có Li hay RLi cho epoxit:



### 17- Phản ứng Reformatsky

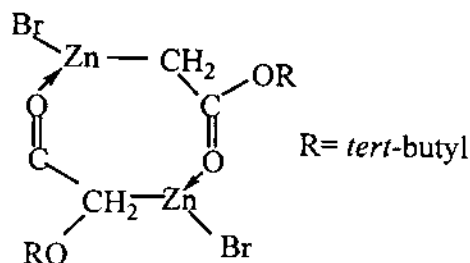
Phản ứng của cơ kẽm với hợp chất cacbonyl cho sản phẩm cộng gọi là phản ứng Reformatsky:



Phản ứng cũng tương tự như với cơ magie. Các andehit và xeton tác dụng với kẽm và các halogenua, các halogenua thường dùng là α-halogeneste hay vinyl este RCHBrCH=CHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, và sản phẩm cuối cùng là β-hydroxyaxit. Có thể dùng kẽm hoạt tính cao như kẽm/ bạc-graphit và kẽm với siêu âm. Hợp chất cacbonyl có thể là andehit hay xeton mạch hở, thơm dị vòng và có thể chứa các nhóm chức khác nhau. Dung môi thường dùng là ete, THF và 1,4-dioxan.



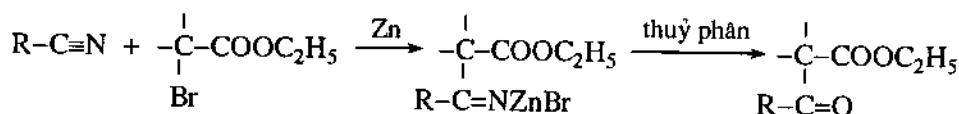
Phản ứng được xem như giống phản ứng Grignard với  $C_2H_5OOC-\overset{|}{C}-ZnBr$  là chất trung gian hình thành từ kẽm và este mà cấu trúc đã xác định bằng tinh thể học tia X từ chất trung gian rắn của *tert*-butyl-OCOCH<sub>2</sub>Br và kẽm:



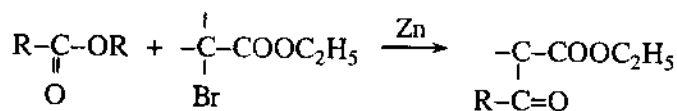
Sau khi thủy phân ancol là sản phẩm, nhưng thỉnh thoảng có sản phẩm tách cho olefin là sản phẩm phụ, nếu dùng  $(C_4H_9)_3P$  với kẽm cho olefin là chính.

Phản ứng Grignard không thể đi từ  $\alpha$ -halogen este nên thường dùng phương pháp này trừ khi có sản phẩm cạnh tranh lớn và hiệu suất thấp.

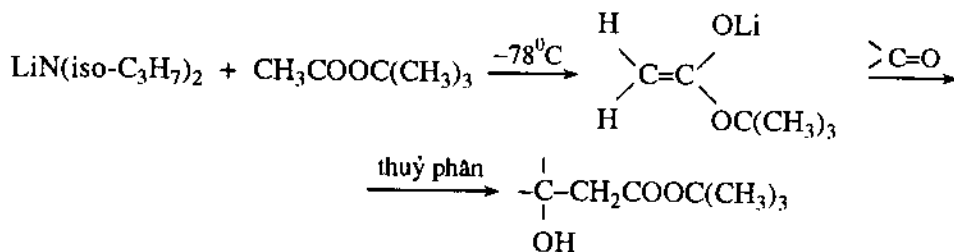
Chất ban đầu có thể là nitrin, gọi là phản ứng Blaise:



hay este cacboxylic:



Và nếu tác dụng *tert*-butylaxetat với cơ liti diisopropylamit (LDA) trong hexan ở  $-78^\circ C$  cho muối liti của *tert*-butylaxetat là chất rắn mà phổ NMR và IR đã xác định cấu trúc là một enol, rồi cho phản ứng tiếp với xeton, sau khi thủy phân cho sản phẩm  $\beta$ -hydroxy-*tert*-butyl este:

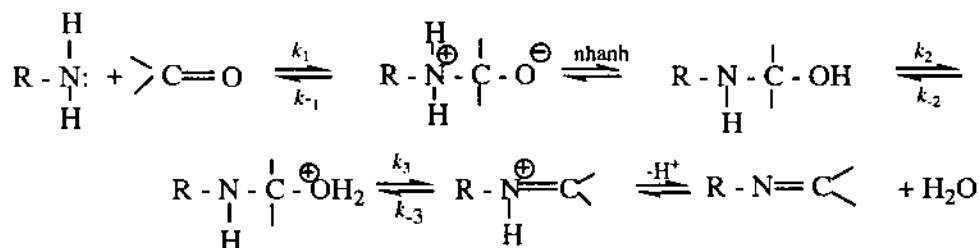


Phản ứng tương tự có thể xảy ra khi dùng silyl ete axetan  $R_2C=C([OSi(CH_3)_3]OR')$  khi có  $TiCl_4$ .

### 18- Phản ứng với amin

Andehit và xeton tác dụng với amin hay nói chung các hợp chất chứa nitơ như  $NH_3$ ,  $RNH_2$ ,  $R_2NH$ , hydrazin và các dẫn xuất của amoniac và amin hay hydrazin là phản ứng cộng

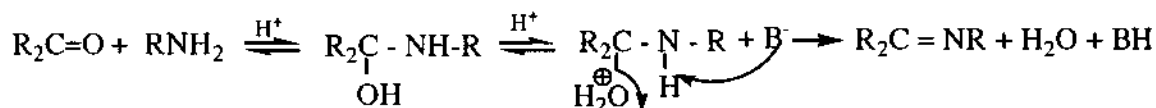
nucleophin với nucleophin là N có cặp electron  $n$  vào carbon cacbonyl theo cơ chế hai giai đoạn để cho sản phẩm cuối cùng:



Sản phẩm này cũng giống như *gem*-diol, nhưng ổn định hơn nên có thể tách ra được. Giai đoạn đầu là cộng nucleophin bằng N có cặp electron  $n$  rồi chuyển hoá proton nhanh cho sản phẩm cộng của hợp chất nitơ và cacbonyl gọi là hemiaminal hay cacbinolamin. Hợp chất này bình thường rất hoạt động không tách ra được và có phản ứng tách nước tiếp theo từ hemiaminal khi có nhiệt hay xúc tác cho imin. Giai đoạn này là giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng, giai đoạn tách nước từ hemiaminal nhanh nhất là khi đã proton hoá.

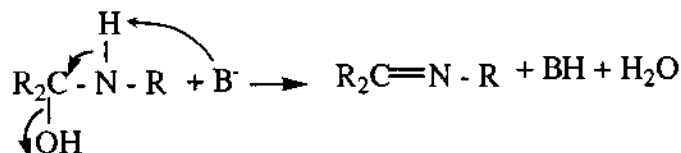
Phản ứng thường dùng xúc tác axit hay bazơ.

Khi có xúc tác axit, axit hoạt hoá nhóm cacbonyl, đồng thời cũng proton hoá amin và có ảnh hưởng đến giai đoạn tách nước:



Phản ứng xảy ra giữa cacbonyl tự do hay đã proton hoá với amin bằng cặp electron  $n$  của N. Phản ứng phụ thuộc vào  $pH$  của phản ứng.

Khi có xúc tác bazơ, bazơ tác dụng ở giai đoạn xác định tốc độ phản ứng tách nước:



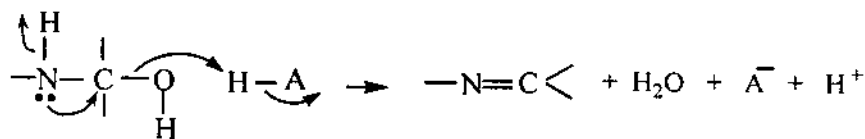
Đặc trưng của phản ứng là thay đổi cơ chế theo sự thay đổi  $pH$  của phản ứng.

Ở  $pH = 7$ , tương tác amin với cacbonyl làm giảm nhanh pic hấp thụ của  $\text{C}=\text{O}$  trong UV hay IR, chứng tỏ phản ứng ở giai đoạn này xảy ra nhanh. Phản ứng tách nước xảy ra khó hơn do nhóm OH đi ra khó, pic  $\text{C}-\text{N}$  xuất hiện chậm. Do đó giai đoạn chậm ở đây là tách nước. Trong nhiều trường hợp sản phẩm cộng cũng đã được tách ra.

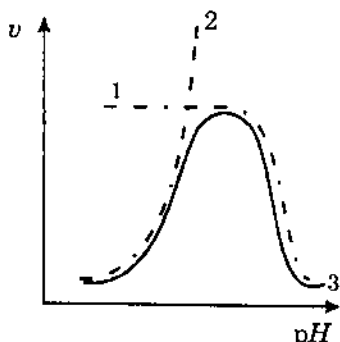
Trong môi trường bazơ, phản ứng tách nước cũng xảy ra.

Phản ứng tách nước là sự tách H đồng thời với tách HO. Phản ứng này xảy ra chậm, như vậy trong môi trường kiềm, giai đoạn xác định tốc độ là giai đoạn tách nước. Trong môi trường axit, một mặt axit proton hoá nhóm OH làm tăng tốc độ phản ứng loại nước, mặt

khác axit proton hoá cả amin làm chậm giai đoạn cộng. Như vậy trong môi trường axit, giai đoạn đầu trở thành chậm, còn tách nước là nhanh:



Tốc độ loại nước tăng khi giảm  $pH$  của dung dịch. Sự thay đổi tốc độ theo  $pH$  có thể biểu diễn theo giản đồ sau:



Hình 11.3. Sự phụ thuộc tốc độ phản ứng vào  $pH$

Khi tăng tính axit,  $pH$  giảm, tốc độ tách nước tăng nhưng tăng nồng độ amin proton hoá, tốc độ phản ứng cộng giảm. Giai đoạn xác định tốc độ là giai đoạn cộng nucleophin. Khi tăng giá trị  $pH$  tốc độ cộng tăng, động học theo đường cong 2 ở trên.

Khi tăng giá trị  $pH$ , giảm tính axit, sự proton hoá hợp chất cộng giảm, giai đoạn tách nước giảm, giai đoạn này trở thành quyết định tốc độ phản ứng, song tốc độ tách nước chỉ tăng đến giá trị  $pH$  bằng giá trị  $pK_a$  của amin.

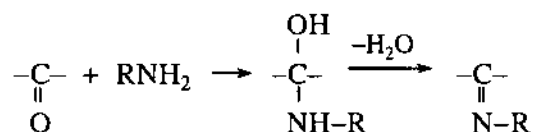
Khi tăng tiếp tính axit của môi trường, sự proton hoá amin bắt đầu xảy ra, nồng độ amin tự do giảm, giảm nồng độ của hợp chất cộng. Như vậy ở đây có sự tăng nồng độ  $\text{H}^+$  và giảm nồng độ sản phẩm cộng bù trừ cho nhau nên trong vùng giới hạn  $pH$  thấp, tốc độ tách nước ít phụ thuộc vào tính axit của môi trường như đường cong 1, ở vùng giá trị  $pH$  này, nếu giai đoạn tách nước là giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng thì tốc độ chung phụ thuộc vào  $pH$  như đường cong 1. Như vậy trong vùng  $pH$  thấp, tốc độ chung của quá trình được xác định bằng đường cong 2, còn trong vùng giá trị  $pH$  lớn tốc độ chung xác định bằng đường cong 1, do đó đường cong tốc độ chung phụ thuộc vào  $pH$  có dạng hình chuông như đường cong 3. Sự phụ thuộc này đưa tới sự thay đổi giai đoạn quyết định tốc độ của phản ứng.

Về ảnh hưởng của nhóm thế, ở  $pH$  nhỏ, giai đoạn xác định tốc độ là giai đoạn 1, các nhóm thế hút electron làm tăng tốc độ phản ứng, ở  $pH$  cao, giai đoạn xác định tốc độ là giai đoạn loại nước theo phản ứng tách  $EL$  thì theo quy luật chung của  $EL$ , trong đó các nhóm thế cho electron làm tăng tốc độ phản ứng. Thực tế ở môi trường trung tính, tốc độ thực tế không phụ thuộc vào bản chất nhóm thế.

Ở giá trị pH trung gian, sự thay đổi giai đoạn quyết định tốc độ có thể đạt được bằng cách thay đổi nhóm thế. Nếu tốc độ cộng và loại nước bằng nhau, đưa nhóm thế cho electron làm tăng tốc độ tách, giảm tốc độ cộng, giai đoạn quyết định tốc độ là giai đoạn 1, khi đưa nhóm thế hút electron thì ngược lại.

Chú ý là khi dùng amin bậc hai thì không cho imin mà tạo thành liên kết C=C (tạo thành enamin).

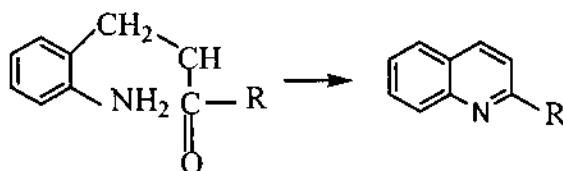
Amin bậc nhất, hai và ba cộng hợp với andehit hay xeton cho sản phẩm khác nhau:



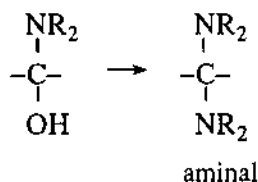
Amin bậc nhất cho imin, các imin còn có hydro ở nitơ đủ bền để có thể tách ra, tuy nhiên trong nhiều trường hợp các nhóm R đơn giản thì phân huỷ hay trùng hợp nhanh, chỉ nhóm aryl ở nitơ hay cacbon đủ bền thường gọi là bazơ Schiff, các hemiaminal N- thế mất nước cho bazơ Schiff đủ bền.

Nói chung, xeton phản ứng chậm hơn andehit, cần ở nhiệt độ cao và thời gian lâu hơn và thường cần loại nước bằng chưng cất đẳng phí hay tác nhân loại nước như  $\text{TiCl}_4$ ...

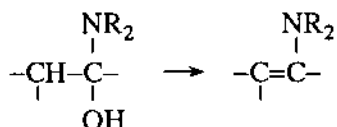
Phản ứng thường dùng điều chế các hợp chất vòng như tổng hợp quinolin Friedlander:



Các amin bậc hai cộng hợp andehit hay xeton cho hemiaminal không có thể mất nước nhưng cũng không bền nên chuyển hoá tiếp theo điều kiện phản ứng, nếu không có  $\text{H}_\alpha$  chuyển thành aminal bền hơn:

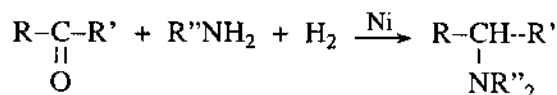


nếu có  $\text{H}_\alpha$  tách nước hay amin cho enamin:

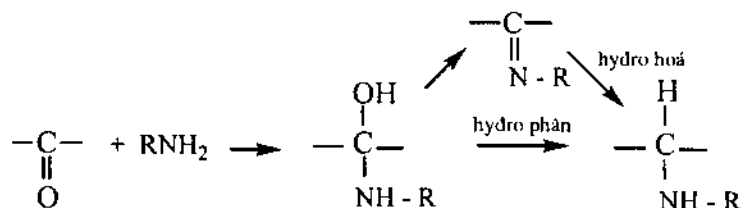


Peclorat của amin bậc hai tác dụng với andehit hay xeton cho muối iminium. Amin bậc ba chỉ cho muối.

Trong phản ứng cộng của amoniac hay amin bậc nhất và hai với andehit hay xeton khi có hydro và xúc tác hydro hoá gọi là ankylo hoá khử của amoniac hay amin hay là phản ứng amin hoá khử các hợp chất cacbonyl:

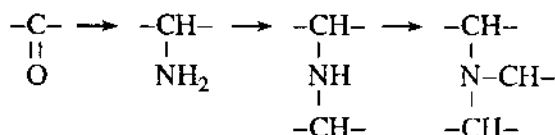


Chẳng hạn, nhóm cacbonyl với RNH<sub>2</sub> hay amin tạo hemiaminal rồi khử bằng hai cách: hydro phân và hydro hoá:



còn amin bậc hai chỉ có hydro phân. Có thể thay hydro và xúc tác bằng kẽm và HCl, natri xyanbohđrua NaBH<sub>2</sub>CN, natri bohđrua và nếu dùng axit fomic gọi là phản ứng Wallach, dùng fomandehit và axit fomic là phản ứng Eschweiler, muối amoni và axit fomic hay fomamit là phản ứng Leuckart để thu được dẫn xuất N-fomyl thay cho amin.

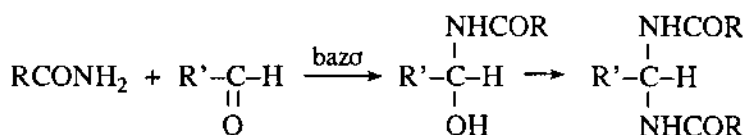
Khi tác nhân là amoniac thì cho sản phẩm ban đầu rồi phản ứng tiếp cho amin bậc hai và bậc ba là sản phẩm phụ:



Thường amin bậc nhất cho amin bậc ba để hơn bậc hai.

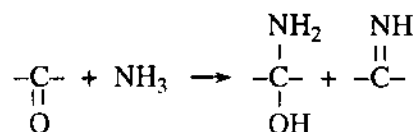
Sự chuyển hoá amin bậc khác nhau có thể dùng tỷ lệ đương lượng của tác nhân.

Amin cũng phản ứng được với andehit hay xeton khi có bazơ với nucleophin, thường là RCONH<sup>-</sup> hay khi có axit cho amino ancol axyl hoá rồi phản ứng tiếp cho ankylden hay arylidenbisamit:

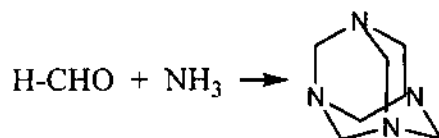


### 19- Phản ứng cộng NH<sub>3</sub>

Amoniac cộng hợp với andehit hay xeton không cho sản phẩm chung của phản ứng cộng nhưng theo cơ chế chung như sau:



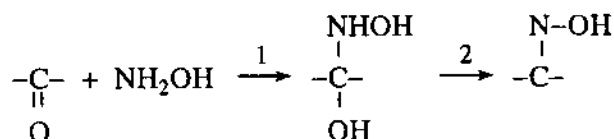
Sản phẩm ban đầu là hemiaminal cũng gọi là andehit amoniac hay imin. Các sản phẩm này đều không bền. Nhiều imin có hydro ở nitơ trùng hợp tức thời. Các hemiaminal bền được điều chế từ andehit hay xeton polyclo hay polyflo hoá hay loại diaryl xeton cho imin bền loại  $Ar_2C=NH$  hoặc cho sản phẩm bền khác như fomandehit cho hexametylentetramin:



Benzandehit với hai phân tử amoniac cho hydrobenzamid  $ArCH(N=CHAr)$  bền.

### 20- Phản ứng cộng hydroxylamin

Hydroxylamin và dẫn xuất cộng với andehit hay xeton cho oxim và dẫn xuất. Phản ứng đi qua hai giai đoạn:



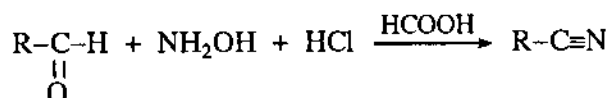
Các dẫn xuất thường dùng là  $H_2NOSO_3H$ ,  $HON(SO_3Na)_2$  còn xeton có khó khăn lập thể thì cần áp suất cao, có khi đến 10.000 atm.

Tốc độ hình thành oxim cực đại ở giá trị  $pH$  phụ thuộc vào chất ban đầu nhưng thường  $pH = 4$ . Tốc độ giảm khi  $pH$  cao hơn hay thấp hơn giá trị đó. Do đó giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng thay đổi theo giá trị  $pH$ .

Trong trường hợp giá trị  $pH$  thấp hơn, tốc độ giai đoạn 2 nhanh vì xúc tác axit, còn giai đoạn 1 chậm quyết định tốc độ phản ứng vì hydroxylamin chuyển thành ion liên hợp  $NH_3OH^+$ . Nếu giá trị  $pH$  tăng chậm, thành phần hydroxylamin tự do tăng và tốc độ tăng đến cực đại của  $pH = 4$ .  $pH$  tăng gây ra tăng tốc độ giai đoạn 1 và giảm tốc độ giai đoạn 2. Quá trình sau không thích hợp cho tốc độ chung vì giai đoạn 2 nhanh hơn giai đoạn 1. Khi  $pH$  ở trên giá trị 4, giai đoạn 2 trở nên quyết định tốc độ phản ứng, tốc độ giai đoạn 1 tăng nhẹ và giai đoạn 2 quyết định tốc độ và giai đoạn này chậm bởi giảm nồng độ axit. Tốc độ chung giảm khi  $pH$  tăng trên 4. Tính chất này là chung cho các nucleophin nitơ khác.

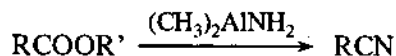
Các oxim có thể thu được khi cho hơi axeton,  $NH_3$  và  $O_2$  đi qua silicagel.

Trong trường hợp dùng hydroxylamin clohydrat và axit fomic,  $HCl$  đặc,  $SeO_2$ , pyridin-toluen với andehit sẽ cho nitrin:



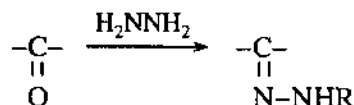
Phản ứng đi qua chất trung gian oxim rồi tách. Nitrin trực tiếp tạo thành khi dùng N,O-bis(trifluoromethyl)hydroxylamin  $F_3CCONHOCOCF_3$  và  $NH_3OSO_2OH$ .

Este cacboxylic chuyển thành nitrin bằng dimetyl nhôm amit:

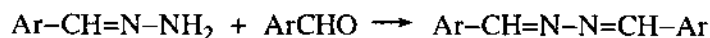


### 21- Phản ứng cộng hydrazin và dẫn xuất

Sản phẩm ngưng tụ của hydrazin với andehit và xeton gọi là hydrazon:



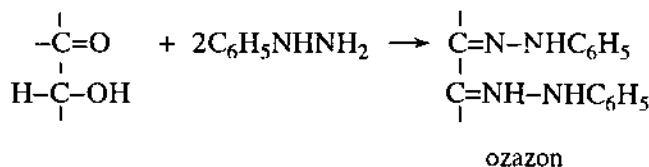
Hydrazin chỉ phản ứng với xeton thơm, với các andehit hay xeton khác cho sản phẩm không tách được. Sản phẩm ngưng tụ nhóm amin thứ hai gọi là azin. Sản phẩm quan trọng là của hợp chất thơm:



Trong vài trường hợp có thể chuyển azin thành hydrazon bằng dùng dư hydrazin và kiềm.

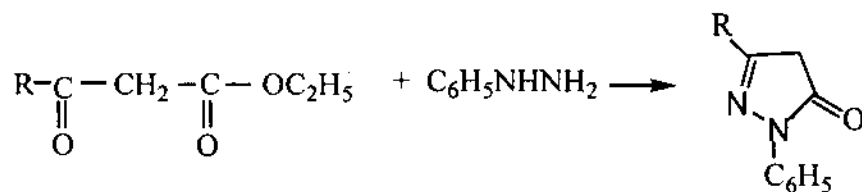
Các dẫn xuất arylhydrazin như phenylhydrazin, *p*-nitrophenyl- và 2,4-dinitrophenyl được dùng nhiều cho hydrazon tương ứng với nhiều andehit và xeton. Các sản phẩm này thường là chất rắn nên là phương pháp để tách hợp chất cacbonyl.

Các  $\alpha$ -hydroxy andehit và xeton và  $\alpha$ -dicarbonyl cho ozon có hai cacbon cạnh nhau chứa nitơ:

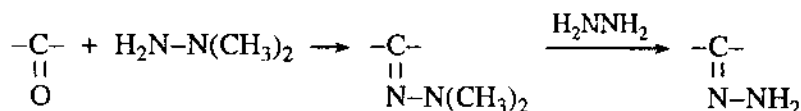


đặc biệt dùng nhiều trong hoá học cacbohydrat.

Các  $\beta$ -dixeton và  $\beta$ -xeto este cho pyrazol và pyrazolon:

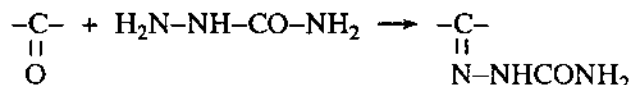


Các hydrazon đơn giản có thể dùng phản ứng trao đổi hydrazin thế với hydrazin:



## 22- Phản ứng với semicacbazit

Semicacbazit  $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2$  phản ứng với andehit hay xeton cho semicacbazon:



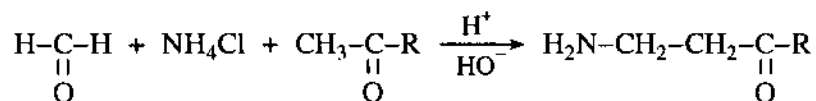
Phản ứng chủ yếu với nhóm  $\text{NH}_2$  xa nhóm cacbonyl, còn thiosemicacbazit cũng phản ứng tương tự. Thực tế phản ứng cũng phụ thuộc  $\text{pH}$  theo quy luật chung của phản ứng cộng với amin ở trên nên cũng có khi như nucleophin 2-metylthiosemicacbazit có sự thay đổi thứ hai về giai đoạn quyết định tốc độ:  $\text{pH}$  trên 10 xúc tác bazơ của giai đoạn 2 tăng tới điểm khi giai đoạn 1 trở thành quyết định tốc độ. Sự thay đổi giai đoạn quyết định tốc độ thứ ba tìm thấy ở  $\text{pH} = 1$ .

Tác nhân thường dùng để tinh chế hợp chất cacbonyl là tác nhân Girard T và P cho sản phẩm tan trong nước vì ở dạng ion:



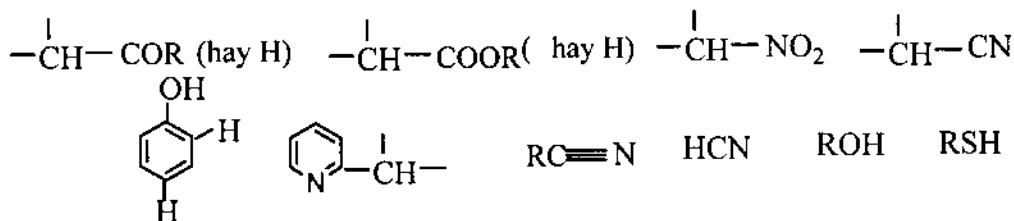
## 23- Phản ứng Mannich

Phản ứng của fomandehit và amoniac tạo muối rồi ngưng tụ với hợp chất có hydro linh động:



Fomandehit tác dụng với amoniac hay muối amoni cho  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{OH}$  gọi là bazơ Mannich. Có thể dùng muối của amin bậc nhất hay bậc hai hoặc amit cho sản phẩm thế R,  $\text{R}_2$  hay RCO tương ứng, còn arylamin không cho phản ứng này.

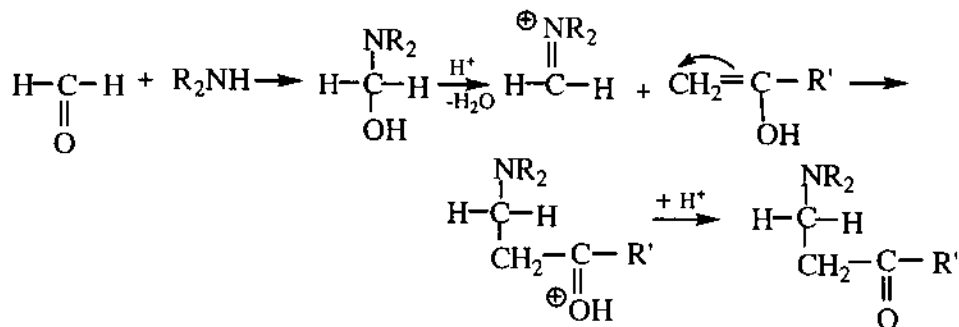
Các hợp chất có hydro linh động thường dùng như:



Phản ứng Mannich thường có xúc tác axit hay bazơ với cơ chế như sau:

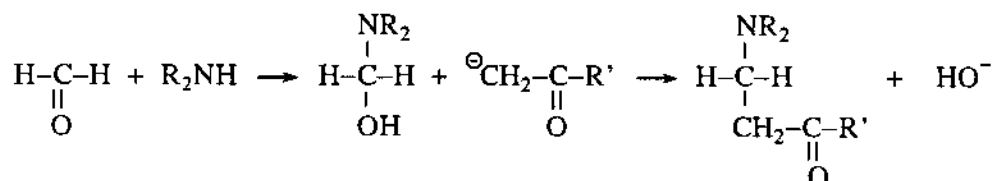
Phản ứng xúc tác axit:





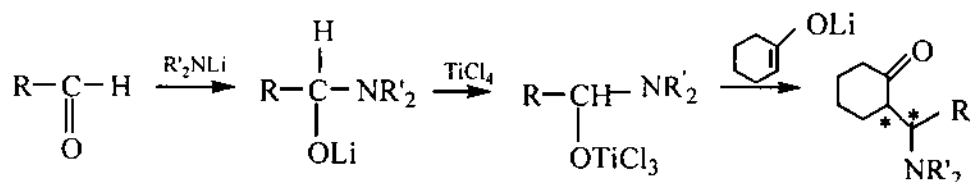
Trong cơ chế này, tác nhân phản ứng là amin tự do, không phải muối, trong dung dịch axit và hợp chất có hydro linh động phản ứng dưới dạng enol. Phản ứng có chất trung gian là ion iminium.

Phản ứng xúc tác bazơ:



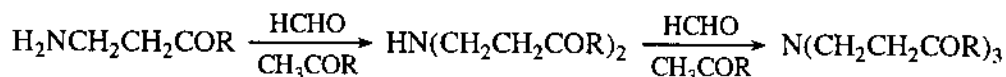
Khi dùng xeton không đối xứng là chất có hydro linh động có thể cho hai sản phẩm. Tính chọn lọc vị trí ở đây cũng được nghiên cứu khi tác dụng xeton với ion iminium: dùng  $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{COO}^-$  trong  $\text{CF}_3\text{COOH}$  cho phản ứng thế ở vị trí thế cao nhất, còn dùng ion  $(\text{iso-C}_3\text{H}_7)_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{ClO}_4^-$  thì thế ở vị trí ít thế nhất. Ion iminium dimetyl-(metylen) amoni iodua  $\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_3)_2^+$  gọi là muối Eschenmoser cũng dùng trong phản ứng Mannich.

Tính chọn lọc lập thể *đĩa* của phản ứng Mannich khi dùng muối liti quang hoạt với  $\text{TiCl}_4$  và tác dụng với enolat của xeton:

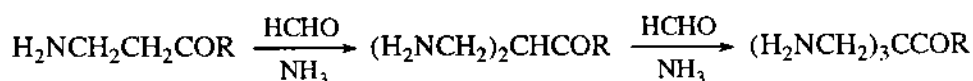


Thực tế, bazơ Mannich có thể tham gia vào ba loại phản ứng.

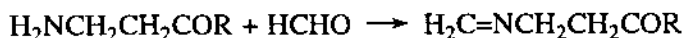
Nếu là amin bậc nhất hay hai thì sản phẩm cộng của andehit có thể ngưng tụ với một hay hai phân tử andehit và hợp chất hoạt động:



Nếu hợp chất có hydro linh động có hai hay ba nguyên tử hydro linh động, bazơ Mannich có thể ngưng tụ với một hay hai phân tử của andehit và amoniac hay amin:

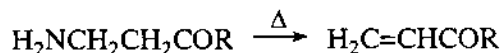


Và phản ứng khác là ngưng tụ bazơ Mannich với dư fomandehit:

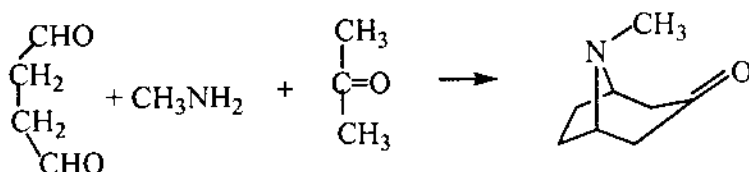


Do đó có trường hợp thu được các sản phẩm đó là sản phẩm chính, cũng có khi lại là sản phẩm phụ.

Khi bazơ Mannich chứa nhóm amin  $\beta$  đối với nhóm cacbonyl thì dễ tách amoniac ra cho andehit, xeton, este  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no:



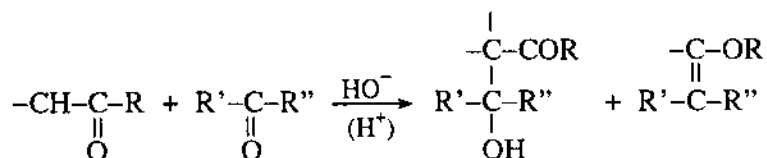
Phản ứng Mannich rất quan trọng trong sinh hoá để tổng hợp các hợp chất tự nhiên như ancaloit, chẳng hạn như tropinon của Robinson bằng bazơ Mannich với suxindiandehit, metylamin và axeton:



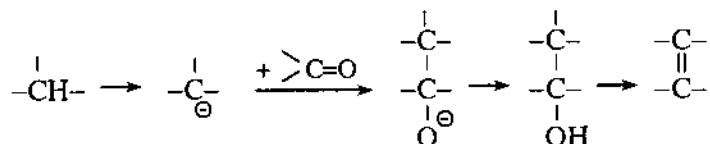
#### 24- Phản ứng ngưng tụ andol

##### 1- Cơ chế andol hoá:

Phản ứng ngưng tụ andol xảy ra do nguyên tử cacbon  $\alpha$  của phân tử andehit hay xeton này cộng với cacbonyl của phân tử andehit hay xeton khác:



Sản phẩm là hợp chất  $\beta$ -hydroxyandehit hay  $\beta$ -hydroxyxeton, gọi chung là andol. Phản ứng cơ bản là giữa hợp chất cacbonyl và hợp chất có hydro linh động có thể tạo thành cacbanion làm tác nhân nucleophin:

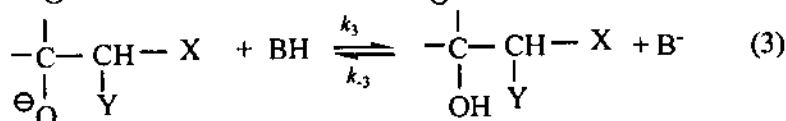
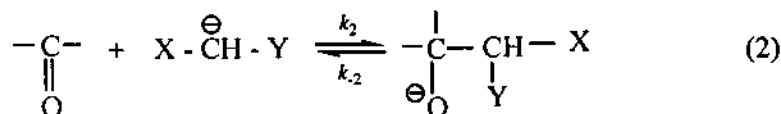
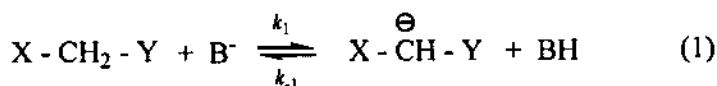


Phản ứng thường xảy ra khi có xúc tác axit hay bazơ. Ngoài ra có những phản ứng giống hay thuộc loại andol như phản ứng ngưng tụ Claisen, Knoevenagel, Peterson, Perkin, Darzen, Tollens, Wittig, đều tuân theo quy tắc chung của andol.

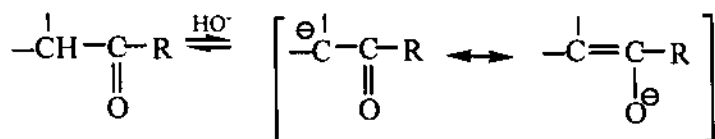
**Bảng 11.4. Phản ứng ngưng tụ xúc tác bazơ của hợp chất có H linh động**

Phản ứng	Hợp chất chứa H linh động	Hợp chất cacbonyl	Phản ứng tiếp sau
Phản ứng andol	Andehit $\begin{array}{c}   \\ -\text{CH}-\text{CHO} \end{array}$	Andehit, axeton	Dehydrat hoá
	Xeton $\begin{array}{c}   \\ -\text{CH}-\text{COR} \end{array}$		
	Este $\begin{array}{c}   \\ -\text{CH}-\text{COOR} \end{array}$	Andehit, xeton (thường không có H <sub>α</sub> )	Dehydrat hoá
Phản ứng Knoevenagel	Z-CH <sub>2</sub> -Z, Z-CHR-Z'	Andehit, xeton (thường không có H <sub>α</sub> )	Dehydrat hoá
Phản ứng Peterson	$\begin{array}{c}   \\ (\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{CH}^\ominus \\   \\ -\text{CH}-\text{Z} \\ \text{Z} = \text{COR} \\ \text{COOR, NO}_2 \end{array}$	Andehit, xeton  CO <sub>2</sub> , CS <sub>2</sub>	
Phản ứng Perkin	Anhydrit $\begin{array}{c}   \\ -\text{CH}-\text{COOCOR} \end{array}$	Andehit thơm	
Phản ứng Darzen	α-Halogen este $\begin{array}{c}   \\ \text{XCH}-\text{COOR} \end{array}$	Andehit, xeton	Epoxy hoá, (SN)
Phản ứng Tollens	Andehit $\begin{array}{c}   \\ -\text{CH}-\text{CHO} \end{array}$	Fomandehit	Phản ứng Cannizzaro chéo
	Xeton $\begin{array}{c}   \\ -\text{CH}-\text{COR} \end{array}$		
Phản ứng Wittig	Photpho ylit $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^\oplus-\text{C}^\ominus$	Andehit, xeton	Dehydrat hoá (luôn luôn)
Phản ứng Thorpe	Nitrin $\begin{array}{c}   \\ -\text{CH}-\text{CN} \end{array}$	Nitrin	

Cơ chế xúc tác bazơ là cơ chế chung cho phản ứng ngưng tụ andol và phản ứng tương tự andol:

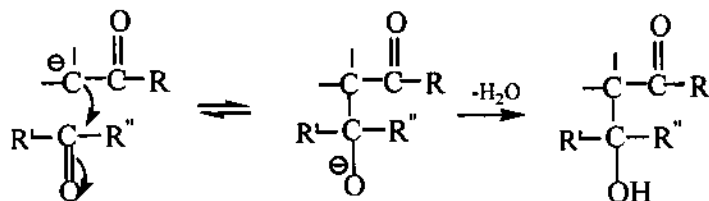


Tính axit của C-H yếu nên để tạo cacbanion cần có kiềm mạnh, như HO<sup>-</sup>, đôi khi dùng nhôm *tert*-butoxit. Bazơ chỉ cần đủ mạnh nhưng không quá mạnh để chuyển tất cả andehit hay xeton thành enolat, nghĩa là để cân bằng sang trái cho cả andehit và xeton, tuy nhiên có đủ ion enolat cho phản ứng:



Cacbanion tạo thành cần được giải tỏa bằng hiệu ứng electron và đặc tính lập thể của phân tử.

Trong phản ứng ngưng tụ andehit có H<sub>α</sub> linh động, andehit phản ứng với bazơ tạo thành cacbanion được ổn định bằng hiệu ứng -C của nhóm carbonyl:



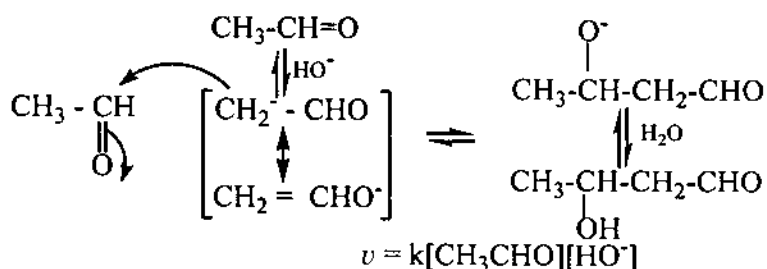
Trong các phương trình tốc độ trên, giai đoạn (3) xảy ra rất nhanh và bỏ qua  $k_2$  thì phương trình tốc độ chung:

$$\frac{d[\text{andol}]}{dt} = \frac{k_1 k_2 [\text{XCH}_2\text{Y}][\text{B}^-][\text{C=O}]}{k_{-1}[\text{BH}] + k_2[\text{C=O}]}$$

Có hai trường hợp giới hạn:

1- Nếu  $k_2[\text{C=O}]$  lớn hơn  $k_{-1}[\text{BH}]$  nhiều, nghĩa là giai đoạn cộng  $k_2$  rất nhanh thì  $v = k_1[\text{XCH}_2\text{Y}][\text{B}^-]$  và giai đoạn tạo cacbanion xảy ra chậm xác định tốc độ phản ứng, tốc độ chỉ phụ thuộc nồng độ cấu tử metylen, không phụ thuộc vào nồng độ carbonyl.

Trong trường hợp này xảy ra với những andehit hoạt động, chẳng hạn như trường hợp andol của andehit axetic. Ở đây anion tạo thành kết hợp ngay với carbonyl nên phản ứng chỉ phụ thuộc vào nồng độ anion tạo thành:



Phản ứng (1) xảy ra chậm, phản ứng (2) xảy ra nhanh, do đó khi tiến hành phản ứng trong D<sub>2</sub>O thì D đi vào nhóm metyl, sản phẩm không chứa D.

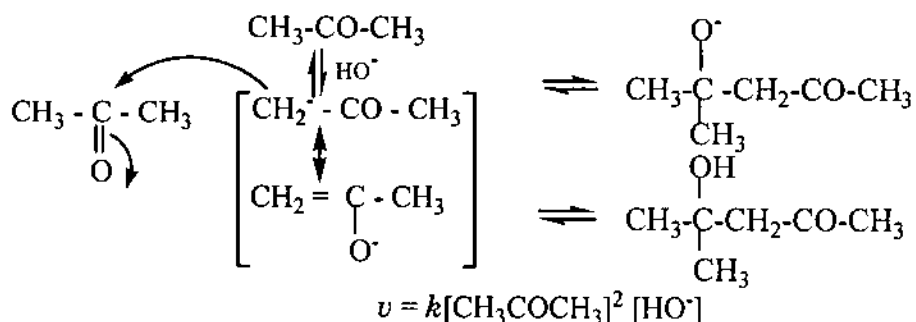
Tốc độ phản ứng tỷ lệ với nồng độ cấu tử metylen (hay còn gọi là cấu tử giả axit) nồng độ này tăng tỷ lệ với nồng độ kiềm nhưng chỉ đến điểm mà  $pK_{HA} = pH$ . Chẳng hạn, cực đại phản ứng cộng bisunfit khi  $pH = 7$  ( $pK_a$  của bisunfit là 6,99), phản ứng hydroxymetyl hoá phenol ở  $pH = 10$  ( $pK_a$  của phenol là 9,9).

Khi  $pH = 14$ , tốc độ cộng giảm, bản thân xúc tác phản ứng này vào nhóm cacbonyl làm giảm nồng độ cacbonyl. Vì thế thuận lợi cho phản ứng khi dùng kiềm có  $pK$  gần bằng  $pK$  của giả axit. Với những cấu tử metylen yếu cần tiến hành trong môi trường benzen có kiềm mạnh (vì trong nước chỉ trong giới hạn  $pH = 14$ ), đặc biệt dùng ancolat kim loại trong DFMF hay DMSO hay amidua.

2- Nếu  $k_1[\text{BH}]$  lớn hơn  $k_2[\text{C=O}]$  nhiều thì phương trình tốc độ có dạng:

$$\frac{d[\text{andol}]}{dt} = k_2[\text{XCH}_2\text{Y}][\text{C=O}] = \frac{K_{\text{ch}}k_2[\text{XCH}_2\text{Y}][\text{B}^-][\text{C=O}]}{[\text{BH}]}$$

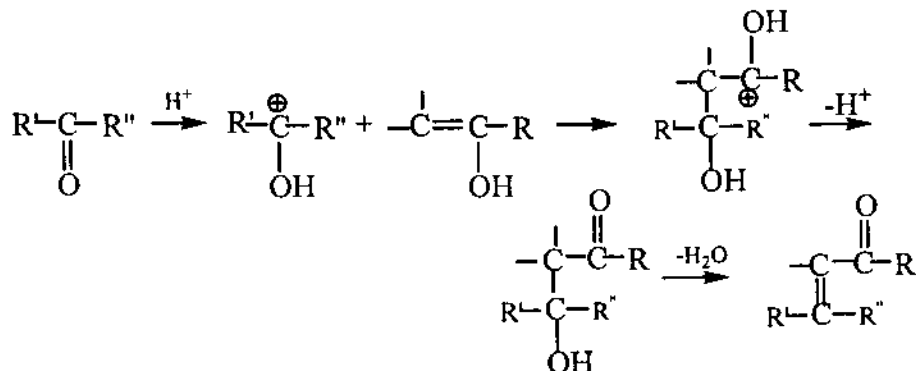
trong trường hợp này, tốc độ chung phụ thuộc vào vị trí cân bằng của phản ứng loại H<sup>+</sup> của cấu tử metylen cũng như vào hằng số tốc độ cộng andol. Trường hợp này xảy ra đối với những phản ứng của những hợp chất cacbonyl ít hoạt động hơn vì hiệu ứng electron và hiệu ứng lập thể. Chẳng hạn, phản ứng ngưng tụ của xeton:



Nếu tiến hành phản ứng trong D<sub>2</sub>O thì có sự trao đổi đồng vị và sản phẩm có chứa D trong nhóm metylen của axeton. Nguyên nhân là tính dương điện ở xeton kém hơn trong andehit và thể tích nhóm thế tăng nên tấn công cacbanion khó hơn. Do đó sản phẩm tạo thành andol trong axeton không lớn, có khi chỉ đạt vài phần trăm. Phản ứng này có thể đạt

được chỉ khi tiến hành phản ứng bằng bình chiết Soklet để tách andol ra khỏi môi trường phản ứng.

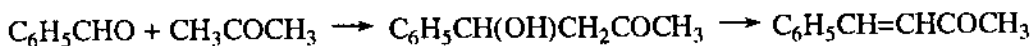
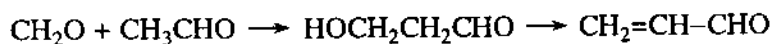
Phản ứng cũng được xúc tác bằng axit và thường có giai đoạn dehydrat hoá kèm theo:



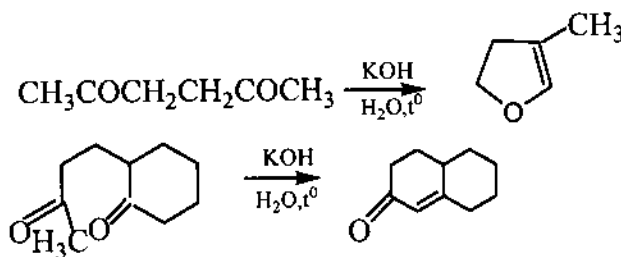
Vai trò của axit là proton hoá nhóm cacbonyl rồi tấn công vào nhóm cacbonyl bằng cacbon của dạng enol.

Về hiệu ứng electron của nhóm thế, nhất là trong những phản ứng phức tạp, khi đưa nhóm thế hút electron vào hợp chất cacbonyl làm tăng khả năng ion hoá, nhưng làm giảm tính bazơ của cacbanion nên làm giảm phản ứng cộng ở giai đoạn 2. Hai giai đoạn bù trừ cho nhau, nên nói chung phản ứng ít nhạy với ảnh hưởng của nhóm thế; mặt khác, nhóm thế hút electron làm tăng điện tích dương ở cacbon cacbonyl nên ở giai đoạn 2 cũng bị bù trừ cho nên hiệu ứng electron của nhóm thế chủ yếu xuất hiện ở giai đoạn đầu.

Phản ứng andol chủ yếu xảy ra với các andehit có  $\text{H}_\alpha$ , thường dùng với một hợp chất có  $\text{H}_\alpha$  với hợp chất không có  $\text{H}_\alpha$ :



Khi ngưng tụ một hỗn hợp andehit-xeton thì sản phẩm ngưng tụ giữa axeton hầu như không hình thành, giữa andehit thơm và andehit mạch hở thì ngưng tụ giữa hai andehit mạch hở chỉ là sản phẩm phụ, giữa hai andehit đều có  $\text{H}_\alpha$  thì thu được hỗn hợp sản phẩm ngưng tụ khác nhau nên không dùng trong tổng hợp. Phản ứng tạo andol vòng có thuận lợi về entropi với vòng 5, 6 cạnh:



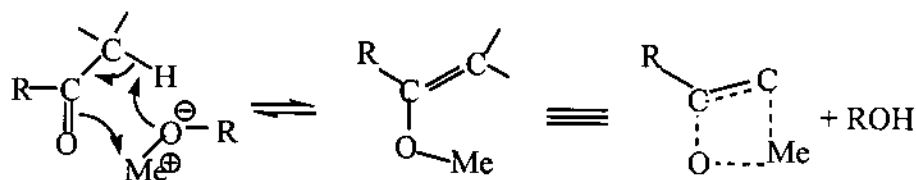
Như vậy phản ứng ngưng tụ trong môi trường bazơ là giữa ion enolat – một bazơ mạnh hay một cacbanion mạnh với phân tử hợp chất cacbonyl, nghĩa là giữa một nucleophin mạnh với một electrophin yếu hơn, còn trong môi trường axit là phản ứng của một enol – một nucleophin yếu hơn với một cacbonyl được proton hoá, nghĩa là giữa một nucleophin yếu với một electrophin mạnh.

Trong thực tế, hợp chất trung gian là dạng enol hay enolat là tiểu phân hoạt động để tấn công vào trung tâm electrophin. Phản ứng cộng andol là liên quan tới sự enol hoá mà axit và bazơ sẽ có vai trò xúc tác:

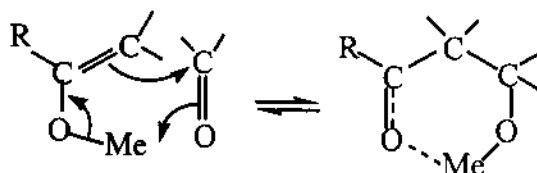


Trong phản ứng của hợp chất cacbonyl, tốc độ phản ứng không chỉ phụ thuộc vào nồng độ axit và bazơ mà còn phụ thuộc vào sự phối trí của ion kim loại, do đó trạng thái chuyển khi có xúc tác axit và bazơ có khác nhau.

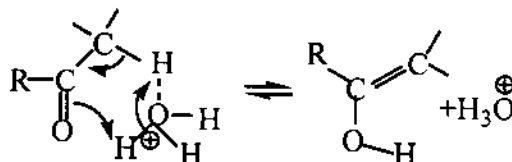
Khi có xúc tác bazơ có sự tạo thành enolat:



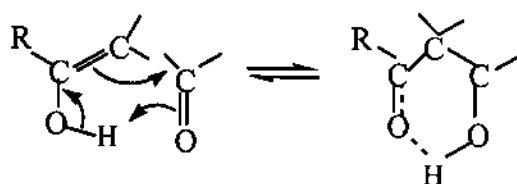
và tác dụng với hợp chất cacbonyl:



Còn xúc tác axit có sự tạo thành enol:

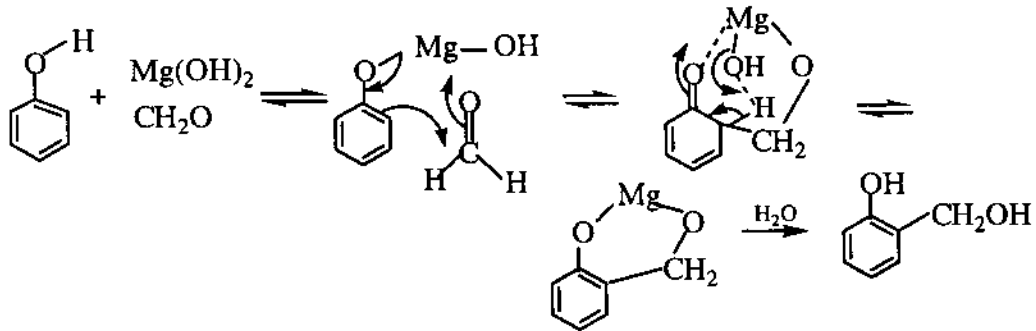


và tác dụng với cacbonyl:

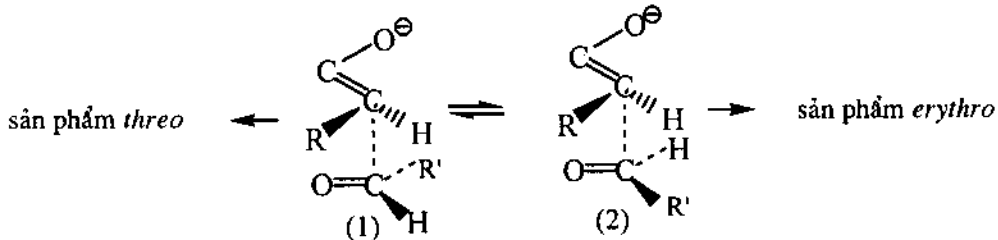


Như vậy, trong trường hợp này phản ứng xảy ra theo cơ chế chelat (cơ chế còng cua) nghĩa là có sự chuyển động bộ electron và có sự giải toả electron nên thuận lợi về năng lượng.

Cơ chế chelat được nghiên cứu kỹ trong phản ứng tổng hợp  $\alpha$ -hydroxymetyl hoá phenol trong đó chỉ xảy ra ở vị trí *ortho* không xảy ra ở vị trí *para*:

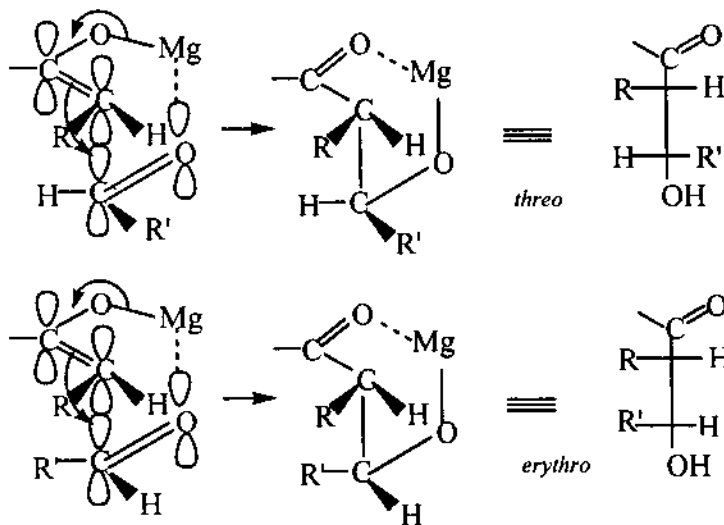


Về mặt lập thể, sự kết hợp giữa hai cấu tử tạo thành hai trạng thái chuyển có năng lượng khác nhau không lớn nên ở trạng thái cân bằng dễ chuyển hoá cho nhau:



Nên tính chọn lọc lập thể của phản ứng gắn với tỷ lệ nhiệt động học, hợp chất (1) ở trên thuận lợi hơn hợp chất (2) nên đồng phân *threo* ưu tiên hơn.

Nếu phản ứng ngưng tụ andol có sự hình thành phức chelat thì có hai trạng thái chuyển tương ứng với hai hướng phản ứng:







enol (2) (sản phẩm theo Zaitsev). Đối với metyletylxeton, tỷ lệ tốc độ  $k_{\text{CH}_2}/k_{\text{CH}_3} = 2,5$ . Tỷ lệ sản phẩm phụ thuộc vào cân bằng enol hoá, đồng thời còn phụ thuộc vào phản ứng cộng theo không chế động học hay nhiệt động học.

*Khi không chế động học:*

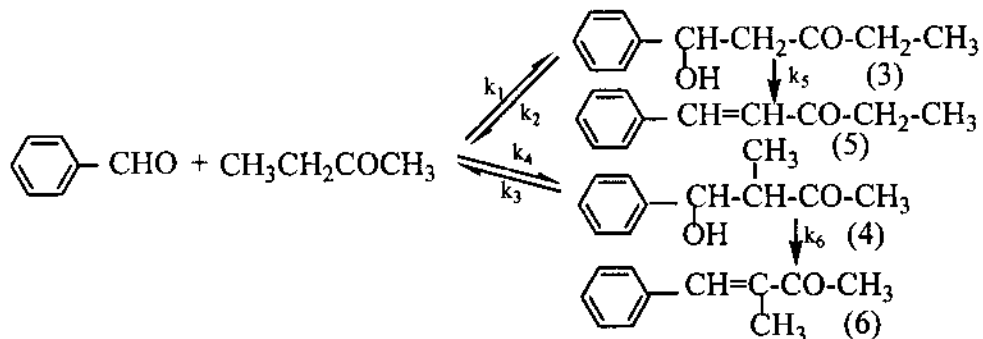
Khi có xúc tác kiềm, tỷ lệ sản phẩm phụ thuộc vào tính bền của cacbanion, đồng thời tốc độ loại nước ở giai đoạn sau. Nói chung phụ thuộc vào cân bằng của các giai đoạn.

Khi có xúc tác axit, tốc độ loại nước bằng axit rất nhanh, cao hơn tốc độ của hai quá trình andol hoá cạnh tranh nhau. Quá trình này không thuận nghịch. Sản phẩm ưu tiên là enol thuận lợi về năng lượng hơn để tạo thành sản phẩm nhanh hơn.

*Khi không chế nhiệt động học:*

Tỷ lệ hiệu suất phản ứng của hai sản phẩm cuối cùng không phụ thuộc vào hướng enol hoá. Vai trò chính ở đây là hiệu ứng không gian, nghĩa là trong metyletylxeton thì nhóm methyl thuận lợi hơn nhóm metylen. Hiệu suất của phản ứng về vị trí của xeton không đối xứng rất phức tạp vì phải tính đến cân bằng enol hoá, tốc độ cộng hợp và cả tốc độ loại nước sau đó.

Chẳng hạn, phản ứng của benzandehit với metyletylxeton:



Xúc tác bazơ:  $k_2 = k_5 > k_3 \gg k_6; k_6 \ll k_4; k_3 > k_1$

Xúc tác axit:  $k_6 \gg k_3; k_3 \gg k_1$ .

Trong trường hợp không chế động học: Khi có xúc tác kiềm, sản phẩm phân nhánh của andol hoá ưu tiên hơn so với sản phẩm ở C<sub>1</sub>:  $k_3 > k_1$ . Thực nghiệm xác định rằng, andol (4) lại dễ phân tích nhanh trở lại chất ban đầu để chuyển thành sản phẩm bền nhiệt động học hơn là andol ở C<sub>1</sub>. Sản phẩm andol (3) có tốc độ loại nước và tái tạo chất ban đầu gần như nhau nên thực tế sản phẩm chính là andol (3). Trong môi trường kiềm, tốc độ loại nước của andol (4) rất chậm, tốc độ ngược lớn hơn để chuyển thành sản phẩm (3) nên sản phẩm (3) ưu thế và cho xeton không no (5).

Trong môi trường axit, tốc độ loại nước lớn ở các sản phẩm andol (3) và (4) cao hơn tốc độ cả hai quá trình andol hoá cạnh tranh nhau, nên quá trình nói chung là không thuận nghịch. Sản phẩm thuận lợi về năng lượng, ưu tiên tạo thành là andol (4) và hợp chất

cacbonyl  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no (6).

Trong trường hợp không chế nhiệt động học, sản phẩm cuối cùng không phụ thuộc vào quá trình enol hoá. Vai trò chính quyết định ở đây là yếu tố không gian, nghĩa là sản phẩm andol ưu tiên ở  $C_1$  nhóm metyl.

Phản ứng ngưng tụ andol của hợp chất cacbonyl có các trường hợp cụ thể sau:

*a- Phản ứng giữa hai phân tử andehit:* Cân bằng phản ứng chuyển mạnh về phải và rất khả thi. Nhiều andehit chuyển thành andol và loại nước cho sản phẩm dehydrat hoá. Xúc tác hiệu dụng nhất là nhựa trao đổi ion bazơ.

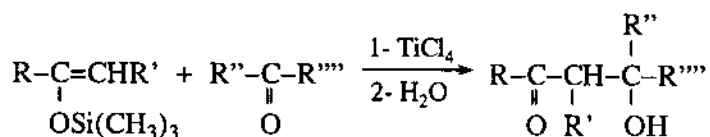
*b- Phản ứng giữa hai phân tử xeton:* Trong trường hợp này cân bằng chuyển về bên trái và phản ứng thực hiện được khi có chuyển dịch được cân bằng, thường bằng phương pháp chiết Soklet. Xeton không đối xứng ngưng tụ ở phía nhóm nhiều hydro hơn (trừ butanon thì xúc tác axit ngưng tụ ở  $CH_3$ , trong kiềm cũng ngưng tụ ở  $CH_3$ ).

*c- Phản ứng giữa hai andehit khác nhau:* Trong nhiều trường hợp cho hỗn hợp bốn sản phẩm, nếu một andehit không có  $H_\alpha$  thì cho hai sản phẩm và nhiều trường hợp cho ngưng tụ chéo là chính (phản ứng ngưng tụ chéo gọi là phản ứng Claisen-Schmidt).

*d- Phản ứng giữa hai xeton khác nhau:* Thường phản ứng ít thực hiện (trừ khi có sản enolat) nhưng thường áp dụng có cân nhắc.

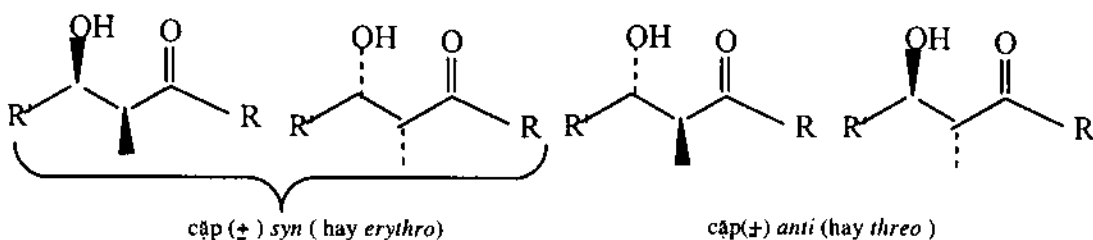
*e- Phản ứng giữa andehit và xeton:* Phương pháp thường dùng nhất là khi andehit không có  $H_\alpha$  và không có phản ứng ngưng tụ cạnh tranh do ngưng tụ xeton với nhau. Phản ứng cũng gọi là Claisen-Schmidt. Khi andehit có  $H_\alpha$  thì cacbon  $\alpha$  của xeton cộng vào cacbon cacbonyl andehit, không có ngược lại.

Phản ứng có chọn lọc vị trí nếu chuẩn bị trước enol của xeton rồi cho phản ứng với andehit (hay xeton). Các enol này thường dùng là silyl enol ete của xeton khi có  $TiCl_4$  (tác nhân Makaiyama) hay xúc tác khác để tổng hợp với andehit hay xeton:



Phản ứng có dẫn xuất enol trước cũng có chọn lọc lập thể của phản ứng andol.

Phản ứng andol cũng tạo nên hai trung tâm bất đối xứng và nói chung có bốn đồng phân lập thể của sản phẩm andol có thể biểu diễn chung là:

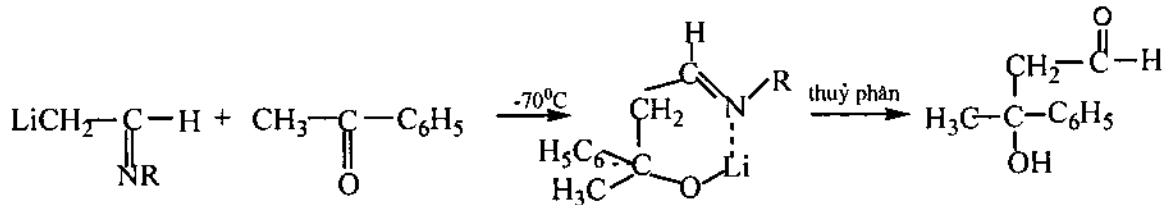


Các dẫn xuất enol có sẵn hay dùng là enolat của magie, titan, rodi, zirconi, thiếc, enol borinat, allyl enol ete, enol borat  $R'CH=CR''-OB(OR)_2$ .

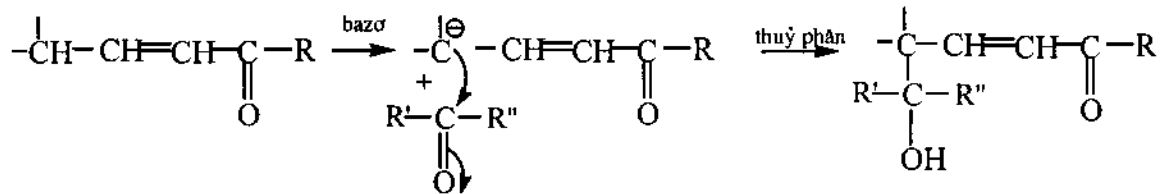
Nói chung, enolat kim loại cho cộng *syn* hay *erythro* và được dùng nhiều trong nghiên cứu chọn lọc lập thể. Đồng phân *E* nói chung không có chọn lọc lập thể. Có một số trường hợp chọn lọc lập thể *anti* như enolat titan, enolat geranium, enolat magie, enolat liti ở  $-78^\circ\text{C}$ .

Phản ứng cũng có chọn lọc đối quang với một trong bốn đồng phân ưu tiên khi dùng dẫn xuất enol quang hoạt, andehit hay xeton quang hoạt hoặc cả hai. Quá trình sinh ra một trung tâm mới với trung tâm cũ đã có gọi là tổng hợp bất đối kép.

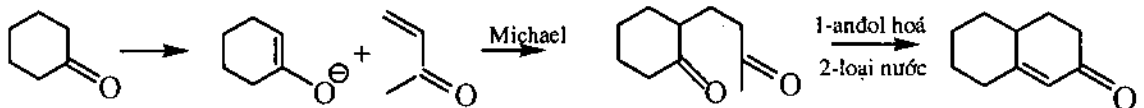
Phản ứng cộng cacbon  $\alpha$  của andehit với cacbon cacbonyl của xeton đạt được khi dùng imin thay cho andehit và bazơ  $\text{LiN}(\text{iso-C}_3\text{H}_7)_2$ :



Phản ứng ngưng tụ cũng xảy ra với hợp chất cacbonyl  $\alpha, \beta$ -không no có hydro linh động ở vị trí  $\gamma$ :



Phản ứng andol thường cũng dễ đóng vòng 5, 6 cạnh vì thuận lợi về entropi, nhất là khi ngưng tụ xeton với xeton. Phản ứng quan trọng loại này là phản ứng vòng hoá Robinson, dùng nhiều trong tổng hợp các steroid và tecpen. Trong phản ứng này, một xeton vòng chuyển thành một xeton vòng khác cho sản phẩm có một vòng chứa nối đôi. Phản ứng của cyclohexanon tác dụng với methyl vinyl xeton và bazơ cho sản phẩm dixeton theo phản ứng Michael rồi đóng vòng theo phản ứng andol nội phân tử cho sản phẩm:

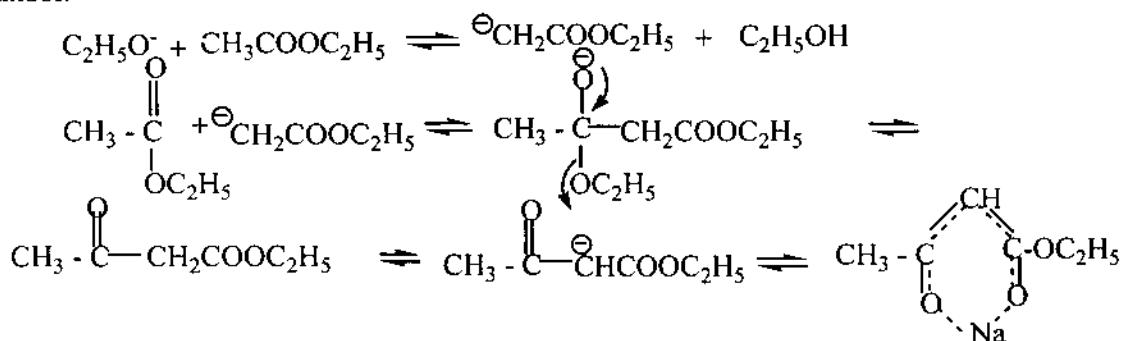


Phản ứng cũng ứng dụng để tổng hợp cả vòng chứa hai nối đôi hay sản phẩm vòng quang hoạt. Chẳng hạn khi đóng vòng 1,5-dixeton với xúc tác amino axit (prolin) cho sản phẩm quang hoạt với một đối quang dư rất lớn.

#### 25- Phản ứng ngưng tụ Claisen

Phản ứng ngưng tụ giữa hai phân tử este etylaxetat khi có Na trong rượu. Thường dùng

1 mol Na và một lượng nhỏ rượu để tạo ancolat xúc tác phản ứng. Phản ứng theo cơ chế andol:

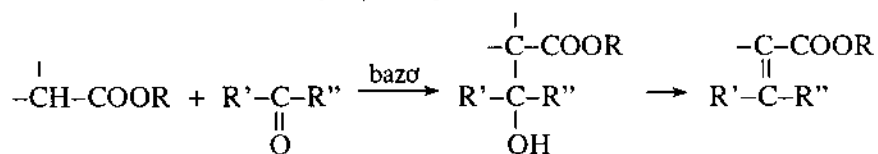


Khi có kiềm mạnh, như ancolat, etylaxetat chuyển thành enolat làm cấu tử metylen tấn công vào phân tử etylaxetat khác là cấu tử cacbonyl.

Sự hình thành cacbanion bền vững có tác dụng chuyển dịch cân bằng cho nên những hợp chất không có  $\text{H}_\alpha$  không tham gia phản ứng này nếu không dùng bazơ mạnh. Nếu ngưng tụ giữa hai este khác nhau sẽ cho hỗn hợp sản phẩm nên chỉ dùng phản ứng này khi một trong hai cấu tử không có  $\text{H}_\alpha$ .

Phản ứng Claisen thường dùng để điều chế este axetoaxetic hay axetylaxeton (khi ngưng tụ este với xeton). Phản ứng là thuận nghịch và là phản ứng bậc hai, giai đoạn sau tách nước là *Elcb*. Khả năng để thực hiện phản ứng này là phức kim loại của hợp chất  $\beta$ -dicarbonyl có thể xem như là hệ giả thơm. Do đó những este  $\text{R}_2\text{CH}-\text{COOR}$  hay  $\text{R}-\text{CO}-\text{CHR}_2$  không có khả năng tham gia ngưng tụ Claisen vì hợp chất dicarbonyl loại  $\text{R}-\text{CO}-\text{CR}_2\text{COR}'$  không còn khả năng enol hoá ổn định bằng liên hợp.

Tương tự như phản ứng Claisen, cacbon  $\alpha$  của este cacboxylic ngưng tụ với cacbon cacbonyl của andehit và xeton cho  $\beta$ -hydroxy este:

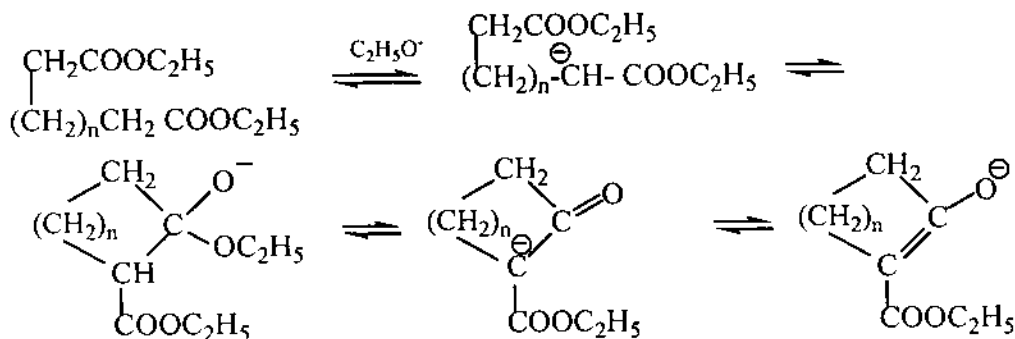


Các tác nhân mạnh có thể dùng là  $(\text{iso}-\text{C}_3\text{H}_7)_3\text{NLi}$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNa}$ ,  $\text{LiNH}_2$ . Các este thường cũng phản ứng với lacton và với vị trí  $\gamma$  cho este  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no.

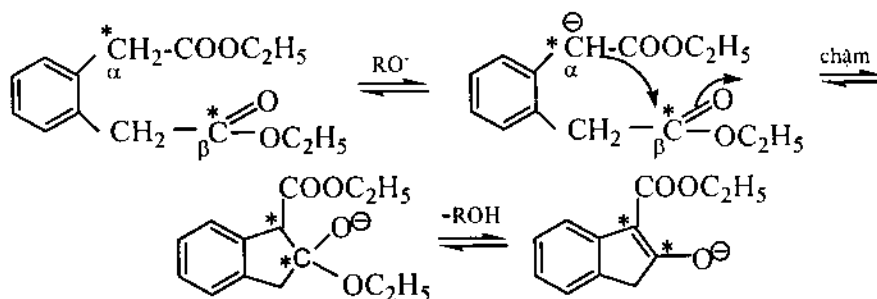
Trong phản ứng này, có thể có phản ứng của cacbon  $\alpha$  của andehit và xeton với cacbon cacbonyl của este nhưng đó là phản ứng thế nucleophin, nên có thể trong phản ứng này là sản phẩm phụ.

#### 26- Phản ứng Dieckmann

Tương tự Claisen, nhưng xuất phát từ phân tử có hai nhóm este trong cùng phân tử. Phản ứng xảy ra kèm theo vòng hoá:

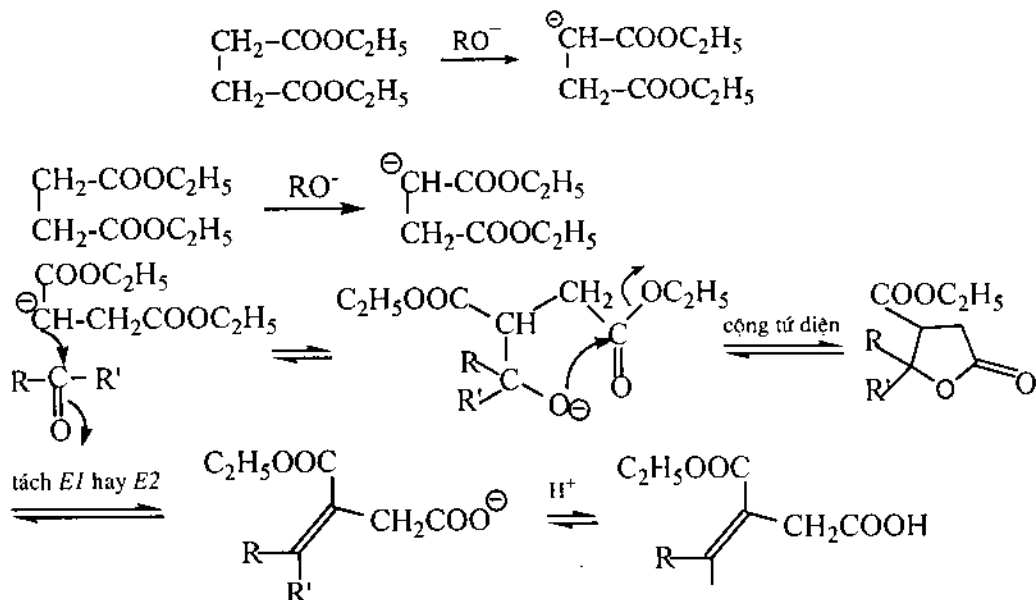


Phản ứng đi qua trạng thái vòng hoá đã được chứng minh bằng hiệu ứng đồng vị động học  $^{12}\text{C} / ^{14}\text{C}$  của este của axit *o*-phenyldiaxetic:



### 27- Phản ứng ngưng tụ Stobbe

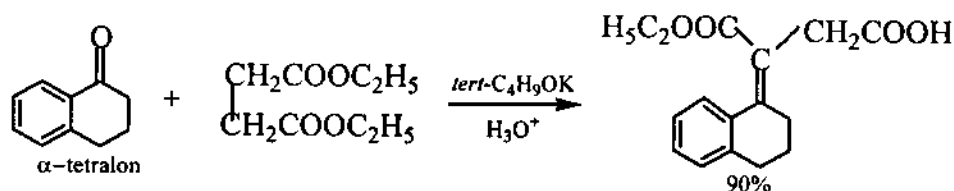
Phản ứng của andehit hay xeton với diethylsuxinat cho sản phẩm cộng vòng hoá 5, 6 cạnh có thể mở vòng bằng xúc tác bazơ:



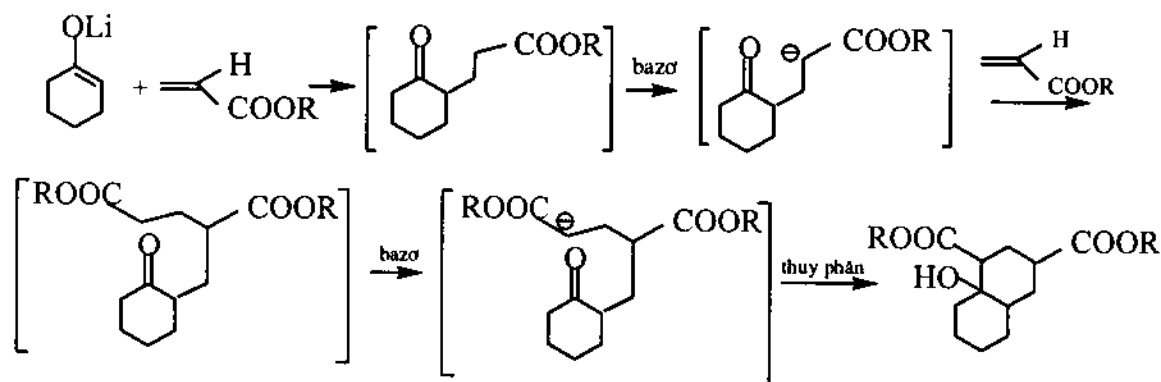
Phản ứng tương tự ngưng tụ Claisen nhưng phản ứng xảy ra dễ dàng hơn khi có bazơ

như  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{NaH}$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$ . Trong phản ứng này một (hay có khi cả hai) bị thủy phân trong phản ứng. Phản ứng của este succinic xảy ra dễ hơn các este khác, một nhóm este luôn luôn bị phân cắt, không cho sản phẩm ancol mà olefin. Trong phản ứng này, chất trung gian là lacton có thể tách ra khỏi hỗn hợp.

Phản ứng Stobbe dùng để tổng hợp các hợp chất đa vòng với tác nhân *tert*-butoxit hay natri hydrua:

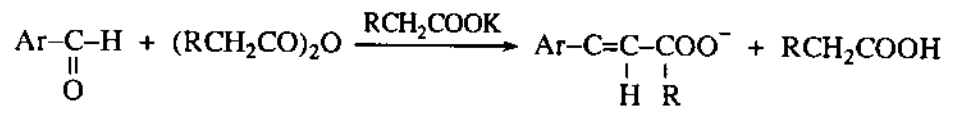


Phản ứng Stobbe mở rộng đến este di-*tert*-butyl của axit glutaric, trong đó có giai đoạn vòng hoá và cũng có hai phản ứng Michael khi dùng este  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no tác dụng với enolat liti:



### 28- Phản ứng Perkin

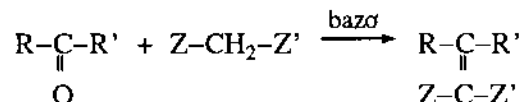
Phản ứng điều chế axit  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no từ andehit thơm và anhydrit axetic khi có muối kim loại kiềm của axit tương ứng. Phản ứng cần có xúc tác bazơ để tạo cacbanion kết hợp vào nhóm cacbonyl cho sản phẩm andol, sau đó loại nước và thủy phân cho axit không no.



Khi anhydrit có hai  $\text{H}_\alpha$ , phản ứng dehydrat hoá luôn luôn xảy ra, muối của  $\beta$ -hydroxy axit không bao giờ tách ra được. Trong một số trường hợp, anhydrit dạng  $(\text{R}_2\text{CHCO})_2\text{O}$  cũng dùng nhưng không dehydrat hoá. Bazơ trong phản ứng Perkin luôn là muối của axit tương ứng của anhydrit. Muối Na và K thường dùng nhất, cho hiệu suất cao và thời gian phản ứng ngắn. Andehit thơm dạng liên hợp  $\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$  cũng tham gia phản ứng này, nhưng phản ứng không dùng cho andehit mạch hở.

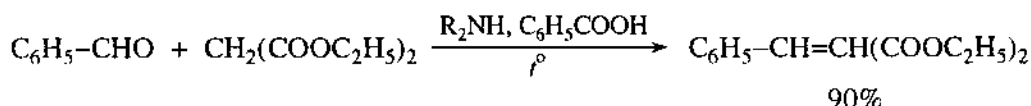
## 29- Phản ứng Knoevenagel

Phản ứng giữa andehit và xeton, thường không có H<sub>α</sub> với hợp chất có hydro linh động dạng Z-CH<sub>2</sub>-Z' hay Z-CHR-Z' gọi là phản ứng Knoevenagel:



với Z và Z' là: CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO<sub>2</sub>, SOR, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>OR.

Phản ứng thường dùng là phản ứng của benzandehit với etyl malonat trong điều kiện kiềm yếu nhưng tốt hơn là dùng các bazơ yếu và axit yếu:

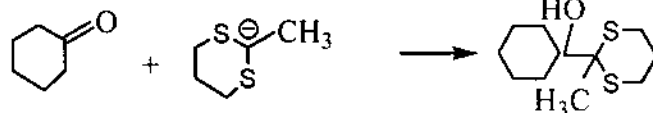
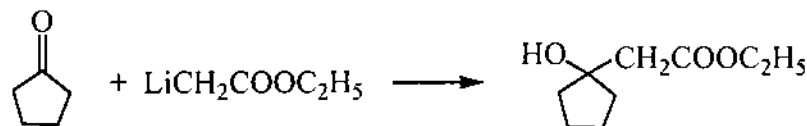
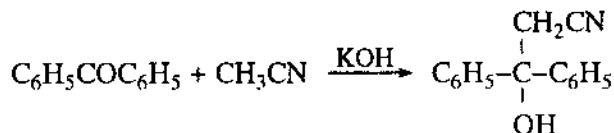
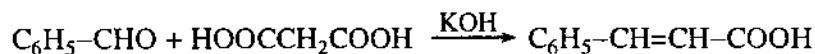
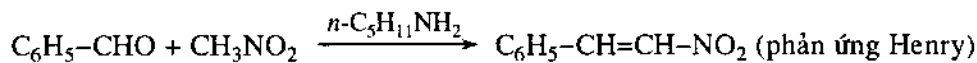


Có thể dùng xúc tác florua kim loại kiềm trong dung môi aprotôn lưỡng cực, nếu dùng xúc tác piperidin trong pyridin tạo trạng thái chuyển *threo*. Sau khi thủy phân và loại CO<sub>2</sub> thu được axit không no. Phản ứng loại CO<sub>2</sub> xảy ra với tốc độ nhỏ hơn tốc độ chung của ngưng tụ andol.

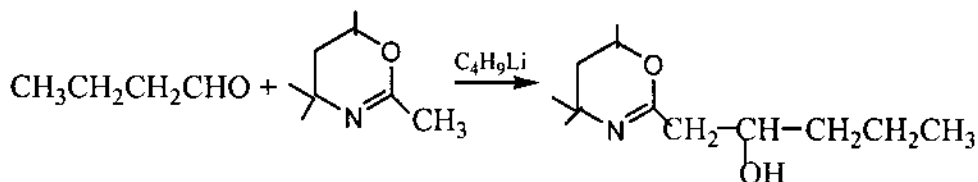
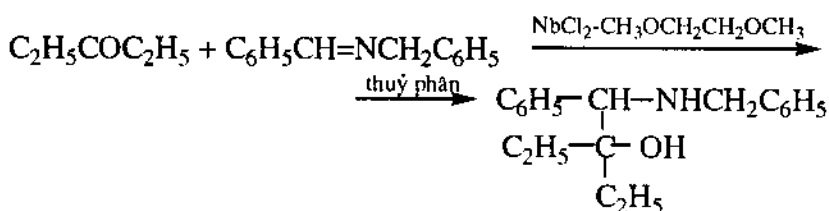
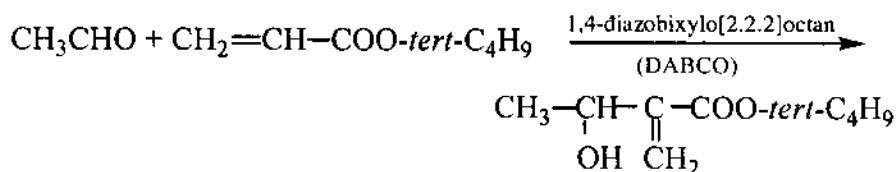
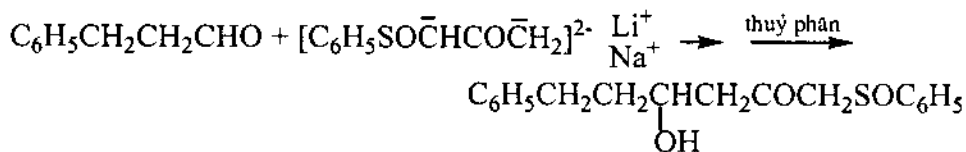
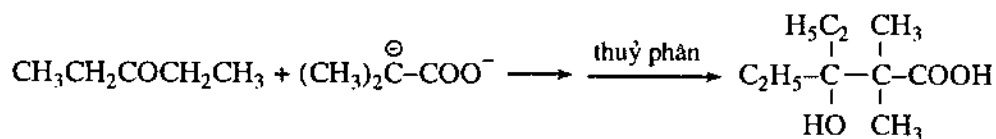
Khi Z là COOH thì luôn có phản ứng decarboxyl hoá *in situ*. Hợp chất hydro linh động khác như CHCl<sub>3</sub>, 2-methylpyridin, ankyn cuối mạch, xyclopentadien cũng có thể dùng, thực tế bất kỳ hợp chất có hydro có khả năng phân cắt bởi bazơ đều dùng được nên phản ứng có phạm vi ứng dụng rộng.

Phản ứng thuận lợi khi dùng bazơ yếu nhưng với hợp chất loại CH<sub>3</sub>Z hay RCH<sub>2</sub>Z thì dùng kiềm mạnh.

Một số phản ứng tương tự như sau:





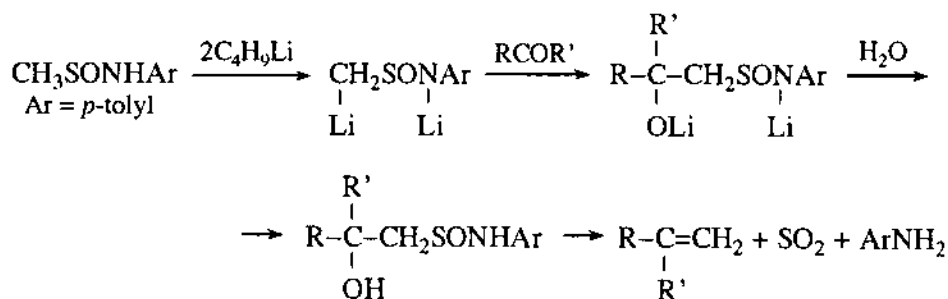


Phản ứng dùng được với hầu như các nucleophin với andehit và xeton cho sản phẩm khác nhau sau khi thủy phân, decarboxyl hoá, khử ...

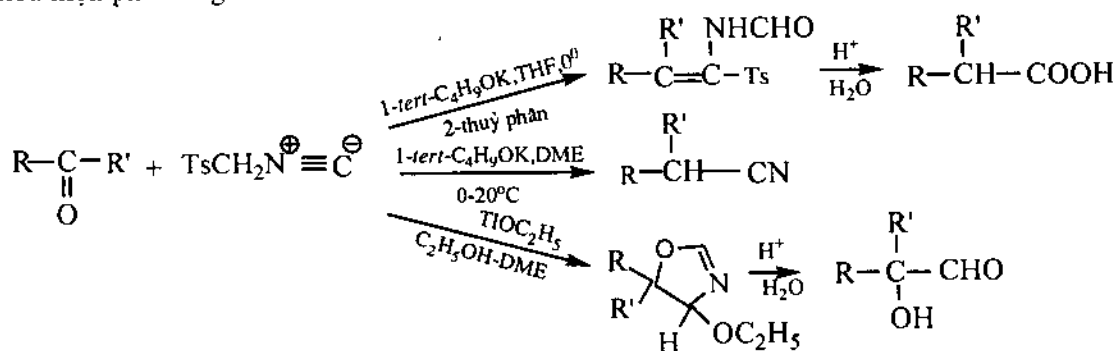
Cũng như andol, phản ứng Knoevenagel cũng chọn lọc lập thể *dia* và chọn lọc đối quang.

Một số ứng dụng quan trọng của phản ứng Knoevenagel:

1- Andehit và xeton tác dụng với dẫn xuất đithio của N-metansunfinyl-*p*-toluidin, sau khi thủy phân, hydrosunfinamit sẽ tách khi đun nóng cho olefin theo cơ chế tách *syn*:

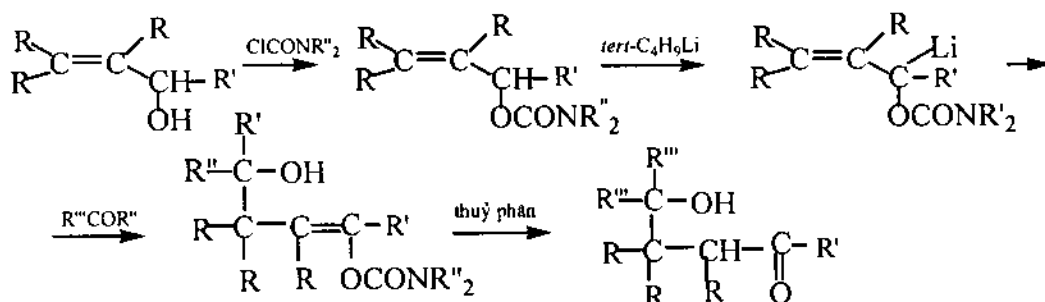


2- Phản ứng của xeton với tosylmetylisoxyanua cho sản phẩm khác nhau phụ thuộc điều kiện phản ứng:

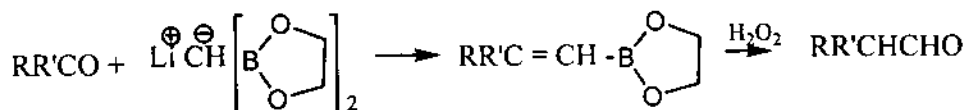


3- Anđehit và xeton  $\text{RCOR}'$  với metoxyvinyliti  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Li})\text{OCH}_3$  cho hydroxy enol ete  $\text{RR}'\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{CH}_2$  mà dễ thủy phân cho axylol  $\text{RR}'\text{C}(\text{OH})\text{COCH}_3$ .

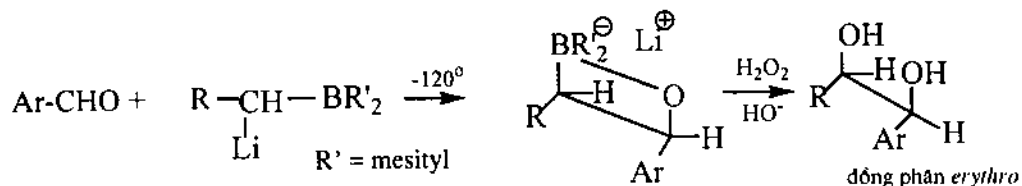
4- Anđehit và xeton phản ứng với liti allyl cacbamat cho phản ứng có chuyển vị allylic cho  $\gamma$ -hydroxy anđehit và xeton, thường gọi là phản ứng homoandol có chọn lọc đối quang:



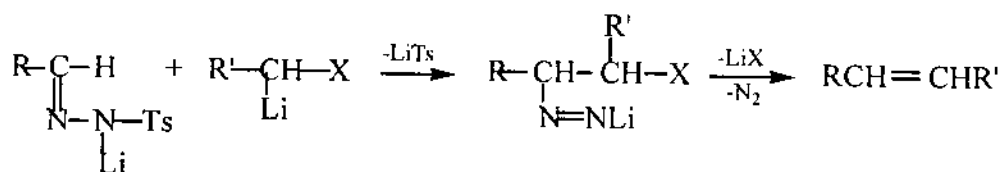
5- Chuyển hoá anđehit và xeton tới đồng đẳng của nó bằng tác dụng chất ban đầu với liti bis(etylendioxyboryl)metit rồi oxy hoá tiếp bằng  $\text{H}_2\text{O}_2$ :



6- Phản ứng chọn lọc lập thể 1,2-diol của anđehit thơm ở  $-120^\circ\text{C}$  và oxy hoá bằng  $\text{H}_2\text{O}_2$ :

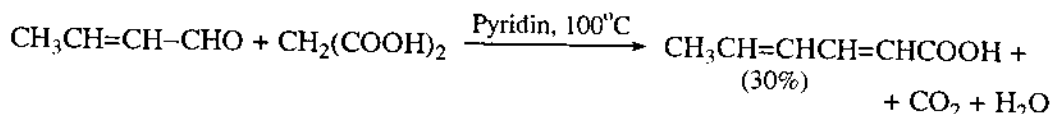


7- Phản ứng của muối liti của hợp chất có hydro linh động với muối liti của tosylhydrazon của anđehit cho sản phẩm cộng tách cho anken (khi  $\text{X} = \text{CN}, \text{SC}_6\text{H}_5, \text{SO}_2\text{R}$ ).



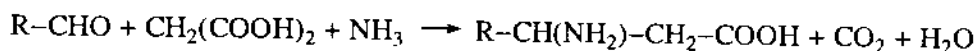
### 30- Phản ứng Doebner

Tương tự như Knoevenagel, phản ứng của andehit chưa no với cấu tử metylen như axit hay este malonat, xyanoaxetic trong pyridin khi đun nóng gọi là phản ứng Doebner:



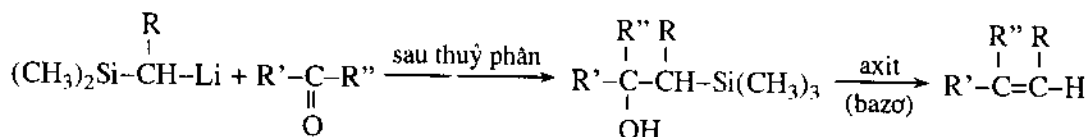
### 31- Phản ứng Rodionov

Phản ứng ngưng tụ các andehit với axit malonic có mặt amoniac cho amin axit gọi là phản ứng Rodionov:



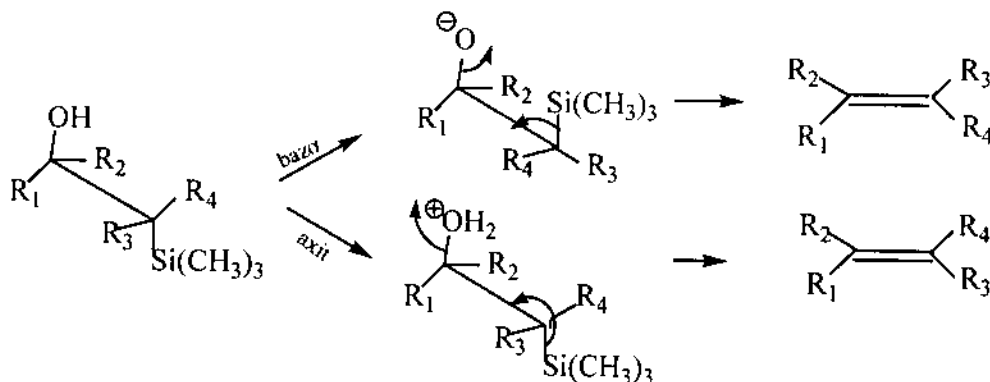
### 32- Phản ứng Peterson

Andehit và xeton tác dụng với dẫn xuất liti của trialkylsilan cho  $\beta$ -hydroxysilan rồi tách ngay nước hay axit hoặc bazơ cho olefin gọi là phản ứng Peterson hay phản ứng olefin hoá Peterson:

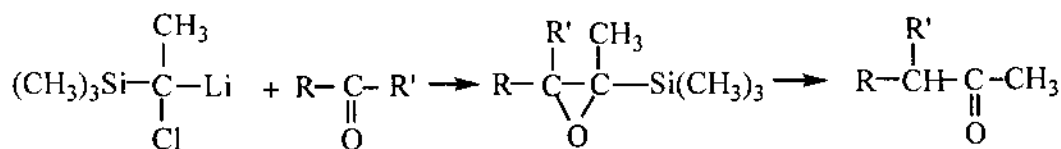


Phản ứng này gần như là một dạng khác của Wittig nên đôi khi gọi là phản ứng silyl-Wittig. Nếu gốc R là COOR cho este  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no, là  $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$  cho vinyl sunfon.

Hoá học lập thể được khống chế bằng xúc tác axit hay bazơ dùng ở phản ứng tách. Nói chung, nếu dùng bazơ cho phản ứng tách *syn* (Ei), còn axit là tách *anti* (E2):

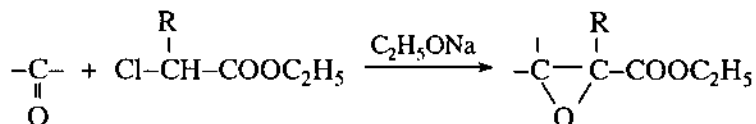


Khi andehit và xeton tác dụng với dẫn xuất có chứa clo dùng để tổng hợp metylxeton hay để chuyển hoá  $\text{RCHO}$  thành  $\text{RCH}_2\text{COCH}_3$ :

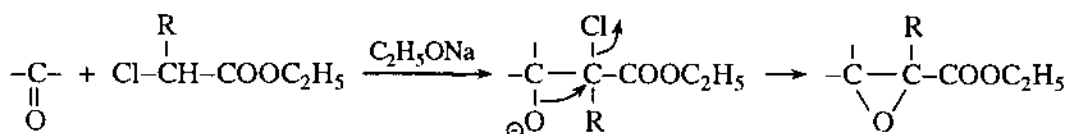


### 33- Phản ứng Darzens

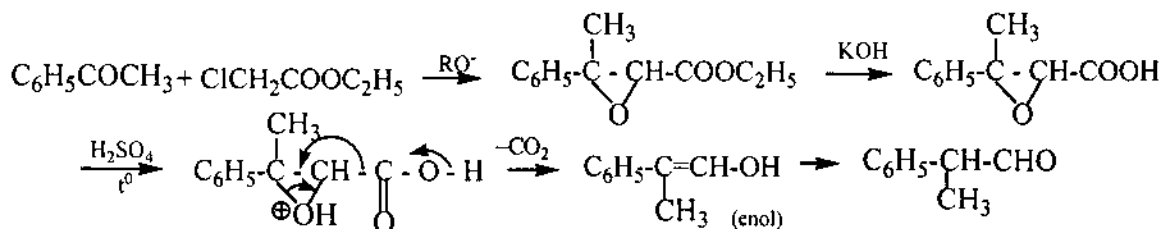
Andehit hay xeton ngưng tụ với  $\alpha$ -halogen este khi có bazơ cho  $\alpha$ ,  $\beta$ -epoxy este, gọi là este glycidic là phản ứng ngưng tụ Darzens:



Phản ứng có giai đoạn đầu là loại Knoevenagel và tiếp theo là  $\text{S}_{\text{N}}2$  nội phân tử:



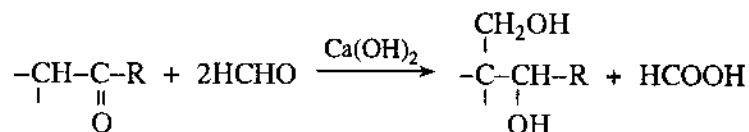
Các chất trung gian halogen ankoxit không tách ra được. Andehit thơm và xeton cho hiệu suất tốt, còn andehit béo kém hơn nhưng có thể cho hiệu suất tốt như andehit thơm hay xeton nếu dùng bazơ liti bis(trimetylsilyl)amit trong THF ở  $-78^\circ\text{C}$ . Bazơ thường dùng là natri etoxit, đôi khi dùng amidua natri. Nếu tạo ra dianion  $\text{Cl}^-\text{CR}^-\text{COO}^-$  trước từ  $\alpha$ -halogen este thì trực tiếp thu được  $\alpha$ ,  $\beta$ -epoxy axit. Phản ứng Darzens cũng dùng với  $\alpha$ -halogen xeton,  $\alpha$ -halogen nitrin,  $\alpha$ -halogen sunfoxit và sunfon... Chẳng hạn:



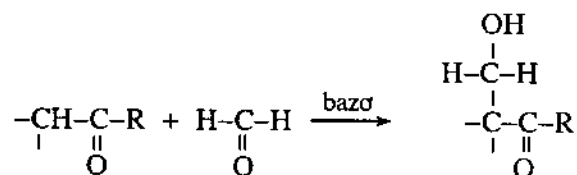
Phản ứng Darzens cũng chọn lọc đối quang của  $\alpha$ -brom- $\beta$ -hydroxy este với andehit.

### 34- Phản ứng Tollens

Phản ứng Tollens là phản ứng của andehit hay xeton với fomandehit khi có  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  hay bazơ tương tự:

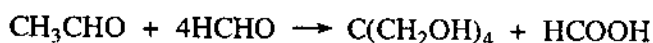


Giai đoạn đầu của phản ứng là phản ứng andol hỗn hợp:

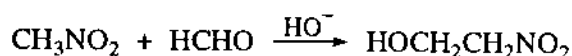


Phản ứng có thể dừng lại ở giai đoạn này nhưng thường tác dụng với một fomandehit thứ hai cho 1,3-diol.

Phản ứng quan trọng loại này là tổng hợp erytritol:



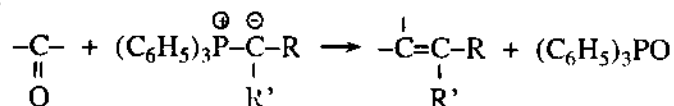
Hợp chất nitro có H<sub>α</sub> thay thế cho andehit tác dụng với HCHO mà không có phản ứng khử:



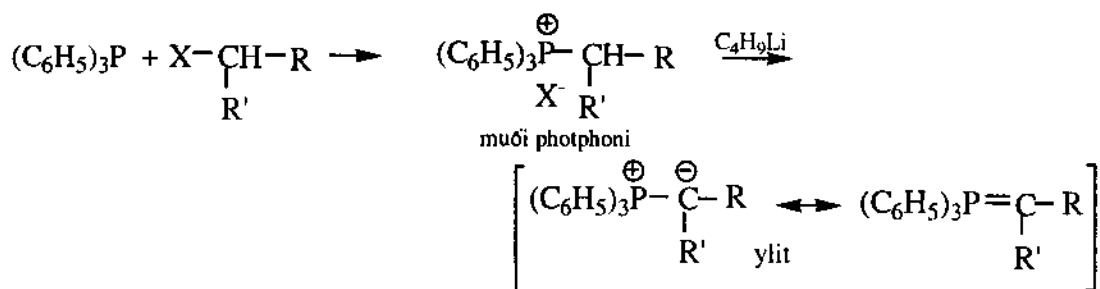
Hợp chất nitro có H<sub>α</sub> thay thế cho andehit tác dụng với HCHO mà không có phản ứng khử mà thực tế là phản ứng Knoevenagel nhưng còn gọi là phản ứng Tollens.

### 35- Phản ứng Wittig

Andehit hay xeton tác dụng với ylit photpho (cũng gọi là photphoran) cho olefin gọi là phản ứng Wittig:



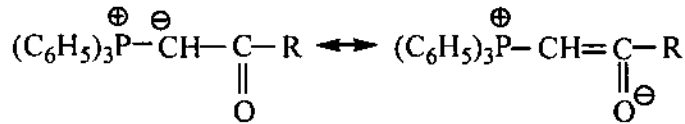
Ylit photpho thường điều chế từ muối photphoni với bazơ mà muối photphoni thường điều chế từ photphin và ankyl halogenua:



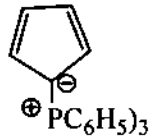
Muối photphoni chuyển thành ylit khi dùng bazơ mạnh như butyl liti, amidua natri, hydrua natri, natri ankoxit.

Phản ứng xảy ra với các andehit béo, alixyclic hay thơm (kể cả diaryl xeton), có thể có nối đôi hay ba, có nhóm chức như OH, OR, NR<sub>2</sub>, nitro thơm hay halogen, axetan hoặc este, nhưng nối đôi và ba liên hợp với cacbonyl không cho phản ứng này vì tấn công vào cacbon C=O. Các ylit cũng có thể chứa nối đôi hay ba và vài nhóm chức. Các ylit đơn giản (R, R' = H hay ankyl) hoạt tính cao với oxy, nước, axit halogenhydric, ancol cũng như hợp chất cacbonyl và este. Các nhóm thế cho electron ở vị trí α như CN, COR, COOR, CHO làm

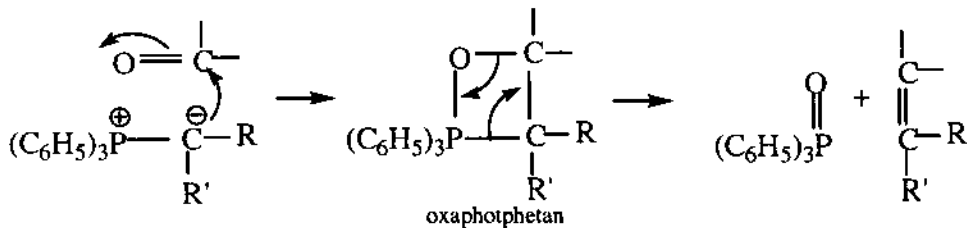
cho ylit bền hơn do điện tích giải tỏa bằng cộng hưởng:



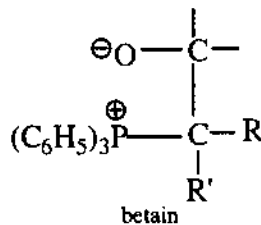
Các ylit này phản ứng nhanh với andehit nhưng chậm hay không phản ứng với xeton, tuy cũng có ylit không phản ứng với andehit hay xeton như:



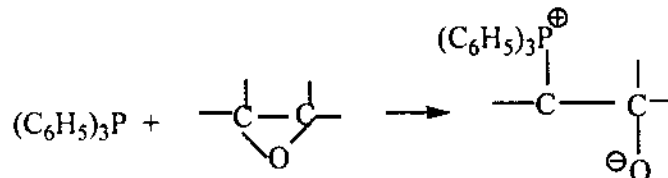
Cơ chế của phản ứng Wittig như sau:



Trong cơ chế trên, hợp chất trung gian là oxaphotphetan nhưng cũng có tài liệu cho là hợp chất diionic gọi là betain:



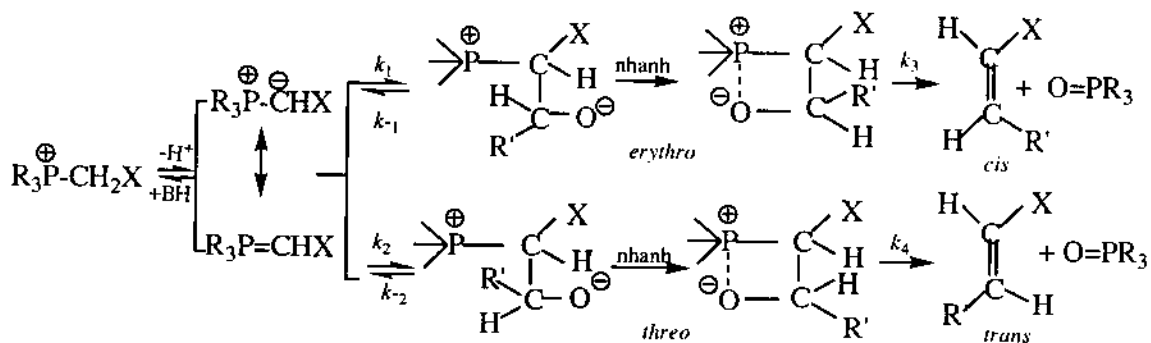
Như betain tạo thành khi tác dụng photphin với epoxy:



Trong phản ứng Wittig, cả ba giai đoạn hay giai đoạn sau gọi là phản ứng Wittig. Nói chung phản ứng Wittig là tác dụng andehit hay xeton có thể là loại aliphatic, alixyclic hay thơm (kể cả diaryl xeton) có thể chứa nối đôi hay nối ba, các nhóm chức khác như OH, OR, NR<sub>2</sub>, nitro hay halogen thơm, axetal và ngay cả este. Liên kết đôi hay ba liên hợp thì không thích hợp vì tấn công vào carbon C=O.

Phản ứng Wittig chủ yếu dùng để tổng hợp các olefin, nhất là olefin có nối đôi cuối mạch và olefin có thể là đồng phân *E* hay *Z* nên yếu tố lập thể được nghiên cứu nhiều. Nói chung các ylit có nhóm thế chứa nhóm ổn định hay hình thành từ trialkyl-phosphin thì cho *E*-olefin, các ylit hình thành từ triarylphosphin hay không có nhóm thế làm ổn định cho *Z*-olefin, hay hỗn hợp *E* và *Z*, nhưng thực tế hoá học lập thể phụ thuộc nhiều nhân tố.

Muối photphoni khi có kiềm chuyển thành photphoryl (hay photphorylen, ankylden photphoran) giống enolat có khả năng kết hợp với andehit:



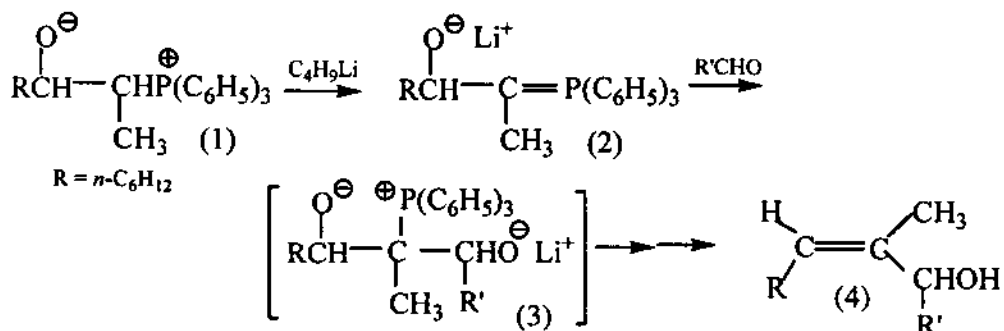
Các photphoylit phản ứng với xeton và phản ứng là bậc hai. Nhóm thế cho electron trong photpho và nhóm thế hút electron trong andehit đều làm tăng tốc độ phản ứng.

Hoá học lập thể của phản ứng giống như ngưng tụ andol không có trạng thái chuyển chelat song trái với ngưng tụ andol là giai đoạn tách oxit trialkyl hay triarylphosphin xảy ra đặc thù lập thể, nghĩa là trong sơ đồ trên, ion lưỡng cực có cấu dạng *erythro* ưu tiên cho sản phẩm *cis*, còn ion lưỡng cực *threo* cho *trans* olefin. Hướng hoá học lập thể của quá trình được xác định bằng cấu hình sản phẩm trung gian có bản chất ion lưỡng cực. Phản ứng tương tự là phản ứng của Horner dùng ylit của oxit photphin  $R_2PO$  hay este  $(RO_2)P(O)=CHX$  có khả năng phản ứng với cả xeton.

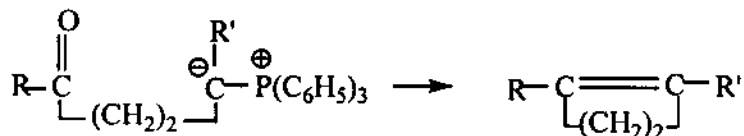
Hoá học lập thể được khống chế khi dùng axit photphonic bisamit với quá trình hình thành betain và tác dụng với nước cho bisamit  $\beta$ -hydroxyphotphonic axit là một hỗn hợp đồng phân *đia* phân tích cho hai đồng phân olefin. Nếu dùng bisamit photphonic axit quang hoạt cho olefin quang hoạt.

Một phương pháp khác nghiên cứu lập thể là dùng photphin oxit  $(C_6H_5)_2POCH_2R$ .

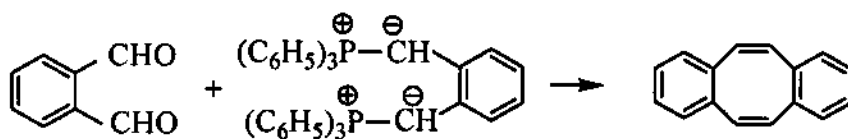
Chẳng hạn, ylit tạo thành từ etylidetriphenylphosphoran với heptanan (1) rồi tác dụng tiếp với butyl اللي cho ylit (2), nếu phản ứng với andehit  $R'CHO$  cho chất trung gian (3) rồi cho ancol (4) không no chọn lọc lập thể. Ylit (2) phản ứng với *N*-closuxinimit cho *cis*- $RCH=CClCH_3$ , với  $C_6H_5ICl_2$  cho *trans*- $RCH=CClCH_3$  chọn lọc lập thể.



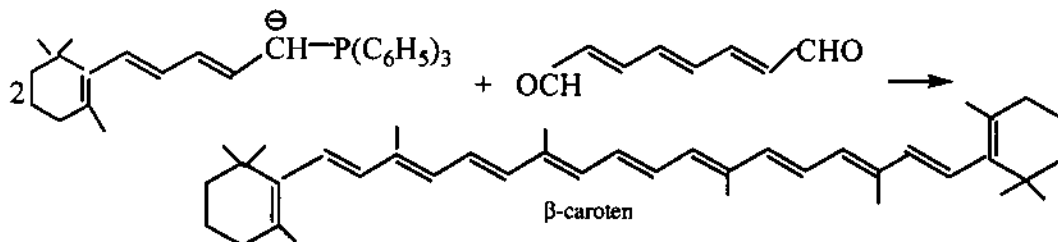
Phản ứng Wittig có thể vòng hoá nội phân tử cho vòng 5 tới 16 cacbon với vòng đơn:



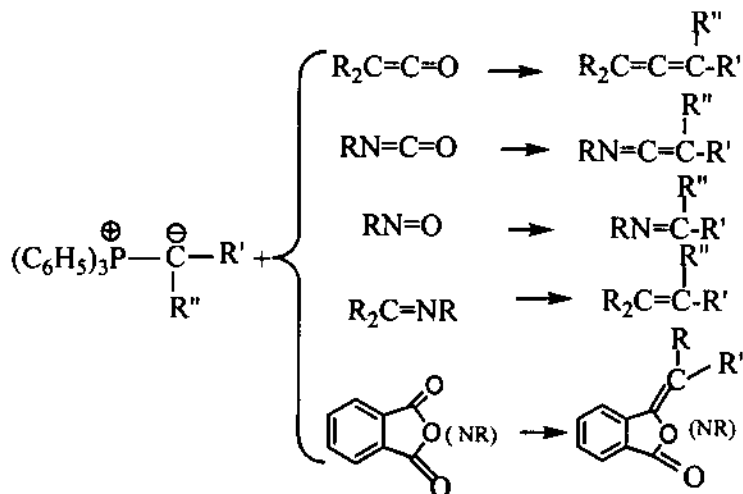
hay vòng kép:



đặc biệt là dùng trong tổng hợp các hợp chất tự nhiên như tổng hợp  $\beta$ -caroten:

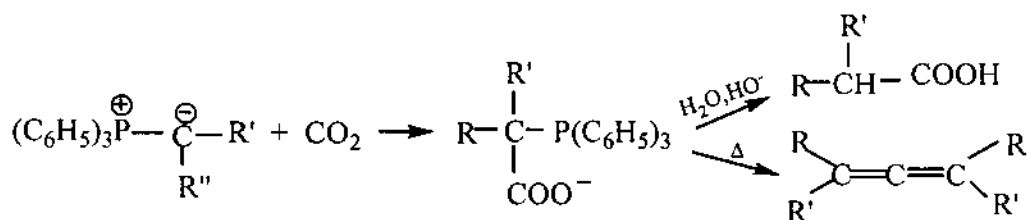


Các ylit photpho cũng phản ứng với nhóm C=O của xeten, isoxyanat, anhydrit, imit nhóm nitrozo, C=N:



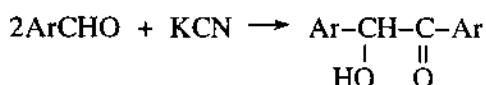


và với CO<sub>2</sub> cho muối rồi thủy phân cho axit cacboxylic (chuyển RR'CHX thành RR'CHCOOH) hay nhiệt phân cho allen:



### 36- Phản ứng ngưng tụ benzoin

Khi andehit tác dụng với ion xyanua tạo thành benzoin gọi là ngưng tụ benzoin:

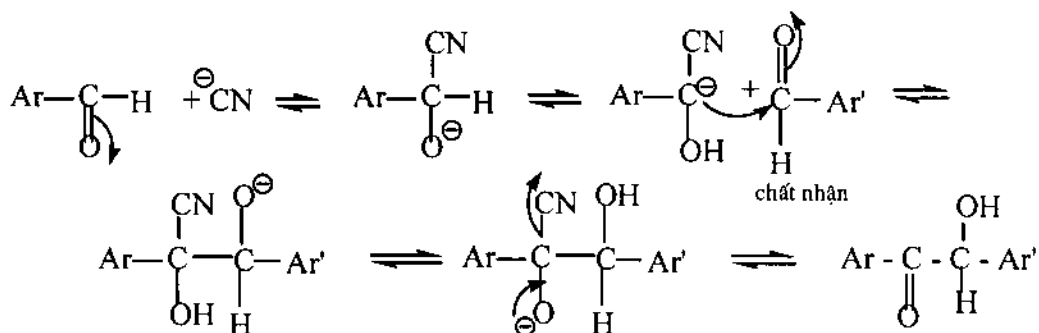


Phản ứng cũng là cộng cacbanion của một phân tử andehit này tới carbon carbonyl của phân tử khác. Phản ứng chỉ dùng cho andehit thơm và glyoxal RCOCHO.

Ion CN<sup>-</sup> là xúc tác kết hợp vào nhóm carbonyl ở giai đoạn đầu có hiệu ứng hút electron để dễ tách proton chuyển benzandehit thành cacbanion, cuối cùng lại tách ra để tạo thành benzoin, hồi phục lại xúc tác. Ion CN<sup>-</sup> có ba chức năng: 1- tấn công nucleophin, 2- có tính hút electron gây ra sự mất proton andehit, 3- có vai trò của nhóm đi ra. Một số muối thiazoli cũng dùng xúc tác phản ứng này.

Hai phân tử andehit có chức năng khác nhau. Một không có liên kết C-H trong sản phẩm là chất cho vì cho hydro tới oxy của phân tử khác là chất nhận. Một số andehit chỉ có một trong hai chức năng và không có thể tự ngưng tụ mà thường chỉ ngưng tụ với phân tử khác, chẳng hạn *p*-dimethylaminobenzandehit không phải là chất nhận mà chỉ là chất cho. Nó không có thể tự ngưng tụ nhưng có thể ngưng tụ với benzandehit có hai chức năng nhưng chức năng nhận cao hơn chức năng cho.

Cơ chế của phản ứng như sau (của Lapworth - 1903):

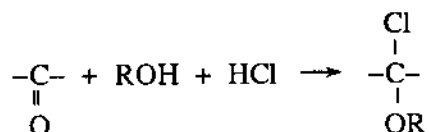


Tốc độ chung của phản ứng là  $v = k[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}]^2[\text{CN}^-]$  và giai đoạn kết hợp cacbanion vào phân tử benzandehit thứ hai là quyết định tốc độ phản ứng.

Andehit béo cũng cho phản ứng này gọi là axylain và hỗn hợp andehit béo và thơm cho  $\alpha$ -hydroxy xeton hỗn tạp.

### 37- Phản ứng tạo $\alpha$ -halogen ete

Andehit hay xeton tác dụng với HX và ancol cho  $\alpha$ -halogen ete:

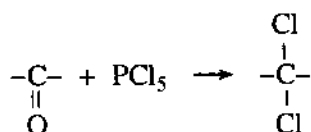


Phản ứng áp dụng cho andehit và xeton loại béo và ancol bậc nhất và hai. Andehit thơm cho hiệu suất thấp.

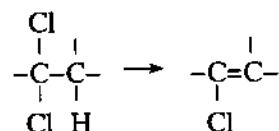
Phản ứng cộng HX vào andehit và xeton cho  $\alpha$ -halogen ancol nhưng thường không bền, trừ một số trường hợp riêng như loại peclo hay peflo. Các  $\alpha$ -halogen ancol trở nên bền nếu đime hoá:  $2\text{XCR}_2\text{OH} \rightarrow \text{XCR}_2\text{OCR}_2\text{X}$ .

### 38- Phản ứng tạo gem-dihalogen

Andehit và xeton béo có thể chuyển thành gem-dihalogen khi tác dụng với  $\text{PCl}_5$ :

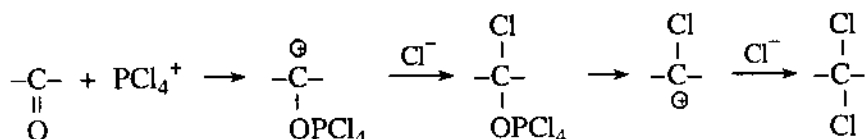


Phản ứng không xảy ra với pehalogen xeton. Nếu andehit hay xeton có  $\text{H}_\alpha$  thì có phản ứng tách tiếp theo cho sản phẩm phụ clovinyl:



$\text{PBr}_5$  cho gem-dihalogen với hiệu suất không tốt nhưng với andehit có thể dùng brom và triphenylphosphit.

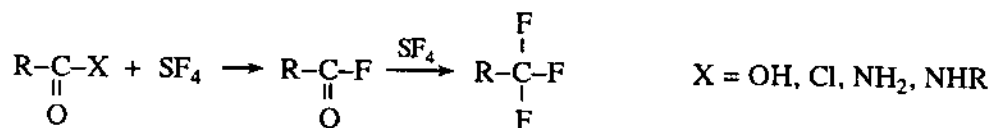
Cơ chế của phản ứng:



Tác nhân tấn công ban đầu vào O là  $\text{PCl}_4^+$  (có trong  $\text{PCl}_5$  rắn) rồi cộng tiếp  $\text{Cl}^-$  vào carbon. Ion  $\text{Cl}^-$  có từ  $\text{PCl}_6^-$  (cũng có trong  $\text{PCl}_5$  rắn). Phản ứng có hai quá trình  $\text{S}_{\text{N}}1$ , trong đó sản phẩm cộng chuyển tới sản phẩm qua clocacbocation theo quá trình  $\text{S}_{\text{N}}1$ .

Phản ứng này đôi khi cũng có ở este cacboxylic như chuyển  $\text{F}_3\text{CCOOC}_6\text{H}_5$  thành  $\text{F}_3\text{CCCl}_2\text{OC}_6\text{H}_5$ . Nhiều andehit hay xeton chuyển thành gem-dihalogen bằng sunfua

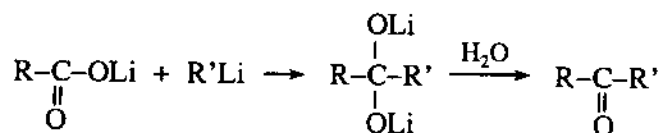
tetraflorua SF<sub>4</sub>, kể cả quinon, cho dẫn xuất 1,1,4,4-tetraflorocyclohexadien. Axit cacboxylic, axyl clorua và amit phản ứng SF<sub>4</sub> cho 1,1,1-triflorua theo phản ứng sau:



Este cũng cho triflorua với điều kiện mạnh hơn nhưng ở đây nhóm cacbonyl bị tấn công đầu tiên mà có thể tách RCF<sub>2</sub>OR' ra từ RCOOR' rồi chuyển thành triflorua. Tác nhân thương mại thường dùng để chuyển andehit hay xeton thành *gem*-diflorua là dietylaminosunfua triflorua (DAST) (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NSF<sub>3</sub>.

### 39- Phản ứng chuyển hoá muối axit cacboxylic thành xeton

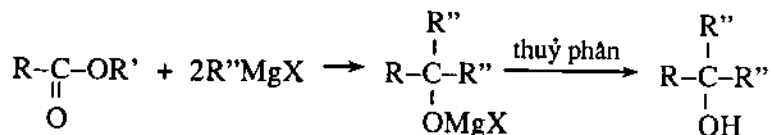
Muối liti của axit cacboxylic với ankyl liti cho xeton với hiệu suất tốt:



Phản ứng cho sản phẩm cộng rồi thủy phân, R' có thể là ankyl hay aryl bậc nhất, hai hay ba. Thường dùng nhiều CH<sub>3</sub>Li và C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Li, R có thể là ankyl hay aryl, trừ liti axetat cho hiệu suất thấp và ancol bậc ba cho sản phẩm phụ.

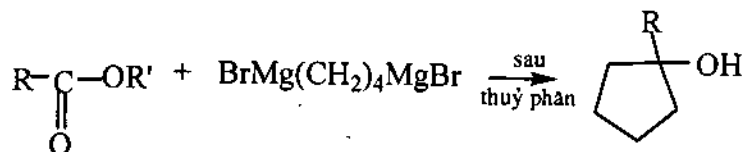
### 40- Phản ứng cộng Grignard với dẫn xuất axit

Este cacboxylic phản ứng với tác nhân Grignard theo phản ứng cộng bình thường của nhóm CO đồng thời phản ứng thế R'' cho OR', tuy ancol bậc ba đều tạo thành với hai nhóm R giống nhau:



Fomat cho ancol bậc hai và cacbonat cho ancol bậc ba có các gốc R giống nhau ((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O)<sub>2</sub>C=O + RMgX → R<sub>3</sub>COMgX). Axyl halogenua và anhydrit phản ứng bình thường nhưng ít dùng. Phản ứng có nhiều sản phẩm phụ nhất là khi dùng axit và dẫn xuất.

Hợp chất 1,4-dimagie với este cho xyclopentanol:

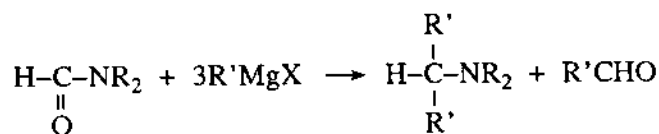


1,5-Dimagie cho xyclohexanol nhưng hiệu suất thấp.

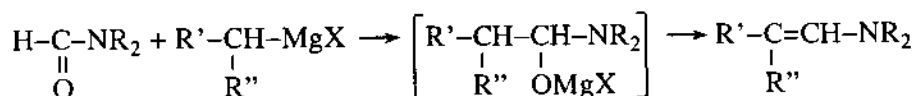
Trimetyl nhôm với axit cho este rồi cho hợp chất *tert*-butyl.



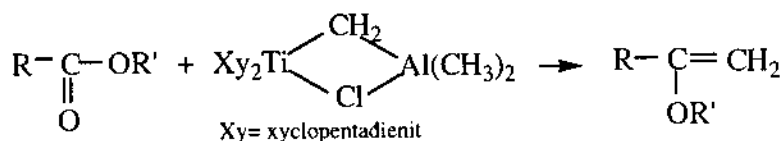
Fomamit hai lần thế có thể cộng 2 mol Grignard (gọi là phản ứng Bouveault) cho andehit và amin bậc ba:



và nếu R' chứa hydro  $\alpha$  sẽ thu được enamin:



Trong trường hợp este cacboxylic và lacton tác dụng với phức titan dixyclopentadienit (tác nhân Tebbe) sẽ chuyển nhóm cacbonyl thành enol ( $\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{C}-\text{CH}_2$ ):



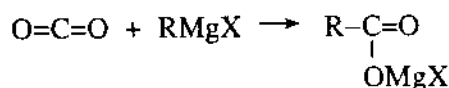
Phản ứng xảy ra trong THF-toluen có chứa một lượng nhỏ pyridin. Các enol ete có thể thủy phân cho xeton nên cũng là phương pháp chuyển este thành xeton  $\text{RCOOR}' \rightarrow \text{RCOR}'$ .

Các andehit và xeton cũng chuyển nhóm  $\text{C}=\text{O}$  thành  $\text{C}=\text{CH}_2$  khi dùng dimetyltitanoxen nhưng với ete cho hiệu suất thấp.

Các este chuyển nhóm  $\text{C}=\text{O}$  thành  $\text{C}=\text{CHR}$  (R là ankyt bậc nhất hay hai) khi tác dụng với  $\text{RCHBr}_2$ , Zn và  $\text{TiCl}_4$  khi có N,N,N',N'-tetrametylendiamin. Phức cacben kim loại  $\text{R}_2\text{C}=\text{ML}_n$  (L = phối tử) với M = Zr, W hay Ta cũng chuyển nhóm  $\text{C}=\text{O}$  của este cacboxylic và lacton thành  $\text{CR}_2$ .

#### 41- Phản ứng cộng Grignard với $\text{CO}_2$

Tác nhân Grignard cộng hợp với một liên kết  $\text{C}=\text{O}$  của  $\text{CO}_2$  tương tự như andehit và xeton:

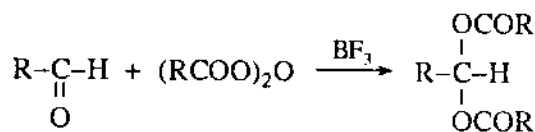


Sản phẩm là muối của axit và thường dùng nước đá khô. Phản ứng có ứng dụng để tổng hợp các axit chứa đồng vị vì  $\text{CO}_2$  đồng vị là sản phẩm thị trường. Sản phẩm cộng của Grignard với  $\text{CO}_2$  trong hỗn hợp là phép thử dương cho sự tồn tại của cacbanion trong phản ứng có chất trung gian là cơ kim trong hỗn hợp phản ứng.

Các tác nhân khác như  $\text{RNa}$ ,  $\text{RCaX}$ , nhưng dùng ít hơn.

#### 42- Phản ứng axyl hoá andehit

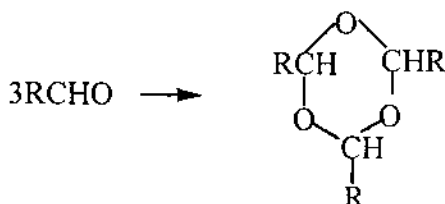
Andehit có thể chuyển thành axylan khi tác dụng với anhydrit có  $\text{BF}_3$  hay axit Lewis khác:



Phản ứng không áp dụng bình thường cho xeton mà chỉ khi có tác nhân rất mạnh như tricloaxetic anhydrit mới tạo được axylan với xeton.

#### 43- Phản ứng cộng vòng của andehit

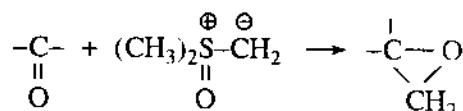
Khi có xúc tác axit, các andehit thấp phân tử có thể cộng tạo thành axetan vòng, thường cho trime:



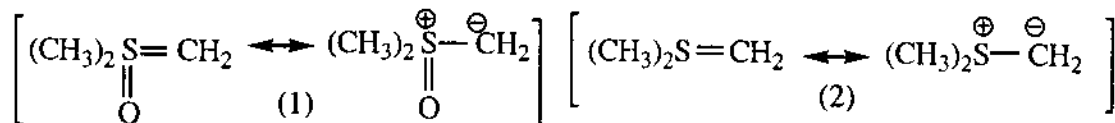
Trime vòng của fomandehit gọi là trioxan, axetanđehit gọi là parandehit. Polyme hình thành từ fomandehit gọi là parafomandehit. Nói chung các trime hay polyme của andehit là các axetan, bền trong môi trường kiềm nhưng dễ thủy phân trong môi trường axit.

#### 44- Phản ứng tạo epoxy từ andehit và xeton

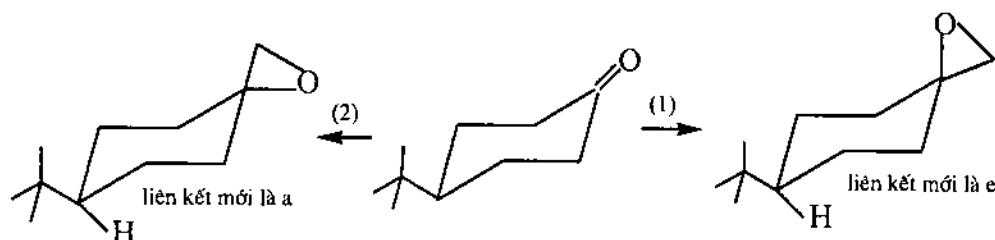
Andehit và xeton có thể chuyển thành epoxyt khi tác dụng với ylit dimetyloxosunfoni metylit (1) hay dimetylsunfoni metylit (2):



Tác nhân (2) kém bền hơn nên thường dùng ngay sau khi hình thành, còn tác nhân (1) có thể tồn tại trong vài ngày. Cả hai tồn tại ở dạng cộng hưởng:

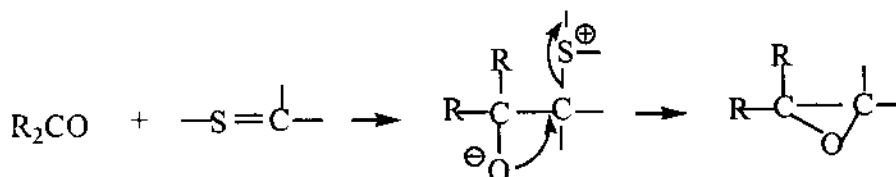


Hai tác nhân này phản ứng có khác nhau cho đồng phân *dia*, dimetyloxosunfoni metylit chỉ tấn công từ phía khó khăn không gian nhiều hơn, còn dimetylsunfoni từ phía ít khó khăn không gian hơn. Chẳng hạn khi phản ứng với 4-*tert*-butylxyclohexanon:



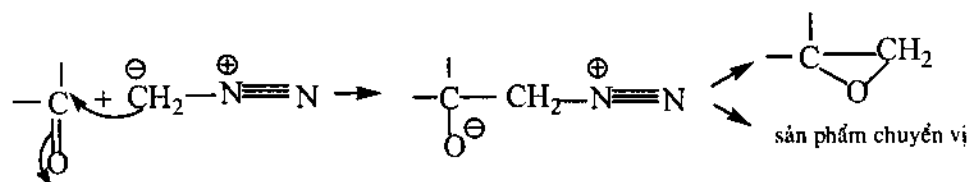
hay khi tác dụng với xeton  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no thì dimetyloxosunfoni metylit chỉ cho xyclopropan còn dimetylsunfoni metylit cho oxiran.

Cơ chế chung của phản ứng là:



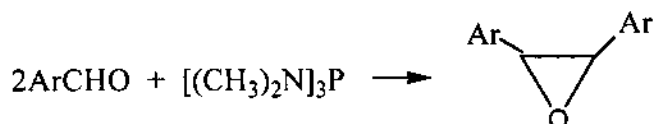
Về hóa học lập thể, cả hai tác nhân đều đi qua chất trung gian betain, trong đó tác nhân dimetyloxosunfoni metylit là cân bằng, còn dimetylsunfoni metylit kém bền hơn không cân bằng, do đó sản phẩm khó khăn lập thể hơn là khống chế động học, còn sản phẩm ít khó khăn lập thể hơn là khống chế nhiệt động học. Các ylit photpho không cho phản ứng này.

Andehit và xeton cũng chuyển thành epoxit khi tác dụng với diazoankan mà thường là diazometan theo cơ chế sau:



Phản ứng với nhiều andehit, xeton và quinon, thường cho sản phẩm chính là epoxit và sản phẩm phụ là sản phẩm chuyển vị (xem chương chuyển vị). Đihalogen cacben cộng hợp dễ với liên kết đôi C=C nhưng không cộng vào liên kết C=O của andehit và xeton.

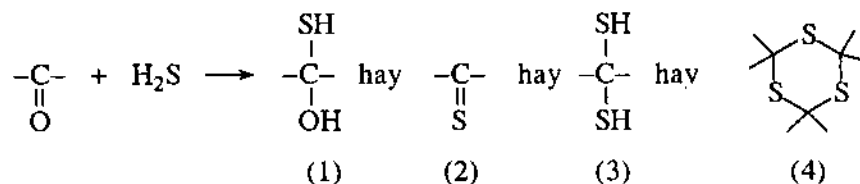
Epoxit đối xứng thu được khi dùng hexametylphotpho triamit:



Các phản cộng nucleophin bằng ion  $H^-$  như  $LiAlH_4$ ,  $NaBH_4$ ... được viết ở chương Phản ứng oxy hoá - khử.

#### 47. Phản ứng cộng $H_2S$ vào andehit và xeton

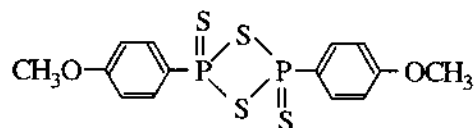
$H_2S$  cộng hợp với andehit và xeton cho các phản ứng sau:



Sản phẩm(1) là  $\alpha$ -hydroxythiol tạo thành khi dùng dẫn xuất axit polyclo hay polyflo của anđehit hay xeton. Hợp chất này chỉ bền từ các hợp chất đó.

Sản phẩm(2) là thioaxeton tạo thành khi  $H_2S$  tác dụng với vài xeton như điaxylxeton và xúc tác axit, thường HCl. Hợp chất này thường không bền, dễ trime hoá cho sản phẩm 4 hay khi tác dụng với không khí.

Thioandehit thường kém bền hơn nên *tert*- $C_4H_9CHS$  thường điều chế trong dung dịch, tồn tại trong vài giờ ở  $20^\circ C$ . Các thioxeton cao hơn tổng hợp bằng tác dụng xeton ayclic với 2,4-bis(4-metoxypheyl)-1,2,3,4-dithiadiphotphetan-2,4-disunfua (5) (gọi là tác nhân Lawesson) ở dưới để chuyển nhóm  $C=O$  của amit và este thành  $C=S$ :

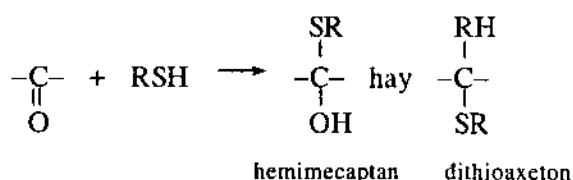


Phản ứng dùng bis(tricyclohexyl thiếc)sunfua ( $R_3Sn$ ) $_2S$  với  $R =$  xyclohexyl và  $BCl_3$  để chuyển nhóm  $C=O$  của lacton và lactam thành nhóm  $C=S$ . Dùng  $H_2S-(CH_3)_3SiCl-(iso-C_2H_7)_2NLi$  để chuyển nhóm este cacboxylic thành thioete. Axit cacboxylic  $RCOOH$  có thể trực tiếp chuyển thành este dithiocacboxylic  $RCSSR'$  với  $P_4S_{10}$  và ancol bậc nhất  $R'OH$ . Thioxeton có thể tổng hợp bằng tác dụng xeton với  $P_4S_{10}$  cũng như chuyển oxim và hydrazon thành  $C=S$  ( $C=N \rightarrow C=S$ ).

Sản phẩm *gem*-dithiol (3) bền hơn các hydrat và  $\alpha$ -hydroxythiol. Các hợp chất này được tổng hợp bằng tác dụng xeton với  $H_2S$  dưới áp suất và xúc tác HCl.

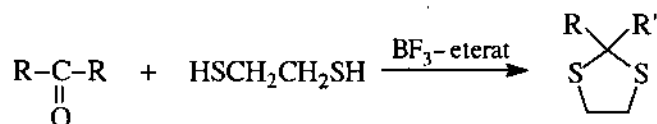
#### 48- Phản ứng cộng thiol $RSH$ vào anđehit và xeton

Thiol cũng cộng hợp với anđehit và xeton cho hemimecaptan và dithioaxetan:



Hemimecaptan thường không bền, nhưng lại bền hơn các hemiaxetan và có thể tách ra được. Dithioaxetan giống axetan, bền khi có bazơ, trừ với bazơ mạnh sẽ phân cắt proton anđehit.

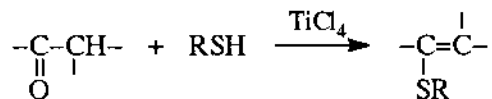
Phương pháp chung bảo vệ xeton là tác dụng với etandithiol cho dithioaxetan vòng:



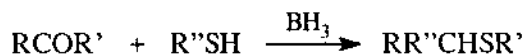
Dithioaxetan dễ desunfua hoá bằng Ni Raney để chuyển hoá  $C=O$  thành  $CH_3$ .

Dithioaxetan cũng có thể tổng hợp từ anđehit hay xeton bằng tác dụng với thiol khi có

TiCl<sub>4</sub>, SiCl<sub>4</sub> hay este trimethylsilyl của axit polyphosphoric hoặc tác dụng với disulfua RSSR (R = ankyll hay aryl) hay với methylthiomethylsilan CH<sub>3</sub>SSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Nếu andehit hay xeton có H<sub>α</sub> thì có thể chuyển thành enol thioete khi tác dụng với thiol có mặt TiCl<sub>4</sub>:



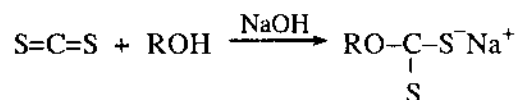
Andehit và xeton có thể chuyển thành sunfua khi tác dụng với thiol và pyridin-boran tương tự như trong phản ứng ankyll hoá khử:



## 11.5. PHẢN ỨNG CỘNG CỦA LIÊN KẾT C=S

### 49- Phản ứng của ancol với CS<sub>2</sub>

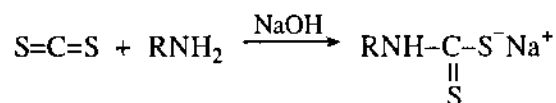
Ancol cộng với cacbon disulfua tạo thành xangtat:



Phản ứng cần xúc tác bazơ, thường dùng HO<sup>-</sup>, nhưng nhiều trường hợp dùng cacbanion methyl sunfinyl CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub><sup>-</sup> tốt hơn. Nếu có mặt RX thì trực tiếp cho xangtat este ROCSSR'. Theo phương pháp này, CO<sub>2</sub> với ion ankoxit cho muối cacbonat este RCOO<sup>-</sup>.

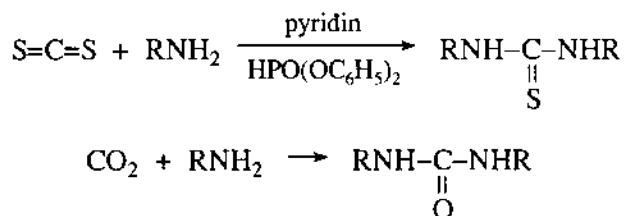
### 50- Phản ứng cộng với amin

Amin bậc nhất hay bậc hai cộng với cacbon disulfua cho muối của axit dithiocacbamic:



Phản ứng tương tự như phản ứng với amoniac, song H<sub>2</sub>S có thể trực tiếp hay gián tiếp tách ra cho isothioxyanat RNCS.

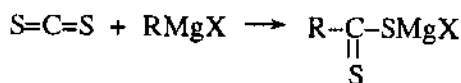
Khi có diphenyl photphit và pyridin, amin bậc nhất tác dụng với CS<sub>2</sub> hay với CO<sub>2</sub> cho thioure và ure thể đối xứng tương ứng:



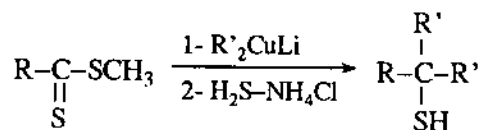


### 51- Phản ứng cộng với RMgX

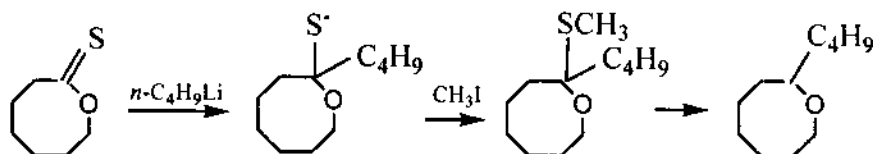
Hợp chất Grignard cộng hợp với carbon disulfua tương tự với CO<sub>2</sub> cho muối của axit dithiocacboxylic:



Este của axit dithiocacboxylic tác dụng với tác nhân dialkyl đồng cho thioancol bậc ba:



Phản ứng có ứng dụng trong tổng hợp các ete vòng lớn khi tác dụng thiolacton với ankyli:



## 11.6. PHẢN ỨNG ESTE HOÁ VÀ THỦY PHÂN

### 11.6.1. Cơ chế

Nhóm cacbonyl trong axit cacboxylic và dẫn xuất cũng chịu sự tấn công nucleophin của các tác nhân nucleophin theo cơ chế cộng-tách ở trên như phản ứng este hoá, anhydrit hoá, amit hoá, halogen hoá cũng như thủy phân dẫn xuất của axit hay dung môi phân các dẫn xuất axit.

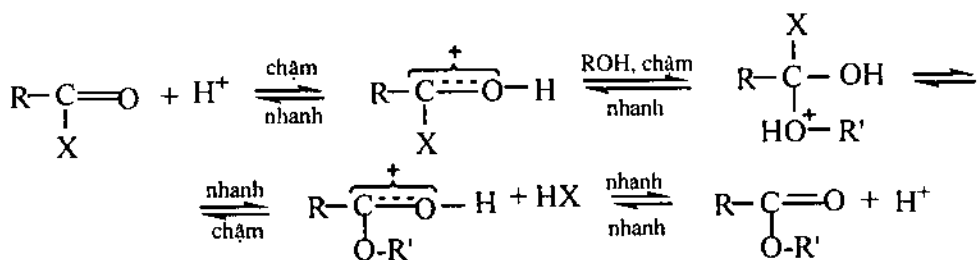
Ở đây cũng cần chú ý rằng, phản ứng có thể coi như là phản ứng cộng nucleophin vào nhóm C=O của axit hay dẫn xuất và cũng có thể coi là phản ứng thế OH của axit hay X của dẫn xuất theo cơ chế thế nucleophin.

Phản ứng este hoá giữa axit và ancol xảy ra khi có xúc tác axit:



Phản ứng là cộng nucleophin của ancol vào nhóm cacbonyl theo cơ chế tứ diện khi có xúc tác axit.

Phản ứng este hoá có thể đi từ axit hay các dẫn xuất axit theo cơ chế chung, trong đó tốc độ được xác định bằng sự tạo thành sản phẩm trung gian tứ diện, phản ứng được xúc tác bằng axit vô cơ:



X = OH (este hoá)

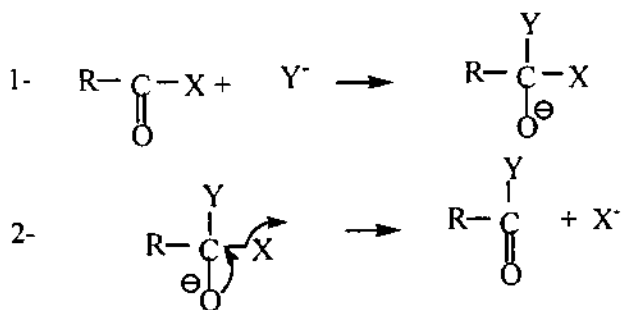
OR (tái este hoá)

Cl, OCOR (este hoá)

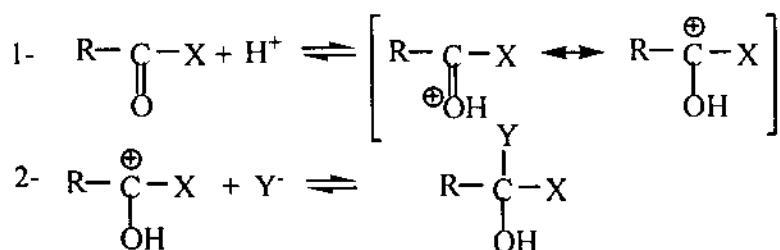
Tốc độ được xác định bằng giai đoạn chậm của sản phẩm tứ điện là sản phẩm lưỡng phân tử.

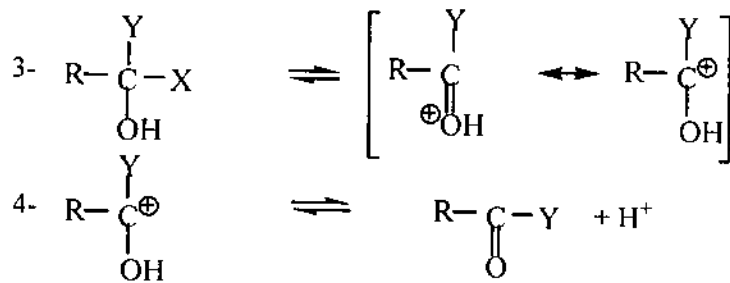
Trong phản ứng trên, giai đoạn quyết định tốc độ cũng là phản ứng cộng nucleophin vào nhóm cacbonyl tương tự như phản ứng của andehit và xeton. Sự khác nhau giữa hai loại hợp chất này là, trong phản ứng  $A_N$  của andehit hay xeton có giai đoạn cộng nucleophin tạo sản phẩm trung gian tứ điện bền, không có tách ra ion hydrua hay cacbanion để tạo liên kết đôi C=O, nghĩa là dừng lại ở giai đoạn tạo thành sản phẩm. Trong phản ứng este hoá từ axit hay dẫn xuất có sự đi ra của nhóm X như OH, OR, Cl... là phản ứng thế nucleophin nội phân tử. Đối với este hoá, phản ứng xảy ra với tác nhân nucleophin mạnh hơn và xúc tác axit.

Ngược với phản ứng este hoá là phản ứng thủy phân este hay dẫn xuất cũng là phản ứng cộng nucleophin vào cacbon  $sp^2$  dị tố C=O theo cơ chế tứ điện hay cơ chế bậc hai, nhưng cũng có những trường hợp tuân theo cơ chế  $S_N2$  hay  $S_N1$  hay cơ chế SET nhưng phổ biến hơn cả là cơ chế tứ điện.



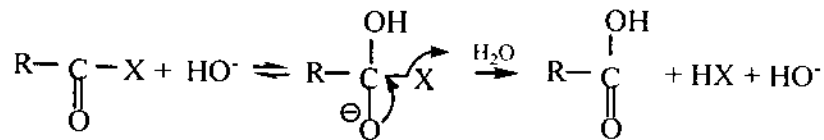
Phản ứng xúc tác axit, có sự tấn công ban đầu của  $\text{H}^+$ :





Ion hydro làm xúc tác, tăng điện tích dương ở carbon carbonyl nên tốc độ cộng nucleophin tăng.

Phản ứng xúc tác bazơ:



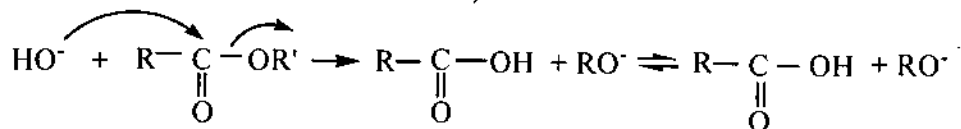
Ở đây thực tế bazơ có tham gia vào phản ứng như là tác nhân nucleophin ban đầu.

Các cơ chế đều đi qua hợp chất trung gian tứ điện bằng những chứng minh sau:

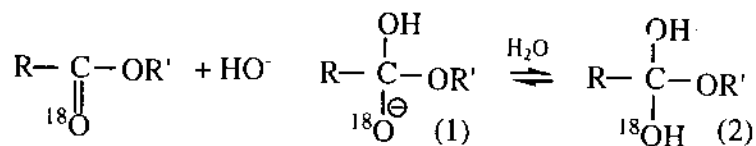
1- Phản ứng có động học bậc nhất cho chất ban đầu và tác nhân nucleophin tham gia cơ chế.

2- Đã có những chứng minh động học khác phù hợp với cơ chế tứ điện. Chẳng hạn, hằng số tốc độ của phản ứng giữa axetamid và hydroxylamin thay đổi và giảm khi tăng nồng độ hydroxylamin. Sự giảm này không giảm tuyến tính mà có đường cắt trên đường cong động học, một đoạn thẳng ứng với nồng độ cao và một đoạn ứng với nồng độ thấp của hydroxylamin, chứng tỏ giai đoạn xác định tốc độ thay đổi. Điều đó không đúng nếu phản ứng chỉ có một giai đoạn, có thể có hai và ba chất trung gian. Động học tương tự cũng tìm thấy ở một số phản ứng khác.

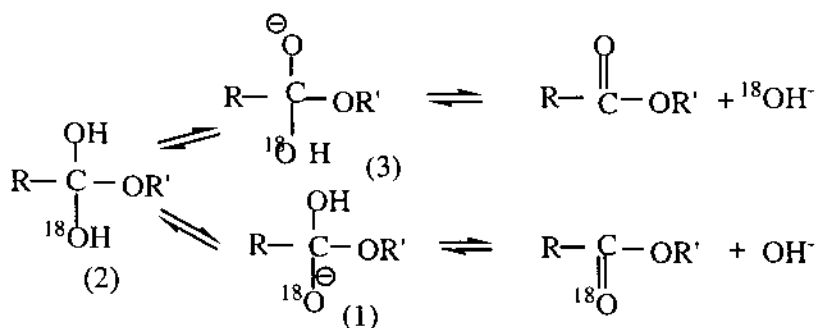
3- Khi tiến hành phản ứng xúc tác bazơ của este chứa  $^{18}\text{O}$  của nhóm carbonyl cho thấy, nếu phản ứng là  $\text{S}_{\text{N}}2$  bình thường thì tất cả  $^{18}\text{O}$  đều được giữ lại trong nhóm carbonyl và trong quá trình cân bằng thì một số axit cacboxylic hình thành trở lại ban đầu:



song nếu xảy ra theo cơ chế tứ điện thì chất trung gian cộng ban đầu có thể nhận proton để thành chất trung gian có tính đối xứng gem-diol:



Trong chất trung gian này, hai nhóm OH tương đương nhau thì có hai khả năng loại nước để như nhau để tạo este cacboxylic:

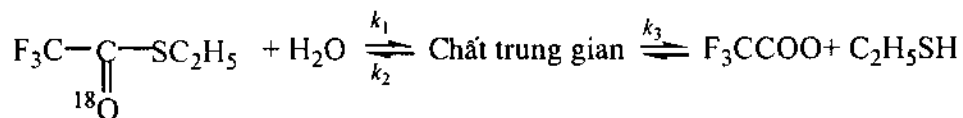


trong đó, một loại nước có  $^{18}\text{O}$  để trở thành este không chứa  $^{18}\text{O}$ , còn một loại nước không có  $^{18}\text{O}$  để trở về este ban đầu.

Chất trung gian (1) và (2) có thể mất  $\text{OR}'$  cho trở lại axit hay mất  $\text{OH}$  thành este. Nếu (1) trở về este, este vẫn đánh dấu, nếu (3) chuyển thành este thì mất đồng vị.

Tiến hành thử hai cơ chế có thể và bằng phân tích este có  $^{18}\text{O}$ , Bender đã tìm thấy khi nghiên cứu thủy phân este chứa đồng vị có xúc tác bazơ của metyl, etyl và isopropyl benzoat, đã tìm thấy este mất  $^{18}\text{O}$ . Phản ứng tương tự khi thủy phân benzylbenzoat chứa đồng vị có xúc tác axit cũng tìm thấy este, mất  $^{18}\text{O}$ . Trong khi đó, thủy phân kiềm benzyl benzoat thế tìm thấy không mất  $^{18}\text{O}$ .

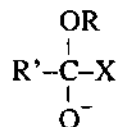
Nếu từ chất trung gian (1) hay (3) không chuyển tới este mà chuyển thành axit không mất  $^{18}\text{O}$  thì sẽ tìm thấy chất trung gian tứ điện. Trong trường hợp benzyl benzoat thì sự hình thành axit liên quan tới sức căng lập thể. Mặt khác, có thể chất trung gian (1) tách  $\text{RO}^-$  trước khi proton hoá thành (2). Cũng chú ý rằng, thực nghiệm tìm thấy mất  $^{18}\text{O}$  cũng chưa chứng minh cho cơ chế tứ điện vì có thể mất  $^{18}\text{O}$  theo một quá trình độc lập không đưa tới thủy phân este. Bender và Heck đã đo tốc độ mất  $^{18}\text{O}$  khi thủy phân etyltrifloethoaxetat- $^{18}\text{O}$ :



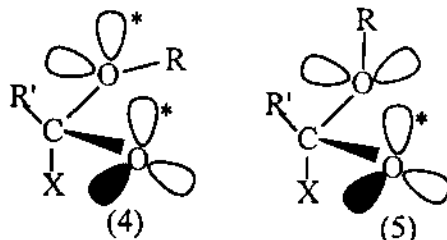
Phản ứng này đã được nghiên cứu động học và Bender - Heck đo tốc độ mất  $^{18}\text{O}$  và giá trị tốc độ phần  $k_2/k_3$  xác định bằng kỹ thuật trao đổi oxy cho thấy trùng hợp với kết quả động học. Kết quả đo trao đổi  $^{18}\text{O}$  cho thấy có chất trung gian tứ điện, tuy nhiên cũng không nhất thiết là theo con đường này, còn thực nghiệm động học tìm thấy sự tồn tại của chất trung gian nhưng không nhất thiết là tứ điện. Bender-Heck chứng minh chất trung gian là tứ điện nằm trong phản ứng này.

4- Có một số trường hợp chất trung gian tứ điện đã tách ra được và xác định bằng phổ. Khi nghiên cứu về khả năng nhóm đi ra, chẳng hạn như Y đi ra cho sản phẩm và X đi ra trở

lại chất ban đầu là có sự lựa chọn cấu dạng của chất trung gian mà đặc biệt hơn là vị trí của cặp electron. Nhóm đi ra Y và X có thể đi ra nếu cả hai nguyên tử khác ở trên cacbon có obitan phản song song với C-Y và C-X. Chẳng hạn trong chất trung gian sau:



hình thành do tấn công OR vào chất ban đầu RCOX:



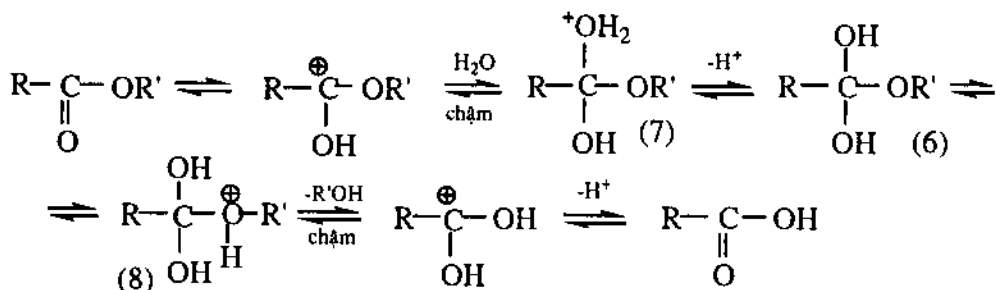
Sự phân cắt liên kết C-X với mắt X có thể có từ cấu dạng (4) vì hai obitan có cặp electron (đánh dấu sao) ở trên mặt phẳng ngược với mặt phẳng liên kết C-X, nhưng không từ (5) vì chỉ có O<sup>-</sup> có obitan này. Nếu chất trung gian có cấu hình (5), nhóm OR có thể cắt ra (nếu X có obitan có cặp electron ở trong vị trí thích hợp đó) dễ hơn X. Nhân tố này gọi là không chế lập thể electron. Trong quá trình có sự quay trong chất trung gian mạch hở ayclic và có thể có nhiều cấu hình nhưng có cấu hình ưu tiên và phản ứng phân cắt có thể nhanh hơn sự quay thì sự không chế lập thể electron là nhân tố quan trọng. Nhiều dữ liệu đã chứng minh cho quan điểm này. Nói chung, thuật ngữ hiệu ứng electron thích hợp cho bất cứ trường hợp nào cần có vị trí obitan thích hợp cho tiến trình phản ứng. Sự tấn công sau của S<sub>N</sub>2 là ví dụ cho hiệu ứng lập thể electron.

Phản ứng thủy phân được phân loại theo Ingold với 8 cơ chế phụ thuộc vào các yếu tố sau: 1- xúc tác axit hay bazơ, 2- đơn phân tử hay lưỡng phân tử, 3- phân cắt axyl hay ankyl.

Cơ chế xúc tác axit: AAc2, AAc1, AAl1, AAl2:

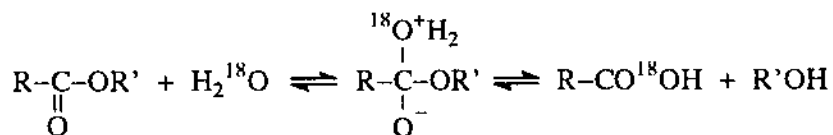
1- Cơ chế AAc2:

Phản ứng xúc tác axit, phân cắt axyl-oxy và lưỡng phân tử:



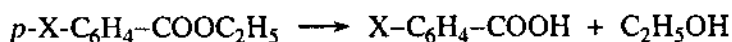
Phản ứng xảy ra nhiều giai đoạn. proton axit proton hoá O của cacbonyl rồi chịu tấn công của nước theo cơ chế tứ điện và một proton cho chất trung gian không mang điện tích. Nhóm đi ra OR là nhóm đi ra yếu nên cần proton hoá thành nhóm đi ra dễ ROH<sup>+</sup>. Các giai đoạn sau tương tự như phản ứng tách đơn phân tử. Phản ứng thủy phân axit có các giai đoạn đều thuận nghịch.

Khả năng phân cắt cacbon axyl-oxy được chứng minh bằng phản ứng H<sub>2</sub><sup>18</sup>O trong đó axit hình thành có chứa H<sup>18</sup>O và tạo trạng thái chuyển:



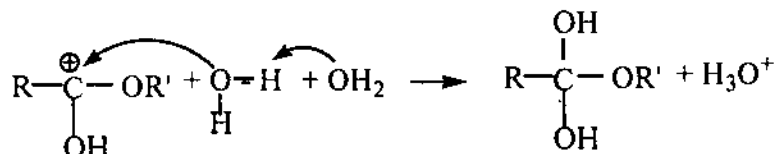
Trong cơ chế trên, tuy sản phẩm tứ điện không tách ra được vì có dự trữ năng lượng lớn nhưng thực nghiệm đã xác nhận là tạo thành hợp chất trung gian có thời gian sống cao.

Khi đưa nhóm thế hút electron vào este, giảm xác suất proton hoá nhưng tăng tốc độ cộng nucleophin. Các hiệu ứng này bù trừ nhau, do đó ảnh hưởng nhóm thế trong thủy phân axit nhỏ, tuy nhiên sự bù trừ không phải luôn luôn đạt được. Nói chung, ảnh hưởng của nhóm thế và hiệu ứng electron cũng như lập thể nhỏ, nhỏ hơn trong thủy phân kiềm:



Cơ chế AAc2 là cơ chế tứ điện, phân cắt axyl-oxy, không có phân cắt liên kết O-R' vì chứng minh đồng vị trên, nếu gốc R' trong ancol là *chiral* thì được bảo toàn cấu hình, nếu là allyl thì không có chuyển vị, R' là neopentyl cũng không chuyển vị nên chứng tỏ không có phân cắt liên kết O-R'.

Trong phản ứng này có thể có sự tham gia của hai phân tử nước theo AAc2:

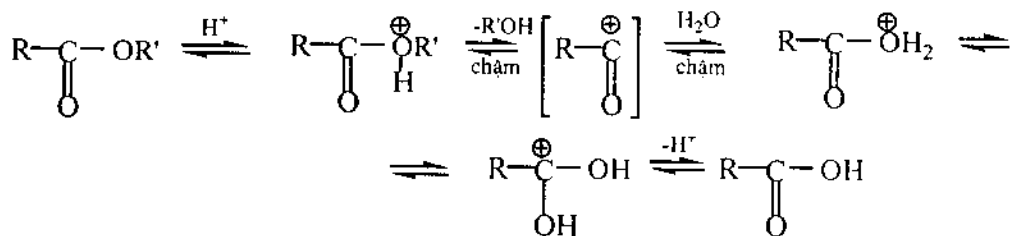


Nếu có thì dẫn xuất (7) và (8) (trang 90) không xuất hiện. Kết luận này dựa vào giá trị  $w = 5$  (theo Bunnet, nước là tác nhân chuyển proton), lượng nước vừa là nucleophin, vừa là electrophin nhưng cơ chế ba phân tử này hiếm nhưng có thể hai phân tử nước ở dạng liên kết hydro.

## 2- Cơ chế AAc1:

Trong cơ chế AAc2 trên, nhóm X chỉ tách sau giai đoạn xác định tốc độ phản ứng,

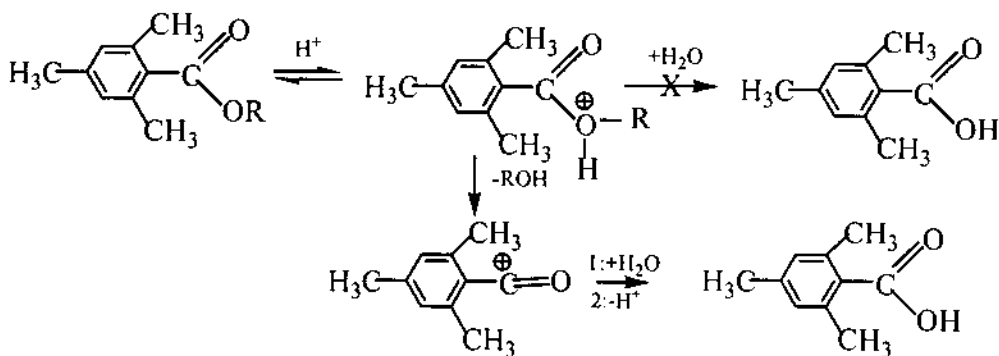
song quá trình tách X ra khỏi dẫn xuất cacbonyl đã proton hoá xảy ra chậm quyết định tốc độ phản ứng. Khi tiến hành trong axit đặc, thường axit sunfuric 85 ÷ 100%, nhóm X có thể tách ra để tạo thành cation axyli là giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng:



Giai đoạn quyết định là tạo cation axyli là phản ứng đơn phân tử, do đó người ta coi như phản ứng  $S_N1$ . Phản ứng thường có  $\Delta S^\ddagger$  từ 0 đến -10 d.v.e. (AAc2 từ -15 đến -20 d.v.e.). Khuynh hướng AAc1 tăng khi tăng tính ổn định của cation axyli với nhóm thế cho electron, do đó  $\rho$  âm mạnh (từ -3 đến -4).

Hướng phản ứng này xảy ra khi không thể xảy ra phản ứng AAc2 do khó khăn không gian. Cơ chế AAc1 chỉ xảy ra khi R có thể tích lớn, nên không thể tấn công lưỡng phân tử theo AAc2 và chỉ xảy ra trong dung môi ion hoá.

Cơ chế này hiếm, tuy đã tìm thấy khi thủy phân axetat phenol hay ancol bậc nhất trong axit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  đặc (ở điều kiện loãng là AAc2) và thủy phân 2,4,6-trimetylbenzoat như methylmesitoat cho axit mesitoic:

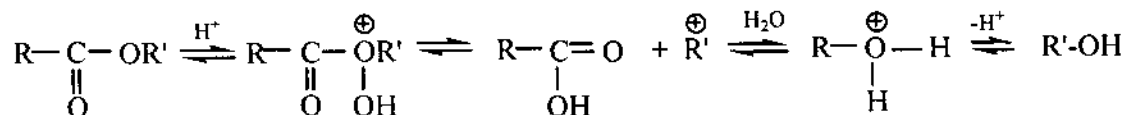


Phản ứng được xúc tiến khi có nhóm thế hút electron làm tăng độ bền của cation axyli nhất là khi nhóm thế có hiệu ứng +C đối với trung tâm thiếu electron nên phương trình tương quan với  $\sigma^+$ .

Phản ứng thủy phân AAc1 xảy ra dễ dàng trong các dẫn xuất halogen, anhydrit axit trong môi trường axit. Phản ứng xảy ra khi tăng tính axit của môi trường và khả năng solvat hoá của ion halogen tạo thành càng lớn mà khả năng solvat tăng theo mức độ giảm anion solvat, do đó dẫn xuất flo thủy phân theo AAc1 dễ hơn. Mặt khác, cơ chế AAc1 ít nhạy với sự khó khăn lập thể khi tấn công vào nhóm cacbonyl.

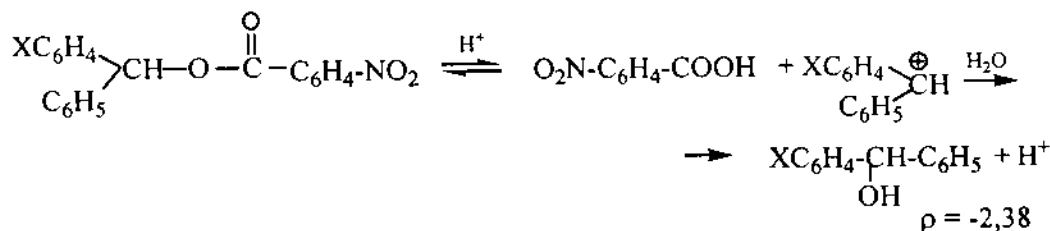
### 3- Cơ chế AAl1:

Trong este có hai oxy đều là trung tâm nucleophin, nếu trong môi trường axit, sự proton hoá xảy ra ở oxy của OR để phân cắt liên kết oxy-ankyl tạo được cation bền thì phản ứng xảy ra theo cơ chế AAl1:

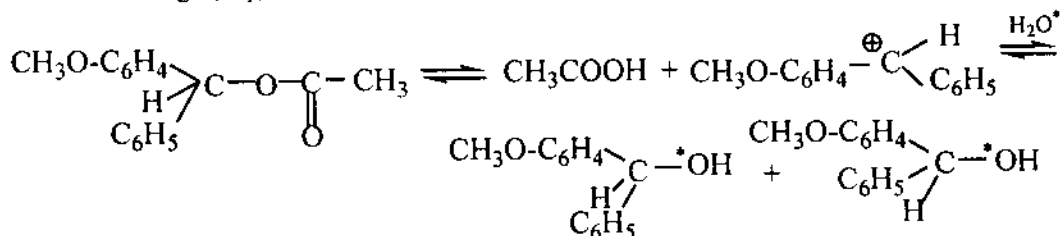


Trong phản ứng này, giai đoạn quyết định tốc độ là tạo cacbocation bền, vai trò của axit là proton hoá oxy, nhờ đó nhóm đi ra không phải cacbanion mà là phân tử axit cacboxylic trung hoà, nên thực tế cơ chế tương tự như  $S_N1$  đơn phân tử và tuân theo quy luật của  $S_N1$ , nhóm đi ra là RCOO hay axit liên hợp của nó.

Chẳng hạn khi thuỷ phân tritylbenzoat và tritylaxetat cũng như ete benhydrylic, phản ứng được xúc tiến khi tăng tính ổn định của cacbocation:

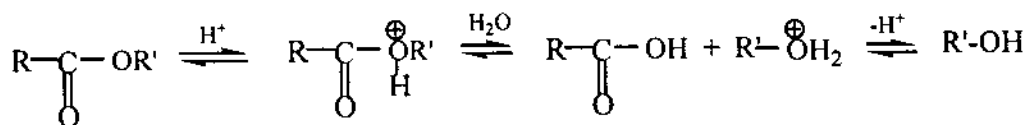


Nếu dùng este của ancol hoạt động quang học, sau khi thuỷ phân thu được sản phẩm racemic hoá tương tự  $S_N1$ :



### 4- Cơ chế AAl2:

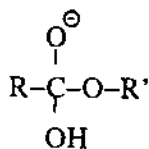
Cơ chế này nếu trong môi trường axit là:



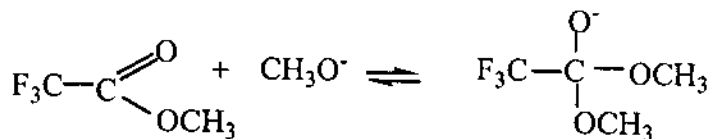
chỉ xảy ra khi proton không proton hoá được cacbonyl, thực tế khả năng này rất khó xảy ra nên cơ chế này rất hiếm và vì nước tham gia như là nucleophin trong quá trình  $S_N2$ . Cơ chế AAl2 quan sát thấy khi thuỷ phân axit các  $\gamma$ -lacton.



Khi có xúc tác bazơ: Phản ứng thủy phân trong môi trường kiềm đi qua cơ chế hình thành anion trung gian bền thuộc cơ chế hợp chất trung gian tứ điện:



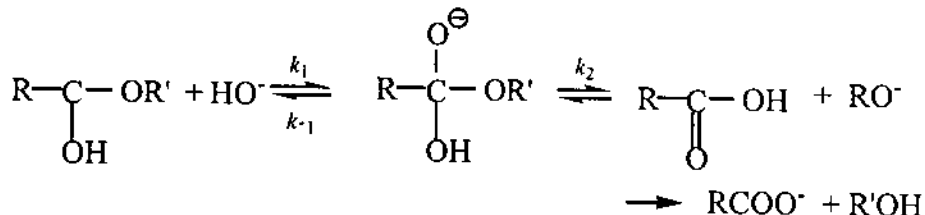
Sản phẩm trung gian này đã được xác nhận bằng quang phổ trên phản ứng sau:



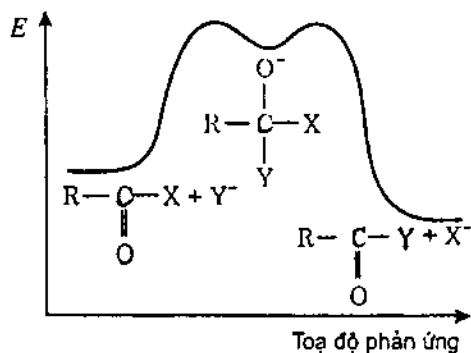
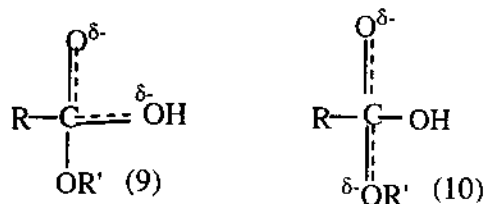
Cơ chế xúc tác bazơ: *B<sub>Ac</sub>2*, *B<sub>Ac</sub>1*, *B<sub>Al</sub>1*, *B<sub>Al</sub>2*.

#### 5- Cơ chế *B<sub>Ac</sub>2*:

Phản ứng thủy phân được thực hiện trong môi trường kiềm ion  $\text{HO}^-$  có giai đoạn quyết định tốc độ là giai đoạn tạo thành chất trung gian anion:



Giản đồ phản ứng qua hai dạng trạng thái chuyển tiếp:

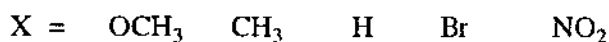
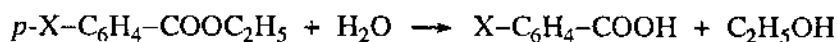
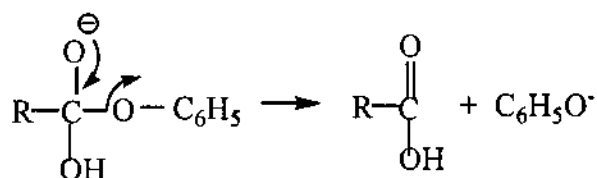


Hình 11.4. Giản đồ năng lượng của *B<sub>Ac</sub>2*

Hợp chất trung gian hoạt động hơn chất ban đầu, tự phân tích thành sản phẩm. Về ảnh hưởng của nhóm thế, các nhóm thế có tính chất hút electron trong gốc axyl của axit đều làm tăng tốc độ phản ứng do tăng tính ổn định của cả hai trạng thái chuyển (9) và (10), đồng thời tăng điện tích dương ở cacbon cacbonyl làm tăng khả năng tấn công nucleophin.

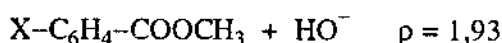
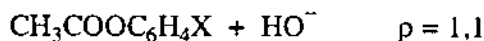
Ngược lại, các nhóm thế cho electron làm ổn định chất ban đầu hơn là trạng thái chuyển nên làm giảm tốc độ phản ứng. Chẳng hạn, các este của axit benzoic thế có hiệu ứng liên hợp giữa nhóm cacbonyl và nhân benzen nhưng tính chất liên hợp này lại giảm trong trạng thái chuyển và không xuất hiện trong anion trung gian nên làm giảm tốc độ phản ứng.

Các nhóm thế hút electron trong gốc ankyl của ancol làm tăng tính ổn định của trạng thái chuyển (9) bằng hiệu ứng  $-I$ , và làm tăng tính ổn định của trạng thái chuyển (10) bằng giải tỏa điện tích âm, tăng tính ổn định của anion trung gian tới giai đoạn đầu là giai đoạn quyết định tốc độ của phản ứng. Chẳng hạn thủy phân phenylbenzoat trong  $H_2^{18}O$  không có đồng vị trong phân tử este, khác với thủy phân etylbenzoat, chứng tỏ  $k_2 > k_1$  anion trung gian chuyển không thuận nghịch thành sản phẩm:



Phản ứng xảy ra nhanh là do tính bền của anion phenolat tạo thành.

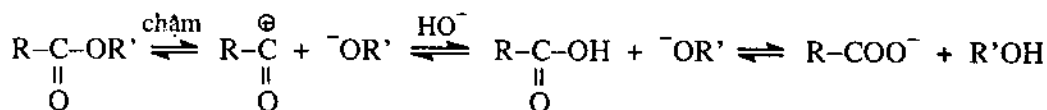
Như vậy phản ứng thủy phân trong kiềm đặc trưng bằng giá trị  $\rho$  dương khi thay đổi nhóm thế trong axyl cũng như trong ankyl của chất ban đầu.



Về mặt hoá học lập thể, sự tăng thể tích nhóm thế làm giảm tốc độ phản ứng tương tự như trong phản ứng axit. Nhóm thế ở axyl ảnh hưởng lớn hơn ở trong ankyl.

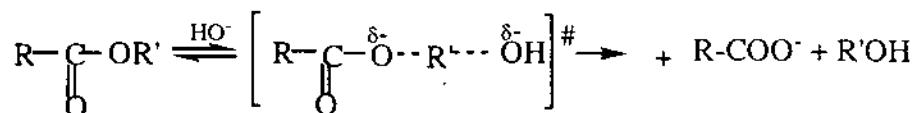
#### 6- Cơ chế BAc1:

Cơ chế BAc1 chỉ tìm thấy khi có khả năng tạo cation axyli bền, thực hiện trong môi trường kiềm yếu hay trung tính, tuy hiếm nhưng cũng đã quan sát được:



### 7- Cơ chế BA12:

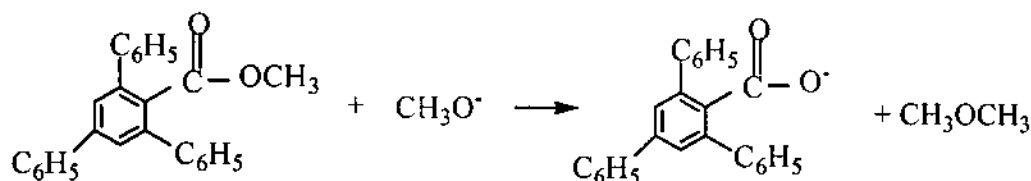
Khi hợp chất cacbonyl có nhiều nhóm thế làm khó khăn cho sự tấn công nucleophin vào cacbon cacbonyl, tác nhân có tính nucleophin mạnh thì có thể tấn công vào gốc R' ankyl theo S<sub>N</sub>2:



Theo cơ chế trên, phản ứng tương tự S<sub>N</sub>2 với nhóm đi ra là anion cacboxylat. Nhóm cacboxylat là nhóm đi ra yếu nên muốn phản ứng BA12 xảy ra cần phải có bazơ mạnh và gốc ankyl không có án ngữ không gian nên thường gốc ankyl là CH<sub>3</sub>. Phản ứng BA12 cạnh tranh với BAc2 nên phản ứng xảy ra khi nhóm cacbonyl bị án ngữ không gian lớn làm khó khăn cho bazơ tấn công vào nhóm cacbonyl.

Cơ chế BA12 rất hiếm, thường thấy khi thủy phân các β-lacton trong điều kiện trung tính vì sự phân cắt liên kết C–O trong trạng thái chuyển mở vòng 4 cạnh và giảm sức căng.

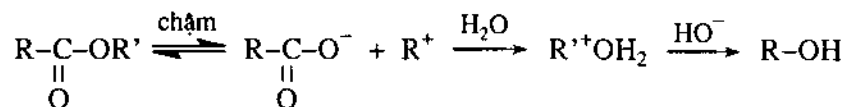
Chẳng hạn phản ứng thủy phân metyl-2,4,6-triphenylbenzoat với metylat natri:



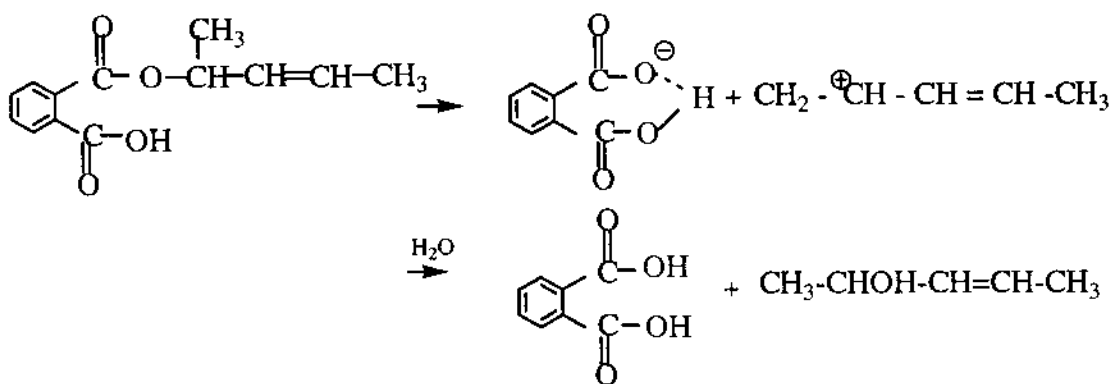
Sự tạo thành ete dimetylic chứng tỏ cơ chế BA12. Phản ứng ở đây phụ thuộc vào tính nucleophin, nghĩa là dùng tác nhân có tính phân cực mạnh, tính bazơ yếu nên thường dùng ion phenolat trong diethylfomamit.

### 8- Cơ chế BA11:

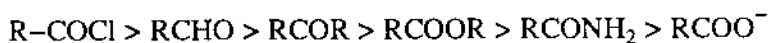
Cơ chế đơn phân tử này tách ra anion cacboxylat và ancol:



Phản ứng xảy ra khi các nhóm đi ra có tính ổn định cao của nhóm đi ra cacboxylat bằng nhóm thế hút electron hay gốc ankyl đi ra ở dạng cacbocation bền bằng nhóm thế cho electron. Phản ứng này được chứng minh bằng sản phẩm raxemic hoá do tính chất của cacbocation. Phản ứng xảy ra trong môi trường trung tính hay dung dịch bazơ yếu, khi đó tốc độ tấn công HO<sup>-</sup> chậm nên thường phân cắt đơn phân tử cũng chậm. Chẳng hạn, phản ứng sau dễ xảy ra theo BA11 do anion cacboxylat được ổn định bằng liên kết hydro nội phân tử và cation ankyl được ổn định bằng liên hợp:

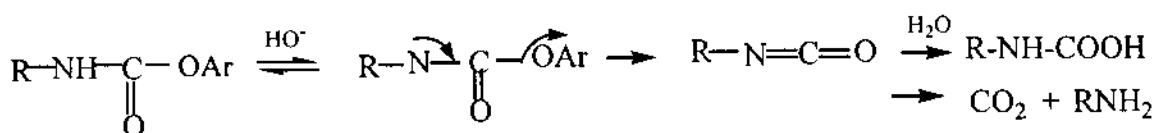


Trong 8 cơ chế trên, thực tế chỉ có cơ chế  $AAc_2$  và  $BAC_2$  là cơ chế tứ điện, cơ chế  $AAc_1$ ,  $AAI_1$ ,  $BAC_1$ ,  $BAI_1$  là cơ chế giống  $S_N1$  nên phụ thuộc nhiều vào đặc tính của  $S_N1$  hơn, cơ chế  $AAI_2$  và  $BAI_2$  giống cơ chế  $S_N2$  nên theo quy luật của  $S_N2$  hơn. Phản ứng thủy phân trên cũng áp dụng chung cho các dẫn xuất khác của axit, clorua và anhydrit axit thủy phân không cần xúc tác, amit thủy phân chậm hơn cần xúc tác axit mạnh hay kiềm mạnh. Phản ứng thường đi qua cơ chế tứ điện và cần tác nhân có tính bazơ lớn hơn tính bazơ của X đi ra.



Phản ứng trong pha khí cũng tương tự như phản ứng este cacboxylic với  $CH_3O^-$  theo  $BAI_2$ , còn aryl este tìm thấy cơ chế  $S_N2$ .

Trường hợp thủy phân kiềm axyl cacbamat N- thế xảy ra theo cơ chế khác là cộng -tách:



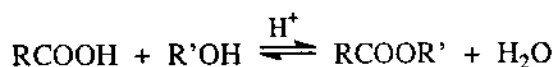
Nhưng không áp dụng cho N,N-hai lần thế (theo cơ chế bình thường). Các este cacboxylic thế ở vị trí  $\alpha$  bởi nhóm thế hút electron như CN, COOH... thủy phân theo cơ chế bình thường qua chất trung gian xeten.

Phản ứng thủy phân axit các enyl este  $RCOOCR'=CR''_2$  có thể theo cơ chế  $AAc_2$  hay bởi cơ chế proton hoá ban đầu vào liên kết đôi, nhưng thường theo cơ chế thủy phân enol ete trên phụ thuộc điều kiện phản ứng.

### 11.6.2. Các phản ứng

#### 52- Phản ứng este hoá

Phản ứng giữa axit cacboxylic và ancol khi có xúc tác axit cho este gọi là phản ứng este hoá:

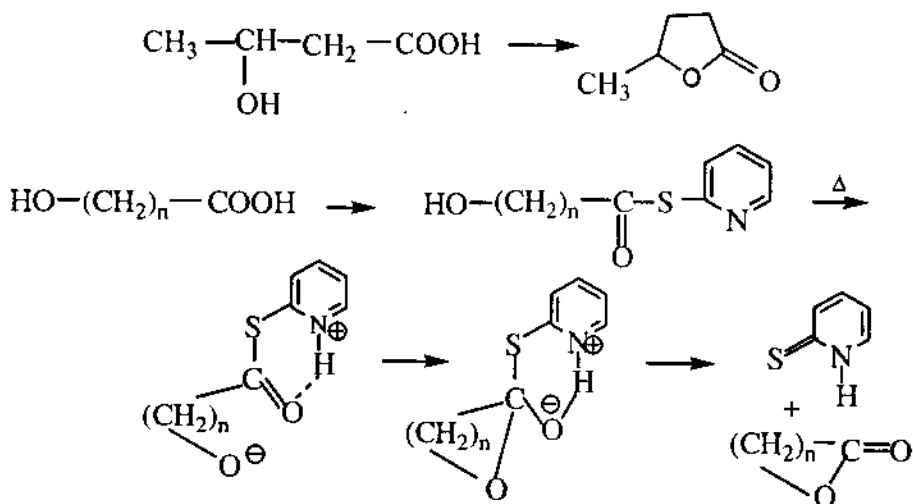


Phản ứng cân bằng, chuyển dịch cân bằng bằng: 1- dùng dư một tác nhân, thường ancol, 2- loại este hay nước ra khỏi phản ứng, 3- loại nước bằng chưng cất đẳng phí, 4- loại nước bằng chất hút nước. Thường khi R' là metyl thì chuyển dịch bằng dùng dư CH<sub>3</sub>OH, khi R' là etyl dùng chưng cất đẳng phí. Xúc tác thường dùng là H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hay TsOH. Ancol là bậc nhất hay hai, bậc ba thường có phản ứng tách. Phenol thỉnh thoảng dùng nhưng rất chậm. Các axit mạnh như axit fomic, trifloaxetic không cần xúc tác.

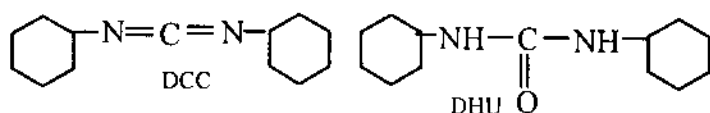
Este cacboxylic có thể tổng hợp từ axit với *tert*-butyl ankyt ete với xúc tác axit:



Các  $\gamma$  hay  $\delta$ -hydroxyaxit khi có axit cho lacton, nhưng các vòng nhỏ hơn hay lớn hơn. không thực hiện được theo phương pháp này vì phản ứng polyme hoá xảy ra nhanh hơn,  $\beta$ -hydroxyaxit thể  $\beta$  chuyển thành  $\beta$ -lacton khi tác dụng với benzensunfonyl clorua trong pyridin ở 0 ÷ 5°C.  $\epsilon$ -Lacton (vòng 7 cạnh) tạo thành khi vòng hoá  $\epsilon$ -hydroxyaxit ở độ pha loãng cao còn lacton vòng lớn hơn thì tổng hợp bằng cách gián tiếp chuyển hoá hydroxy axit tới 2-pyridinthiol este khi đun hồi lưu trong xylene như các phản ứng sau:



Phương pháp khác là este hoá axit bằng ancol khi có tác nhân loại nước, thường dùng dicyclohexylcacbodiimit (DCC), hay dicyclohexylure (DHU):

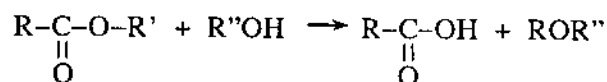


cũng theo cơ chế cộng nucleophin chung ở trên nhưng không phải tứ diện vì liên kết C-O giữ được trong giai đoạn này:

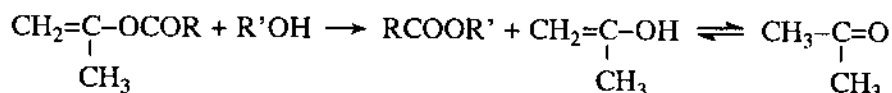


Cơ chế phản ứng tái este hoá giống như cơ chế thủy phân este, ở đây ROH thay cho HOH với sự phân cắt axyl-oxy.

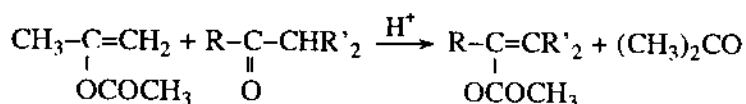
Nếu có phân cắt ankyloxy thì sản phẩm là axit và ete và thường có ở este có R'' là bậc ba:



Enol este tác dụng với ancol cho este và xeton:

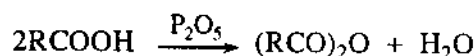


nên thường dùng enol este làm tác nhân axyl hoá ancol và điều chế enol este từ isopropenyl axetat với xeton cho enol este khác:



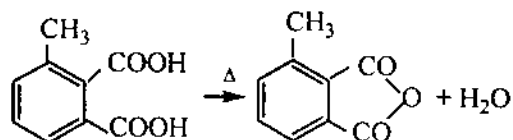
#### 54- Phản ứng axyl hoá axit

Phản ứng dùng để tổng hợp anhydrit. Nếu đun nóng axit với tác nhân hút nước thu được anhydrit đối xứng:

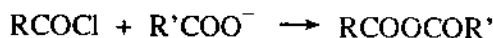


Tác nhân hút nước thường dùng là anhydrit axetic, anhydrit trifloaxetic, DCC, metoxyaxetylen, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Phương pháp này ít dùng để tổng hợp anhydrit không đối xứng.

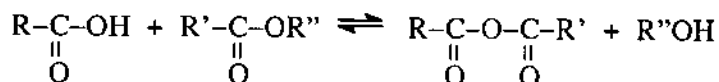
Đun nóng điaxit cho anhydrit vòng, thường vòng 5, 6 hay 7 cạnh:



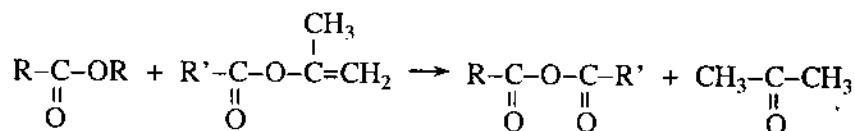
Anhydrit không đối xứng thu được từ muối axit cacboxylic với clorua axit:



hay tác dụng axit với este nhưng cần điều kiện chuyển dịch cân bằng:

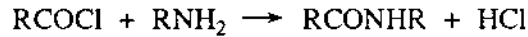


nếu dùng enol este cho xeton để chuyển dịch cân bằng:



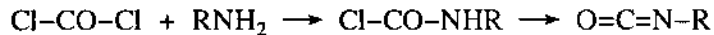
55- Phản ứng axyl hoá amin

Dẫn xuất axit như clorua axit tác dụng với amoniac hay amin là phương pháp chung tổng hợp amit:

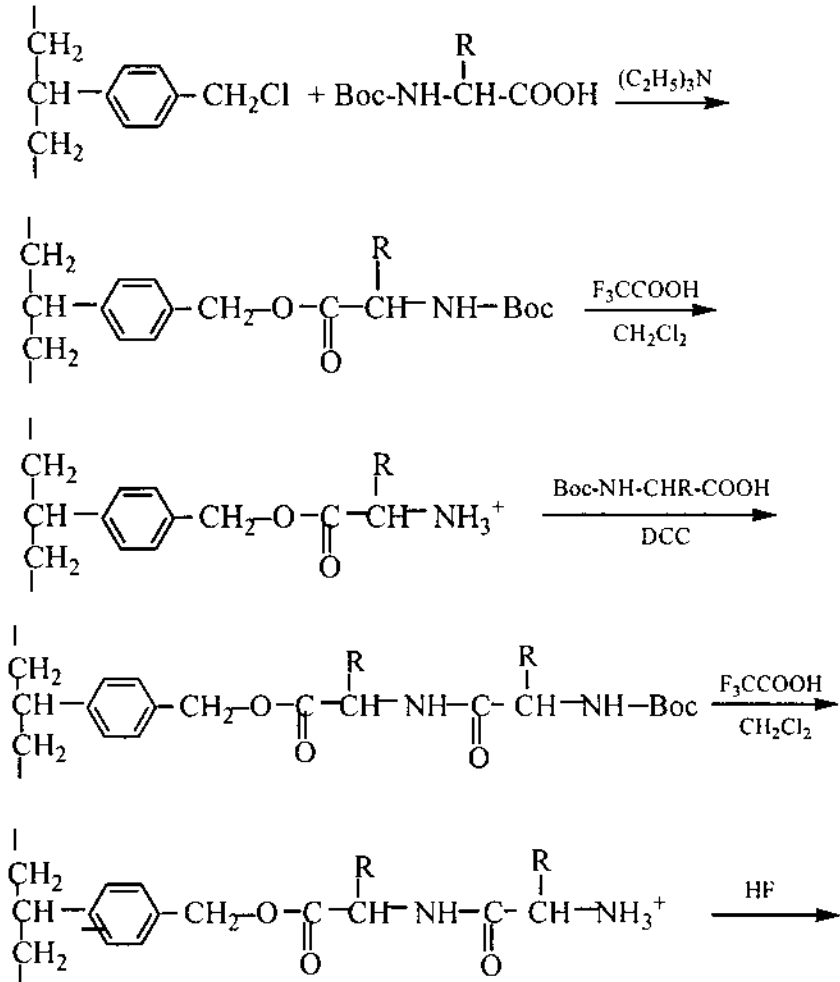


Với amoniac cho amit không thế, amin cho amit thế, trong một số trường hợp có thêm bazơ để loại HCl gọi là phương pháp Schotten Baumann.

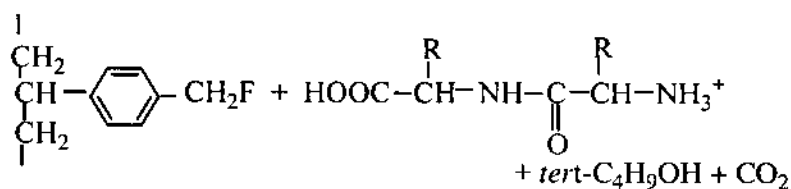
Photgen cũng tác dụng với amin cho isoxyanat:



với thiophotgen cho thioisoxyanat, với triclometyl clofomat  $\text{CCl}_3\text{OCOC}\text{Cl}$  cho cacbamat, với benzyl clofomat mà nhóm  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}$  gọi là nhóm cacbobenzoxy, viết tắt là Cbz hay Z và *tert*-butoxycacbonyl có nhóm  $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$  gọi tắt là Boc dùng để khoá nhóm amin khi tổng hợp polypeptit, nhất là phương pháp tổng hợp trên pha rắn của Merrifield:

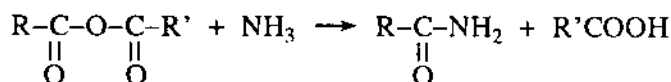




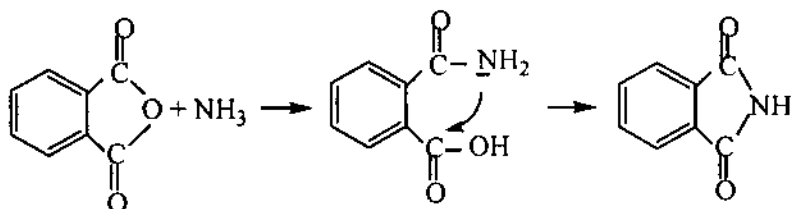


Các phản ứng trên đều tuân theo cơ chế tứ điện.

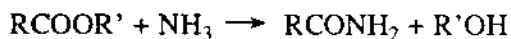
Có thể dùng anhydrit:



mà thường dùng để tổng hợp các imit vòng:

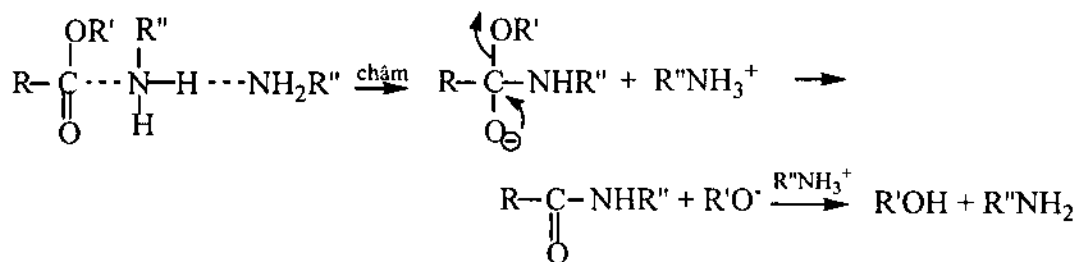


Este tác dụng với amoniac hay amin cũng cho amit và ancol:

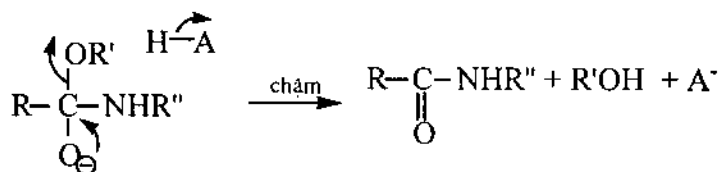


Các este đơn giản kém hoạt động, cần xúc tác như ion xyanua và áp suất cao, thường dùng este có nhóm R' đi ra dễ như nitrophenyl hay dùng thêm (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Al, các β-xeto este cho phản ứng tốt.

Cơ chế chi tiết của phản ứng này cũng là BAc2, xúc tác bazơ và thường có hai phân tử amin tham gia và giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng có sự chuyển proton:

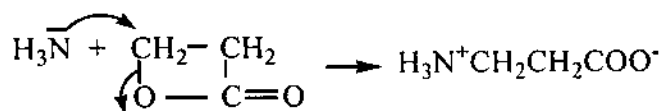


Và cũng có thể ở điều kiện axit thì sự phân cắt sản phẩm cộng quyết định tốc độ phản ứng:



HA có thể là RNH<sub>3</sub><sup>+</sup> hay axit khác.

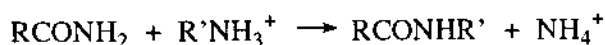
Khi dùng este vòng như  $\beta$ -lacton do có sức căng vòng nhỏ nên theo cơ chế *BA12* tương tự như thủy phân  $\beta$ -lacton:



Axit cacboxylic cũng tác dụng với amoniac hay amin cho muối mà nhiệt phân cho amit:

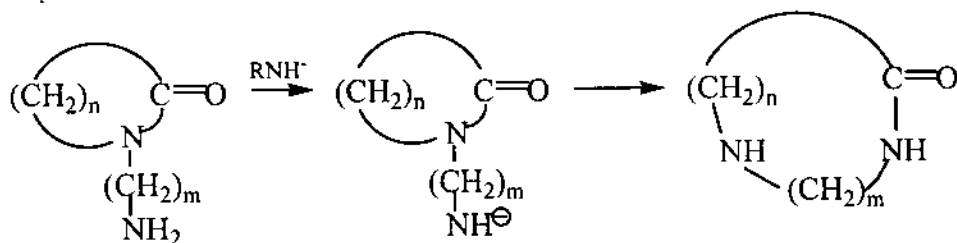


Amit cũng axyl hoá muối của amin như là phản ứng trao đổi với nhóm đi ra là  $\text{NH}_2$  để hơn  $\text{NHR}$  hay  $\text{NR}_2$ :



Có thể dùng thêm  $\text{BF}_3$  để tạo phức với nhóm đi ra amoniac.

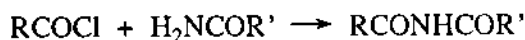
Các lactam có chứa nhóm amin ở nitơ dùng để mở rộng vòng nhỏ thành vòng lớn khi có bazơ mạnh:



Phản ứng như là tái amit hoá, gọi là phản ứng Zip.

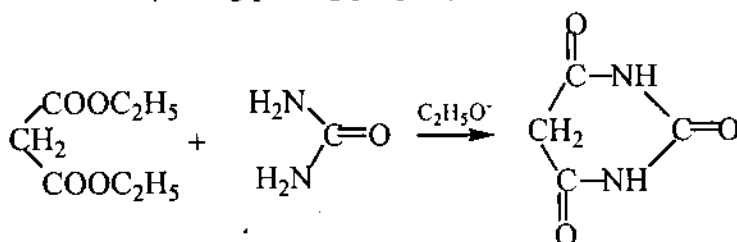
#### 56- Phản ứng axyl hoá amit và imit

Imit có thể tổng hợp từ amit hay muối amit với clorua axit, anhydrit, este hay axit cacboxylic:



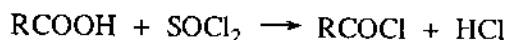
Phản ứng thường dùng để tổng hợp các imit axyclic giữa amit và anhydrit ở  $100^\circ\text{C}$  xúc tác  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Khi dùng  $\text{RCOCl}$  với tỷ lệ 2:1 ở nhiệt độ thấp có pyridin thu được  $\text{N,N}$ -điaxylamit  $(\text{RCO})_3\text{N}$ .

Axit barbituric thu được bằng phương pháp này:

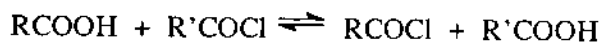


### 57- Phản ứng tạo thành halogenua axít

Thionyl clorua tác dụng với axit cho clorua axít, tương tự như với ancol:



cũng có thể dùng  $\text{PX}_5$  và  $\text{PX}_3$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ). Nếu tác dụng axit với clorua axít khác có phản ứng trao đổi đi qua chất trung gian là anhydrit:

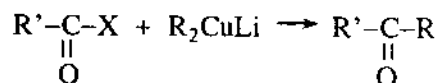


Muốn tổng hợp axyl florua thì tác dụng anhydrit hay clorua axít với HF ở  $-10^\circ\text{C}$  hay với KF trong axit axetic hoặc dietylaminosunfua triflorua (DAST):



### 58- Phản ứng chuyển hoá dẫn xuất axit thành xeton

Axyl halogenua tác dụng với liti điankyl đồng tạo thành xeton:



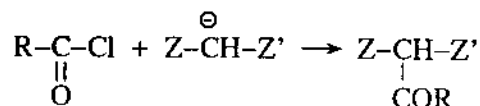
với R' là ankyl bậc nhất, hai hay ba, aryl và có thể chứa nhóm chức như iot, xeto, este, nitro, xyano; R thường là metyl, ankyl bậc nhất và vinyl.

Các tác nhân cơ kim khác cho hiệu suất tốt là cơ cadimi  $\text{R}_2\text{Cd}$ , cơ kẽm,  $\text{R}_4\text{Sn}$  ít dùng, cơ thuỷ ngân cần có xúc tác  $\text{AlX}_3$ .

Hợp chất Grignard không tìm thấy xeton vì xeton có phản ứng cao với tác nhân Grignard nên thường cho muối của ancol bậc ba nhưng có thể dùng ở nhiệt độ thấp trong dùng môi HMPA và dư axyl halogenua.

### 59- Phản ứng axyl hoá hợp chất có hydro linh động

Axyl clorua phản ứng với hợp chất loại  $\text{ZCH}^-\text{Z}'$ , tương tự  $\text{RX}$ , cho sản phẩm chứa thêm nhóm RCO:

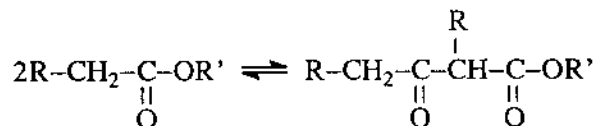


Anhydrit ít dùng. Khi dùng muối tali (I) của  $\text{ZCH}_2\text{Z}'$  có phản ứng chọn lọc vị trí ở C hay O, nếu dùng muối tali (I) của  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$  với axetyl clorua ở  $-78^\circ\text{C}$  cho  $> 90\%$  O-axetyl hoá, với axetyl florua ở nhiệt độ phòng cho  $> 90\%$  C-axyl hoá.

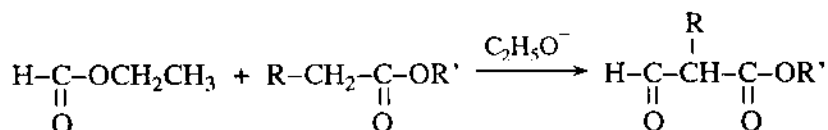
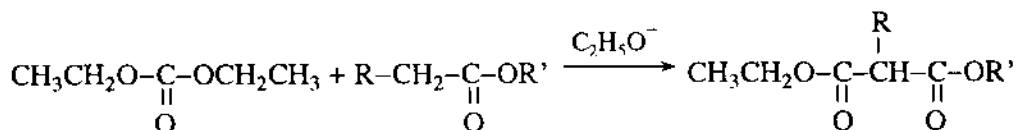
Áp dụng phản ứng này với xeton đơn giản khi có bazơ như  $\text{NaNH}_2$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C Na}$  thì thường thu được sản phẩm O-axyl hoá vì axyl hoá ở oxy nhanh hơn, nếu muốn tăng sản phẩm C-axyl hoá thì phải dùng dư ion enolat, dư đến 2 ÷ 3 lần và ở nhiệt độ thấp.

60- Phản ứng axyl hoá este bằng este

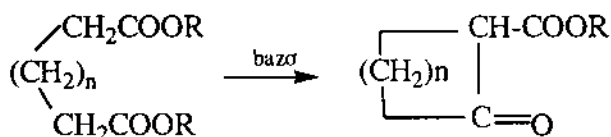
Este cacboxylic có chứa hydro  $\alpha$  trong môi trường bazơ mạnh như etoxit natri sẽ có phản ứng ngưng tụ tạo thành  $\beta$ -xetoeste:



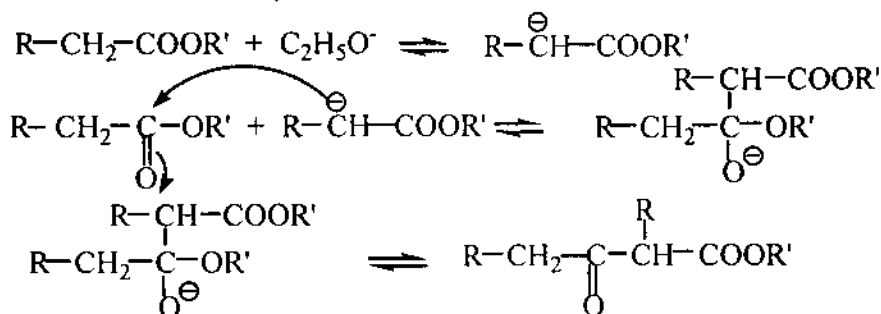
Phản ứng là ngưng tụ Claisen. Nếu dùng hỗn hợp hai este thì cho bốn sản phẩm nên phản ứng thường dùng một este có với một este không có hydro  $\alpha$ :



Nếu dùng hợp chất dieste sẽ có ngưng tụ tạo thành hợp chất vòng là phản ứng ngưng tụ Dieckmann:



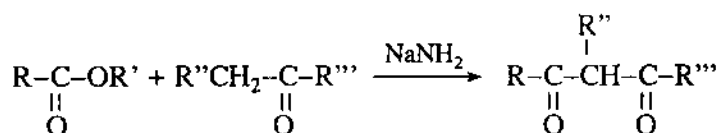
Cơ chế đều là cơ chế tứ điện:



Trong đó các giai đoạn đều là cân bằng, với nhóm đi ra là OR' (khác với phản ứng cộng vào andehit và xeton là H và R là nhóm khó đi ra).

61- Phản ứng axyl hoá xeton và nitrin bằng este

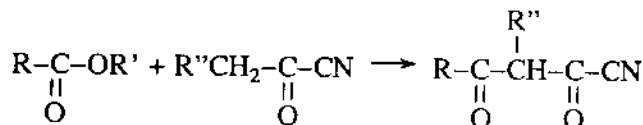
Este cacboxylic tác dụng với xeton cho  $\beta$ -dixeton:



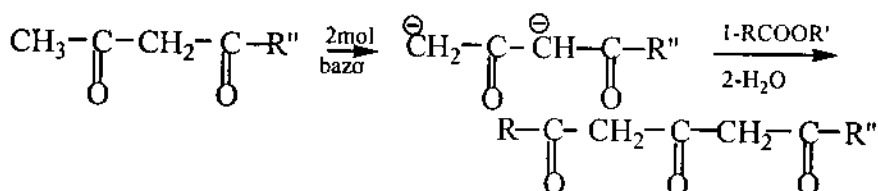
Phản ứng tương tự như phản ứng trên, cũng có khi gọi là ngưng tụ Claisen. Hiệu suất tăng khi dùng ete crown. Nếu dùng este của axit fomic cho  $\beta$ -xeto andehit, dùng etyl cacbonat cho  $\beta$ -xeto este.

Trong trường hợp dùng xeton không đối xứng thì phản ứng ưu tiên ở phía nhóm thế nhỏ hơn, nghĩa là  $\text{CH}_3$  ưu tiên hơn  $\text{RCH}_2$ , còn  $\text{R}_2\text{CH}$  rất khó khăn.

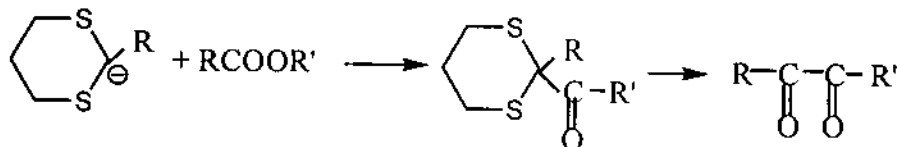
Nếu chất ban đầu là nitrin thay cho xeton, thu được  $\beta$ -xeto nitrin:



Phản ứng cũng dùng để tổng hợp 1,3,5-trixeton từ 1,3-dixeton:

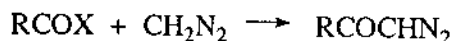


còn tổng hợp dixeton thì dùng bazơ của 1,3-dithian:



### 62- Phản ứng tổng hợp diazo xeton

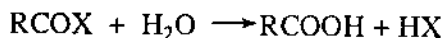
Phản ứng của axyl halogenua với diazometan là phản ứng chung để tổng hợp diazo xeton:



Phản ứng có thể dùng trực tiếp axit cacboxylic với diazometan khi có xúc tác DCC.

### 63- Phản ứng thủy phân halogenua axit

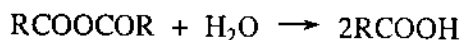
Halogenua axit dễ bị thủy phân cho axit không cần xúc tác:



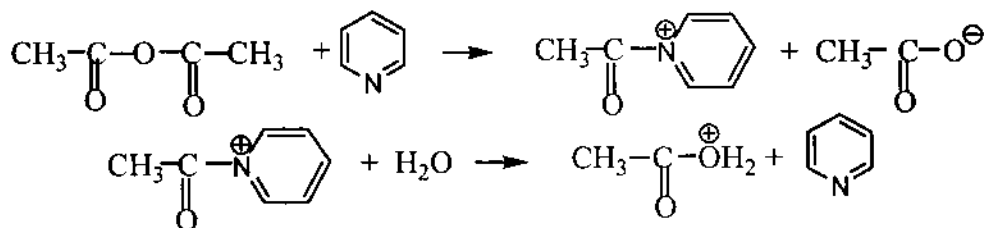
Cơ chế có thể là  $\text{S}_{\text{N}}1$  hay tứ diện, cũng có một số trường hợp là  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Khả năng phản ứng là  $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ .

### 64- Phản ứng thủy phân anhydrit axit

Anhydrit cũng dễ thủy phân nhưng có khó hơn halogenua axit:

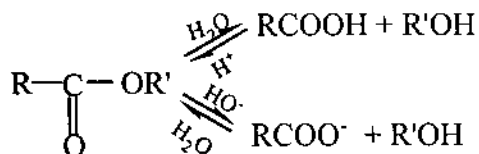


Cơ chế phản ứng thường là cơ chế tứ điện, cũng tìm thấy cơ chế  $S_N1$  khi dùng xúc tác axit, cũng có thể dùng xúc tác bazơ như  $HO^-$  hay bazơ khác, thường gọi là xúc tác nucleophin và cơ chế thường gồm hai giai đoạn liên tiếp nhau. Chẳng hạn khi thủy phân anhydrit axetic bằng bazơ pyridin:



### 65- Phản ứng thủy phân este

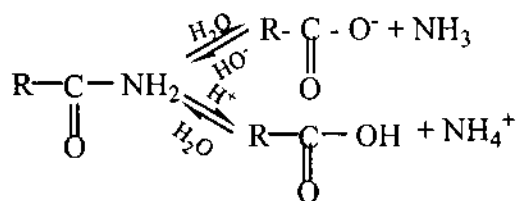
Phản ứng thủy phân este cần xúc tác axit hay bazơ vì nhóm OR là nhóm đi ra khó hơn halogen và OCOR nên nước không thể tự thủy phân được nhiều este:



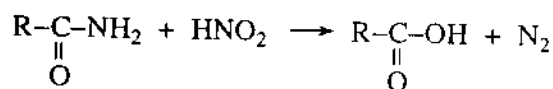
Khi phản ứng xúc tác kiềm tạo muối của axit gọi là phản ứng xà phòng hoá. Ngoài ra este cũng thủy phân bằng xúc tác ion kim loại, cyclodextrin, enzym và nucleophin khác hay dùng axit metansulfonic, guanidin,  $(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2\text{-NaI}$ . Este phenolic thủy phân thực tế nhanh hơn, lacton cũng thủy phân như thiol este. Các este khó khăn lập thể có thể bị phân cắt khi dùng *tert*-butoxit với hàm lượng gấp đôi hay dùng *n*-propyl liti. Este không tan thì dùng siêu âm hay xúc tác chuyển pha. Cơ chế đã trình bày ở phần trên.

### 66- Phản ứng thủy phân amit

Amit không thể  $\text{RCONH}_2$  thủy phân cần xúc tác axit hay bazơ cho sản phẩm là axit tự do và muối amoni hay muối của axit và amoniac:

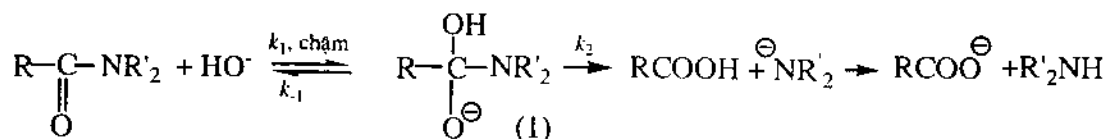


Amit một lần thế  $\text{RCONHR}'$  hay hai lần thế  $\text{RCONR}'\text{R}'$  cũng thủy phân tương tự cho amin bậc nhất hay bậc hai tương ứng thay cho amoniac. Lactam, imit, imit vòng, hydrazit... cũng có phản ứng tương tự. Nước không đủ thủy phân amit vì  $\text{NH}_2$  cũng là nhóm đi ra kém, trong trường hợp khó khăn thì dùng axit nitơ,  $\text{NOCl}$ ,  $\text{N}_2\text{O}_4$  (chỉ với amit không thế) để đi qua muối amoni để thủy phân hơn:

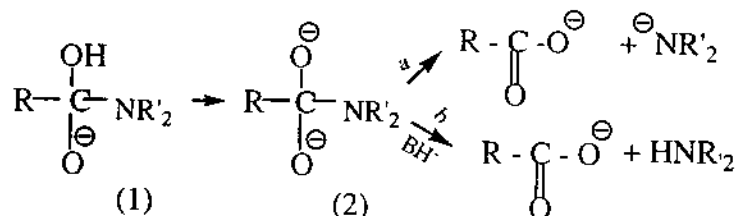


Tám cơ chế của thủy phân este cũng dùng được cho amit tương tự, tuy có khác là cả hai thủy phân xúc tác axit và bazơ đều là không thuận nghịch do hình thành muối.

Khi có xúc tác bazơ cơ chế là BAc2:



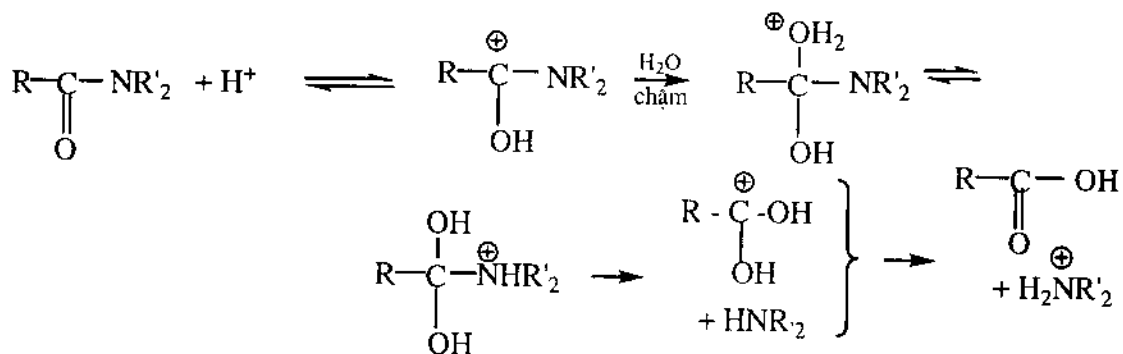
Trong cơ chế này, cơ chế cũng tứ diện nhưng nghiên cứu động học tìm thấy phản ứng là bậc hai đối với  $\text{HO}^-$  nên có thể xảy ra qua hợp chất trung gian (1), rồi mất proton cho hợp chất (2) để có thể phân cắt cho hai anion (a) hay proton hoá N rồi tách theo (b).



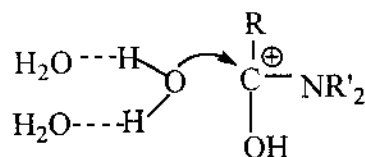
Khi nghiên cứu các amit loại  $\text{CH}_3\text{CONHAr}$  về tỷ lệ  $k_{-1}/k_2$  cho thấy các nhóm thế hút electron trong vòng thơm xảy ra theo cách (a), nhóm thế cho electron xảy ra theo cách (b).

Đồng thời cho thấy, sự hình thành (1) quyết định tốc độ khi nồng độ bazơ cao theo cơ chế BAc2, còn nồng độ thấp thì sự phân cắt (1) hay (2) trở thành quyết định tốc độ.

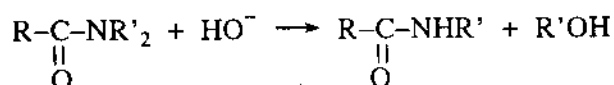
Cơ chế xúc tác axit là bậc hai mà axit proton hoá oxy carbonyl nên nói chung là AAc2:



Cơ chế này được nghiên cứu bằng trao đổi đồng vị khi thủy phân benzamit. Động học cũng tìm thấy sự tham gia của hai phân tử nước trong cơ chế AAc2 như khi thủy phân este:



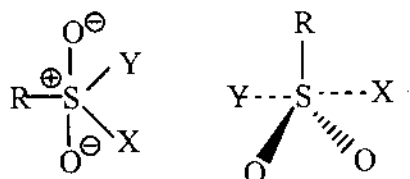
Cơ chế phân cắt N-ankyl không áp dụng cho phản ứng này, không xảy ra với amit không thể vì chỉ có liên kết N-C là liên kết axyl. Đối với amit một hay hai lần thế có thể xảy ra theo cơ chế này nhưng cho sản phẩm rất khác nhau:



Phản ứng này hiếm quan sát thấy với *tert*-butyl amit trong axit sunfuric 98% là *AAll* cũng như amit có chứa nhóm azo thì cơ chế là *BAll*. Hai cơ chế phân cắt đơn phân tử axyl chỉ quan sát thấy phản ứng theo *AAcI* trong axit sunfuric đặc.

## 11.7. PHẢN ỨNG CỦA AXIT SUNFONIC VÀ DẪN XUẤT

Phản ứng thế nucleophin của  $\text{RSO}_2\text{X}$  cũng giống của  $\text{RCOX}$ . 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):

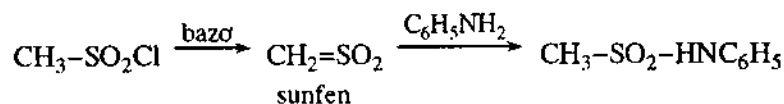


Đã có nhiều thực nghiệm cho các kết luận sau:

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 gọi là quang hoạt của  $\text{RSO}_2\text{X}$  khi đã có một O là  $^{16}\text{O}$  và một là  $^{18}\text{O}$ , 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 thủy phân aryl arensunfonat khi dùng  $^{18}\text{O}$  cho thấy, cơ chế có chất trung gian trên, tốc độ ít thay đổi với nhóm đi ra khác nhau, giá trị  $\rho$  rất lớn chứng tỏ trạng thái chuyển mang điện tích âm lớn.

Khi chất ban đầu có hydro  $\alpha$  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:



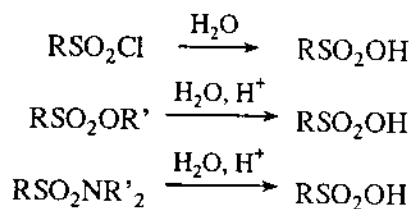


Trong phản ứng nucleophil của este  $\text{RSO}_2\text{OR}'$  với  $\text{R}' = \text{alkyl}$ , sự phân cắt  $\text{R}'\text{-O}$  nhiều hơn  $\text{S-O}$  vì  $\text{OSO}_2\text{R}$  là nhóm đi ra tốt, nhưng nếu  $\text{R}' = \text{aryl}$  thì liên kết  $\text{S-O}$  phân cắt nhiều hơn vì khuynh hướng thế nucleophil ở hợp chất thơm kém hơn.

Tính nucleophil của nguyên tử lưu huỳnh trong sunfonyl thay đổi theo:  $\text{HO}^- > \text{RNH}_2 > \text{N}_3^-, \text{F}^-, \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{Cl}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{I}^-$  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.

#### 67- Phản ứng thủy phân sunfonyl clorua

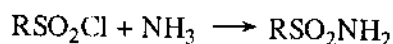
Clorua sunfonyl, cũng như este hay amit của axit sunfonic, thủy phân cho axit tương ứng có thể trong nước hay trong ancol có axit hay bazơ:



Este thủy phân nhanh trong nước hay kiềm loãng, tương tự este có phân cắt  $\text{R}'\text{-O}$  trừ  $\text{R}'$  là aryl và trong nhiều trường hợp tìm thấy sự bảo toàn cấu hình của  $\text{R}'$ .

#### 68- Phản ứng hình thành sunfonamit

Sunfonamit tạo thành khi tác dụng sunfonyl clorua với amoniac hay amin:

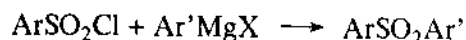


Amin bậc nhất cho N-alkyl sunfonamit, amin bậc hai cho N,N-dialkyl sunfonamit, phản ứng là phép thử Hinsberg để phân biệt amin bậc nhất, hai và ba, song phản ứng bị giới hạn vì N-alkyl sunfonamit có 6 cacbon hay lớn hơn cũng khó tan trong kiềm và khó khồng chế điều kiện để cho amin bậc ba thu lại không 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.

#### 69- Phản ứng tổng hợp sunfon

Arylsunfonyl clorua tác dụng với  $\text{RMgX}$  cho sunfon:

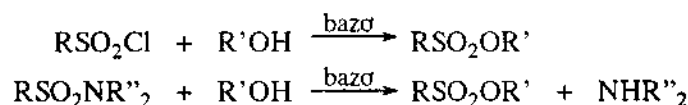


Phản ứng là tấn công của cacbon vào S theo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , có thể dùng cơ lithi. Vinyl và allyl sunfon tạo thành từ sunfonyl clorua với vinyl hay allyl stannat và xúc tác phức paladi. Alkynyl sunfon tạo thành từ sunfonyl clorua với trimetylsilylankyn và  $\text{AlCl}_3$ :



#### 70- Phản ứng tạo thành este sunfonic

Các este sunfonic thường tổng hợp từ halogenua tương ứng với ancol khi có bazơ:

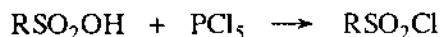


Phương pháp này thường dùng để chuyển hoá ancol thành tosylat, brosylat hay este sunfonic tương tự. Cả hai gốc R và R' có thể là ankyt hay aryl và bazơ thường là pyridin với chức năng là xúc tác nucleophin. Ancol bậc nhất phản ứng nhanh hơn nên có phản ứng chọn lọc khi trong phân tử vừa có nhóm OH bậc hai và ba.

Phản ứng với sunfonamit chỉ hạn chế với sunfonamit N,N- hai lần thế, với R' không phải là hydro và nucleophin thường dùng là RO<sup>-</sup>. Axit sunfonat có thể chuyển trực tiếp tới sunfonat khi tác dụng với trietyl hay trimetyl orthofomat không cần xúc tác và dung môi.

#### 71. Phản ứng tạo thành sunfonyl clorua

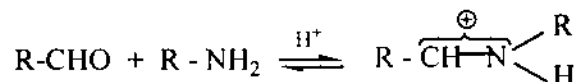
Axit sunfonic tác dụng với PCl<sub>5</sub> hay SO<sub>2</sub>Cl cho sunfonyl clorua:



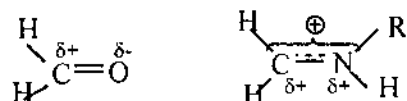
Sunfonyl clorua và iodua có thể tổng hợp từ sunfonyl hydrazit (ArSO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub>) khi tác dụng với brom hay iot. Sunfonyl florua tổng hợp bằng phản ứng trao đổi halogen.

### 11.8. PHẢN ỨNG CỘNG NUCLEOPHIN VÀO LIÊN KẾT C=N

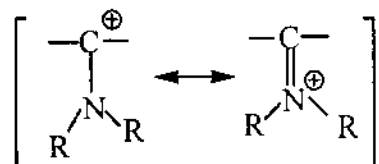
Liên kết đôi C=N cũng là liên kết phân cực nên cũng có khả năng cộng nucleophin tương tự như nhóm C=O. Các hợp chất có liên kết C=N như loại C=NZ với Z = H hay R gọi là imin, còn gọi là azometin có tính phân cực cao được tạo thành từ amin và hợp chất cacbonyl:



So với andehit fomandehit, azometin có tính phân cực cao:



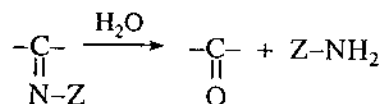
là hợp chất trung gian quan trọng của phản ứng Mannich. Cation này có điện tích giải toả ở C và N, hoạt tính electrophin của cation này cao hơn là imin không chứa điện tích do đó có khả năng cộng hợp với nucleophin:



Azometin có khả năng cộng hợp với nucleophin như CN<sup>-</sup>, có khả năng thủy phân, có khả năng kết hợp với các hợp chất có hydro linh động, chẳng hạn loại β-dicarbonyl, song phản ứng không dừng ở giai đoạn cộng này mà tách amin để thu được α, β-không no ổn định hơn.

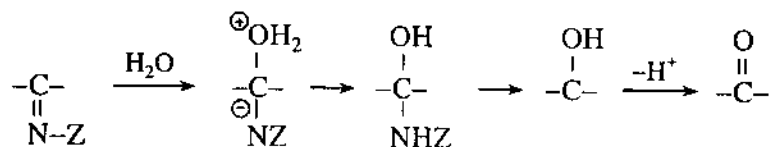
## 72- Phản ứng thủy phân liên kết C=N

Hợp chất chứa liên kết đôi C=N có thể bị thủy phân tương ứng cho andehit hay xeton:



Các imin (Z = H hay R) dễ bị thủy phân với nước, khi Z = H thì có bền hơn và thường thủy phân *in situ* không tách ra. Phản ứng thủy phân bazơ Schiff (Z = Ar) khó khăn hơn và thường cần xúc tác bazơ hay axit. Các oxim (Z = OH), arylhydrazon (Z = NHAr), nhất là semicacbazon cũng có thể thủy phân.

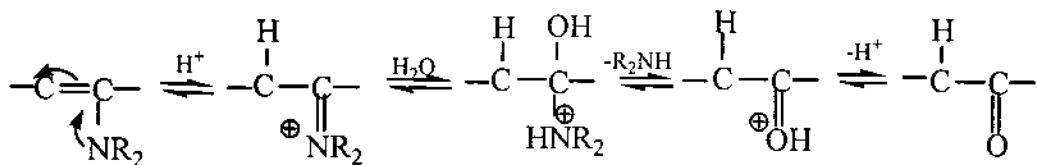
Một số tác nhân khác cũng dùng để phân cắt liên kết C=N, nhất là những hợp chất không dễ thủy phân trong axit hay bazơ hay chứa nhóm chức có tác dụng trong điều kiện phản ứng. Đặc biệt oxim dễ chuyển thành andehit hay xeton khi tác dụng với nitrat tali, axit axetic và  $\text{TiCl}_3$  nước, dung dịch nước  $\text{NaHSO}_3$ ... tosylhydrazon thủy phân cho xeton với  $\text{NaOCl}$ , dung dịch nước axeton- $\text{BF}_3$ -eterat,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , natriperoxit... Phản ứng thủy phân liên kết C=N bằng phản ứng cộng ban đầu với nước và tách nitơ:



Phản ứng tuân theo quy tắc chung, song trường hợp đặc biệt có sự thay đổi các giai đoạn phụ thuộc vào axit, bazơ hay điều kiện khác. Giai đoạn quyết định tốc độ cũng phụ thuộc vào tính axit và bản chất của Z và của nhóm liên kết với cacbonyl.

Ion imin chịu thủy phân nhanh vì có dạng cộng hưởng có điện tích dương ở cacbon như trên, chúng phản ứng với nước ở nhiệt độ phòng.

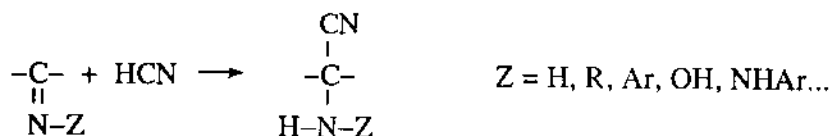
Phản ứng thủy phân các enamin xúc tác axit đều qua chuyển hoá tới ion imin:



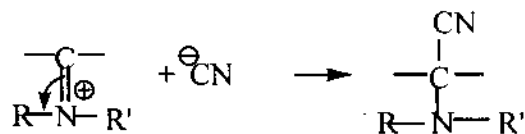
Cơ chế thủy phân enamin tương tự như thủy phân vinyl ete.

## 73- Phản ứng cộng HCN

HCN cộng hợp với imin, bazơ Schiff, hydrazon, oxim và hợp chất tương tự:



Ion  $\text{CN}^-$  cũng cộng hợp với ion imin:



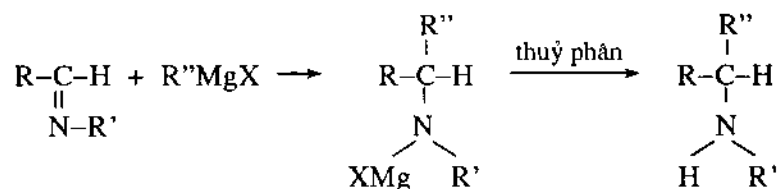
Phản ứng cộng tới imin cũng có tính chất chọn lọc đối quang. Khi cộng KCN vào triisopropylbenzensunfonyl hydrazon là phương pháp gián tiếp chuyển hoá hợp chất xeton thành nitrin ( $\text{RCOR}' \rightarrow \text{RR}'\text{CHCN}$ ):



Các hydrazon của andehit loại béo và xeton có chuyển hoá tương tự.

#### 74- Phản ứng của hợp chất cơ kim

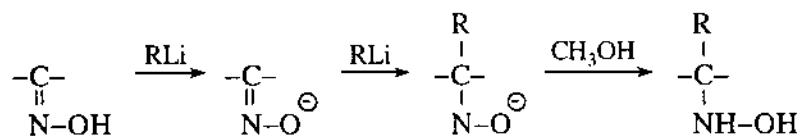
Hợp chất Grignard cộng hợp với các andimin cho amin bậc hai:



Các xetimin cho phản ứng khử thay cho phản ứng cộng. Riêng các hợp chất cơ lithi cộng hợp được với cả hai andimin và xetimin. Các hợp chất cơ kim khác kể cả  $\text{RCu-BF}_3$ , allyl boran, allyl stanan cộng được với andimin theo phản ứng trên.

Nhiều hợp chất có  $\text{C}=\text{N}$  (phenylhydrazon, oxim etc...) cho phản ứng cộng bình thường khi tác dụng với tác nhân Grignard, còn những hợp chất khác cho phản ứng khử hay phản ứng Miscellaneous.

Oxim có thể chuyển tới hydroxylamin khi tác dụng với 2 mol ankyli lithi rồi tác dụng tiếp với metanol:

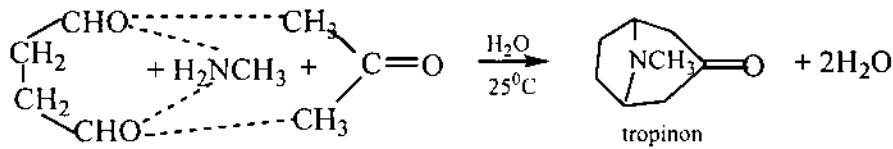


Các bazơ liên hợp của hợp chất nitro (khi tác dụng butyl lithi với hợp chất nitro) phản ứng với Grignard khi có  $\text{ClCH}=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{Cl}^-$  cho oxim:



Muốn tác dụng hợp chất Grignard với imin cho amin bậc nhất thì dùng imin với  $\text{R}'$  trong  $\text{RCH}=\text{NR}'$  là H, còn chuyển hoá imin có  $\text{R}' = \text{aryl}$  khi dùng  $(\text{ArCH}=\text{N})_2\text{SO}_2$  (từ sunfamit  $(\text{NH}_2)_2\text{SO}_2$  với  $\text{RCHO}$ ) với  $\text{R}''\text{MgX}$  hay  $\text{R}''\text{Li}$  cho hợp chất  $\text{ArCHR}''\text{NH}_2$  sau khi đã thủy phân.



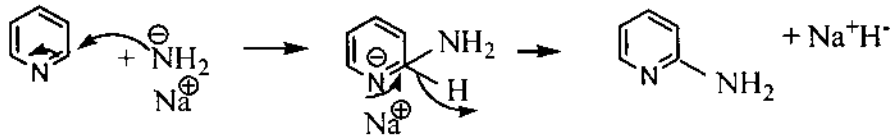


Bazơ Mannich cũng dễ thủy phân tách amin để tạo thành xeton không no nên đây là phương pháp tốt để tổng hợp xeton không no:

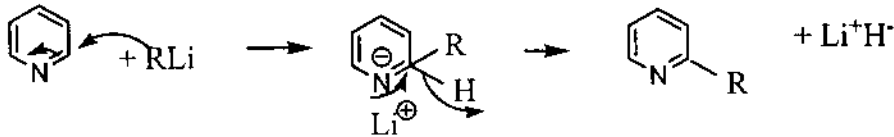


#### 76- Phản ứng của liên kết C=N trong vòng thơm

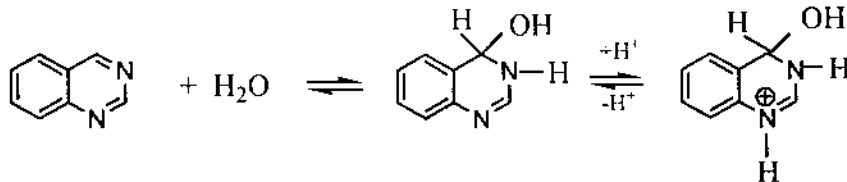
Phản ứng xảy ra tương tự cơ chế thế nucleophin vào nhân thơm như với pyridin:



Phản ứng không có hiệu ứng đồng vị nên không xảy ra qua aryn dị vòng mà tách H<sup>-</sup>. Phản ứng ưu tiên ở vị trí 2 và một ít ở vị trí 6. Phản ứng với RLi cũng tương tự:

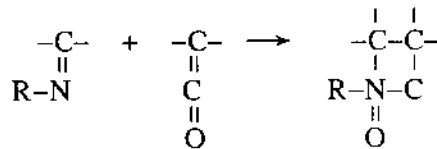


Khi trong vòng có 2 nitơ, nhóm C=N được hoạt hoá hơn vì có -I của N khác, do đó tăng khả năng phản ứng:



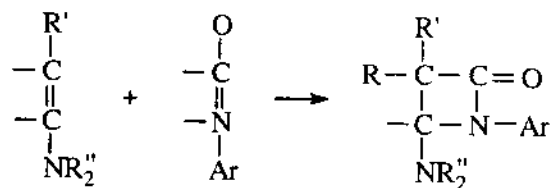
#### 77- Phản ứng cộng với xeten

Xeten cộng hợp với imin cho β-lactam:



Phản ứng nói chung là tác dụng loại R<sub>2</sub>C=C=O, còn RCH=C=O chỉ dùng *in situ* vì có phản ứng phụ. Các thioxeten R<sub>2</sub>C=C=S cho thiolactam.

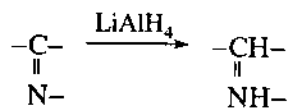
Phản ứng có thể xảy ra theo cơ chế cộng vòng, thường là cơ chế diion. β-Lactam cũng tổng hợp được bằng phản ứng cộng enamín với isoxyanat:



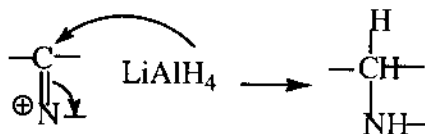
Các hợp chất closunfonyl isoxyanat tác dụng được với anken không quang hoạt ngay cả với olefin liên hợp và xyclopropen.

#### 78- Phản ứng với $\text{LiAlH}_4$

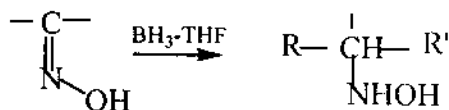
Các imin, hydrazon, bazơ Schiff và hợp chất có  $\text{C}=\text{N}$  khác tác dụng với  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Na}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ :



Muối imoni cũng bị khử bởi  $\text{LiAlH}_4$  nhưng không cộng vào nitơ:



Các oxim bị khử bằng cộng hydro thành hydroxylamin với boran hay xyanbohđrua:



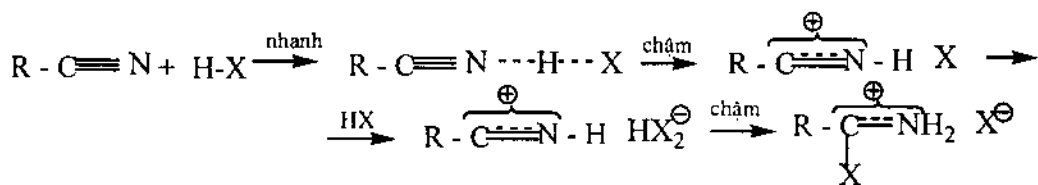
## 11.9. PHẢN ỨNG CỘNG VÀO LIÊN KẾT $\text{C}\equiv\text{N}$

So với nhóm cacbonyl, nhóm nitrin phân cực hơn và cũng dễ phân cực hoá hơn, khi tham gia phản ứng ít an ngữ không gian hơn do chỉ có một gốc hydrocacbon nhưng thực tế nitrin ít có khả năng kết hợp với những tác nhân nucleophin như  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ROH}$ , amin. Sở dĩ như vậy là vì nhóm nitrin là nhóm mềm, có khả năng phản ứng với tác nhân mềm, do đó nitrin phản ứng với  $\text{H}_2\text{S}$  dễ hơn là nước để tạo thioamit, để tạo phức với các kim loại mềm như  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cu}^+$ , không có khả năng tạo phức với kim loại cứng.

Nitrin có tính bazơ kém hơn xeton và andehit,  $\text{p}K_{\text{aq}}$  của  $\text{CH}_3\text{CN}$  là  $-10,8$ , của  $\text{ClCH}_2\text{CN}$  là  $-12,8$ . Nitrin có những phản ứng đặc trưng dưới đây.

#### 79- Phản ứng với $\text{HX}$

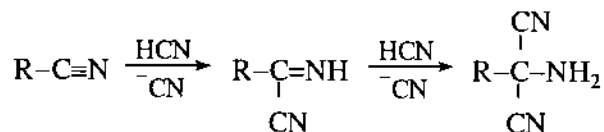
Khi tác dụng với axit, nitrin tạo phức không dẫn điện rồi chuyển thành muối dẫn điện:



Tất nhiên, axit cũng là axit mềm, như HBr, HI tạo muối với nitrin.

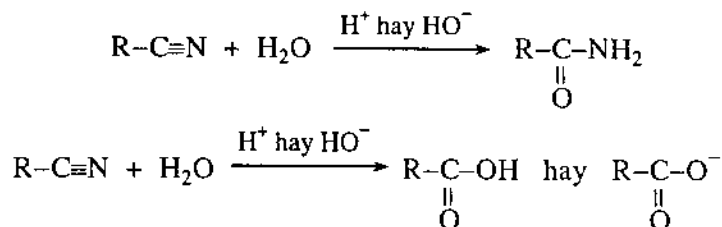
### 80- Phản ứng cộng HCN

HCN cũng cộng hợp với nitrin cho iminonitrin hay  $\alpha$ -aminomalononitrin:



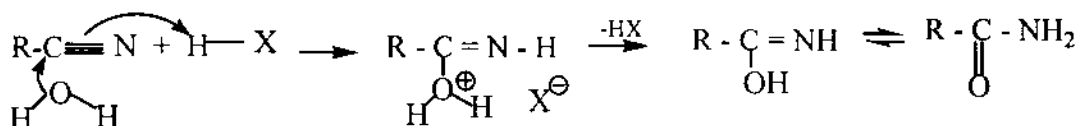
### 81- Phản ứng thủy phân nitrin

Nitrin bị thủy phân cho amit và axit:

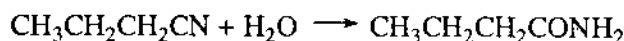


Amit là sản phẩm ban đầu rồi thủy phân tiếp khi có axit và bazơ cho axit cacboxylic là sản phẩm cuối cùng. Phản ứng thủy phân cần xúc tác axit hay bazơ.

Nitrin thủy phân trong môi trường axit:

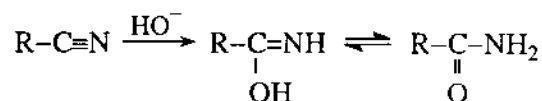


Ở đây nước tương tác với ion nitrin clorua ở giai đoạn xác định tốc độ của phản ứng sau đó chuyển hoá thành amit:



Amit chịu thủy phân tiếp cho axit như phản ứng thủy phân amit ở trên.

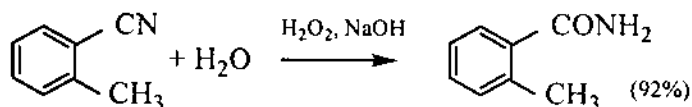
Nitrin thủy phân trong môi trường kiềm:



Hai quá trình diễn ra liên tiếp từ nitrin cho amit rồi axit, song cũng có nhiều phương pháp dừng ở giai đoạn amit như dùng axit đặc  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , HCl, HBr, HCOOH, axit axetic và

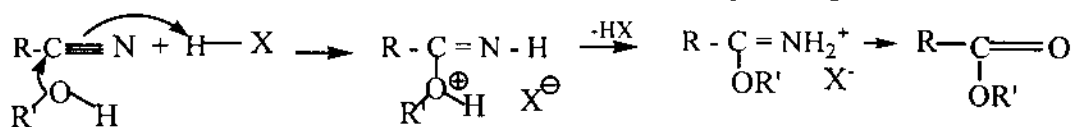


$\text{BF}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  và  $\text{HO}^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% trong  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ , natri pecacbonat, HCl khô và nước tiếp theo, cũng có thể dùng nước và ion kim loại hay phức như  $\text{MnO}_2$  trong metylen clorua hay trên silicagel, peborat natri trong metanol,  $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  trong  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ... Chẳng hạn, phản ứng dùng  $\text{H}_2\text{O}_2$  và  $\text{NaOH}$  là dùng kiềm yếu hơn  $\text{HOO}^-$  đến  $10^4$  lần thì dừng lại ở giai đoạn tạo thành amit:



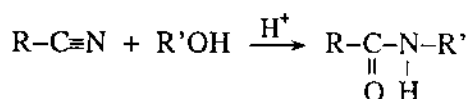
### 82- Phản ứng với ancol

Khi cho HCl khan vào hỗn hợp nitrin và ancol có nước tạo nên muối hydroclorua của imino este (imino este cũng gọi là imidat và imino ete) gọi là phản ứng Pinner:

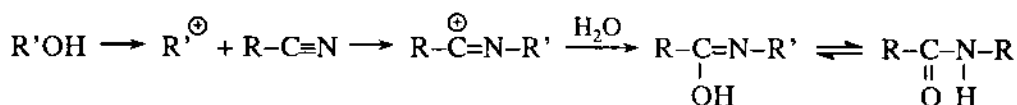


Muối chuyển thành este khi tác dụng với bazơ yếu hay bicacbonat natri hay nước có xúc tác axit.

Ở đây cần chú ý rằng, ancol cộng hợp với nitrin khi có axit mạnh là phản ứng Ritter theo cơ chế của ancol, tạo thành cacbocation cộng hợp vào nitrin rồi kết hợp với nước cho chất trung gian tautome hoá thành N-ankyl amit:

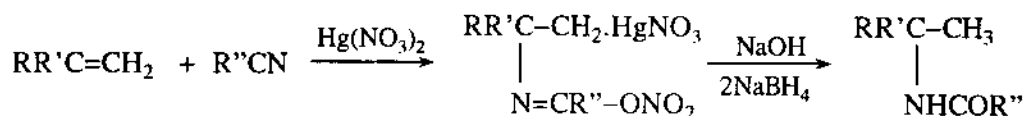


Cơ chế như sau:



Những ancol cho cacbocation bền mới có phản ứng này như ancol bậc ba hay hai, các olefin có khả năng tạo cacbocation cũng cho phản ứng này. Đây cũng là phương pháp chuyển ancol thành amin.

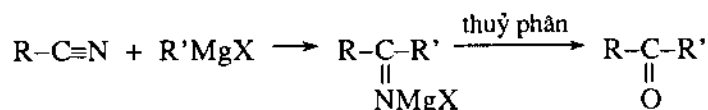
Các olefin dạng  $\text{RCH}=\text{CHR}'$  và  $\text{RR}'\text{C}=\text{CH}_2$  cộng với nitrin khi có nitrin thuỷ ngân rồi tác dụng với  $\text{NaBH}_4$ :



Phản ứng có thể dùng xúc tác kim loại, ánh sáng; với ancol bậc ba thì dùng liti ankoxit hay *n*-butyl liti.

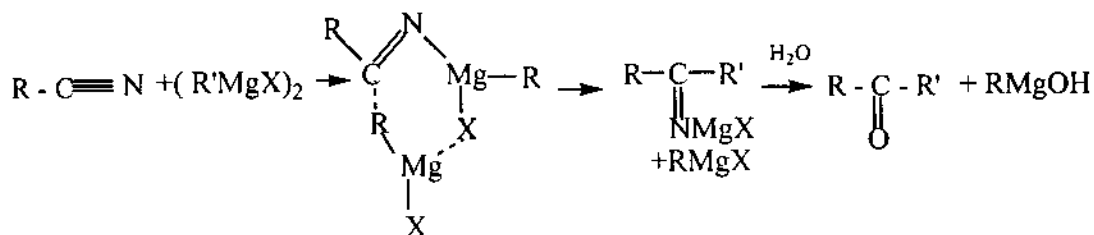
### 83- Phản ứng với $RMgX$

Tác nhân Grignard tác dụng với nitrin cho xeton:

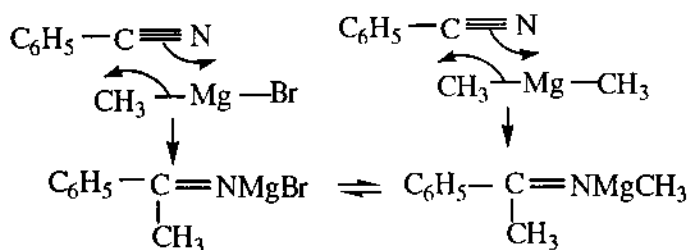


Phản ứng cộng Grignard với nitrin thực tế chậm hơn cộng với nhóm  $C=O$  nên các andehit chứa nhóm CN thì nhóm CN không làm ảnh hưởng đến phản ứng cộng vào  $C=O$ . Nhiều xeton đã thu được bằng phương pháp này nhưng xeton có hai R là ankyll thì hiệu suất không cao. Thường tăng hiệu suất bằng dùng thêm muối Cu (I) hay benzen với một đương lượng ete. Các xetimin không phản ứng với Grignard vì cho nhiều sản phẩm phụ ngay khi thủy phân muối cũng có tạo thành xetimin  $R-CR=NH$ , đặc biệt khi R và R' là aryl. Có thể dùng trietyl nhôm phản ứng với nitrin (tỷ lệ 2 : 1) rồi thủy phân cho etyl xeton.

Cơ chế phản ứng với tác nhân Grignard như sau:

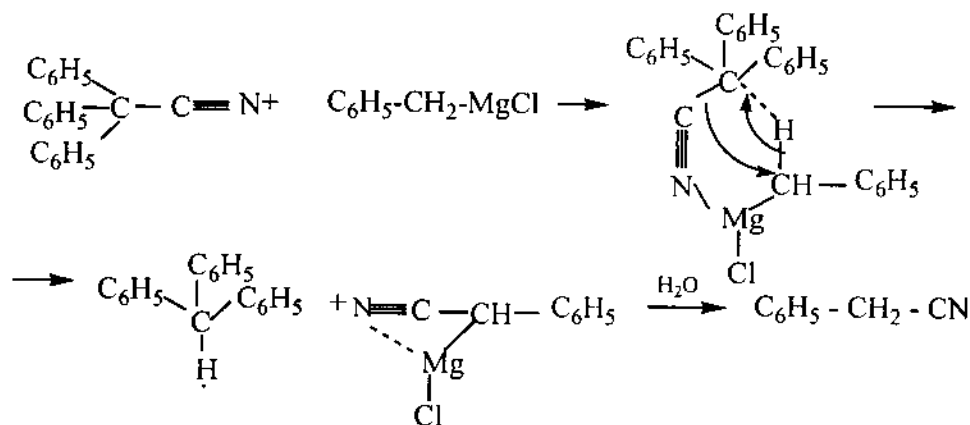


Chẳng hạn, benzonitrin với metyl Grignard (dạng  $CH_3MgX$  và  $(CH_3)_2Mg$ ) cho phản ứng qua trạng thái chuyển vòng với  $CH_3MgBr$  hay  $(CH_3)_2Mg$  cho sản phẩm cộng rồi thủy phân cho xeton:

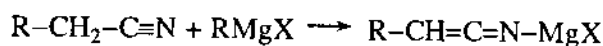


Phản ứng thường có  $\rho$  âm nên chứng tỏ phản ứng có bản chất cacbanion lớn, chẳng hạn benzonitrin với  $ArMgBr$  có  $\rho = -2,85$ .

Phản ứng này cũng kèm theo phản ứng khử hoá tương tự như hợp chất cacbonyl, do có sự chuyển nhóm CN tới gốc R của  $RMgX$ , chẳng hạn:



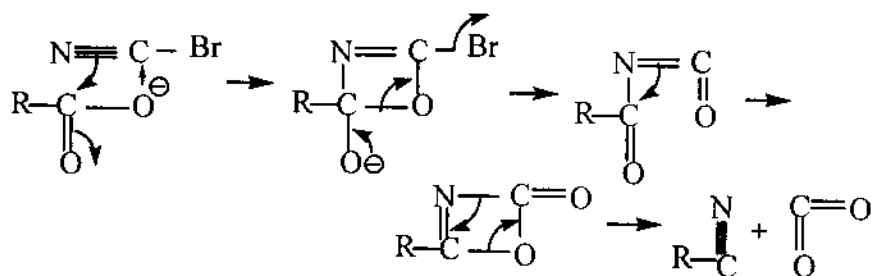
Đối với nhóm nitrin mạch hở có  $H_\alpha$  linh động khi tác dụng với  $RMgX$  cũng kèm theo phản ứng enol hoá tương tự như xeton:



gọi là phản ứng xetimin hoá. Phản ứng dễ dàng nếu hydro càng linh động và cấu tạo nitrin càng ít khó khăn không gian.

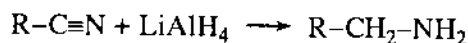
#### 84- Phản ứng chuyển axit thành nitrin

Muối của axit cacboxylic chuyển thành nitrin khi tác dụng với  $BrCN$ . Phản ứng không phải phản ứng thế, khi dùng axit có  $^{14}C$  thì  $^{14}C$  có trong nitrin và gốc  $R$  bảo toàn cấu hình, do đó đề nghị cơ chế sau:



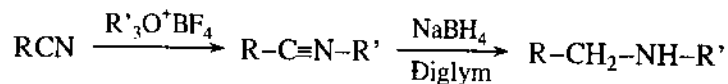
#### 85- Phản ứng với $LiAlH_4$

Nitrin bị khử tới amin bậc nhất:

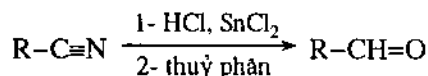


Ngoài  $LiAlH_4$  để khử nitrin đến amin bậc nhất có thể dùng  $BH_3-(CH_3)_2S$ ,  $NaOC_2H_5$ , hydro trên xúc tác.

Muốn khử nitrin đến amin bậc hai dùng  $NaBH_4$  theo phản ứng sau:



Nếu dùng tác nhân khử là  $\text{SnCl}_2$  với  $\text{HCl}$  thì có thể chuyển nitrin thành andehit, gọi là sự khử Stephen:

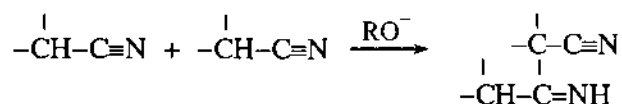


Phản ứng khử bằng  $\text{SnCl}_2$  khan tới  $\text{RCH}=\text{NH}$  cho kết tủa phức với  $\text{SnCl}_4$  rồi thủy phân. Phản ứng cho hiệu suất tốt nhất với nitrin thơm song cũng dùng cho nitrin béo.

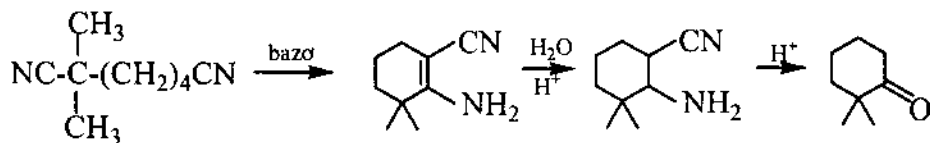
Phương pháp dùng  $\text{ArCONHC}_6\text{H}_4$  với  $\text{PCl}_5$  để cho muối  $\text{RCCl}=\text{NH}_2^+\text{Cl}^-$  gọi là phương pháp Sonn-Muller.

### 86- Phản ứng Thorpe

Phản ứng Thorpe là phản ứng ngưng tụ của hai hợp chất nitrin:



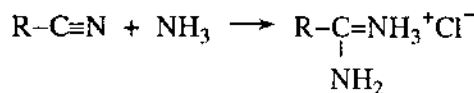
Carbon  $\alpha$  của nitrin này cộng hợp vào carbon của CN của phân tử khác. Liên kết C-NH trong sản phẩm có thể thủy phân cho  $\beta$ -xeto nitrin. Phản ứng quan trọng là vòng hoá, gọi là phản ứng Thorpe-Ziegler, với hiệu suất cao cho vòng 5 đến 8 cạnh, không tạo vòng 9 đến 13 cạnh nhưng cho vòng 14 cạnh và lớn hơn nếu dùng kỹ thuật pha loãng cao:



Sản phẩm trong phản ứng Thorpe-Ziegler này không phải imin nhưng có thể là tautome của enammin nếu thủy phân và decarboxyl hoá cho  $\alpha$ -xyano xeton.

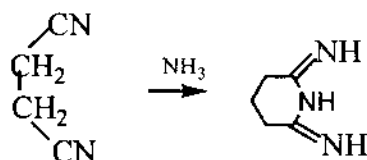
### 87- Phản ứng cộng với amoniac và amin:

Amoniacc cộng với nitrin cho amidin không thể:



Nhiều amidin tổng hợp theo phương pháp này.

Đinitrin có mạch dài tạo thành imidin:

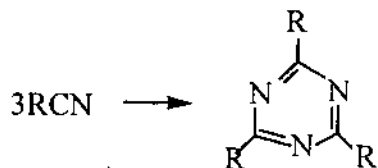


Amin bậc nhất và bậc hai cũng dùng thay cho amoniacc cho amidin thế nhưng chỉ đúng với vài nitrin có nhóm thế hút electron như  $\text{CCl}_3\text{CN}$ , amin thường không cho phản ứng này

song amin thường có thể chuyển tới amidin khi tác dụng với ankylo nhôm amit  $\text{CH}_3\text{Al}(\text{Cl})\text{NR}_2$  ( $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$ ).

### 88- Phản ứng trime hoá nitrin

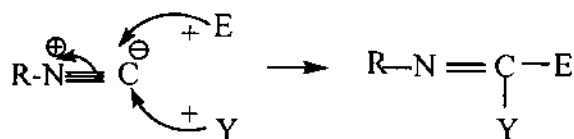
Nitrin có thể trime hoá khi có xúc tác axit hay bazơ cho triazin:



Thường dùng axit HCl và phản ứng tương tự như trime hoá của andehit, song các nitrin có  $\text{H}_\alpha$  không cho phản ứng này.

## 11.10. PHẢN ỨNG CỘNG CỦA ISOXYANUA

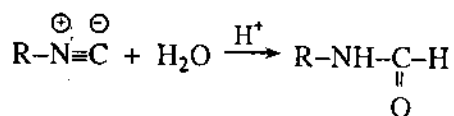
Phản ứng cộng của isoxyanua không phải theo nguyên tắc cộng của tiểu phân có cặp electron tới một nguyên tử của tiểu phân khác và tiểu phân không có cặp electron cộng vào phân tử khác mà là dạng khác của phản ứng cộng. Trong phản ứng này, electrophin và nucleophin đều cộng vào một nguyên tử cacbon, không có tiểu phân cộng vào nitơ mà điện tích dương ở nitơ được bão hoà bằng cặp electron của liên kết ba:



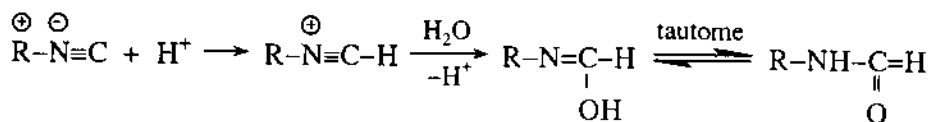
Sản phẩm cộng này phản ứng tiếp cho sản phẩm cuối cùng là  $\text{R}-\text{NH}-\text{C}-$ .

### 89- Phản ứng thủy phân

Isoxyanua bị thủy phân khi có xúc tác axit cho fomamit:



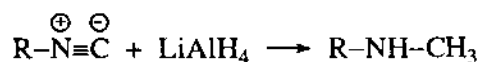
Cơ chế như sau:



Phản ứng cũng được xúc tác bằng kiềm như với  $\text{HO}^-$  trong dioxan. Cơ chế cũng là tấn công của  $\text{HO}^-$  vào cacbon.

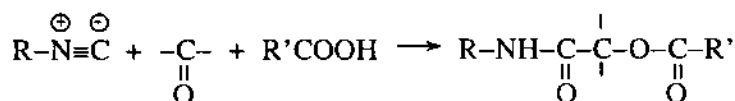
### 90- Phản ứng với $\text{LiAlH}_4$

Isoxyanua bị khử bởi  $\text{LiAlH}_4$  hay với tác nhân khử khác cho N-metylamin:

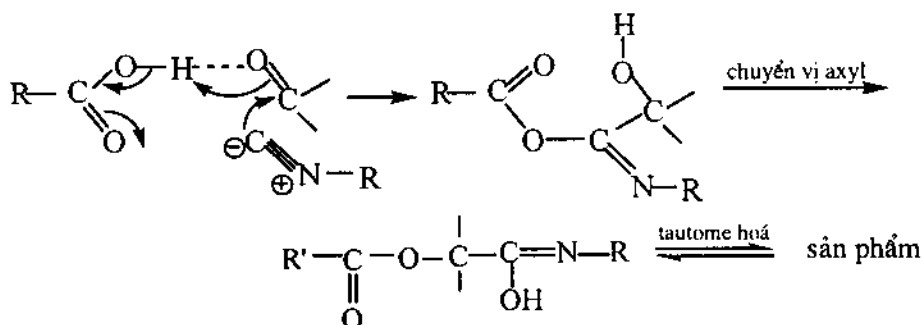


### 91- Phản ứng Passerini và Ugi

Isoxyanua tác dụng với axit cacboxylic và andehit hay xeton cho ankoxy amit:



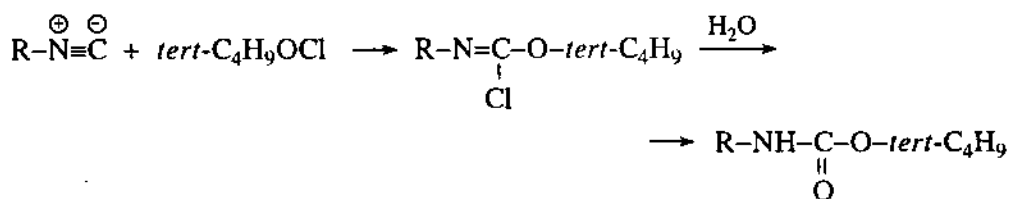
Phản ứng này gọi là phản ứng Passerini theo cơ chế sau:



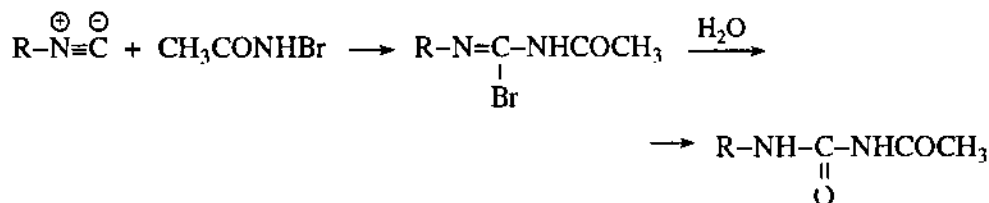
Nếu dùng amoniac hay amin cộng hợp với hỗn hợp trên, gọi là phản ứng Ugi, cho sản phẩm tương ứng là bisamit: với amoniac  $\text{NH}_3$  cho sản phẩm  $\text{R}'-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}(\text{OH})-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}$  còn với amin  $\text{R}'\text{NH}_2$  cho  $\text{R}'-\text{CO}-\text{NR}'-\text{C}(\text{OH})-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}$ . Phản ứng xảy ra do phản ứng của axit cacboxylic, isoxyanua và imin hình thành từ andehit hay xeton với amoniac hay amin bậc nhất. Người ta cũng dùng phản ứng này trong tổng hợp peptit khi dùng amino axit hay peptit đã bảo vệ nhóm nitơ và isoxyanua chứa nhóm cacboxyl đã bảo vệ cacbon nhóm cacboxyl.

### 92- Phản ứng cộng với O- và N-halogenua

Ankyl hypochlorua tác dụng với isoxyanua cho sản phẩm cộng rồi thủy phân cho cacbamat:

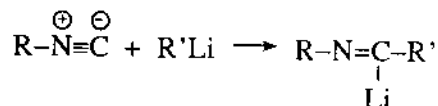


còn N-axyl ure phản ứng với isoxyanua cho N-axyl ure:

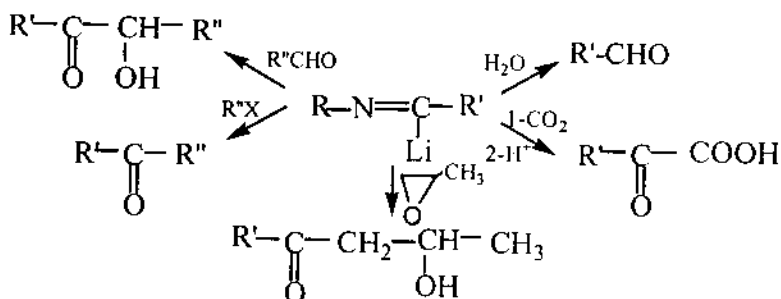


### 93- Phản ứng cộng với RLi

Các isoxyanua không chứa  $\text{H}_\alpha$  phản ứng với ankyl اللي tương tự Grignard cho andimin اللي:



Các andimin kim loại này là một nucleophin rất tốt và phản ứng với nhiều tác nhân khác nhau:



Nói chung, phản ứng là phương pháp chuyển hoá hợp chất cơ kim R'M thành R'CHO,  $\alpha$ -xetoaxit, xeton R'COR,  $\alpha$ -hydroxy xeton,  $\beta$ -hydroxy xeton. Trong mọi trường hợp, liên kết C=N đều thuỷ phân thành C=O.

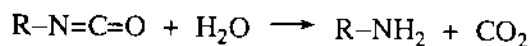
Các isoxyanua cũng chuyển hoá thành andimin thơm khi dùng phức sắt rồi bức xạ trong dung dịch benzen:  $\text{RNC} + \text{C}_6\text{H}_6 \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NR}$ .

### 11.11. PHẢN ỨNG CỦA ISOXYANAT

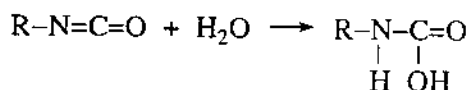
Hợp chất isoxyanat có nhóm  $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$  với hai liên kết đôi C=N và C=O, thường là hợp chất không bền, trừ các isoxyanat thơm, nên thường đóng vai trò hợp chất trung gian trong nhiều phản ứng song rất nhạy với các tác nhân hoá học.

#### 94- Phản ứng thuỷ phân

Hợp chất isoxyanat có liên kết đôi C=N dễ hợp nước ngay trong điều kiện thường tách  $\text{CO}_2$ :



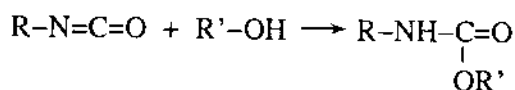
Phản ứng cộng cho hợp chất trung gian là axit cacbamic N- thể:



Phản ứng cũng được xúc tiến khi có xúc tác axit hay bazơ. Các isothiopyanat phản ứng chậm hơn và cần điều kiện mạnh hơn (tách COS và amin).

#### 95- Phản ứng với ancol

Ancol cộng hợp vào nhóm isoxyanat cho cacbamat cho hiệu suất cao:





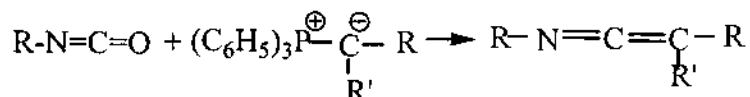


Phản ứng viết ở trên như là phản ứng cộng vào C=O nhưng ion ở trạng thái lai hoá cộng hưởng nên phản ứng cũng tìm thấy phản ứng cộng đúng ở liên kết C=N. Sản phẩm cộng thủy phân cho amit.

Phản ứng có thể dùng với hợp chất cơ اللي. Isothioxyanat cho thioamit N- thế.

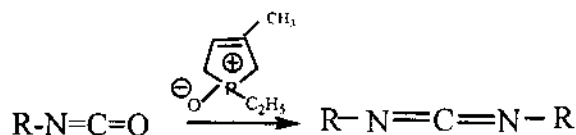
#### 98- Phản ứng với photphoran

Các ylit photpho cộng hợp với isoxyanat tương tự như với hợp chất cacbonyl:

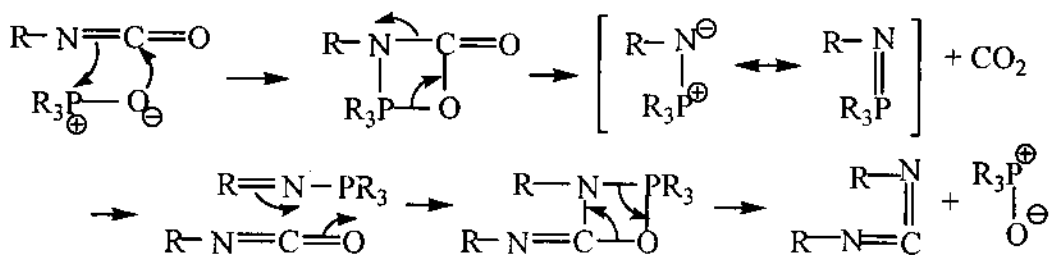


#### 99- Phản ứng dime hoá isoxyanat

Khi tác dụng isoxyanat với 3-metyl-1-etyl-3-photpholen-1-oxit có phản ứng dime hoá isoxyanat thành cacbođiimit:



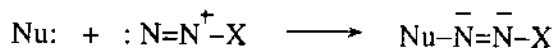
Đây là phản ứng tốt để tổng hợp các cacbođiimit DCC với hiệu suất tốt. Phản ứng thực tế là cộng phân tử isoxyanat này vào phân tử isoxyanat khác. Động học là bậc nhất đối với isoxyanat và bậc nhất đối với xúc tác. Cơ chế của phản ứng khi có oxit photpho như sau:



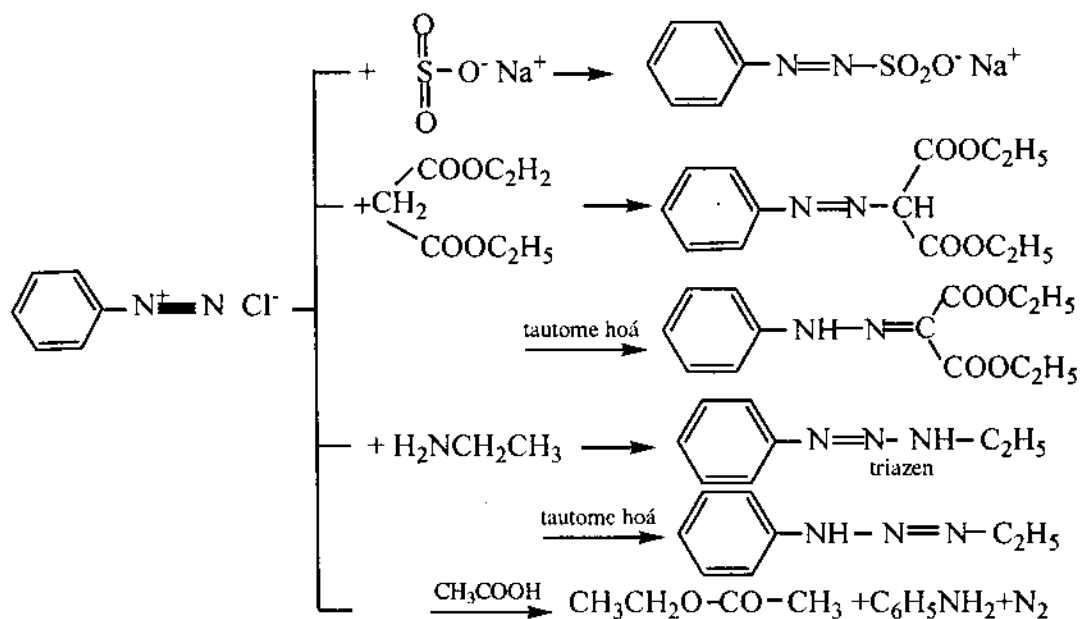
Theo cơ chế trên thì một phân tử isoxyanat này cộng tới nhóm C=O và phân tử khác cộng vào nhóm C=N. Bằng phương pháp đánh dấu đồng vị cho thấy phân tử CO<sub>2</sub> tạo thành từ một nguyên tử oxy của isoxyanat và một oxy từ xúc tác oxit đã chứng minh cho cơ chế trên.

### 11.12. PHẢN ỨNG CỘNG NUCLEOPHIN CỦA ION ĐIAZONI

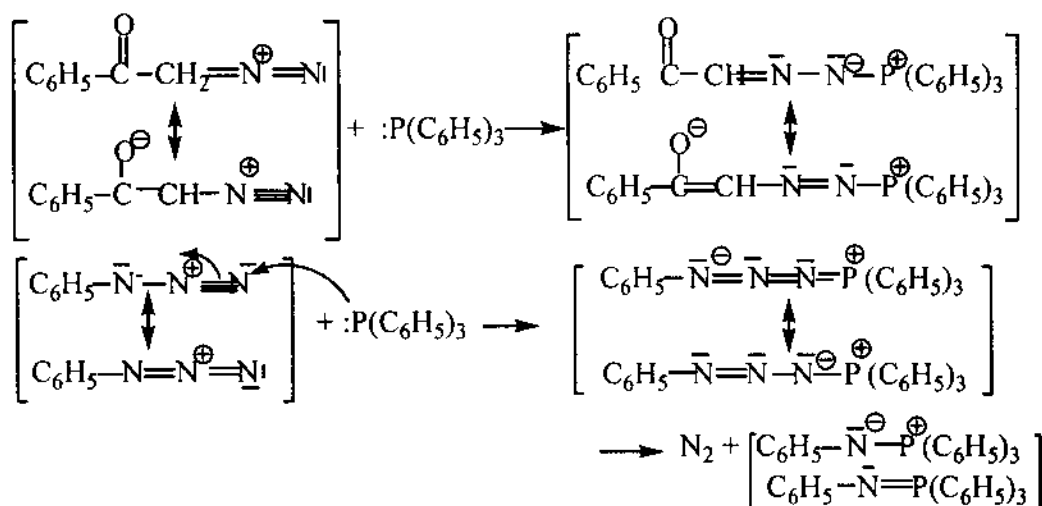
Ion diazoni có khả năng cộng hợp với nucleophin:



Chẳng hạn, một số phản ứng sau:

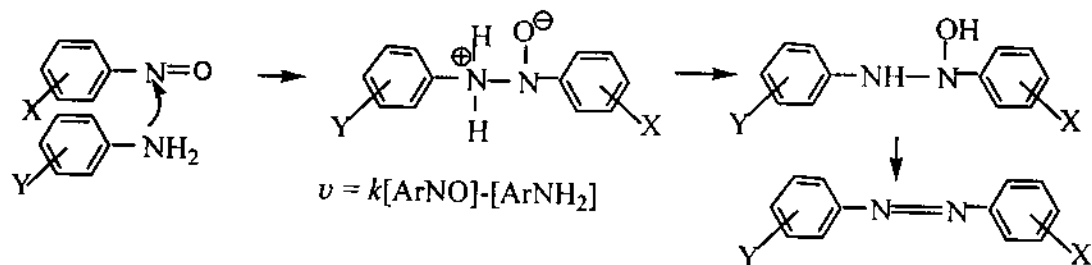


Các hợp chất diazo có nhóm xeton như α-diazoxeton, cũng như hợp chất axit cũng cộng hợp với nucleophin dưới các dạng cộng hưởng khác nhau:



### 11.13. PHẢN ỨNG CỘNG NUCLEOPHIN VÀO NHÓM N=O VÀ NO<sub>2</sub>

Nhóm nitroso có nhiều tính chất giống nhóm cacbonyl nhưng loại -CH-N=O có tính axit của C-H và N-H, còn tính bazơ của oxy mạnh hơn nên thường tồn tại ở dạng ưu tiên là oxim -C=N-OH. Các hợp chất arylnitroso cũng có thể ngưng tụ với hợp chất amin cho phản ứng tương tự andol:



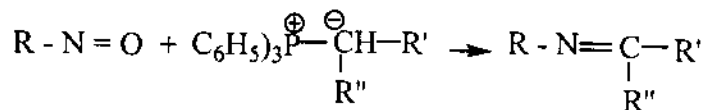
Khi có xúc tác hoạt hoá nhóm nitrozo do proton hoá oxy thì:



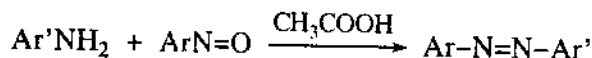
Các nhóm thế hút electron hợp chất nitrozo xúc tiến phản ứng nên có giá trị  $\rho$  dương, các nhóm thế cho electron ở amin làm tăng phản ứng nên  $\rho$  âm.

Hợp chất nitrozo cũng có phản ứng ngưng tụ với các hợp chất có liên kết C-H linh động.

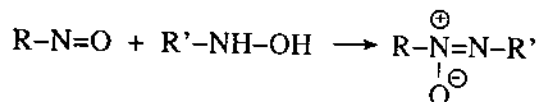
Hợp chất nitrozo cũng tác dụng với photphoran tương tự như với xeton cho imin:



Hợp chất nitrozo thơm cũng tổ hợp với amin cho hợp chất azo:

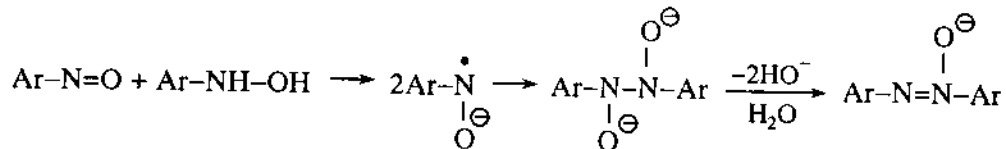


Và khi tác dụng với hydroxylamin cho hợp chất azoxy:

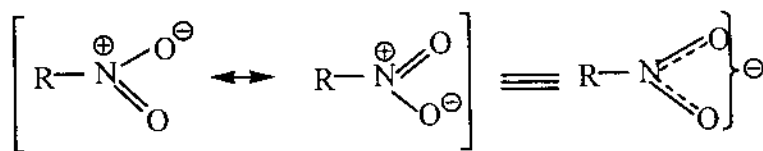


Cả hai gốc R và R' là ankyl hay aryl nhưng khi hai gốc khác nhau thì cho hỗn hợp sản phẩm (ArNONAr, ARNONAr', AR'NONAr') nhưng sản phẩm không đối xứng hình thành với một lượng nhỏ hơn.

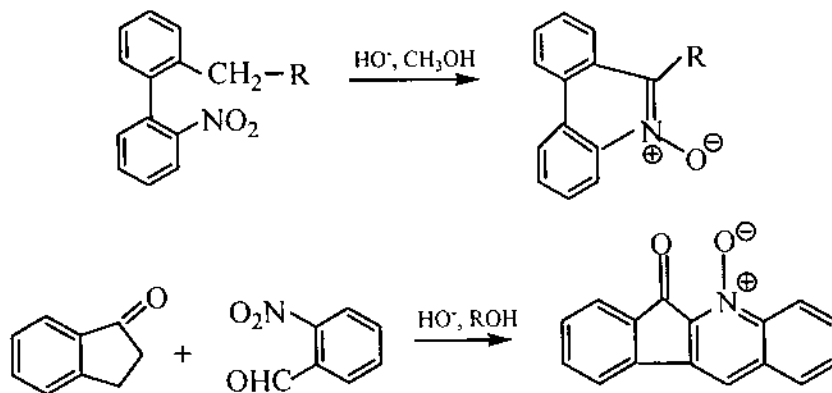
Phản ứng thường cần xúc tác bazơ và cơ chế của phản ứng này thực tế là cơ chế anion gốc:



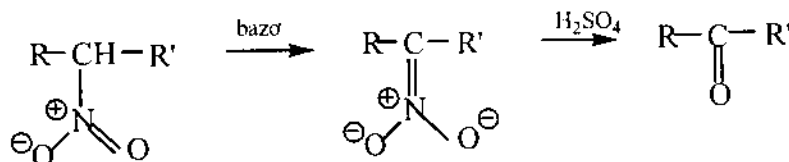
Khác với nhóm nitrozo, nhóm nitro không có khả năng phản ứng như nitrozo mà chủ yếu phản ứng của C-H như là cấu tử metylen trong các phản ứng ngưng tụ với hợp chất cacbonyl do nhóm nitro có cấu trúc điện tích dương tương tự như nhóm cacbonyl.



Tuy nhiên cũng có một số phản ứng được xem như là phản ứng ngưng tụ andol. Chẳng hạn:



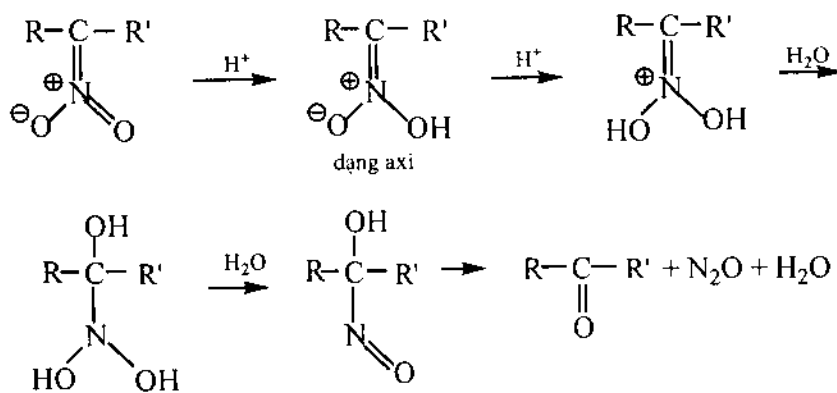
Hợp chất nitro béo bậc nhất và hai có thể bị thủy phân cho andehit hay xeton tương ứng khi tác dụng với bazơ liên hợp mạnh của axit sunfuric:



Phản ứng trên gọi là phản ứng Nef.

Hợp chất nitro bậc ba không cho phản ứng này vì không có thể chuyển thành bazơ liên hợp với axit sunfuric. Bản chất của phản ứng là thủy phân liên kết  $\text{C}=\text{N}$ .

Cơ chế như sau:

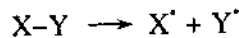


Khi hợp chất nitro bậc nhất tác dụng với axit sunfuric cho axit cacboxylic qua chất trung gian là axit hydroxamic. Phản ứng Nef và quá trình axit hydroxamic đều phản ứng ở dạng *axi* còn sự khác nhau về sản phẩm là do tính axit cao, nghĩa là khác nhau về nồng độ axit sunfuric từ 2M đến 15,5M làm thay đổi từ sản phẩm anđehit tới axit hydroxamic. Cơ chế của quá trình axit hydroxamic chưa thật rõ nhưng vì axit cao nên có thể axit proton hoá tiếp dạng *axi* của hợp chất nitro đã proton hoá.

## PHẢN ỨNG CỦA GỐC TỰ DO

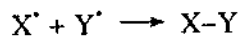
Gốc tự do là tiểu phân electrophin có electron tự do trên obitan, có khả năng phản ứng rất cao như đã nói ở chương trước, có khả năng tham gia phản ứng thế hay cộng vào hợp chất không no khi có tác dụng của chất kích thích hay nhiệt.

Cơ chế chung của phản ứng gốc tự do gồm hai giai đoạn. Giai đoạn đầu là sự hình thành gốc tự do, thường bằng sự phân cắt đồng ly liên kết:

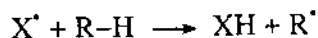
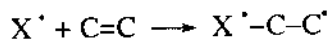


gọi là giai đoạn kích thích. Quá trình phân ly của những chất có liên kết yếu như các hydroperoxit, ankyl, axyl, diankyl peoxit, các peaxit, hợp chất azo có thể tự xảy ra hay khi có nhiệt, hay một số chất sinh gốc khi có ánh sáng như clo, brom, một số xeton hoặc bằng cách chuyển một electron  $Me^0 + e \rightarrow Me^{\cdot}$  thường từ kim loại hoặc bằng con đường điện hoá.

Giai đoạn thứ hai là sự chuyển hoá gốc tự do, là quá trình tổ hợp của các gốc tự do giống nhau hay khác nhau cho sản phẩm:



Quá trình này gọi là quá trình tắt mạch. Quá trình này thường không trực tiếp giữa hai gốc vì gốc là tiểu phân rất hoạt động, lượng gốc sinh ra còn rất thấp nên gốc có thể va chạm với các phân tử khác sinh ra một tiểu phân có số electron lẻ tái tạo ra một gốc mới. Chẳng hạn như:



Quá trình sinh ra một phân tử và một gốc mới như một gốc mới tái tạo gọi là giai đoạn chuyển mạch. Gốc mới này lại tiếp tục tương tác với các phân tử để sinh ra gốc mới cho đến khi tắt mạch như trên gọi là quá trình chuỗi, gồm hàng trăm hay hàng ngàn quá trình chuyển mạch cho tới khi kết thúc. Ngoài ra có thể có quá trình chuyển mạch bằng phân cắt gốc tự do hay phân tử phản ứng hoặc bằng chuyển vị.

Đối với các gốc hoạt động mạnh như gốc ankyl thì có quá trình chuyển mạch dài, có gốc kém hoạt động như gốc axyl thì quá trình chuyển mạch ngắn hay không phải là quá trình chuỗi. Thực tế, quá trình chuỗi xảy ra rất rộng, cho nhiều sản phẩm và khó nghiên cứu động học nhưng có thể có những đặc tính sau:

- 1- Phản ứng thường tìm thấy trong pha hơi hay lỏng vì sự solvat hoá gốc tự do trong

dung dịch gây ra nhiều sự khác nhau.

2- Có nhiều phức tạp khi có axit, bazơ hay dung môi phân cực cao, trừ khi dung môi không phân cực cạnh tranh được với phản ứng ion.

3- Có sự kích thích hay xúc tiến bằng các nguồn gốc tự do như các peoxit hay khi có ánh sáng. Quá trình dùng ánh sáng cần chú ý hiệu suất lượng tử, thường hơn 1000 nếu mỗi lượng tử sinh ra mạch chuỗi dài hay ngắn hay không phải chuỗi.

4- Tốc độ giảm hay dừng khi có chất có khả năng tương tác với gốc tự do như oxit nitơ, oxy phân tử hay benzoquinon, thường gọi là chất ức chế hay chết mạch.

Ở chương này chỉ nói về phản ứng thế  $S_R$  và cộng  $A_R$  của các loại hợp chất hữu cơ khác nhau, còn có nhiều phản ứng đã nói ở chương chuyển vị, oxy hoá-khử (chương 13, 14, 15).

### 12.1. PHẢN ỨNG THẾ GỐC $S_R$

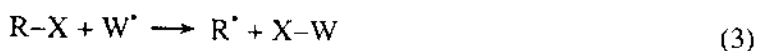
Cơ chế chung của phản ứng là:



Phản ứng có thể xảy ra bằng sự phân cắt chất ban đầu:



bằng cách tự xảy ra hay khi có ánh sáng hay nhiệt, nhưng quá trình này ít thực tế, nên thường gây ra bằng tác dụng của một gốc tự do đưa thêm vào phản ứng gọi là chất kích thích hay khơi mào sinh ra gốc tự do của chất ban đầu  $R'$ :



Gốc này sinh ra có thể thực hiện phản ứng tách:



hay tổ hợp:

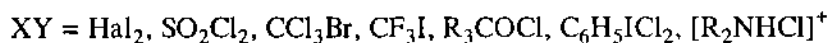
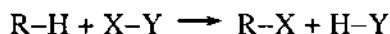


Quá trình gốc trong một mạch dài thường cho nhiều sản phẩm bởi các quá trình tách hay tổ hợp. Quá trình phân cắt (2) bằng cách tự xảy ra hay khi có ánh sáng và nhiệt được coi như là quá trình  $S_H1$  (H có nghĩa là đồng ly - homolytic). Quá trình tách hay tổng hợp được gọi là quá trình  $S_H2$ . Do đó, phản ứng có thể phân loại trên cơ sở  $S_H1$  hay  $S_H2$  tùy thuộc vào quá trình chuyển  $RX$  bởi quá trình (2) hay (3). Nhiều quá trình lặp đi lặp lại của quá trình (3) và (4), nói chung hai quá trình này thuận lợi về năng lượng.

Quá trình phản ứng gốc cũng đi qua các trạng thái chuyển có tính phân cực vì thường gốc tấn công có độ âm điện cao hơn, tuy không hoàn toàn ion như  $S_N1$ , nên thường phản ứng có  $\rho$  nhỏ (thường  $\rho = -1,4$ ) có nghĩa là ảnh hưởng của hiệu ứng nhóm thế cũ;  $g$  nhỏ. Khi gốc  $R'$  là *chiral*, đại đa số phản ứng có thể *racemic* hoá nhưng cũng có phản ứng nghịch đảo hay bảo toàn cấu hình phụ thuộc vào bản chất chất ban đầu và gốc tự do.

### 12.1.1. Phản ứng thế gốc của hydrocarbon aliphatic

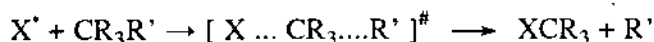
Phản ứng quan trọng là phản ứng thế hydro của hydrocarbon no:



Phản ứng được xúc tiến khi có ánh sáng hay nhiệt hay với chất sinh gốc tự do kích thích phản ứng.

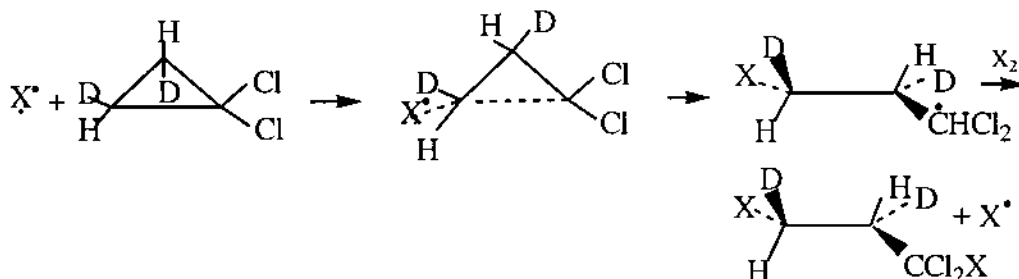
Phản ứng thế hydro bằng nhóm thế X trong phản ứng gốc không thể xảy ra sự phân cắt trực tiếp liên kết C-H thành C<sup>•</sup> và H<sup>•</sup> vì  $D_H = 104 \text{ kcal/mol}$ .

Phản ứng có thể xảy ra theo sự tấn công đồng bộ lưỡng phân tử tương tự  $S_N2$  từ phía sau của C (gọi là  $S_R2C$ ).



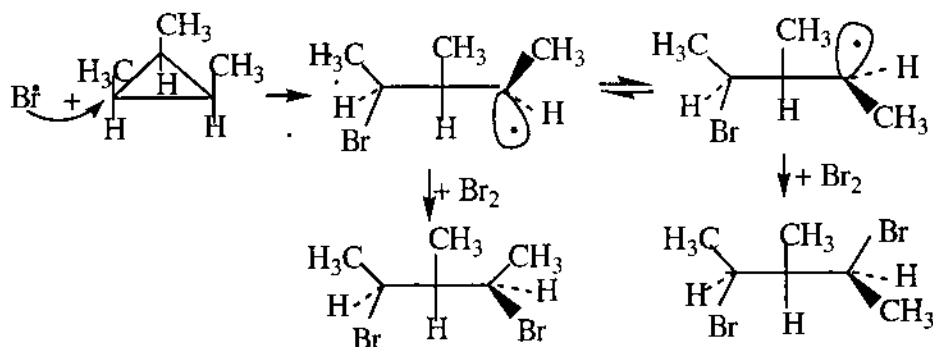
Cơ chế này rất hiếm. Trường hợp chất mạch hở chỉ có một thông báo về cơ chế này giữa trimethylmetan với gốc triflometyl tạo thành  $\text{CH}_3\text{CF}_3$  đồng thời với sản phẩm khác.

Cơ chế lưỡng phân tử xảy ra với hydrocarbon mạch vòng no với sự phá huỷ vòng cho sản phẩm thế và có sự quay cấu hình, là sự thế trực tiếp vào carbon theo  $S_R2$ :



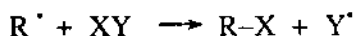
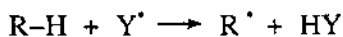
Khi clo hoá hay brom hoá đồng phân *trans* của xyclopropan thế tạo thành 96% đồng phân *erythro*, còn đồng phân *cis* cho 92% đồng phân *threo*.

Khi mở vòng tạo gốc có tính đặc thù lập thể, nhưng giai đoạn sau không có tính đặc thù lập thể, chẳng hạn brom hoá 1,2,3-trimetylxyclopropan:





Còn tất cả hệ còn lại là phản ứng thế theo nhiều giai đoạn, đặc biệt là các hydrocarbon no, bằng sự chuyển hydro hay halogen để tạo thành gốc tự do ankyli và gốc này tương tác với tác nhân:



Tương tác chuyển hydro được thực hiện bằng quá trình đồng bộ:



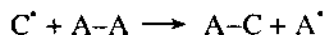
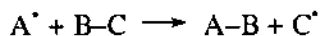
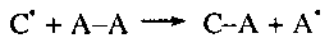
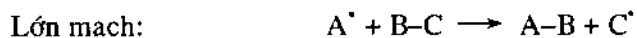
Từ trạng thái chuyển trên, tác nhân tấn công vào H từ phía sau của gốc  $R^{\bullet}$  tương tự như phản ứng đồng bộ lưỡng phân tử  $S_N2$  đã được chứng minh bằng lý thuyết tốc độ tuyệt đối cũng như hiệu ứng đồng vị nên gọi là phản ứng  $S_R2H$ .

Định luật của  $S_R$  này là tuân theo định luật chung của cơ chế chuỗi, qua các giai đoạn:

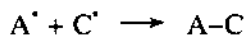


Giai đoạn hình thành gốc trung gian phản ứng  $A^{\bullet}$  là giai đoạn kích thích.

Sự tạo gốc tự do bằng chất kích thích nhiệt hay quang hoá hoặc bằng phản ứng oxy hóa khử:



Giai đoạn này có năng lượng hoạt hoá nhỏ, mỗi gốc tạo thành trong phản ứng kích thích gây ra sự chuyển hoá nhiều phân tử, do đó tốc độ kích thích có thể nhỏ nhưng tốc độ lớn mạch rất lớn. Phản ứng chuỗi đặc trưng bằng chiều dài mạch tương ứng với số giai đoạn lớn mạch lặp lại nhiều lần cho một giai đoạn kích thích. Tốc độ giai đoạn này xác định tốc độ chung của phản ứng cũng như tính chọn lọc của phản ứng thế.



Phản ứng tắt mạch làm mất trung tâm gốc cần thiết cho sự lớn mạch nên giai đoạn tắt mạch càng lớn thì chiều dài mạch càng nhỏ.

Phản ứng tắt mạch có thể thực hiện bằng tương tác của hai gốc tự do gọi là tổ hợp hoặc bằng chuyển hydro giữa hai gốc để tạo thành hợp chất no và không no, gọi là tắt mạch chuyển không cân đối hay tắt mạch chuyển hydro.

Nói chung, để trở thành phân tử trung hoà cần hai gốc tự do. Thường phản ứng tổ hợp có tốc độ lớn ( $k = 10^7 + 10^9$  // (mol.s)), thời gian sống của các gốc trong dung dịch nhỏ hơn

1 s. Để phản ứng chuyển mạch có thể kíp cạnh tranh với phản ứng tắt mạch, giai đoạn cơ bản của quá trình phải có năng lượng hoạt hoá nhỏ, nhỏ hơn  $9,6 \div 14,5$  kcal/mol.

Tốc độ chung của quá trình được xác định bằng tỷ lệ tốc độ của phản ứng kích thích, lớn mạch hay phát triển mạch và tắt mạch.

Động học của phản ứng chuỗi được xác định ở trạng thái dừng, ở đó nồng độ gốc mất đi và tạo thành bằng nhau, tốc độ tắt mạch và kích thích bằng nhau, nên:

$$d[A^*]/dt = d[C^*]/dt = 0$$

Phản ứng trên có dạng tổng quát:  $A-A + B-C = A-B + A-C$

$$v = d[AB]/dt = d[AC]/dt = -d[AA]/dt = -d[BC]/dt.$$

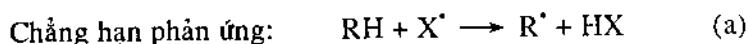
$$v_{kt} = v_{tm} \text{ nên } k_{kt} [AA] = k_{tm} [C^*]^2, \text{ rút ra: } [C^*] = (k_{kt}/2k_{tm})^{1/2} [AA]^{1/2}$$

$$\text{Tốc độ phản ứng } v = k_{lm}[C^*][AA] = k_{lm}(k_{kt}/2k_{tm})^{1/2} [AA]^{3/2}$$

(tm = tắt mạch, lm = lớn mạch, kt = kích thích).

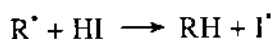
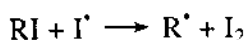
Để đánh giá được khả năng của phản ứng gốc, có thể dựa vào hiệu ứng nhiệt của phản ứng và hiệu ứng nhiệt của các giai đoạn riêng được tính theo năng lượng phân ly liên kết C-H và năng lượng tạo thành.

Đối với các quá trình thu nhiệt, năng lượng hoạt hoá không thể nhỏ hơn hiệu ứng nhiệt của phản ứng, quá trình chuỗi không bao giờ gồm quá trình thu nhiệt mạnh.



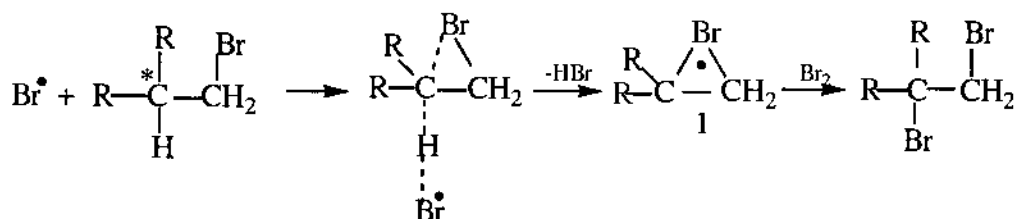
X	R					
		CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
F	a =	-31,1	-36,8	-40,9	-45,9	-47,8
	b =	-72,0	-67,9	-64,1	-59,0	-55,0
Cl	a =	+2,1	-4,0	-8,1	-12,9	-16,9
	b =	-16	-14,1	-10,0	-5,0	-1,0
Br	a =	+17,9	+11,9	+7,9	+3,1	-1,0
	b =	-23,9	-22,9	-18,8	-14,1	-10,0
I	a =	+33,9	+27,9	+23,9	+18,9	+15,0
	b =	-20,0	-16,9	-12,9	-7,9	-4,0

Từ các số liệu trên cho thấy, phản ứng của F hay Cl xảy ra với chiều dài mạch rất lớn, còn đối với Br thì chiều dài mạch lớn khi chuyển tới hợp chất ankybenzen. Phản ứng iot hoá không thực hiện được, quá trình ngược ưu tiên hơn do sự khử gốc chuỗi:



Như vậy, dựa vào hiệu ứng nhiệt của các giai đoạn riêng có thể xét đoán được khả năng phản ứng, song cũng có trường hợp quan hệ nhiệt động học thuận lợi nhưng năng lượng hoạt hoá giai đoạn chuyển H hay X lớn thì thực tế cũng không xảy ra.

Cơ chế phản ứng cũng chịu ảnh hưởng của nhóm kế. Trong phản ứng quang halogen hoá (phản ứng 1) thu được một hỗn hợp sản phẩm, trong đó phản ứng brom hoá ở mạch cacbon chứa brom có tính chọn lọc vị trí cao. Brom hoá anky bromua cho 84 đến 94% sản phẩm thế ở cacbon bên cạnh cacbon chứa brom mà thực tế vị trí này bị động hoá bởi hiệu ứng cảm ứng hút electron của brom. Tính chọn lọc vị trí bất thường này được giải thích bằng cơ chế của nhóm kế của brom ở giai đoạn tách tạo gốc cầu, chẳng hạn như:

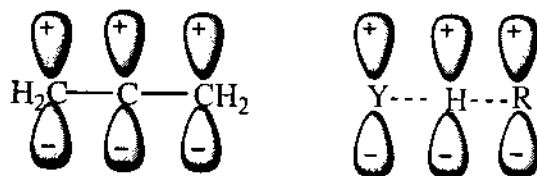


Trong cơ chế thường,  $\text{Br}^\bullet$  phân cắt lấy H trong RH tạo  $\text{R}^\bullet$  nhưng có brom ở vị trí bên cạnh tạo nên chất trung gian vòng gọi là gốc cầu (1). Giai đoạn sau là phân tích gốc cầu.

Theo cơ chế này thì cấu hình của cacbon bị thế đánh dấu sao được bảo toàn cấu hình. Như trường hợp 1-brom-2-metylbutan quang hoạt cho 1,2-dibrom-2-metylbutan bảo toàn cấu hình. Nếu tiến hành phản ứng trong DBr, thì từ 1-brom-2-metylbutan tìm thấy sản phẩm deuteri hoá ở vị trí 2 và bảo toàn cấu hình. Điều đó do chất trung gian (1) phân cắt lấy D từ DBr. Đối với Cl, cũng có thể hình thành gốc cầu nhưng theo phổ ESR thì cấu không đối xứng. Trạng thái gốc cầu đã có nhiều chứng minh bằng hiệu ứng đồng vị và bằng CIDNP chứng minh rằng proton metylen trong  $\beta$ -brometyl không tương đương nhau, gốc ở dạng cặp ion  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^\bullet\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}]$  trong lỏng dung môi và tạo gốc cầu không đối xứng. Các nhóm SR, SiR cũng là nhóm kế tạo gốc cầu.

### 12.1.2. Những nhân tố ảnh hưởng của phản ứng $\text{S}_\text{R}$

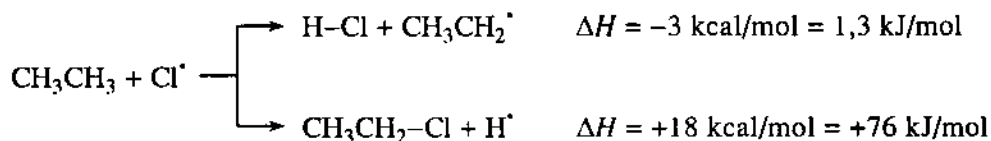
Khác với phản ứng ion, trong phản ứng gốc, trung tâm phản ứng là H. Trong trạng thái chuyển nguyên tử H dùng một AO tham gia liên kết với gốc tấn công  $\text{Y}^\bullet$  và nhóm đi ra  $\text{R}^\bullet$  bằng 3 electron:  $[\text{Y} \dots \text{H} \dots \text{R}]^\bullet$ . Để thấy được ảnh hưởng của các nhân tố, có thể hình dung trạng thái chuyển có tính đồng hình gần như gốc allyl:



Sự phân cắt H xảy ra càng dễ nếu năng lượng phân ly liên kết càng nhỏ, gốc đi ra càng bền, do đó cũng chịu ảnh hưởng của nhóm thế ở trung tâm phản ứng và ở gốc ankyl đi ra. Những nhân tố ảnh hưởng tới quá trình chuyển là tính bền của liên kết phân cắt và tạo thành, hiệu ứng lập thể, hiệu ứng phân cực và ảnh hưởng của dung môi.

Trong phản ứng chuỗi, giai đoạn hình thành ra sản phẩm là giai đoạn phân cắt bởi gốc tự do. Gốc tự do luôn phân cắt lấy nguyên tử đơn hoá trị như hydro và halogen, rồi đến hai hoá trị, không bao giờ phân cắt nguyên tử ba hay bốn hoá trị.

Chẳng hạn, phản ứng của clo với etan:

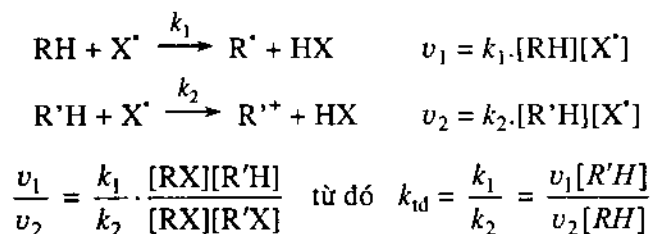


Nhân tố quyết định là lập thể. Các nguyên tử đơn hoá trị ở bên ngoài dễ cho gốc tiếp cận hơn là các nguyên tử hoá trị cao. Mặt khác, phản ứng thuận lợi khi phản ứng phát nhiệt hơn là thu nhiệt tính từ năng lượng liên kết phân cắt và tạo thành. Trong trường hợp sự khác nhau về năng lượng không lớn thì nhân tố lập thể quan trọng hơn và trong hai khả năng thì nguyên tử đơn hoá trị được chọn hơn.

Nhiều nghiên cứu về hoạt tính của hợp chất aliphatic thì hydro là nhóm đi ra và nguyên tử clo là tiểu phân tấn công, bất kỳ nguyên tử hydro nào cũng có khả năng đi ra, vì thế thường tìm thấy hỗn hợp sản phẩm, tuy nhiên các gốc không phải hoàn toàn không chọn lọc mà dễ phản ứng ở một vài vị trí trong phân tử dễ mất hydro hơn các vị trí khác.

### 1- Ảnh hưởng của chất ban đầu

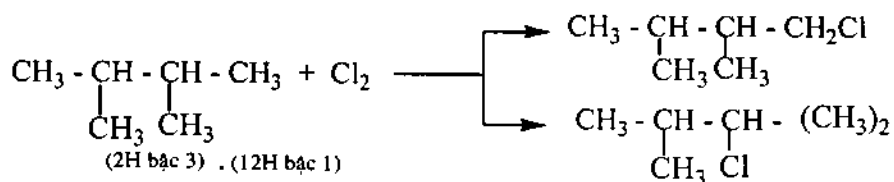
Khi xét khả năng phản ứng gốc tự do của hợp chất, người ta dùng các giá trị hằng số tốc độ tương đối thu được khi thực hiện phản ứng cạnh tranh của hai chất ban đầu với cùng một gốc:



Cũng có thể xác định tốc độ bằng sự hình thành sản phẩm:

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{[\text{RX}][\text{R}'\text{H}]}{[\text{R}'\text{X}][\text{RH}]}$$

với điều kiện là tất cả các gốc đều chuyển thành sản phẩm. Phương pháp này thường dùng để xác định tốc độ tương đối của các liên kết C-H khác nhau:

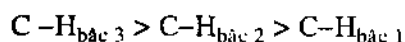


$$\text{Tốc độ tương đối } k_{td}: k_{bậc\ 3} / k_{bậc\ 1} = 6 \frac{[(\text{CH}_3)_2\text{CHCHCl}(\text{CH}_3)_2]}{[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}]}$$

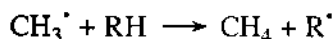
Như vậy, trong phản ứng gốc cần chú ý tới tính chọn lọc thế của H. Độ linh động của H phụ thuộc vào ảnh hưởng của gốc ankyll, chẳng hạn sự thay đổi tốc độ tương đối trong các hợp chất sau:

	$k_{td}$		$k_{td}$
CH <sub>3</sub> -H	7,10 <sup>-4</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -H	6,4.10 <sup>4</sup>
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -H	1	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH-H	0,2.10 <sup>5</sup>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-H	220	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> C-H	1,14.10 <sup>6</sup>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-H	1,9.10 <sup>4</sup>		

Hiệu ứng nhiệt phụ thuộc vào năng lượng phân ly của liên kết C-H. Phản ứng càng phát nhiệt nếu năng lượng phân ly của C-H càng nhỏ. Khả năng phản ứng của liên kết tăng khi giảm năng lượng phân ly:



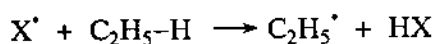
nghĩa là sự tấn công vào H liên kết với carbon có mật độ electron cao hơn. Có thể đánh giá theo phản ứng sau:



RH	$D_{\text{H R-H}}$ kcal/mol	$E^\#$ kcal/mol
CH <sub>3</sub> -H	104	14,1
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -H	90	11,5
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-H	94,5	10,3
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-H	91	8,2

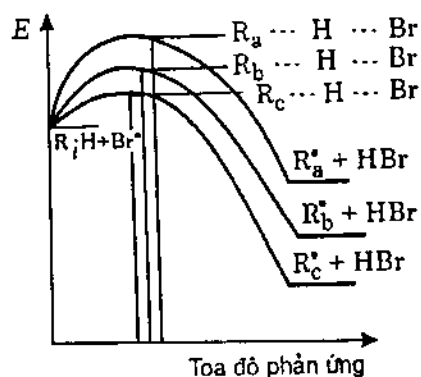
Khả năng phản ứng càng cao nếu năng lượng phân ly của H-X tạo thành càng lớn. Năng lượng phân ly của H-X tạo thành giảm thì năng lượng hoạt hoá tăng, làm giảm phản ứng nhưng đồng thời cũng tăng tính chọn lọc của quá trình giữa bậc 1, 2, 3.

Khi giảm năng lượng H-X tạo thành, phản ứng trở thành kém phát nhiệt hơn, trạng thái chuyển chuyển gần về phía sản phẩm hơn, liên kết C-H trong trạng thái chuyển bị kéo dài hơn và electron không cặp đôi định chỗ trên carbon trong trạng thái chuyển càng lớn, sự khác nhau về tính ổn định của gốc tạo thành càng lớn, do đó làm tăng tính chọn lọc của quá trình. Chẳng hạn phản ứng:



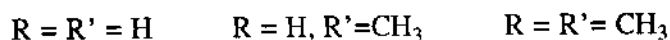
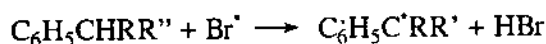
$X^\bullet$	$D_{H-H-X^\bullet}$ , kcal/mol	$E^\ddagger$ , kcal/mol
$F^\bullet$	120,6	0,3
$Cl^\bullet$	103,0	1,0
$Br^\bullet$	87,0	1,3

Độ bền của gốc cũng biểu hiện ở trạng thái chuyển và hiệu ứng đồng vị. Sự thay đổi trạng thái chuyển hay sự phân cắt liên kết C-H bậc khác nhau như ở giản đồ hình 12.1.



Hình 12.1. Trạng thái chuyển của H bậc 1, 2, 3

Độ bền của gốc tự do tăng, phản ứng trở thành phát nhiệt hơn. Tương ứng với tiên đề Hammond, trạng thái chuyển ở gần với cấu trúc chất ban đầu, liên kết C-H trong trạng thái chuyển bị kéo dài hơn đưa tới giảm hiệu ứng đồng vị động học bậc nhất. Chẳng hạn phản ứng:



$$k_H / k_D = \quad 4,8 \quad \quad \quad 2,7 \quad \quad \quad 1,8$$

Nói chung, trong tất cả các trường hợp, khả năng phản ứng tăng khi chuyển từ bậc nhất tới bậc hai rồi bậc ba. Sự tăng này trong hệ béo nhiều hơn trong hệ thơm béo vì nhân phenyl làm ổn định gốc hơn, phản ứng phân cắt hydro phát nhiệt hơn, liên kết C-H ít bị kéo dài hơn, sự khác nhau về tính ổn định của gốc liên quan tới năng lượng phức hoạt hoá nhỏ hơn, nên tính chọn lọc của hydro thơm béo nhỏ hơn.

Chẳng hạn, hằng số tốc độ tương đối của  $Cl^\bullet$  với hydrocarbon no và ankybenzen:

C-H ankan	$k_{td}$	C-H ankybenzen	$k_{td}$
Bậc 1	1	Bậc 1	1
Bậc 2	4,3	Bậc 2	2,5
Bậc 3	6,0	Bậc 3	5,5

a) Ankan:

Phản ứng ưu tiên thế của H bậc 3 > 2 > 1, do đó nhân tố lập thể có vai trò đặc biệt quan trọng và phản ứng phụ thuộc tính chọn lọc và nhiệt độ. Ở nhiệt độ cao, tính chọn lọc giảm. Tính chọn lọc phụ thuộc vào gốc tác nhân, chẳng hạn với flo tính chọn lọc bậc nhất và ba là 1 : 1,4, với brom kém chọn lọc hơn là 1 : 1600.

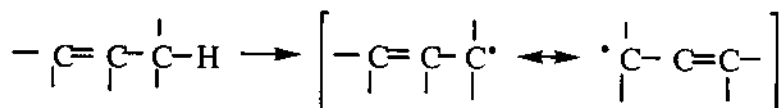
**Bảng 12.1.** Hoạt tính của Cl<sup>•</sup> ở vị trí cacbon bậc khác nhau ở 100 và 600°C

Nhiệt độ, °C	Bậc 1	Bậc 2	Bậc 3
100	1	4,5	7
600	1	2,1	2,6

Trong phản ứng quang clo hoá isopentan trong axit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> với N-clo-di-*tert*-butylamin và N-clo-*tert*-butyl-*tert*-pentylamin thì hydro bậc nhất phản ứng nhanh hơn hydro bậc ba đến 1,7 lần. Trong trường hợp này, gốc tấn công R<sub>2</sub>NH<sup>•</sup> có thể tích lớn gây khó khăn lập thể lớn nên trở thành nhân tố quyết định.

b) Anken:

Phản ứng thế H dễ hơn ankan, đặc biệt dễ thế ở cacbon allylic để tạo thành gốc allyl giải toả:



nghĩa là phản ứng có vị trí ưu tiên rất rõ ràng so với các hydro khác.

c) Mạch nhánh của ankybenzen:

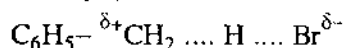
Dễ thế ở cacbon benzyl, tương tự allyl do có cấu trúc gốc giải toả nhưng cũng có trường hợp bất thường. Cả hai gốc hoạt động như clo và phenyl và nhiều gốc chọn lọc hơn như brom tấn công nhanh vào cacbon bậc một nhưng đối với các gốc benzyl hoạt động lại chậm hơn vị trí bậc ba của chất có hai hay ba gốc phenyl hoạt động hơn do cộng hưởng. Tính chất này biểu thị ở tỷ lệ sau và cũng cho thấy vị trí allyl không phải lúc nào cũng là thuận lợi nhất:

	CH <sub>3</sub> -H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -H	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH-H	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> C-H
Br <sup>•</sup>	0,0007	1	220	19,400	64,0	1,1.10 <sup>6</sup>	6,4.10 <sup>6</sup>
Cl <sup>•</sup>	0,004	1	4,3	6,0	1,3	2,6	9,5

2- Ảnh hưởng hiệu ứng electron

Khi brom hoá toluen, khả năng tách lấy hydro của nhóm methyl bằng brom, brom có tính âm điện hơn cacbon thì trạng thái chuyển phải phân chia điện tích với điện tích âm ở

brom, điện tích dương ở cacbon là hợp lý:



nghĩa là có xuất hiện tính phân cực trong trạng thái chuyển. Nếu có nhóm thế hút electron ở vị trí *para* của toluen làm mất ổn định điện tích dương thì tốc độ tách lấy H bằng Br bị giảm, còn nhóm thế cho electron thì tăng. Tuy nhiên, các nhóm thế có hiệu ứng nhỏ với  $\rho = -1,4$  không như phản ứng có chất trung gian ion đầy đủ tương tự  $S_N1$ . Song khả năng tách hydro này cũng phụ thuộc vào bản chất gốc. Chẳng hạn nếu gốc là  $\text{CH}_3^{\cdot}$  hay  $\text{C}_6\text{H}_5^{\cdot}$  thì không có ảnh hưởng này, với gốc thế hút hay cho electron trong toluen đều như nhau. Các gốc, chẳng hạn như  $\text{Br}^{\cdot}$  có khuynh hướng tách lấy nguyên tử hydro ở nguyên tử giàu electron thường gọi là gốc electrophin.

Khi halogen hoá hợp chất có nhóm thế hút electron loại  $\text{Z}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  với  $\text{Z} = \text{COOH}$ ,  $\text{COCl}$ ,  $\text{COOR}$ ,  $\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CX}_3$  thường làm mất hoạt tính ở cacbon bên cạnh. Các hợp chất loại này ưu tiên tấn công vào vị trí  $\beta$ . Một vài hợp chất như axit axetic và axetyl clorua không có khả năng tấn công tất cả. Hoạt tính ở cacbon  $\alpha$  này thay đổi phụ thuộc vào bản chất của gốc tấn công. Với các gốc có tính electrophin như gốc halogen thì ưu tiên tách lấy hydro ở cacbon giàu electron nên tấn công vào vị trí  $\beta$ , với gốc có tính nucleophin như *tert*-butyl, benzyl, xyclopropyl thì tách lấy hydro ở cacbon nghèo electron hơn, ở vị trí  $\alpha$ , gốc phenyl xuất hiện tính nucleophin rất nhỏ ít chịu ảnh hưởng của nhóm thế, gốc metyl thực tế không phân cực và cũng không đòi hỏi vị trí thích hợp do ảnh hưởng nhóm thế hút electron. Chẳng hạn, tốc độ tương đối thế ở vị trí  $\alpha$  và  $\beta$  của axit propionic:

	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$	
$\text{CH}_3^{\cdot}$	1	7,8
$\text{Cl}^{\cdot}$	1	0,03

Ảnh hưởng của hiệu ứng trường hay cảm ứng ở vị trí xa hơn giảm dần ít chịu ảnh hưởng như ở vị trí  $\alpha$  và sự tách hydro  $\alpha$  ở cacbon dính với vòng toluen thế tương quan với phương trình Hammett.

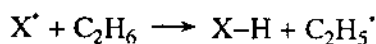
### 3- Ảnh hưởng của gốc tấn công

Hoạt tính của các gốc tự do khác nhau với tính chọn lọc khác nhau, chẳng hạn gốc brom chọn lọc chỉ hydro bậc ba, còn neopentyl hay *tert*-butylbenzen rất chậm hay không hoạt động, brom hoá isobutan cho *tert*-butyl bromua chọn lọc cao.

Năng lượng phân ly liên kết C-H có vai trò quan trọng đối với gốc kém hoạt tính hơn là các gốc có hoạt tính cao vì liên kết bị phân cắt lớn trong trạng thái chuyển. Brom có khuynh hướng tấn công vào vị trí  $\alpha$  đối với nhóm hút electron hơn là clo vì năng lượng của C-H ở đây thấp hơn ở các vị trí khác trong phân tử. Một số gốc như triphenyl hoạt tính rất kém, rất khó tách lấy hydro.



**Bảng 12.2.** Thứ tự hoạt tính của gốc theo năng lượng hoạt hoá



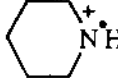
E			E		
Gốc	kcal/mol	kJ/mol	Gốc	kcal/mol	kJ/mol
F <sup>·</sup>	0,3	1,3	H <sup>·</sup>	9,0	38
Cl <sup>·</sup>	1,0	4,2	CH <sub>3</sub> <sup>·</sup>	11,8	49,4
CH <sub>3</sub> O <sup>·</sup>	7,1	30	Br <sup>·</sup>	13,2	55,2
CF <sub>3</sub> <sup>·</sup>	7,5	31			

Khả năng phản ứng không chỉ phụ thuộc vào năng lượng phân ly liên kết C-H mà còn phụ thuộc vào tác nhân gốc. Chẳng hạn phản ứng halogen hoá của 1-clobutan:

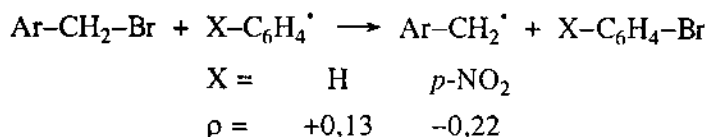
	1	2	3	4
	ClCH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>			
Khả năng clo hoá, 75°C	0,8	2,1	3,7	1
Khả năng brom hoá, 150°C	34	32	82	1

Để giải thích hiện tượng này, đáng lẽ khả năng phản ứng ở C<sub>1</sub> cao hơn do Cl làm ổn định gốc hơn, ở đây lại giảm và tăng khả năng thế ở C-H bậc hai ở xa hơn đối với nhóm thế âm điện. Người ta đề nghị rằng, trạng thái chuyển có sự phân chia điện tích [R<sup>δ+</sup>... H... X<sup>δ-</sup>] (có tài liệu cho là sự tái lai hoá của cacbon).

Nếu X có độ âm điện cao hơn C, cacbon mang một phần điện tích dương định chỗ trong trạng thái chuyển. Các nhóm thế hút electron ngăn cản sự giải toả điện tích dương này, làm tăng năng lượng phức hoạt hoá, do đó làm giảm tốc độ phản ứng của ankybenzen, chẳng hạn khi thế gốc của toluen bằng các gốc khác nhau:

Gốc	Cl <sup>·</sup>	Br <sup>·</sup>	$\overset{\cdot}{C}Cl_3$	$(CH_3)_3\overset{\cdot}{C}O$		$\overset{\cdot}{C}_{11}H_{23}$	$(CH_3)_3\overset{\cdot}{C}$
ρ	-0,70	-1,38	-0,69	-0,35	-1,36	+0,50	+0,90

Sự tương quan với hằng số Hammett xác nhận sự hình thành điện tích ở trạng thái chuyển và cũng chứng tỏ rằng, các gốc có độ âm điện cao có điện tích dương định chỗ ở C cho thông số phản ứng âm, còn nếu gốc có độ âm điện nhỏ, trạng thái chuyển có dạng [Ar-CH<sub>2</sub><sup>δ-</sup>... H... R<sup>δ+</sup>], thông số phản ứng dương, phản ứng được xúc tiến bởi nhóm thế hút electron:



Đưa nhóm thế hút electron vào tác nhân gốc, làm tăng độ âm điện của nó, cũng làm tăng tính electrophin.

Trong các phản ứng trên, còn thấy giá trị tuyệt đối của  $\rho$  khi brom hoá cao hơn khi clo hoá, mặc dù clo âm điện hơn. Điều này phụ thuộc vào vị trí trạng thái chuyển trên trục toạ độ của sự phân chia điện tích. Khi clo hoá, trạng thái chuyển sớm hơn, tương tác của gốc với C-H nhỏ, sự phân chia điện tích không lớn (phù hợp với  $\sigma^+$  và  $\sigma$ ), trạng thái chuyển ở về phía chất ban đầu. Khi brom hoá, tăng tính thu nhiệt, trạng thái chuyển chuyển về phía sản phẩm và tăng sự phân chia điện tích (phù hợp với  $\sigma^+$ ).

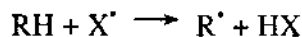
Tính chọn lọc của gốc khác nhau phụ thuộc vào loại liên kết C-H, chẳng hạn tốc độ tương đối thay đổi trong các phản ứng ở bảng 12.3.

**Bảng 12.3.** Khả năng phản ứng tương đối  $k_{td}$

	$\text{CH}_3^\cdot$	$\text{C}_6\text{H}_5^\cdot$	$p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4^\cdot$	$\text{tert-C}_4\text{H}_9\text{O}^\cdot$	$\text{Cl}^\cdot$	$\text{Br}^\cdot$
Xyclohexan	—	1	14	15	2	0,004
Toluen (chất chuẩn)	1	1	1	1	1	1
Etylbenzen	4	4,6	4,8	3,2	2,5	17,2
Cumen	13	9,7	20	6,9	5,5	37

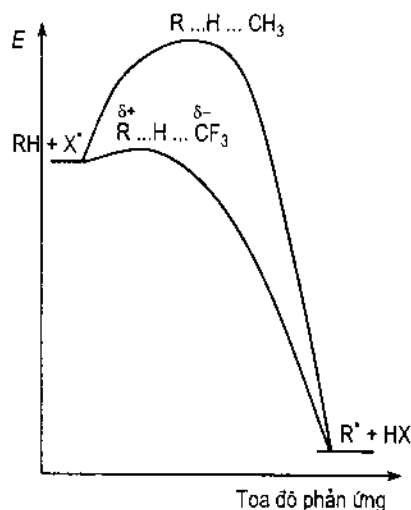
Như vậy tính chọn lọc của phản ứng thế gốc tự do được xác định bằng năng lượng phân ly liên kết và bằng hiệu ứng electron. Chẳng hạn, nguyên tử clo nhạy với hiệu ứng năng lượng của quá trình nhỏ hơn, nhưng hiệu ứng phân cực electron lại quyết định hơn. Do đó, khi clo hoá axit propionic ưu tiên clo hoá ở  $\text{C}_\beta$  ở xa nhóm thế âm điện hơn. Cũng như toluen bị brom hoá nhanh hơn xyclohexan, còn bị clo hoá chậm hơn xyclohexan, cho thấy nhóm phenyl một mặt tăng tốc độ phản ứng do ổn định gốc, mặt khác làm giảm tốc độ do hiệu ứng hút electron. Đối với clo, hiệu ứng phân cực quyết định hơn, còn brom hiệu ứng ổn định gốc quyết định hơn.

Hiệu ứng phân cực được giải thích rõ khi so sánh phản ứng của RH với gốc  $\cdot\text{CH}_3$  và  $\text{CF}_3^\cdot$ .



$\text{X}^\cdot =$	$k_{td}$		$E^\ddagger$ , kcal/mol	
	$\text{CH}_3^\cdot$	$\text{CF}_3^\cdot$	$\text{CH}_3^\cdot$	$\text{CF}_3^\cdot$
$\text{R} = \text{CH}_3$	0,03	0,04	14,56	11,00
$\text{C}_2\text{H}_5$	1,0	1,0	11,70	7,51
$(\text{CH}_3)_2\text{C}$	10,0	7,0	10,10	5,50
$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	64	22,0	8,11	4,68

Phản ứng của hai gốc xảy ra với hiệu ứng nhiệt như nhau nhưng khác nhau về tốc độ phản ứng và tính chọn lọc. Về tốc độ, gốc triflometyl phản ứng với tốc độ lớn hơn gốc metyl do gốc có độ âm điện cao hơn. Tốc độ của gốc metyl với hydro khác nhau sẽ khác nhau nhiều so với gốc triflometyl, có nghĩa là gốc triflometyl có tính chọn lọc thấp hơn gốc metyl. Do tính phân cực mạnh của gốc triflometyl, cấu trúc của phức hoạt hoá chuyển về phía chất ban đầu hơn, trong khi đó cấu trúc phức của gốc metyl gần với cấu trúc gốc trung gian hơn, chứng tỏ gốc triflometyl kém chọn lọc hơn.



**Hình 12.2.** Sự thay đổi thế năng của  $S_R$  với  $CH_3$  và  $CF_3$

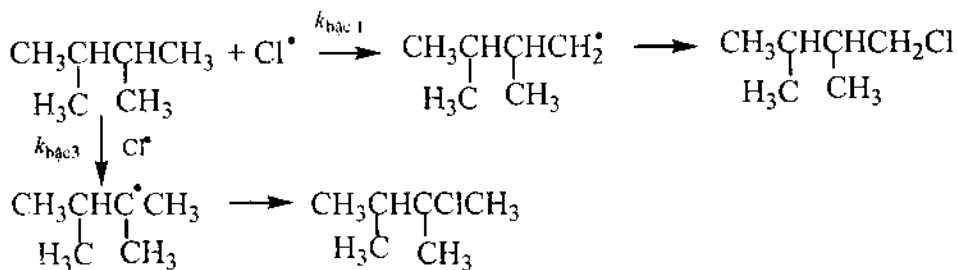
#### 4- Ảnh hưởng của dung môi

Khác với phản ứng ion, phản ứng gốc ít nhạy với tính phân cực của dung môi. Chẳng hạn, khi chuyển từ dung môi hydrocarbon ( $\epsilon = 2$ ) tới dung môi nitrometan ( $\epsilon = 39$ ) tốc độ của phản ứng gốc chỉ tăng 10 lần, (trong phản ứng ion tăng  $10^2 + 10^4$  lần). Mặt khác, phản ứng gốc cũng ít nhạy với lực ion. Điều đó gây ra bởi sự phân chia điện tích nhỏ trong phản ứng gốc so với ion.

Gốc tự do là tiểu phân không chứa điện tích nên tính phân cực không solvat các tác nhân, không làm thay đổi tốc độ. Song trong nhiều phản ứng tạo thành trạng thái chuyển có sự phân chia điện tích, nghĩa là trạng thái chuyển phân cực hơn chất ban đầu nên dung môi càng cao thì trạng thái chuyển càng được ổn định hơn, làm tăng tốc độ phản ứng, đồng thời cũng ảnh hưởng đến tính chọn lọc của phản ứng.

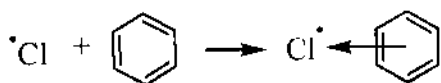
Tính chọn lọc của phản ứng lớn khi dùng dung môi có khả năng tạo phức  $\pi$  với gốc tự do, nhất là tính chọn lọc tăng khi dùng dung môi thơm.

Chẳng hạn, clo hoá 2,3-đimetylbutan trong các dung môi khác nhau:



	$k_{\text{b}ac\ 3} / k_{\text{b}ac\ 1}$		$k_{\text{b}ac\ 3} / k_{\text{b}ac\ 1}$
Tetraclorua cacbon	3,5	Nitrobenzen	4,9
Tricloetylen	3,6	Clobenzen	17,1
Propionitrin	4,0	Flobenzen	10,3
Sunfua cacbon	33,0	Toluen	15,4
Benzen	14,6	Anizol	18,4

Sự tăng tính chọn lọc khi tăng dung môi thơm do gốc được solvat hoá bởi phân tử dung môi tạo phức  $\pi$ :



Khả năng solvat tăng khi phân tử dung môi thơm có nhóm thế cho electron, nghĩa là tính bền của phức tăng khi tăng tính bazơ của dung môi nên nhóm thế hút electron cho hiệu ứng ngược lại. Một số dung môi tạo phức bền bằng cách tạo phức  $\sigma$  với gốc, chẳng hạn như disunfua cacbon hay iotbenzen cho phản ứng có tính chọn lọc cao:



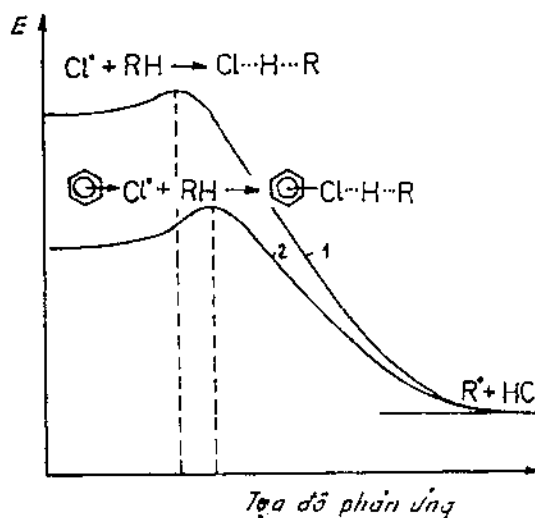
Tính chọn lọc do ảnh hưởng của dung môi thơm ở trên có thể giải thích được dựa vào sự thay đổi trạng thái chuyển khi gốc đã được solvat hoá.

Khi có dung môi phân cực, sự solvat chất ban đầu tăng, giảm tính phát nhiệt của giai đoạn phân cắt H, trạng thái chuyển chuyển về phía hình thành sản phẩm trên trục tọa độ (tiên đề Hammond) tăng mức độ kéo dài của liên kết C-H. Do đó sự khác nhau về sự phân ly liên kết C-H bậc nhất và bậc ba có ảnh hưởng lớn đến tốc độ phản ứng làm tăng tính chọn lọc.

Trong phản ứng clo hoá 2,3-dimetylbutan trong dung môi hydrocacbon mạch hở cho 60%  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$  và 40%  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCCl}(\text{CH}_3)_2$ , còn trong dung môi thơm cho tỷ lệ đó là 10 : 90 mà kết quả đó quy cho sự tạo thành phức với dung môi ở trên.

Độ nhạy của phản ứng hầu như không đổi khi thay đổi dung môi vì tính phân cực tăng

khi tăng độ kéo dài của liên kết C-H, nên làm tăng độ nhạy của phản ứng nhưng sự solvat của dung môi với gốc lại làm giảm tính electrophin của tác nhân gốc, làm giảm độ nhạy của phản ứng. Hai hiệu ứng này bù trừ cho nhau nên độ nhạy quá trình do ảnh hưởng phân cực không thay đổi.



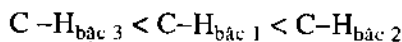
Hình 12.3. Sự thay đổi thế năng do ảnh hưởng của dung môi

### 5- Hoá học lập thể

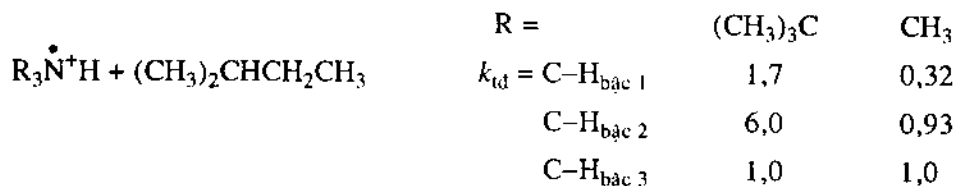
Phản ứng thế gốc của H ít chịu ảnh hưởng không gian của nhóm thế, ngay với H bậc ba, phản ứng cũng xảy ra với tốc độ lớn. Ảnh hưởng lập thể chỉ có ở những trường hợp riêng, chẳng hạn như clo hoá vào các vị trí khác nhau của hydrocacbon:



Khi clo hoá H bậc ba trong 2,4-dimethylpentan hay 2,2,4-trimethylpentan, tốc độ thế giảm do khó khăn lập thể và tốc độ thế càng giảm khi dùng tác nhân gốc có thể tích lớn, thường thế tích gốc lớn thì thứ tự thế thay đổi:

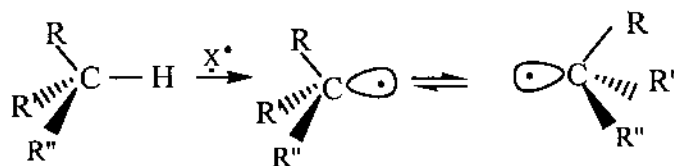


Chẳng hạn như phản ứng:

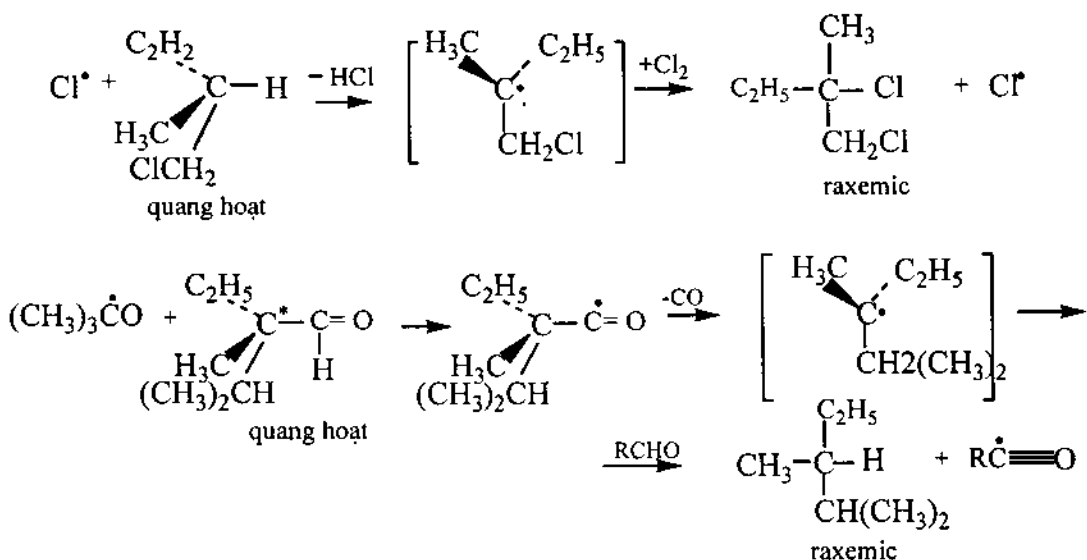


Hoá học lập thể của phản ứng gốc phụ thuộc vào cấu trúc chất ban đầu.

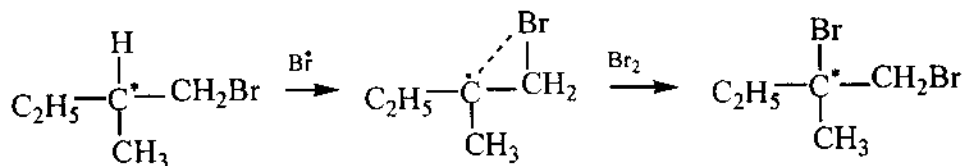
Đối với dãy ankan, phản ứng raxemic hoá hoàn toàn vì tạo gốc trung gian dễ nghịch đảo:



Tốc độ nghịch đảo nhanh hơn phản ứng tiếp theo. Chẳng hạn phản ứng:



Cũng có vài trường hợp bảo toàn cấu hình. Đó là trường hợp có hiệu ứng *anchimeric* trong gốc tạo thành do có nguyên tử hay nhóm nguyên tử ở vị trí  $\alpha$  có cặp electron  $n$ :

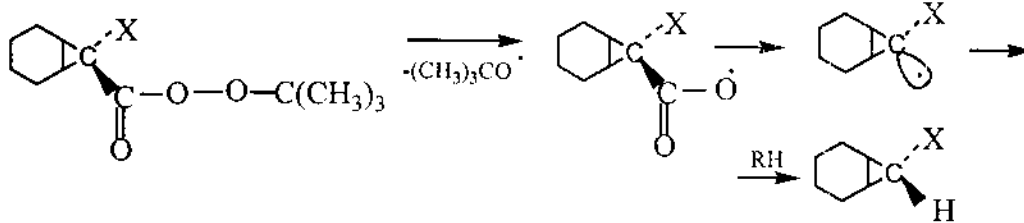


Phản ứng được xúc tiến khi có nhóm kề gây ra tính chọn lọc vị trí, như phản ứng trên cho 90% sản phẩm thế ở carbon bên cạnh carbon có brom. Ở đây brom đã mất hoạt tính do hiệu ứng cảm ứng mà tạo nên gốc tự do cấu trúc như là chất trung gian vòng để giai đoạn sau là phân cắt mở vòng.

Trong trường hợp có hiệu ứng nhóm kề, cấu hình của carbon được bảo toàn như brom hoá 1-brom-2-metylbutan quang hoạt cho 1,2-dibrom-2-metylbutan bảo toàn cấu hình và nếu tác dụng với DBr thì thu được sản phẩm chứa D ở vị trí 2.

Sự hình thành gốc tự do cấu trúc cũng có trong các nhóm SR, SiR<sub>3</sub>, SnR<sub>2</sub> và chú ý rằng, cấu trúc nhất thiết là phải đối xứng.

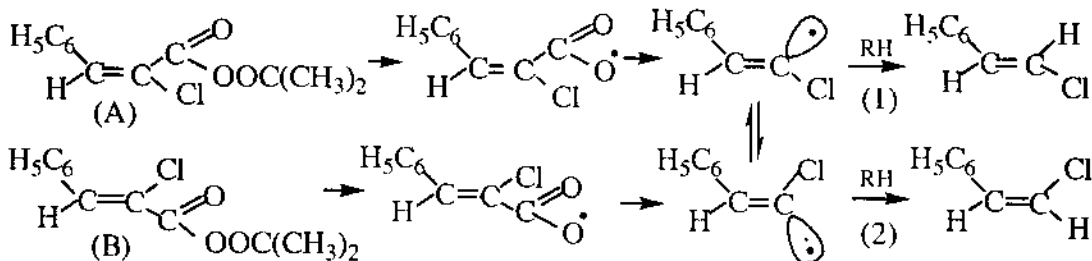
Khi gốc tự do tạo thành không có khả năng nghịch đảo, đặc biệt là trong các hợp chất vòng:



Với X = F, sản phẩm bảo toàn cấu hình hoàn toàn.

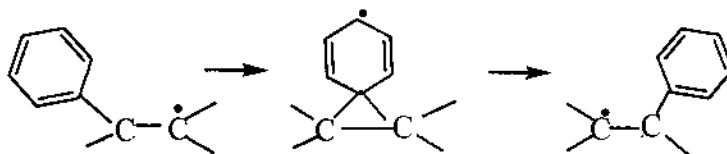
X = Cl, có nghịch đảo một phần vì cấu dạng phẳng được ổn định bằng obitan *d* của Cl làm dễ dàng cho sự nghịch đảo.

Phản ứng thế gốc tạo thành gốc  $\sigma$ , phần lớn các phản ứng đều bảo toàn cấu hình:

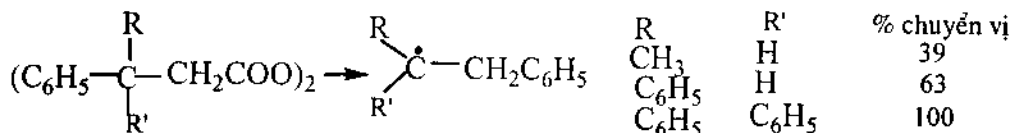


Từ A cho 70% sản phẩm (2) và 24% sản phẩm (1), còn từ B cho 72% sản phẩm (1) và 27% sản phẩm (2).

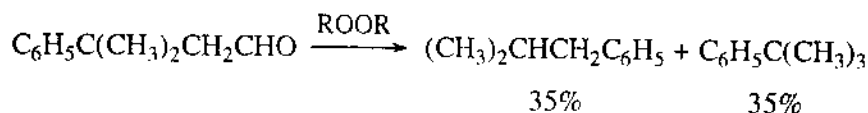
Trong phản ứng gốc, sự chuyển vị của gốc tự do xảy ra hiếm hơn cacbocation vì electron tự do của gốc không thể ở trên obitan đã có một cặp electron để tạo trạng thái chuyển cấu như ở cacbocation. Song cũng xảy ra một số trường hợp, electron tự do của gốc tồn tại ở trên những obitan bền hơn, chẳng hạn trong trường hợp của gốc benzyl:

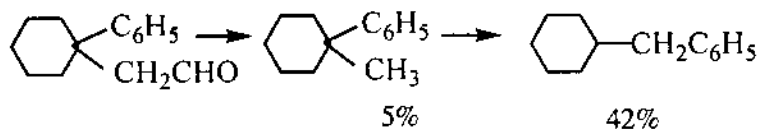


Xác suất chuyển vị của gốc tăng khi có khó khăn không gian lớn. Chẳng hạn:

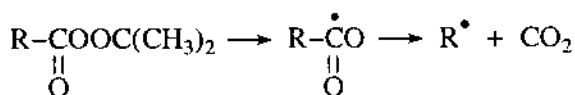


Sự chuyển vị đòi hỏi năng lượng không lớn, thường xảy ra ở nhiệt độ cao hơn. Chẳng hạn một số phản ứng:

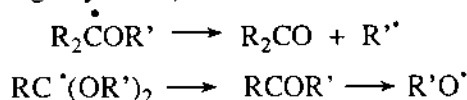




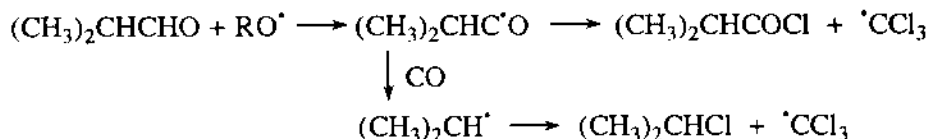
Mặt khác trong quá trình gốc cũng có sự phân cắt mạch như tách  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CO}$ ... để hình thành gốc khác. Các phản ứng này xảy ra dễ dàng như phản ứng:



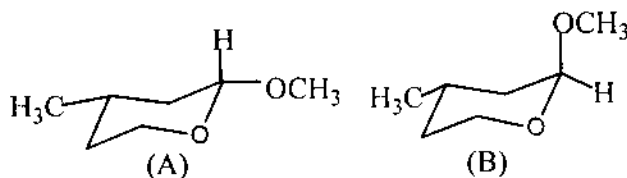
Cũng có phản ứng xảy ra chậm như:



Chẳng hạn, phản ứng của andehit isobutyric với  $\text{CCl}_4$  khi có peoxit:

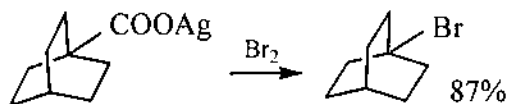


Về hiệu ứng lập thể electron, phản ứng tách của hydro đính ở carbon có liên kết C-O và C-N xảy ra dễ khi liên kết C-H có góc nhị diện nhỏ ( $30^\circ$ ) đối với obitan không liên kết của O hay N hơn là góc lớn ( $\approx 90^\circ$ ). Chẳng hạn hydro ở A bị tách ra dễ hơn hydro ở B đến 8 lần:



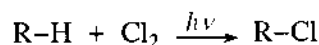
Khả năng bị phân cắt của halogen ít được nghiên cứu nhưng cũng đã đưa ra được hoạt tính thay đổi:  $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl} > \text{RF}$ .

Nhiều phản ứng gốc tự do cũng quan sát được ở carbon đầu cầu chứng minh gốc tự do không phẳng, chẳng hạn khi tác dụng norbornan với sunfuryl clorua và peoxit benzoyl cho 2-clonorboman: có vị trí đầu cầu là bậc ba. Như vậy phản ứng thế đầu cầu là có thể nhưng không phải dễ vì sức căng lớn:



### 12.1.3. Một số phản ứng thế gốc

1- Phản ứng thế hydro ankan bằng halogen:

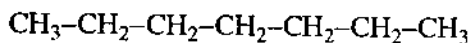




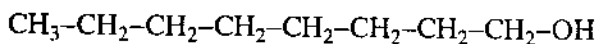
Ankan thường clo hoá hay brom hoá bằng clo hay brom khi có ánh sáng khả kiến hay UV. Phản ứng cho nhiều đồng phân về vị trí, đồng phân mono-, di- và polyhalogen nên nếu dùng để tổng hợp một hợp chất tinh khiết thì rất hạn chế. Phản ứng thường dùng cho loại hydrocarbon chỉ có một loại hydro như etan, xyclohexan, neopentan.

Clo hoá có thể dùng tác nhân khác như  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Cl}_2\text{O}$ ,  $\text{PCl}_5$ , photgen, *tert*-butyl hypoclorua, N-halogenamit và axit sunfuric.

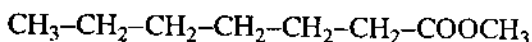
Chẳng hạn clo hoá bằng N-halogen amit và axit sunfuric có tính chọn lọc cao:



1 56 29 14



1 92 3 1 1 2 0 0



3 32 20 4 1 0

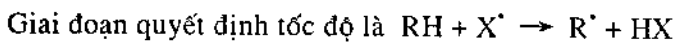
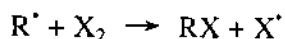
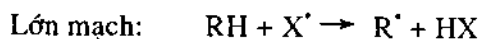
Các dẫn xuất di- và poly- rất ít. Khi clo hoá axit đicacboxylic thường thế ở cacbon giữa mạch, adamantan và bixyclo[2.2.2]octan thế ở đầu cầu. Lý do cho hiệu suất  $\omega$  cao thật chưa rõ.

Brom có tính chọn lọc hơn, dùng chủ yếu cho dẫn xuất bậc ba và loại benzyl, tính chọn lọc vị trí rất cao khi có nhóm kền. Có thể dùng tác nhân  $\text{Br}_2$  với  $\text{HgO}$  hoạt động hơn,  $\text{Br}_2\text{O}$ ,  $\text{BaCCl}_4$ , *tert*-butyl bromua, N-bromsuxinimic.

Flo ít dùng vì hoạt tính cao, thường phân cắt mạch, cho nhiều sản phẩm phụ, thường dùng  $\text{ClF}_3$  ở  $-75^\circ\text{C}$ . Chẳng hạn, flo hoá xyclohexan cho 41% floxyclohexan và metylxyclohexan cho 47% 1-flo-1-metylxyclohexan, dùng  $\text{CF}_3\text{OF}$  để flo hoá các hợp chất có cacbon bậc ba có tính chọn lọc cao, như flo adamantan cho 75% 1-floadamantan.  $\text{F}_2$  ở  $-70^\circ\text{C}$  phá loãng trong  $\text{N}_2$  và brom triflooxit ở  $25^\circ\text{C}$  có tính chọn lọc cao ở cacbon bậc ba nhưng là cơ chế electrophin, không phải cơ chế gốc.

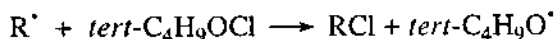
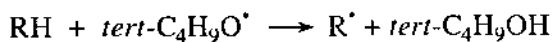
Iot có thể dùng khi có ánh sáng có chiều dài sóng 184,9 nm nhưng iot hoá cũng chậm vì HI hình thành khử RI.

Cơ chế halogen hoá theo cơ chế gốc:

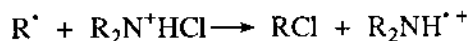
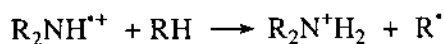
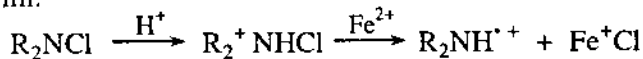


Nếu dùng tác nhân khác cũng có sự phân cắt tương tự xúc tác ánh sáng và lớn mạch tiếp theo nhưng không cần tách hydro bằng halogen.

Với *tert*-butoxyclorea (*tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OCl}$ ):



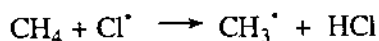
Với N-cloamin:



Cơ chế sau tương tự phản ứng Hofmann-Löffler.

Chú ý là cơ chế viết trên chỉ cho thấy hai giai đoạn lớn mạch tạo ra hai sản phẩm nhưng có thể có các phương trình lớn mạch khác, cũng như không chỉ một giai đoạn tắt mạch nhưng còn có nhiều khả năng tổ hợp khác.

Chẳng hạn, đối với metan, giai đoạn quyết định tốc độ là:



với hiệu ứng đồng vị là 12,1 ở 0°C. Khi clo hoá ankan mạch rất dài, phản ứng chuyển mạch đạt  $10^4$  đến  $10^6$  lần trước khi tắt mạch.

Hoạt tính của halogen được so sánh bằng năng lượng  $\Delta H$  ở hai giai đoạn lớn mạch như đối với metan.

	kJ/mol				kJ/mol			
	F <sub>2</sub>	Cl <sub>2</sub>	Br <sub>2</sub>	I <sub>2</sub>	F <sub>2</sub>	Cl <sub>2</sub>	Br <sub>2</sub>	I <sub>1</sub>
CH <sub>4</sub> + X <sup>•</sup> → R <sup>•</sup> + HX	-31	+2	+12	+34	-132	+6	+72	+140
CH <sub>3</sub> <sup>•</sup> + X <sub>2</sub> → RX + X <sup>•</sup>	-70	-26	-24	-21	-293	-113	-100	-87

Các giá trị tính từ năng lượng phân ly liên kết  $D$ , đối với F<sub>2</sub> không cần xúc tác ánh sáng hay bất kỳ chất kích thích nào ( $\Delta H = -101 \text{ kcal/mol} = -425 \text{ kJ/mol}$ ), Br<sub>2</sub> và I<sub>2</sub> thực tế không phản ứng với metan, tuy giai đoạn hai là phát nhiệt nhưng giai đoạn đầu không thích hợp cho Br<sub>2</sub> và I<sub>2</sub>. Hoạt tính tăng từ bậc 2 tới bậc ba phù hợp với sự giảm giá trị  $D$  của R-H từ bậc nhất hoặc hai > bậc ba ( $D$  của CH<sub>3</sub>-H là 105 kcal/mol (438 kJ/mol)). Nhân tố gây ra hoạt tính F<sub>2</sub> > Cl<sub>2</sub> > Br<sub>2</sub> > I<sub>2</sub> và độ bền của liên kết HX tăng theo thứ tự HF > HCl > HBr > HI. Hoạt tính tăng từ bậc 1 tới bậc ba và phù hợp với giá trị  $D$  của R-H theo thứ tự bậc nhất > bậc hai > ba.

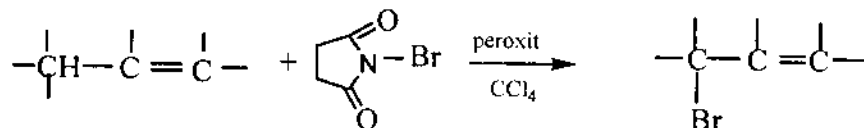
**Bảng 12.4.** Một số giá trị  $D$  của dẫn xuất halogen

Liên kết	$D$		Liên kết	$D$	
	kcal/mol	kJ/mol		kcal/mol	kJ/mol
H-F	136	570	F-F	38	159
H-Cl	103	432	Cl-Cl	59	243
H-Br	88	366	Br-Br	46	193
H-I	71	298	I-I	35	151
CH <sub>3</sub> -F	108	452	CH <sub>3</sub> -Br	70	293
CH <sub>3</sub> -Cl	85	356	CH <sub>3</sub> -I	57	238

Ngoài ra, clo hoá và brom hoá cũng có cơ chế electrophin khi dùng xúc tác  $\text{AgSbF}_6$  cũng như dùng benzenseleninyl clorua  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}(\text{O})\text{Cl}$  với  $\text{AlCl}_3$  hay  $\text{AlBr}_3$ .

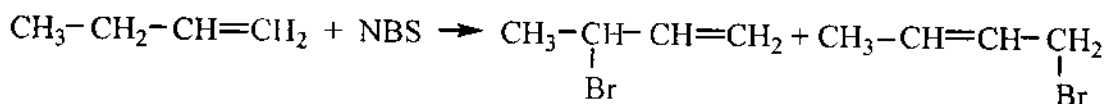
## 2- Phản ứng thế hydro allyl

Thường dùng NBS (N- bromsuxinimit):



Phản ứng gọi là phản ứng Whol-Ziegler, dùng dung môi không phân cực, thường dùng  $\text{CCl}_4$  rất nhạy với cơ chế gốc tự do và dễ bị kìm hãm khi có chất kìm hãm. Tác nhân clo hoá là N-closuxinimit, N-clo-N-xyclohexylbenzensunfonamit hay *tert*-butylhypoclorua. Bất kỳ tác nhân nào cũng cần chất kích thích ánh sáng UV hay peoxit.

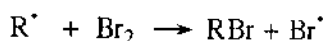
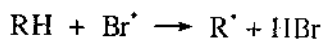
Phản ứng xảy ra nhanh ở vị trí allyl với hiệu suất tốt, nhưng nếu gốc allyl tạo thành không đối xứng thì có phản ứng chuyển vị allyl cho hỗn hợp hai sản phẩm:



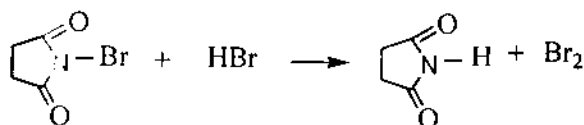
Nếu anken có hai vị trí allyl khác nhau  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$  thì thế cả hai phía nhưng thế ở vị trí bậc hai nhanh hơn ở vị trí bậc một. Vì bản chất hút electron của brom nên thế brom thứ hai ở phía khác của nối đôi so với lần thế đầu.

NBS cũng có tính chọn lọc với các dẫn xuất như  $\alpha$ -cacbonyl, dẫn xuất có nối ba nhưng nếu vừa có nối đôi và ba thì ưu tiên vị trí  $\alpha$  đối với nối ba.

Cơ chế brom hoá allyl được Dauben và McCoy đưa ra theo cơ chế gốc tự do. Phản ứng tách hydro từ chất ban đầu bằng nguyên tử brom. Phản ứng được kích thích chỉ bằng một lượng nhỏ  $\text{Br}^\cdot$ . Phản ứng lớn mạch chính là:

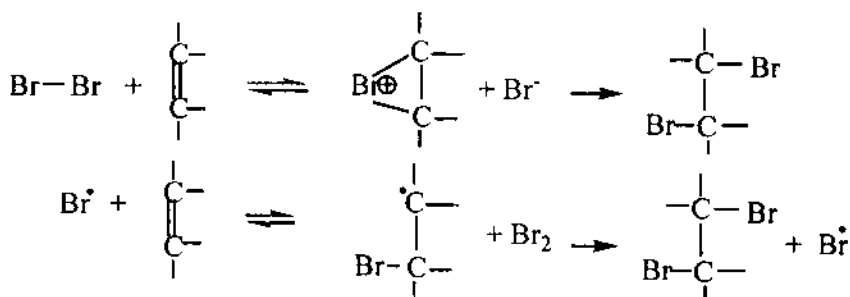


$\text{Br}_2$  tạo thành do phản ứng ion giữa NBS và HBr sinh ra ở giai đoạn đầu:



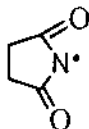
Chức năng của NBS là nguồn  $\text{Br}_2$  ở nồng độ thấp do HBr giải phóng ra ở giai đoạn đầu. Phản ứng của NBS với  $\text{Br}_2$  có tính chọn lọc, ngay với các N-bromamit cũng vậy.

Vấn đề đặt ra ở đây là không có phản ứng cộng vào nối đôi theo cơ chế gốc hay ion:



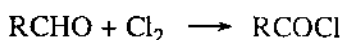
Nếu có phản ứng cộng, một nguyên tử của một phân tử brom tấn công tạo nên electrophin hay gốc và nguyên tử brom của phân tử khác tấn công tiếp. Nếu nồng độ đủ thấp thì xác suất này cũng thấp và chất trung gian hình thành ra có thể quay trở về chất ban đầu để thực hiện phản ứng thế. Phản ứng brom hoá allyl không có phản ứng cộng được chứng minh ở phản ứng không có NBS và nồng độ brom rất thấp.

Khi dùng NBS để brom hoá những hợp chất không phải là olefin như ankan, xycloankan thì quá trình tách lấy hydro bằng gốc suxinimidyl:



và phản ứng xúc tiến khi dùng dung môi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , hay  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

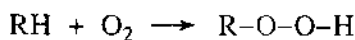
### 3- Phản ứng halogen hoá andehit cho axyl halogenua



Andehit chuyển thành clorua axit khi tác dụng với clo nhưng phản ứng chỉ có khi andehit không có hydro  $\alpha$  nên ít dùng. Nếu có hydro  $\alpha$  thì chỉ có phản ứng thế hydro  $\alpha$ . Nguồn clo có thể dùng tác nhân  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , *tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OCl}$ .

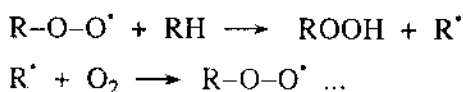
Phản ứng theo cơ chế gốc tự do. Nếu dùng NBS với  $\text{NCC}(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$  (AIBN) xúc tác cho axyl bromua.

### 4- Phản ứng tạo thành hydropeoxit

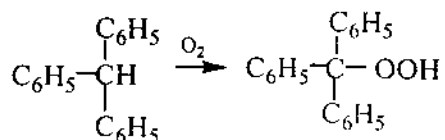
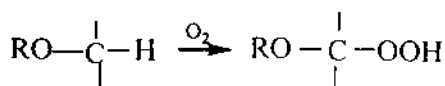


Phản ứng oxy hoá chậm trong không khí gọi là tự oxy hoá. Phản ứng này gặp nhiều trong tự nhiên như quá trình tự oxy hoá của cao su, sơn, dầu bóng, thực phẩm... đều là phản ứng theo cơ chế gốc.

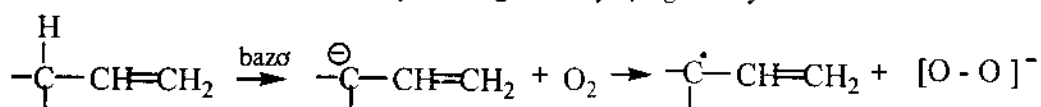
Bản thân oxy là gốc kép không tự hoạt động phân cắt lấy hydro, nhưng khi có một lượng nhỏ gốc kích thích  $\text{R}^{\cdot}$  phản ứng với oxy cho  $\text{R-O-O}^{\cdot}$  là loại gốc tách lấy hydro của mạch:



Một số hydro ở vị trí linh động cũng dễ cho phản ứng này như hydro andehit, hydro ete, hydro allyl, hay benzyl:



Đối với hydro allyl có phản ứng chuyển vị allyl và nếu trong môi trường kiềm thì R' lấy hydro tạo thành cacbanion rồi phản ứng với oxy tạo gốc allyl:

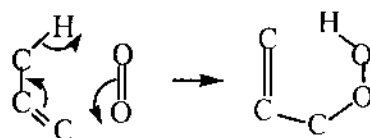


và cũng có cơ chế khác:  $\text{RH} + \text{bazơ} \rightarrow \text{R}^- + \text{O}_2 \rightarrow \text{R}-\text{OO}^-$

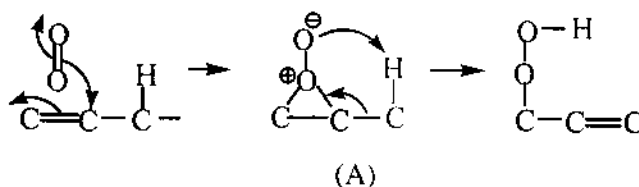
Khi anken tác dụng với oxy có chất cảm quang thì có phản ứng thế hydro allyl bằng nhóm OOH.

Phản ứng oxy hoá bằng oxy có chất cảm quang không phải do trạng thái cơ bản của oxy là triplet mà là ở trạng thái kích thích singlet và chức năng của chất cảm quang là kích thích chuyển oxy tới trạng thái singlet này.

Cơ chế chung của phản ứng với oxy singlet là cơ chế đồng bộ pericyclic, tương tự như tổng hợp en:



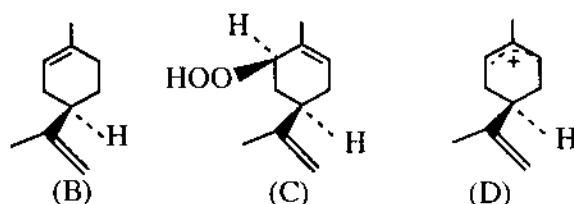
hay cơ chế tạo peepoxit (A) rồi chuyển hydro nội phân tử:



và cũng có đề nghị cơ chế khác là gốc kép hay chất trung gian lưỡng cực.

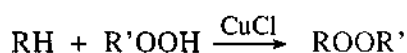
Oxy singlet cũng tạo thành bằng con đường không quang hoá như khi dùng  $H_2O_2$  với NaOCl hay natri molipđat hoặc giữa ozon và triphenylphosphat. Oxy singlet tạo thành bằng con đường nào cũng tham gia vào phản ứng với olefin cùng một cách và có nhiều chứng minh là oxy singlet là tiểu phân phản ứng trong phản ứng quang hoá. Phản ứng 100% chuyển vị allyl luôn luôn có ở cơ chế gốc tự do.

Phản ứng của oxy singlet biểu hiện trong phản ứng của limonen quang hoạt (B) với oxy singlet. Nếu phản ứng tự oxy hoá theo cơ chế gốc tự do thì thu được hydropeoxit (C) với hỗn hợp *racemic* của 4 đồng phân lập thể với hai cặp *enantiome*. Nếu bằng oxy singlet đi qua chất trung gian gốc allyl giải toả (D) thì không cho sản phẩm quang hoạt vì có mặt phẳng đối xứng:



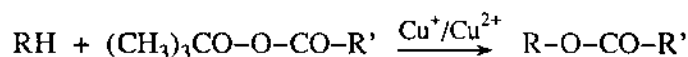
Mặt khác, oxy singlet phản ứng với olefin nhiều lần thế nhanh hơn olefin ít lần thế (bốn lần thế > ba lần thế > hai lần thế) và nhóm thế hút electron trong olefin giảm hoạt tính. Trong phản ứng của anken ba lần thế, hydro bị cắt ra từ phía liên hợp cao nhất của olefin, trong *cis*-anken hydro bị cắt ra ở nhóm thế lớn hơn, nếu olefin có nhóm chức ở vị trí allyl thì hydro cắt ra ở phía này dễ hơn phía khác gọi là sự chọn lọc song sinh (*geminal selectivity*), như anken thế ankyl thì hydro cắt ra là hydro của nhóm thế lớn hơn ở liên kết đôi.

#### 5- Phản ứng tổng hợp peoxit



Nhóm peoxit ROO có thể đưa vào phân tử hữu cơ khi có xúc tác CuCl hay muối coban hay mangan cho hiệu suất rất cao. Phản ứng thế H của RH cũng tương tự như tác dụng với N-bromsuxinimit theo cơ chế gốc tự do có sự hình thành ROO' từ ROOH khi có ion kim loại.

#### 6- Phản ứng axyloxy hoá ankan

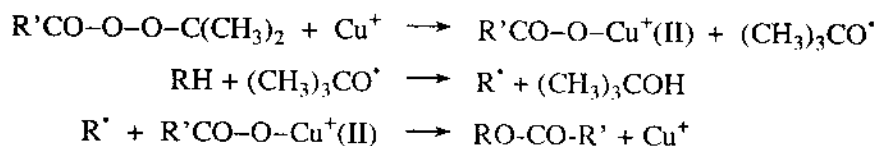


Phản ứng thế hydro của ankan trực tiếp bằng *tert*-butyl peeste của axit axetic hay benzoic ( $R' = CH_3$  hay  $C_6H_5$ ). Phản ứng cần xúc tác của ion  $Cu^+$  và vết ion  $Cu^{2+}$ . Vị trí thuận lợi cho phản ứng là vị trí bậc ba, allyl, benzyl, vị trí  $\alpha$  của este và sunfua.

Ankan phản ứng khi có tetraaxetat chì tuy chậm nhưng ở vị trí bậc hai thích hợp hơn vị trí bậc nhất hoặc dùng axetat paladi.

Olefin cuối mạch cho phản ứng ở vị trí 3 và một lượng nhỏ chuyển vị allyl, còn olefin trong mạch cho một lượng lớn sản phẩm chuyển vị allyl.

Cơ chế:



Cơ chế tạo gốc R\* nên có chuyển vị allyl. Nếu dùng *tert*-butyl peeste có chứa <sup>18</sup>O ở oxy cacbonyl thu được este chứa 50% oxy đánh dấu phù hợp với giai đoạn tổ hợp cuối ở trên.

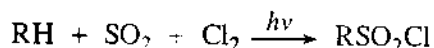
Nếu dùng andehit cho anhydrit:



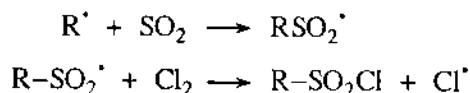
Xeton cũng axyloxy hoá gián tiếp với axetat kim loại ở dạng enol.

Phản ứng cũng dùng cho hợp chất thơm với tác nhân axetat đồng, peoxit benozyl-iot, phức bạc (II), trilfoaxetat coban.

#### 7- Phản ứng closunfo hoá



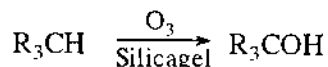
Phản ứng dùng oxy và clo gọi là phản ứng Reed, là cơ chế gốc hai giai đoạn:



Closunfen hoá khi dùng SCl<sub>2</sub> và ánh sáng:  $RH + SCl_2 \longrightarrow RSCl$ .

#### 8- Phản ứng hydroxyl hoá mạch cacbon

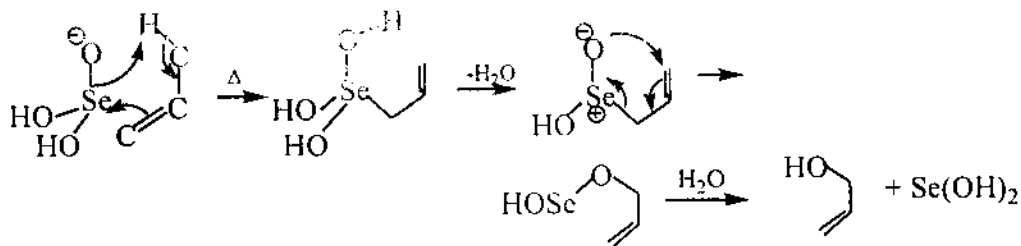
Phản ứng oxy hoá ankan bậc ba thành ancol:



Phản ứng không dùng cho ankan bậc hai hay bậc nhất vì ancol tạo thành có thể bị oxy hoá tiếp. Phương pháp tốt nhất là cho ozon và chất ban đầu hấp phụ trên silicagel cho hiệu suất 90%. Có thể dùng tác nhân khác như axit cromic, pemanganat, KHSO<sub>5</sub>, axit peaxit...

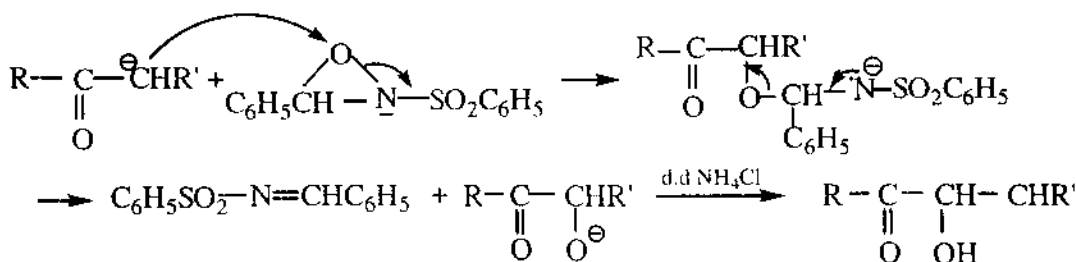
Phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc, khi dùng axit cromic thì tiểu phân Cr<sup>6+</sup> cắt lấy hydro cho R<sub>3</sub>C\* với sự bảo toàn cấu hình.

Khi dùng anken loại allyl tác dụng với dioxit selen sẽ đưa nhóm OH vào vị trí allyl nhưng không phải là cơ chế gốc mà là cơ chế pericyclic hai giai đoạn:



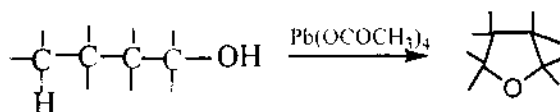
Nếu dùng *tert*-butoxit và  $\text{SeO}_2$  gọi là phản ứng Sharpless thì  $\text{SeO}_2$  là tác nhân thực còn peoxit oxy hoá thành  $\text{Se(OH)}_2$ .

Các xeton, este, amit, dẫn xuất enamin của xeton, cũng chuyển thành  $\alpha$ -hydroxyl ở dạng enolat với tác nhân *m*-clopebenzoic axit khi có trimetylsilyl triflometyl sunfonat, thường dùng 2-sunfonyloxaziridin nhưng không phải là quá trình gốc tự do mà theo cơ chế sau:

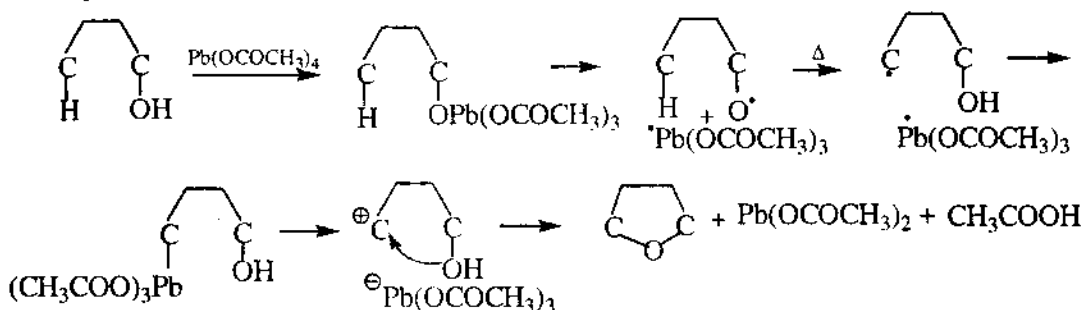


### 9- Phản ứng tạo ete vòng

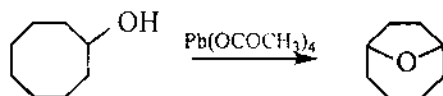
Các ancol có thể vòng hoá với hydro  $\delta$  thành ete vòng khi có tetraaxetat chì:



Phản ứng xảy ra ở  $80^\circ\text{C}$  hay ở nhiệt độ phòng khi có UV thu được tetrahydrofuran với một lượng nhỏ vòng 4 và 6 cạnh. Cơ chế phản ứng như sau:

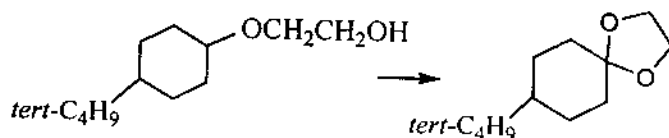


Với ancol vòng 7 cạnh và lớn hơn cho sản phẩm qua nhân:

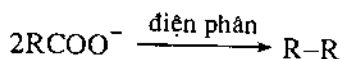




và ete  $\beta$ -hydroxy cho axetal vòng:

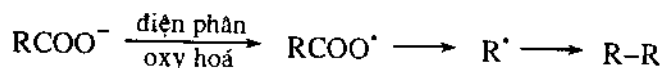


### 10- Phản ứng Kolbe



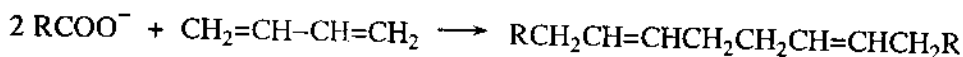
Điện phân ion cacboxylat xảy ra sự decacboxyl hoá và tổ hợp gốc ankyl gọi là phản ứng Kolbe, dùng điều chế RR đối xứng với ankan mạch dài hay mạch nhánh, trừ mạch có nhóm thế ankyl ở  $\alpha$ .

Cơ chế gốc tự do:



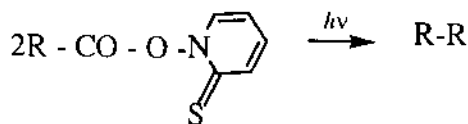
Chứng minh cho phản ứng gốc là có sản phẩm phụ RH, anken và khi điện phân ion axetat có styren cho một lượng polystyren và cũng có sản phẩm phụ khác là ROH, RCOOR do  $\text{R}^\bullet$  oxy hoá cho  $\text{R}^+$ .

Nếu có 1,3-đien cho sản phẩm dime hoá:

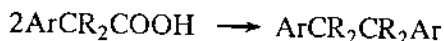


do tạo gốc  $\text{RCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2^\bullet$  rồi tổ hợp.

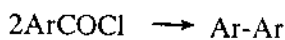
Một số phản ứng dime hoá theo cơ chế gốc không bằng phương pháp điện ly như tác dụng ánh sáng lên este thiohydroxamic trong khí quyển argon ở  $-64^\circ\text{C}$ :



hay tác dụng arylaxetic với natri pesunfat với một lượng nhỏ xúc tác  $\text{AgNO}_3$ :

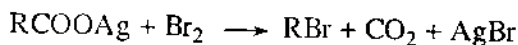


hay các aryl axyl clorua tác dụng với disilan  $\text{R}_3\text{SiSiR}_3$  có xúc tác Pd đều là tổ hợp hai gốc:

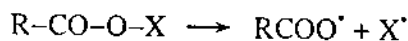
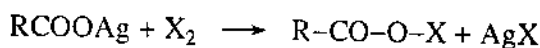


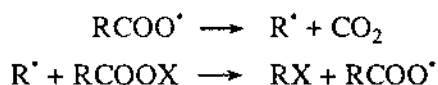
### 11- Phản ứng Hunsdiecker

Phản ứng của muối bạc với brom gọi là phản ứng Hunsdiecker:



Cơ chế:



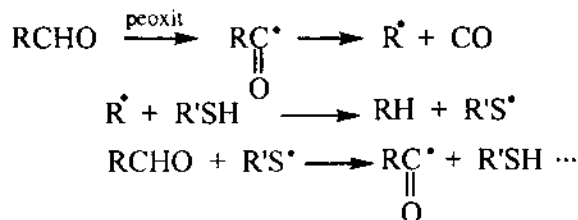


Giai đoạn đầu không phải là cơ chế gốc, cơ chế thực chưa rõ nhưng RCOOX là chất trung gian và tổ hợp là quá trình gốc vì thực nghiệm cho thấy nếu R là neopentyl thì không có chuyển vị, R là quang hoạt cũng mất quang hoạt.

Phản ứng dùng cho dẫn xuất R từ 2 đến 18 cacbon, có thể có mạch nhánh với R là bậc nhất, hai hay ba, có thể có nhóm chức nhưng không có ở vị trí  $\alpha$ , R có thể là aryl. Nếu R có chứa nhóm chưa no thì cho hiệu suất tốt. Halogen thường dùng là brom, cũng dùng clo và iot. Nếu dùng iot làm tác nhân thì tỷ lệ giữa các tác nhân rất quan trọng, nếu tỷ lệ muối và iot là 1:1 thì cho sản phẩm ankyt halogenua, nếu tỷ lệ 2:1 cho este. Phản ứng sau gọi là phản ứng Simonini, đôi khi dùng để tổng hợp este. Cơ chế của phản ứng Simonini cũng giống cơ chế Hunsdiecker nhưng ankyt halogenua tạo thành tác dụng với dư RCOOAg cho este.

### 12- Phản ứng decacbonyl hoá andehit và axyl halogenua

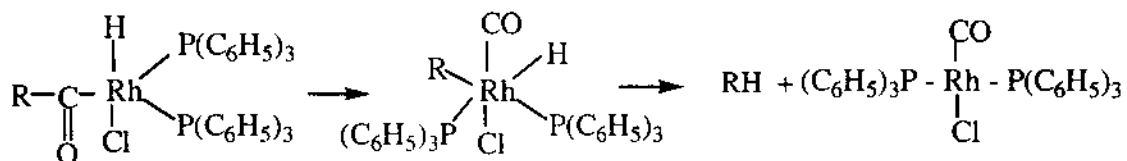
Các andehit mạch hở khi có chiếu sáng hay có peoxit trong dung dịch chứa chất cho hydro như thiol xảy ra decacbonyl hoá cho hydrocacbon theo cơ chế gốc như sau:



Phản ứng cũng xảy ra với RCOCl khi đun nóng với  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{SiH}$  có *tert*-butyl peoxit, với R là bậc nhất hay hai cho hiệu suất tốt, còn bậc ba hay benzyl cho hiệu suất kém. Phản ứng không xảy ra khi R = aryl.

Phản ứng decacbonyl hoá xảy ra khi đun nóng với xúc tác Wilkinson clotris (triphenyl-phosphin) rodi  $\text{RhCl}[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_3$ .

Phản ứng đi qua phức của andehit với xúc tác và bảo toàn cấu hình của R:

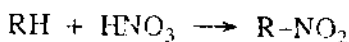


Phản ứng không hình thành gốc mà là cơ chế electrophin. Xúc tác Wilkinson decacbonyl hoá các axyl clorua thơm ở  $180^\circ\text{C}$ , có thể dùng bromua, clorua hay iodua.

Phản ứng cũng xảy ra với andehit béo không có hydro  $\alpha$ , nếu có hydro  $\alpha$  thì xảy ra phản ứng tách. Nếu từ RCOH cho RD.

### 13- Phản ứng nitro hoá ankan

Phản ứng nitro hoá ankan thực hiện ở trạng thái khí ở 400°C trong pha lỏng:



Phản ứng theo cơ chế gốc, thực tế ít áp dụng do khó thu được sản phẩm tinh khiết, trừ metan vì không những cho sản phẩm ở vị trí khác nhau mà còn cho mono-, di-, polynitro và có phản ứng phân cắt mạch. Cơ chế là gốc tự do.

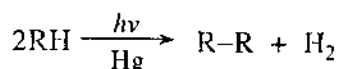
Hợp chất hoạt động là loại  $Z-CH_2-Z'$ , nitro hoá bằng axit nitric khói trong axit axetic, bằng axetyl nitrat và xúc tác axit hay ankylnitrat trong môi trường kiềm. Phản ứng sau không phải gốc tự do mà là thể electrophin do trong môi trường kiềm tạo cacbanion:



Các hydro  $\alpha$  của andehit, xeton, nitrin, sunfon hay N,N-diankyl amit cũng dễ thế bằng ankylnitrat trong bazơ cũng theo cơ chế thể electrophin.

### 14- Phản ứng dime hoá của ankan

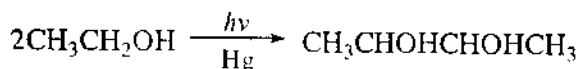
Ankan có thể dime hoá bằng phương pháp cảm quang thuỷ ngân trong pha hơi:



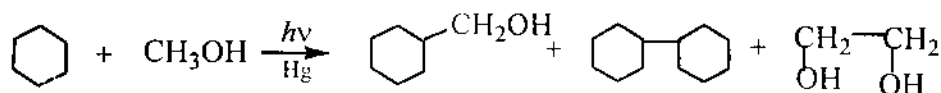
Phản ứng dime hoá tốt nhất là vị trí bậc ba nhưng một số không có hydro bậc ba cũng cho phản ứng tốt như loại xyclohexan. Dime hoá của  $n$ -ankan bậc hai cho tổ hợp bậc hai-bậc hai theo phân bố thống kê, còn bậc nhất hầu như không hiệu dụng.

Cơ chế của phản ứng là nguyên tử Hg ở trạng thái kích thích phân cắt lấy hydro ở ankan tạo gốc ankylnitrat rồi tổ hợp lại cho diankyl.

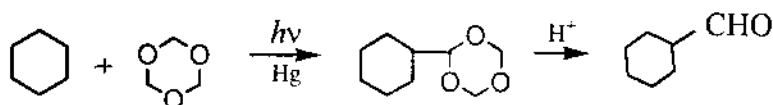
Các ancol hay ete cũng dime hoá ở vị trí  $\alpha$  đối với oxy cho hợp chất chứa oxy:



Phản ứng có thể dime hoá chéo hay đồng dime hoá giữa ankan và ancol theo tính thống kê:



Người ta cũng dùng phản ứng này để chuyển hoá ankan thành andehit bằng tương tác ankan với trioxan rồi thuỷ phân cho andehit:



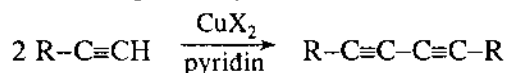
Các andehit, xeton, axit este cũng dime hoá ở vị trí  $\alpha$  khi có  $H_{\alpha}$ , ở đây dưới điều kiện

phản ứng, nguyên tử Hg kích thích phân cắt lấy H' từ H<sub>2</sub> và H' sinh ra phân cắt lấy hydro của chất ban đầu.

Phương pháp cũ là tác dụng RH với peoxit phân huỷ cho gốc tự do phân cắt lấy hydro của RH tạo thành gốc rồi dime hoá. Thường dùng ankyt hay axyl peoxit nhưng tốt nhất là tác nhân Fenton (hỗn hợp peoxit và sunfat sắt).

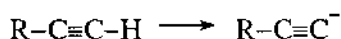
### 15- Phản ứng dime hoá ankyn

Các ankyn có nối ba cuối mạch khi đun nóng với một đương lượng muối đồng trong pyridin hay bazơ sẽ thu được sản phẩm diyen với hiệu suất cao:

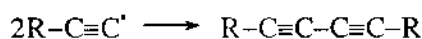
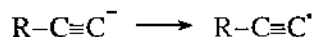


Phản ứng xúc tác muối đồng và pyridin gọi là phản ứng Eglinton, còn xúc tác muối đồng và amoniac hay clorua amoni gọi là phản ứng Glaser đều cho sản phẩm diyen đối xứng.

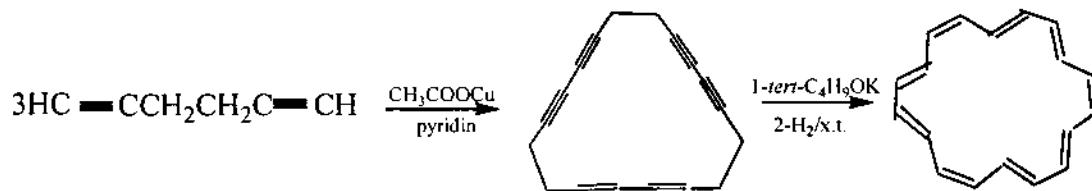
Cơ chế phản ứng của phản ứng Eglinton và Glaser bắt đầu bằng quá trình mất proton bởi trong môi trường bazơ, ankyn là axit sẽ mất proton cho anion:



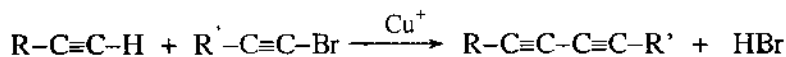
Anion bị oxy hoá bởi ion đồng cho gốc ankynyl rồi tổ hợp hai gốc cho diyen:



Theo phương pháp này, có thể tổng hợp các annulen bằng hydro hoá các trime, tetrame, pentame, các polyyn vòng cho các annulen vòng rộng của Sondheimer:



Muốn tổng hợp các diyen không đối xứng thì dùng phương pháp tổ hợp của Cadior-Chodkiewicz từ 1-ankyn và halogenankyn:



hay dùng halogenankyn R'-C≡CX với axetylenua đồng RC≡CCu nếu R' = H thì dùng nhóm bảo vệ Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> như Br-C≡C-Si(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>. Phương pháp bảo vệ này cũng dùng trong phản ứng Eglinton và Glaser.

## 12.2. PHẢN ỨNG THẾ GỐC VÀO NHÂN THƠM

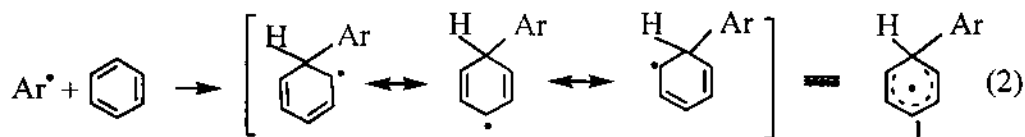
### 11.2.1. Cơ chế

Phản ứng thế gốc vào nhân thơm không thể xảy ra theo sự phân cắt chất ban đầu hay

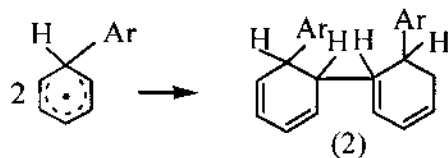
tách lấy hydro bằng gốc tự do kích thích như ở hợp chất mạch hở mà quá trình chỉ có thể là:



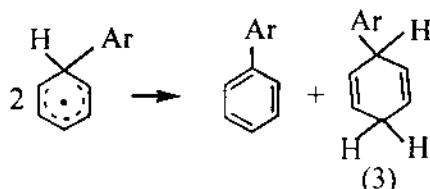
còn trong dung dịch không có thể giải thích đơn giản như trường hợp trên. Phản ứng đi qua giai đoạn cộng vào nhân benzen tương tự như thế electrophin hay nucleophin của nhân thơm:



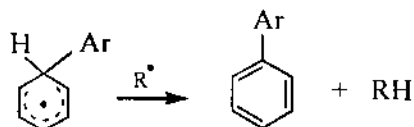
Giai đoạn đầu là gốc tấn công vào vòng cho gốc trung gian bền do giải tỏa cộng hưởng và phản ứng kết thúc bằng tổ hợp của hai gốc:



hay chuyển không cân đối của hai gốc:



hay bằng phản ứng tách hydro bằng gốc  $\text{R}^\bullet$  có trong phản ứng:

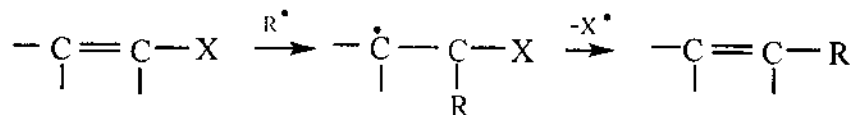


Hợp chất trung gian (2) là tetraphenyl hydro hoá một phần thường không tổ hợp ở vị trí *ortho* mà có thể hình thành đồng phân khác, sản phẩm (3) là dihydrobiphenyl dễ bị oxy hoá cho biphenyl.

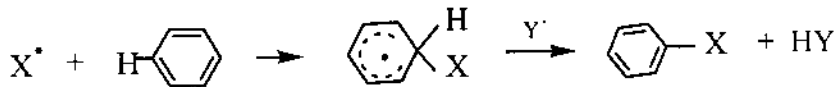
Phản ứng được chứng minh bằng CIDNP phát hiện ra tiểu phân (1) và không có đồng vị. Giai đoạn quyết định tốc độ là giai đoạn (1) trong đó có sự phân cắt liên kết Ar-H. Nếu xảy ra theo giai đoạn quyết định tốc độ (2) thì không có mất hydro.

Giai đoạn quyết định tốc độ là sự tấn công của gốc chứa các gốc khác cũng phản ứng của nhân thơm với các gốc tương tự như  $\text{R}^\bullet$ ,  $\text{HO}^\bullet$ .

Cơ chế cũng tương tự như thế vinylic hay axetylenic:



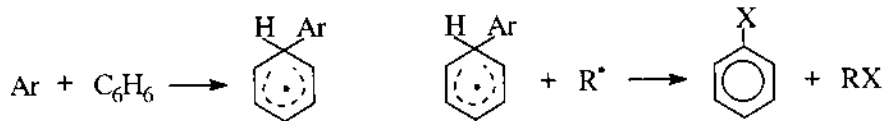
Như vậy, phản ứng thế gốc vào nhân thơm xảy ra phần lớn không phải là phản ứng chuỗi, thường gồm hai giai đoạn: sự tấn công X<sup>\*</sup> vào hệ thơm và tách H<sup>\*</sup> bằng gốc Y<sup>\*</sup>:



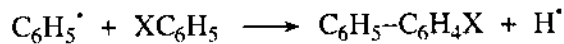
Cơ chế này có xác suất lớn hơn là phản ứng thế trực tiếp hoặc là chuyển hydro bằng dung môi.

Hiệu ứng electron của nhóm thế ít ảnh hưởng đến tốc độ và sự định hướng của phản ứng, tuy các nhóm OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> halogen thường hướng nhóm thế vào vị trí *ortho* như phản ứng axyl hoá, ankyll hoá, hydroxyl hoá. Chẳng hạn, khi metyl hoá nitrobenzen, thu được 60% *ortho*, 27% *para* và 6% *meta*, khi metyl hoá anizol cho 74% *ortho*, 11% *para* và 15% *meta*.

Phản ứng thế gốc vào nhân thơm được nghiên cứu kỹ nhất là phản ứng aryl hoá nhân thơm. Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng gốc vào nhân thơm rồi tách hydro bằng chuyển không cân đối hay loại hydro:

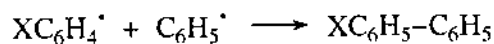


Như vậy phản ứng đi qua chất trung gian gốc thơm là giai đoạn quyết định tốc độ không có sự phân cắt liên kết C-H ở giai đoạn này nên không có hiệu ứng đồng vị động học. Nếu phản ứng xảy ra theo cơ chế thế trực tiếp:



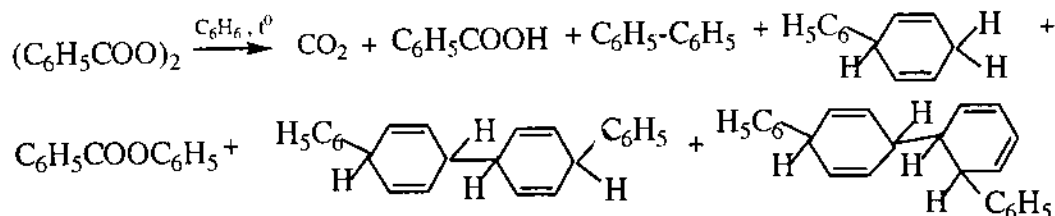
thì phản ứng này là thu nhiệt mạnh nên ít xác suất về mặt nhiệt động học và không tìm thấy phản ứng khử H<sup>\*</sup>.

Nếu phản ứng có sự tham gia của dung môi phân cắt lấy H để tổ hợp các gốc tự do:

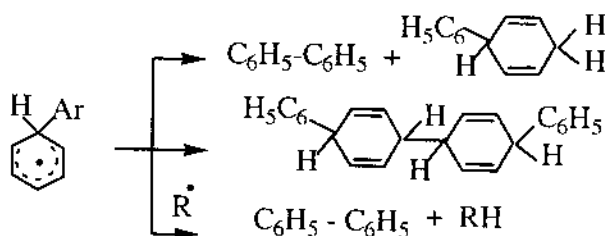


song không tìm thấy sản phẩm XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>X và C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> cùng với phản ứng trên.

Và cơ chế cộng tách trên được nghiên cứu kỹ sản phẩm tạo thành của phản ứng phân tích benzoyl trong benzen:



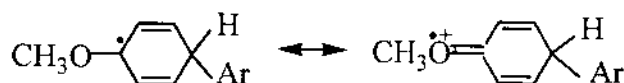
mà hình thành do phản ứng tổ hợp chuyển không cân đối, loại hay nhận hydro từ sản phẩm trung gian của phản ứng cộng gốc:



Đặc tính của phản ứng này cũng là hiệu ứng electron của nhóm thế ít ảnh hưởng tới tốc độ phản ứng và sự định hướng của nhóm thế. Sự định hướng vào vị trí *ortho* và *para* không phụ thuộc vào bản chất nhóm thế cho hay hút electron, trừ *tert*-butyl.

Chất ban đầu	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>
$k_{td}^{pư}$	1,0	1,03	2,00	1,82	2,71	2,94
$k_{td}^{ortho}$	1,0	0,73	3,65	2,95	5,60	5,50
$k_{td}^{meta}$	1,0	1,53	1,55	1,64	1,23	0,86
$k_{td}^{para}$	1,0	1,63	1,98	1,78	3,31	4,90

Các nhóm thế *ortho* và *para* đều làm tăng tốc độ phản ứng do các nhóm thế này có khả năng ổn định gốc tạo thành bằng giải toả electron tự do:



Các nhóm thế ở vị trí *meta* không có ổn định gốc bằng liên hợp và khả năng phản ứng phụ thuộc vào bản chất của nhóm thế.

Tốc độ phản của benzen có nhóm thế khác nhau với gốc phenyl cho thấy:

Z	Nhân tố tốc độ phản		
	<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>
H	1	1	1
NO <sub>2</sub>	5,5	0,80	4,90
CH <sub>3</sub>	4,70	1,24	3,55
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,70	11,64	1,81
Cl	3,90	1,65	2,12
Br	3,05	1,70	1,92
CH <sub>3</sub> O	5,6	1,23	2,31

Phản ứng gốc cũng phụ thuộc vào bản chất của gốc tấn công, nghĩa là cũng phụ thuộc vào bản chất nhóm thế trong gốc aryl. Các nhóm thế hút electron trong gốc aryl làm tăng tính electrophin làm tăng tốc độ phản ứng, biểu hiện ở hằng số phản ứng:

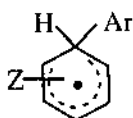
Nhóm thế <i>para</i>	NO <sub>2</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub> <sub>n</sub>
$\rho$	= -0,81	-0,27	-0,05	0,03	0,09

Ảnh hưởng của hiệu ứng electron không chỉ phụ thuộc vào bản chất nhóm thế trong gốc mà còn phụ thuộc vào loại gốc: gốc  $\sigma$  hay  $\pi$ .

Các gốc ankyl là gốc  $\pi$  hay *p*, sự tăng bản chất *p* của obitan không liên kết của gốc làm giảm thế ion hoá, nghĩa là làm tăng năng lượng obitan, vì thế obitan *p* ưu tiên tương tác với obitan phân liên kết của nhân thơm và gốc có tính nucleophin, còn gốc  $\sigma$  có tính electrophin. Điều này cũng thể hiện ở hằng số  $\rho$  như hằng số  $\rho$  của cyclohexyl hoá (gốc *p*) là +1,10, còn phenyletynyl hoá (gốc  $\sigma$ ) là 1,36.

Chú ý rằng, giai đoạn cộng gốc vào nhân thơm đã phá huỷ tính thơm nên làm tăng năng lượng hoạt hoá của giai đoạn cộng. Do đó năng lượng hoạt hoá này trong các hợp chất đa vòng thấp hơn vì không phá huỷ hoàn toàn hệ thơm.

Như vậy, phản ứng thế gốc ở carbon thơm bởi cơ chế tách hydro cho gốc aryl và hoạt tính phụ thuộc vào vị trí tấn công để cho chất trung gian:



Những nghiên cứu cho thông báo về ảnh hưởng của nhóm Z và phân tích sản phẩm ở các vị trí *ortho*, *meta*, *para*, cũng như ở phản ứng thế electrophin, nhưng trong phản ứng thế gốc kém chính xác hơn do có nhiều sản phẩm phụ. Trong nhiều trường hợp phân tích ba sản phẩm không cho một sơ đồ đúng với sự tấn công ở ba vị trí. Tuy nhiên cũng có thể rút ra vài kết luận sau:

1- Tất cả các nhóm thế làm tăng hoạt tính ở vị trí *ortho* và *para* hơn ở vòng benzen và có sự khác nhau không lớn giữa nhóm thế hút và cho electron.

2- Hoạt tính ở vị trí *meta* tương tự như trong benzen, có khi cao hơn hay thấp hơn. Tất cả các nhóm thế là hoạt động và định hướng *ortho* và *para*, không có bị động hoá và định hướng *meta*.

3- Hoạt tính ở vị trí *ortho* thường lớn hơn vị trí *para* trừ khi nhóm lớn làm giảm hoạt tính vì lý do lập thể.

4- Trong phản ứng cạnh tranh, nhóm hút electron có ảnh hưởng lớn hơn nhóm cho electron. Khi aryl hoá hợp chất hai lần thế *para*-XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Y cho thấy phản ứng thế *ortho* đối với nhóm X tăng lên khi bản chất hút electron của X tăng. Tính chất tăng này tương quan với giá trị  $\sigma_p$  Hammett của X.

5- Các nhóm thế có hiệu ứng nhỏ hơn trong phản ứng thế electrophin và nucleophin nên nhân tố tốc độ phản ứng không lớn.

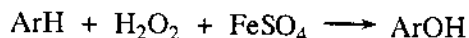


6- Khi hydro là nhóm đi ra trong nhiều phản ứng thế gốc tự do của nhân thơm cũng tìm thấy vài trường hợp có sự tấn công *ipso* và thế *ipso* (các nhóm đi ra như Br, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO...).

### 12.2.2. Các phản ứng thế gốc nhân thơm

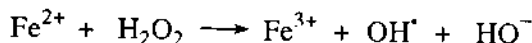
#### 16- Phản ứng hydroxyl hoá cacbon thơm

Các hợp chất thơm được hydroxyl hoá bằng hỗn hợp tác nhân hydroperoxit và sunfat sắt gọi là tác nhân Fenton:



Phản ứng thường cho hiệu suất không cao và có sản phẩm phụ biaryl. Người ta còn dùng các tác nhân khác như: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> và ion titan, O<sub>2</sub> và Cu (I) hay Fe (II), hỗn hợp ion ferơ, oxy, axit ascorbic và etylentetramin tetraaxetic gọi là tác nhân Udenfriend, α-azopeoxit ArN=NCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)OOH, O<sub>2</sub> và KOH trong NH<sub>3</sub> lỏng, peaxit như peaxit nitơ và trifloaxetic axit.

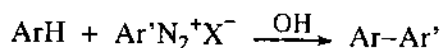
Cơ chế được nghiên cứu kỹ với tác nhân Fenton cho thấy cơ chế phản ứng là gốc tự do do gốc HO<sup>•</sup> tấn công vào nhân như cơ chế chung ở trên, không có chất trung gian:



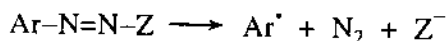
Giai đoạn quyết định tốc độ là sự hình thành gốc HO<sup>•</sup> mà không phải là phản ứng với hợp chất thơm.

#### 17- Phản ứng aryl hoá hợp chất thơm

Trong dung dịch axit, muối diazoni là một bazơ nên gốc aryl từ diazoni có thể tương tác với nhân thơm khác:



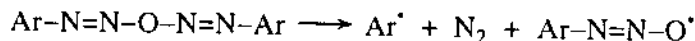
Phản ứng gọi là phản ứng Gomberg hay Gomberg-Bachmann. Phản ứng cho hiệu suất không cao, cho nhiều sản phẩm phụ, song có thể thu được hiệu suất cao với điều kiện chuyển pha. Cơ chế phản ứng là cơ chế gốc với tác nhân gốc là gốc phenyl do hợp chất diazoni trong môi trường trung tính hay bazơ chuyển thành hợp chất cộng hoá trị và phân cắt cho gốc aryl:



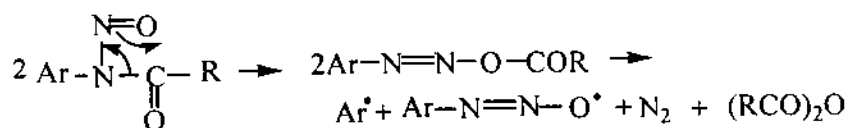
Còn trong môi trường axit, muối diazoni là ion, phản ứng là phân cực nên phân cắt cho cation aryl. Sự tạo thành gốc aryl trong mọi trường hợp đều từ hợp chất azo cộng hoá trị.

Gốc aryl tấn công vào nhân qua gốc trung gian theo cơ chế chung ở trên rồi phân cắt hydro cho sản phẩm.

Phản ứng Gomberg-Bachmann là đi từ anhydrit:



Với hợp chất N-nitroso amit chuyển vị thành hợp chất N-axyloxy phân tích cho gốc aryl:



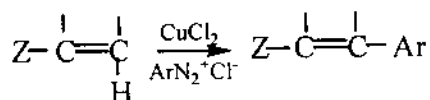
Phản ứng từ hợp chất diazoni của diaryl loại  $\text{Ar}-\text{Z}-\text{Ar}-\text{N}_2^+$  bởi dung dịch kiềm hay ion đồng có sự vòng hoá, gọi là phản ứng đóng vòng Pschorr, cho hiệu suất cao với  $\text{Z} = \text{CH}=\text{CH}, \text{CH}_2-\text{CH}_2, \text{NH}, \text{C}=\text{O}, \text{CH}_2\dots$



Thường diazo hoá amin bằng isopropyl nitrit khi có iodua natri cho sản phẩm đóng vòng một giai đoạn. Chú ý là phản ứng đóng vòng Pschor xảy ra theo cơ chế gốc tương tự như Gomberg-Bachmann do tấn công của gốc aryl hay theo cơ chế ion do tấn công của cation aryl tương tự  $\text{S}_{\text{N}}1$ .

#### 18- Phản ứng aryl hoá Merwein

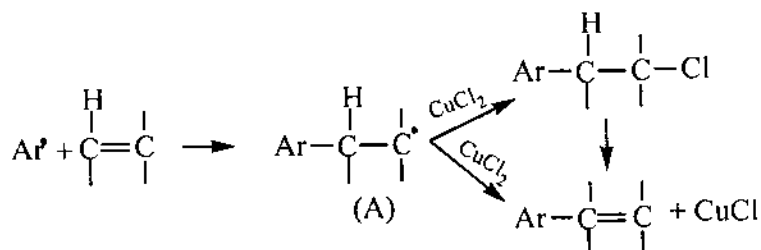
Phản ứng đi từ muối diazoni và olefin có nhóm thế hút electron với xúc tác clorua đồng:



$\text{Z} = \text{CO}, \text{C}=\text{C}, \text{halogen}, \text{Ar}, \text{CN}\dots$

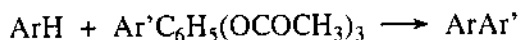
Phản ứng do tác dụng olefin với muối diazoni với clorua đồng gọi là aryl hoá Merwein có sản phẩm phụ của phản ứng cộng.

Cơ chế là gốc tự do với gốc tấn công  $\text{Ar}^{\bullet}$ :



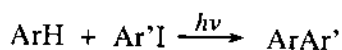
Gốc A phản ứng với clorua đồng bằng phản ứng cộng hay thế, sản phẩm thế có khi có phản ứng tách HCl.

Một phương pháp aryl hoá khác là tác dụng  $\text{ArH}$  với tricacboxylat cho hiệu suất 85%, nhất là khi hợp chất thơm chứa nhóm ankyl, nhưng theo cơ chế electrophin:



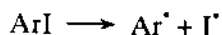
19- Phản ứng aryl quang hoá hợp chất thơm

Khi quang phân aryl iodua trong dung môi thơm thu được sản phẩm aryl hoá:

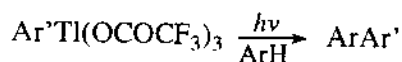


Aryl iodua có thể chứa nhóm OH hay COOH.

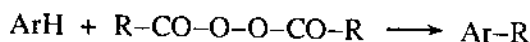
Cơ chế gốc hình thành gốc Ar':



Có thể tác dụng ArH với Ar'Tl(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>3</sub> cho ArAr' do liên kết C-Tl phân cắt ra gốc aryl:

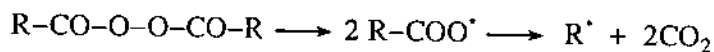


20- Phản ứng ankyli hoá hợp chất thơm



Phản ứng bị giới hạn bởi các hợp chất thơm có vòng benzen chứa hai hay ba nhóm nitro hay hệ vòng ngưng tụ. 1,4-Quinon ankyli hoá bằng điaxyl peoxit khi có tetraaxetat chì.

Cơ chế theo cơ chế gốc mà được phát hiện bằng CINDP do hình thành gốc theo phản ứng sau:

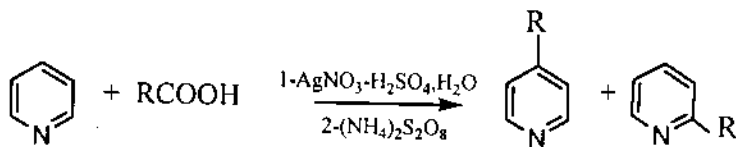


Thường gốc tự do không bền nên có sản phẩm phụ do dime hoá hay chuyển không cân đối.

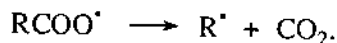
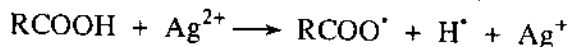
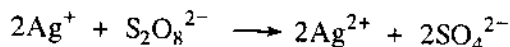
Nếu dùng tác nhân với R = aryl thu được sản phẩm aryl hoá.

21- Phản ứng axyl hoá hợp chất dị vòng chứa nitơ

Các hợp chất thơm chứa nitơ có thể ankyli hoá bằng axit khi có nitrat bạc, axit sunfuric và peoxydisunfat amoni:

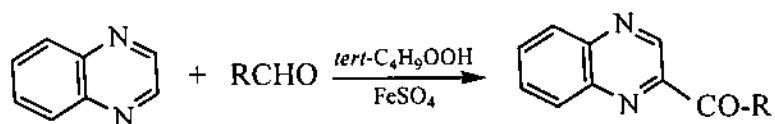


Tác nhân tấn công là gốc R':

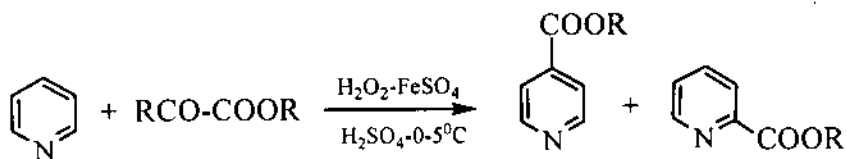


Tác nhân ankyli hoá có thể dùng là hydropeoxit và FeSO<sub>4</sub>, RI và H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Fe(II), axit cacboxylic và tetraaxetat chì, quang hoá axit cacboxylic và iotbenzen điaxetat.

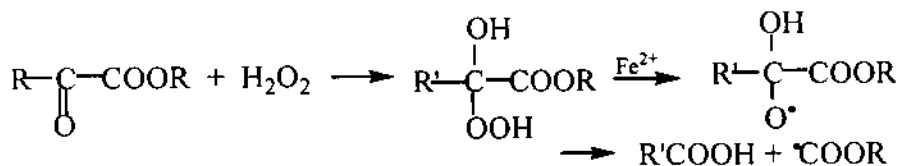
Một số trường hợp có thể dùng andehit khị có *tert*-butyl peoxit, axit sunfuric và sunfat sắt:



Có thể đưa nhóm COOR vào hợp chất dị vòng chứa nitơ, gọi là phản ứng cacbankoxyl hoá khi tác dụng este của  $\alpha$ -xeto axit và tác nhân Fenton:



với tác nhân tấn công là  $\cdot\text{COOR}$  do phản ứng:



Nếu dùng fomamit hay dimetylfomamit trong  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  và  $\text{FeSO}_4$  sẽ tạo gốc cacbamoyl  $\text{H}_2\text{NCO}\cdot$  hay  $(\text{CH}_3)_2\text{NCO}\cdot$  thay cho gốc  $\cdot\text{COOR}$  ở phản ứng trên.

## 22- Phản ứng thế nhóm diazoni bằng hydro

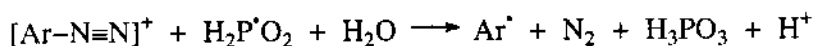
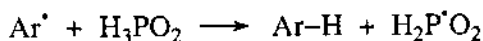
Phản ứng có sự phân cắt muối diazoni thành gốc aryl:



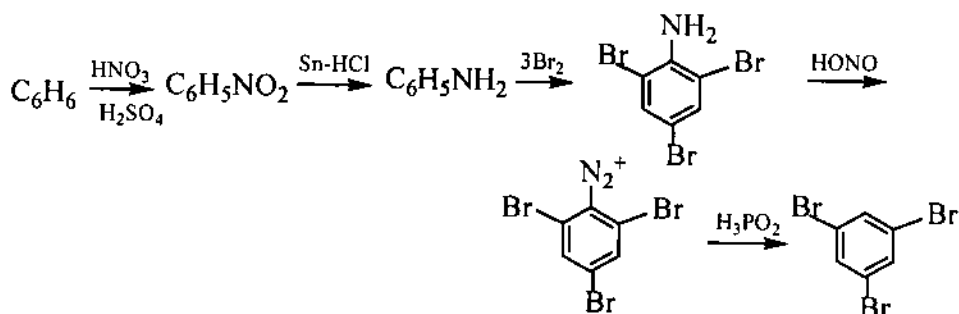
là phản ứng khử nhóm diazoni hay là phản ứng dediazoni hoá, thường dùng axit  $\text{H}_3\text{PO}_2$ , còn dùng etanol, HMPA, thiophenol, natri stannit, trong đó etanol là dễ khử nhất và cho hiệu suất tốt tuy có sản phẩm phụ ete, còn  $\text{H}_3\text{PO}_2$  cần 5 đến 10 mol tác nhân cho 1 mol diazoni. Có thể loại trực tiếp amin bằng cho amin thơm tác dụng với ankyli nitrit trong DMF hay THF sôi (qua chất trung gian diazoni).

Phản ứng muối diazoni cho ete là phản ứng ion còn cho ArH là gốc tự do, cũng như bằng  $\text{H}_3\text{PO}_2$  là gốc tự do, còn như khử bằng  $\text{NaBH}_4$  bằng  $\text{BH}_4^-$  tấn công vào nitơ  $\beta$  cho chất trung gian aryldiazene rồi phân huỷ cho gốc Ar $\cdot$  hay anion Ar $^-$  chưa rõ.

Cơ chế phản ứng đi qua gốc tự do Ar $\cdot$ , nhất là khi có ion  $\text{Cu}^+$ :

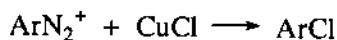


Phản ứng deamin hoá cũng áp dụng phương pháp này nhất là amin có nhiều nhóm thế *ortho* và *para* để thu được dẫn xuất benzen mà khó thu được bằng phản ứng thế, chẳng hạn như phản ứng sau:



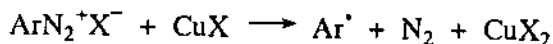
### 23- Phản ứng Sandmeyer

Muối diazoni tác dụng với clorua hay bromua đồng cho aryl clorua hay bromua:



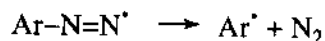
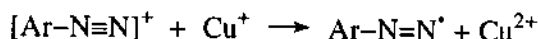
Phản ứng gọi là phản ứng Sandmeyer. Có thể dùng đồng với HCl hay HBr gọi là phản ứng Gatterman. Phản ứng Sandmeyer không dùng điều chế dẫn xuất flo và iot.

Phản ứng theo cơ chế gốc tự do:



Giai đoạn đầu là khử ion diazoni bằng ion đồng (I) cho gốc aryl và giai đoạn hai là gốc aryl nhận X từ  $\text{CuX}_2$  tái tạo  $\text{CuX}$ .

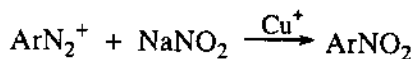
Quá trình hình thành gốc  $\text{Ar}^\bullet$  như sau:



Các aryl clorua hay bromua có thể điều chế trực tiếp từ amin thơm bậc nhất qua một giai đoạn bằng *tert*-butyl nitrit và  $\text{CuCl}_2$  hay  $\text{CuBr}_2$  khan ở  $60^\circ\text{C}$  hay với *tert*-butyl thionitrit hoặc *tert*-butyl thionitrat và  $\text{CuBr}_2$  hay  $\text{CuCl}_2$  ở nhiệt độ phòng.

### 24- Phản ứng thế nhóm diazoni bằng $\text{NO}_2$

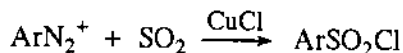
Muối diazoni tác dụng với nitrit natri cho hợp chất nitro khi có ion đồng:



Phản ứng cho hiệu suất tốt, thực hiện trong môi trường trung tính hay kiềm, nếu chất ban đầu có nhóm hút electron thì không cần xúc tác. Cơ chế giống phản ứng thế 8 trên nhưng không gọi là phản ứng Sandmeyer.

### 25- Phản ứng thế nhóm diazoni bằng nhóm sunfonyl clorua

Muối diazoni tác dụng với dioxit lưu huỳnh có mặt ion đồng cho sunfonyl clorua:



Nếu dùng đồng kim loại và  $\text{FeSO}_4$  cho axit sunfinic  $\text{ArSO}_2\text{H}$ .

## 26- Phản ứng thế nhóm diazoni bằng nhóm xyanua

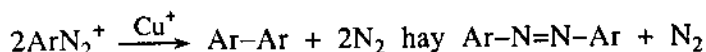


Phản ứng cũng gọi là Sandmeyer, giống như phản ứng với CuCl trên về cơ chế.

Phản ứng thường dùng môi trường trung tính để tránh giải phóng ra HCN.

## 27 -Phản ứng aryl dime hoá

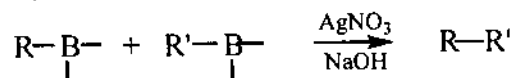
Muối diazoni tác dụng với ion đồng cho sản phẩm dime hoá gọi là phương pháp Gattermann:



Tác dụng muối diazoni với ion đồng hay đồng với axit cho hai sản phẩm: Nếu vòng chứa nhóm thế hút electron cho sản phẩm chính là biaryl, nhóm thế cho electron cho sản phẩm chính là hợp chất azo. Phản ứng theo cơ chế gốc tự do, khác với phản ứng Gomberg là ở đây hai nhóm aryl đều sinh ra từ muối diazoni và hydro không phải là nhóm đi ra.

## 28- Phản ứng ghép đôi của boran

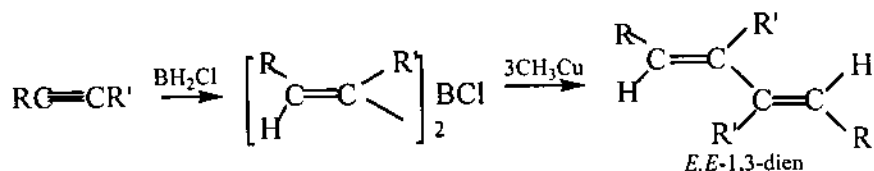
Ankyl boran tác dụng với AgNO<sub>3</sub> và kiềm cho sản phẩm dime hoá:



Aryl boran cho biaryl. Phản ứng có thể cho dime đối xứng (R = R') hay không đối xứng nhưng hiệu suất thấp hơn.

Cơ chế phản ứng ghép là cơ chế gốc tự do.

Muốn tổng hợp 1,3-dien thì đi từ divinylcloboran với metyl đồng theo sơ đồ sau:



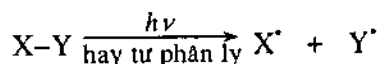
còn diyn  $\text{RC}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CR}$  thì đi từ liti diankyldiankynylboran  $\text{Li}^+[\text{R}'_2\text{B}(\text{C}\equiv\text{CR})_2]$  với iot.

## 12.3. PHẢN ỨNG CỘNG GỐC A<sub>R</sub>

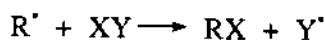
### 12.3.1. Cơ chế

Phản ứng cộng gốc vào liên kết C=C tuân theo quy tắc chung của phản ứng gốc tự do.

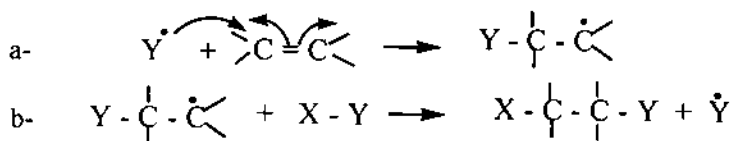
Gốc tạo thành bằng sự phân ly chất ban đầu khi có ánh sáng hay nhiệt:



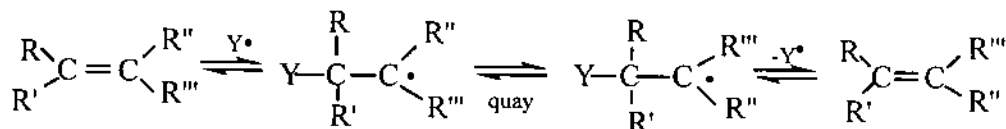
hoặc bằng nguồn gốc bên ngoài:



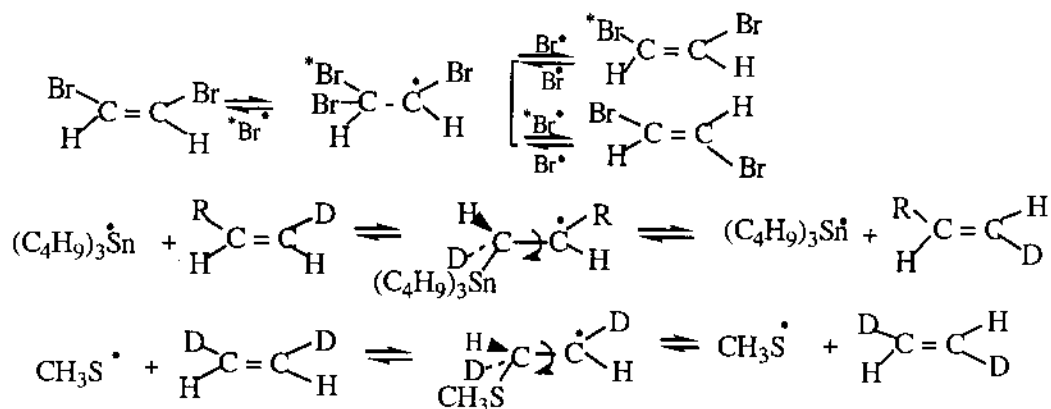
Sau đó là giai đoạn lớn mạch hay chuyển mạch gồm hai giai đoạn có tính chất chuỗi:



Giai đoạn a là sự tấn công của gốc vào liên kết đôi để hình thành gốc cacbon trung gian quyết định tốc độ phản ứng. Trong đại đa số phản ứng, giai đoạn này có tính thuận nghịch gây ra hiện tượng đồng phân hoá *cis-trans* của liên kết đôi:

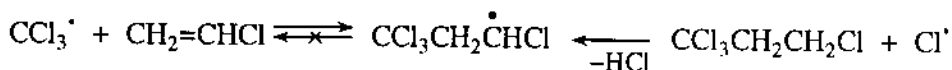


Hiện tượng này đã được nghiên cứu khi dùng tác nhân đồng vị hay anken chứa đồng vị, chẳng hạn như các phản ứng:



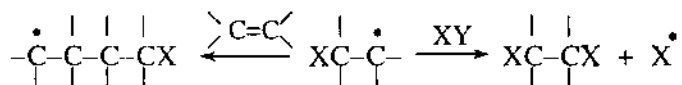
Tính thuận nghịch xảy ra với các tác nhân gốc như brom, mecaptan, trialkylstan cũng như gốc bậc ba  $\text{R}_3\text{C}^{\cdot}$  đủ ổn định và có năng lượng hoạt hoá thấp.

Khi tiến hành phản ứng của trichlometyl với clorua vinyl lại không quan sát thấy tính thuận nghịch:



như vậy đối với đa số gốc ankyl và halogenankyl thì phản ứng cộng không thuận nghịch.

Giai đoạn b là phản ứng của gốc trung gian có thể tương tác với XY để cho sản phẩm cộng 1:1 như trên hay với anken để cho sản phẩm telome hoá hay polyme hoá (với phân tử mạch ngắn gọi là telome, mạch lớn gọi là polyme) hoặc với các tác nhân có khả năng chuyển mạch:



Phản ứng trùng hợp sẽ cạnh tranh được với sản phẩm cộng 1:1 khi tỷ lệ anken / tác nhân lớn, song chủ yếu là phụ thuộc vào tỷ lệ tốc độ của hai quá trình.

$$\frac{\text{Sản phẩm 1:1}}{\text{Sản phẩm telome}} = \frac{k_1[\text{C}^*][\text{XY}]}{k_2[\text{C}^*][\text{anken}]} = C_{\text{XY}} \frac{[\text{XY}]}{[\text{anken}]}$$

$C = k_1 / k_2$  gọi là hằng số chuyển mạch. Nếu  $k_1$  lớn, khó trùng hợp, XY là chất chuyển mạch tốt, sản phẩm 1:1 ưu tiên như các tác nhân halogen, bromua hydro, cơ thiếc, thioaxit... Nếu  $k_2$  lớn, sản phẩm telome ưu tiên, tác nhân là chất chuyển mạch kém như các polyhalogen, metan,  $\text{CCl}_4$ .

Tỷ lệ phụ thuộc vào bản chất anken và cả tác nhân:



R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CBr <sub>4</sub>	90%	-
	CCl <sub>4</sub>	-	90%
	CHCl <sub>3</sub>	-	-
	CBrCl <sub>3</sub>	78	10
R = C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CBr <sub>4</sub>	96	
	CCl <sub>4</sub>	85	
	CHCl <sub>3</sub>	22	
	CBrCl <sub>3</sub>	88	

Tốc độ tương đối của  $\text{CH}_3\cdot$  và  $\text{CF}_3\cdot$  với olefin:

	$\text{CH}_3\cdot$	$\text{CF}_3\cdot$		$\text{CH}_3\cdot$	$\text{CF}_3\cdot$
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	1	1,0	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$	1,03	3,80
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_3$	0,87	1,25	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_3$	0,24	3,47
$\text{CH}_2=\text{CHC}_2\text{H}_5$	0,42	1,52	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	0,08	7,08
$\text{CF}_2=\text{CF}_2$	11,4	0,12	<i>cis</i> - $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$	0,18	3,54
			<i>trans</i> - $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$	0,28	2,24

Kết quả cho thấy tính ổn định của gốc tạo thành ít ảnh hưởng đến tốc độ cộng mà là hiệu ứng phân cực và hiệu ứng lập thể.

Khi tăng gốc ankyt của olefin, tốc độ tăng khi dùng gốc  $\text{CF}_3\cdot$  và giảm khi dùng gốc  $\text{CH}_3\cdot$  mà tính bền của gốc thực tế không đổi. Khi đưa nguyên tử F vào olefin, tốc độ cho kết quả ngược lại.

Khi xét về năng lượng hoạt hoá:



	$E^\#$		$\lg A$	
	$\text{CH}_3^\cdot$	$\text{CF}_3^\cdot$	$\text{CH}_3^\cdot$	$\text{CF}_3^\cdot$
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	33,2	10,1	8,03	8,30
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_3$	31,1	8,4	8,52	8,20
<i>cis</i> - $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$	31,5	5,5	8,52	7,62
<i>trans</i> - $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$	34,0	5,4	8,46	7,62
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$	29,0	5,2	6,46	8,20

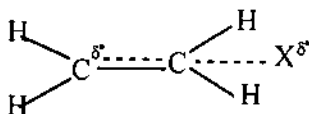
Sự thay đổi tốc độ phản ứng với  $\text{CF}_3^\cdot$  liên quan chủ yếu tới năng lượng hoạt hoá, còn với  $\text{CH}_3^\cdot$  chủ yếu do sự thay đổi  $\lg A$  biểu hiện về ảnh hưởng lập thể và trong trường hợp này hiệu ứng phân cực của nhóm thế trong olefin rất quan trọng, ảnh hưởng phân cực tương ứng với thế ion hoá của olefin, đối với  $\text{CH}_3^\cdot$  tốc độ tăng với sự tăng thế ion hoá, còn  $\text{CF}_3^\cdot$  tăng khi giảm thế ion hoá. Phản ứng cộng gốc là phản ứng phát nhiệt, trạng thái chuyển xảy ra sớm, sự định chỗ của electron không cặp đôi ở chất ban đầu không lớn và tính ổn định của gốc tạo thành ít ảnh hưởng đến tốc độ. Trong hai gốc trên, gốc methyl có tính nucleophin, triflometyl có tính electrophin hơn. Quan niệm này phù hợp với các giá trị hằng số phản ứng trong phương trình tương quan.

Theo thuyết MO kích thích, khi tương tác gốc ankyt vào nối đôi, orbital không liên kết của gốc có thể tương tác với orbital liên kết cũng như orbital phản liên kết của liên kết  $\pi$ .

Khi đưa nhóm thế hút electron vào gốc, năng lượng orbital không liên kết có electron tự do của gốc giảm, vì thế tương tác quan trọng là tương tác orbital của gốc với orbital liên kết của liên kết  $\pi$  và gốc xuất hiện tính chất electrophin như trường hợp gốc triflometyl. Trường hợp gốc có tính nucleophin hơn thì tương tác chủ yếu với orbital phản liên kết  $\pi^*$ .

Khi đưa nhóm thế hút electron vào olefin giảm năng lượng  $\pi$  và  $\pi^*$  nên có ảnh hưởng ngược lại đến tốc độ phản ứng.

Từ các dữ kiện trên, cơ chế phản ứng cộng  $A_R$  đi qua trạng thái chuyển:



Trong các tác nhân polyhalogenmetan, khả năng phản ứng của dẫn xuất  $\text{I} > \text{Br} > \text{H} > \text{Cl}$ .

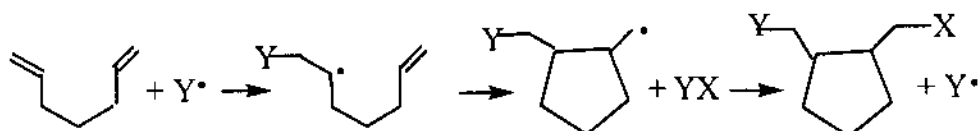
Khả năng thực hiện được phản ứng chuỗi gốc tự do được xác định bằng hiệu ứng nhiệt của các giai đoạn riêng:

X-Y	$X^\bullet + >C=C<$	$X-C-C^\bullet + XY$
Cl-H	-92	18
Br-H	-42	-42
I-H	25	-113
Cl-Cl	-92	-96
Br-Br	-42	-96
Cl <sub>3</sub> C-Cl	-71	-54
Cl <sub>3</sub> C-Br	-71	-79
HS-H	-67	-33

Nói chung, phản ứng cộng được thực hiện càng dễ dàng nếu năng lượng liên kết C-Y lớn hơn tổng năng lượng của liên kết X-Y và năng lượng ổn định cộng hưởng  $E_R$ , cũng như năng lượng liên kết C-X lớn hơn năng lượng liên kết  $\pi$  C=C. Do đó, Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub> dễ dàng cộng vào olefin khi có ánh sáng (liên kết C-Cl, C-Br bền hơn Cl-Cl, Br-Br,). Trong trường hợp các tác nhân HX cộng vào olefin chỉ xảy ra khi năng lượng liên kết C-H lớn hơn năng lượng liên kết H-X và  $E_R$ , vì thế HCl, HI, ROH không cộng vào olefin theo  $A_R$  (H-Cl, H-OR, bền hơn C-H), song HBr cộng gốc với olefin vì hai giai đoạn đều phát nhiệt, nghĩa là năng lượng hoạt hoá thấp. Nói chung, nhiều tác nhân dễ tham gia cộng gốc với olefin song chỉ khi có tốc độ lớn hay chiều dài mạch động học lớn. Chẳng hạn như Cl<sub>2</sub>, có thể cạnh tranh với phản ứng cộng ion ngay trong tối và không cần chất kích thích.

Phản ứng cộng gốc cũng phụ thuộc vào năng lượng liên kết  $\pi$ , liên kết C=C yếu hơn C=X (X dị tố) nên C=C dễ tham gia phản ứng  $A_R$  hơn C=X.

Khi gốc tự do kết hợp vào 1,5- hay 1,5-đien, gốc hình thành có thể cộng nội phân tử cho sản phẩm vòng:



### 12.3.2. Hướng cộng của $A_R$

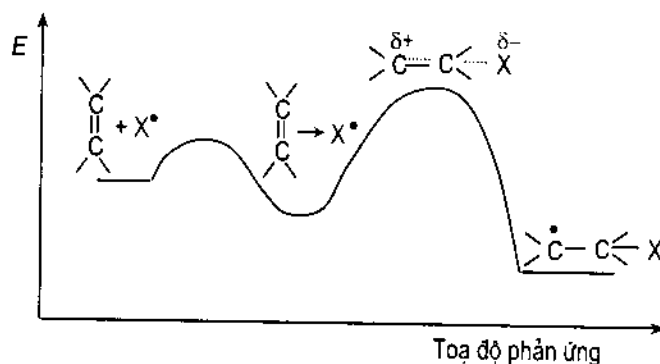
Hướng cộng của tác nhân bất đối xứng vào olefin phụ thuộc vào độ bền của gốc trung gian hình thành. Tính ổn định của gốc tăng khi có nhóm thế cho electron. Mặt khác, phản ứng xảy ra ở vị trí ít khó khăn về không gian và tấn công vào cacbon có mật độ electron lớn hơn vì tác nhân có tính electrophin.

Tất cả các chất ban đầu  $CH_2=CHX$  đều ưu tiên tấn công của gốc vào nhóm  $CH_2$ . Hướng cộng  $A_R$  được nghiên cứu kỹ trên cơ sở phản ứng cộng HBr có peoxit vào olefin theo hướng trái quy tắc Markovnikov, nghĩa là vào cacbon ít ankyli hoá nhất. Quá trình xác định ảnh hưởng của mỗi nhân tố riêng đến hướng của phản ứng  $A_R$  rất khó vì đại đa số phản ứng

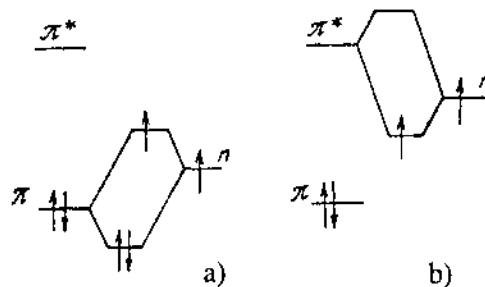
là thuận nghịch nhưng phản ứng phụ thuộc vào giai đoạn sau.

Khi nghiên cứu những nhân tố ảnh hưởng của tác nhân ankyt và triflometyl cộng hợp vào olefin là phản ứng không thuận nghịch mà giai đoạn quyết định tốc độ là sự hình thành phức  $\sigma$ , không phải phức  $\pi$ , có nghĩa là định hướng cộng của gốc được quyết định ở giai đoạn này biểu hiện ở khả năng cộng ở hai carbon nối đôi khác nhau tương ứng với năng lượng hoạt hoá ở hai carbon nối đôi:

Olefin:	$\text{CH}_2=\text{CHF}$	$\text{CHF}=\text{CF}_2$	$\text{CF}_3-\text{CF}_3$
$E^\ddagger$ , kcal/mol	6,4 8,4	9,2 10,2	7,7 11,4

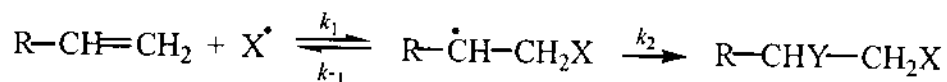


Hình 12.4. Giảm độ năng lượng cộng  $A_R$



Hình 12.5. Sơ đồ tương tác orbital của gốc electrophin (a) và nucleophin (b)

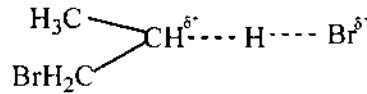
Trong trường hợp phản ứng có giai đoạn đầu cân bằng:



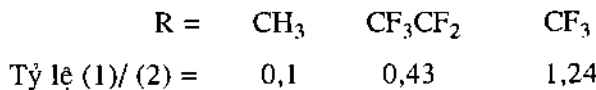
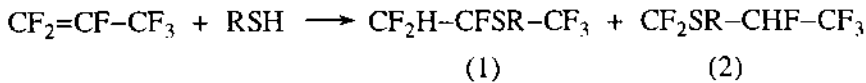
Giá trị tốc độ phụ thuộc hằng số cân bằng  $K$  cũng như hằng số tốc độ chuyển nguyên tử ở giai đoạn sau  $k_2$ . Tính ổn định của gốc tăng sẽ ảnh hưởng đến vị trí cân bằng  $K$  hơn là tốc độ chuyển nguyên tử  $k_2$  vì trạng thái chuyển gắn với gốc ban đầu hơn, do đó tăng tính ổn

định của gốc tạo thành, làm tăng tốc độ cộng, còn hiệu ứng phân cực của nhóm thế không liên quan tới vị trí cân bằng nhưng ảnh hưởng tới tốc độ chuyển nguyên tử.

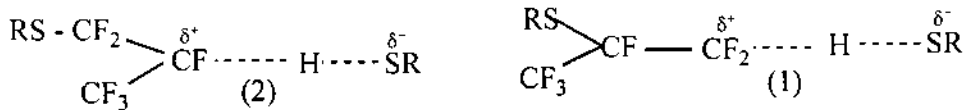
Hiệu ứng lập thể ảnh hưởng đến cả hai quá trình. Chẳng hạn, cộng HBr tới propen trái Markovnikov vì một mặt *K* cho giai đoạn cộng Br<sup>+</sup> vào nhóm CH<sub>2</sub> lớn hơn, mặt khác hiệu ứng phân cực làm tăng tốc độ giai đoạn chuyển nguyên tử hydro:



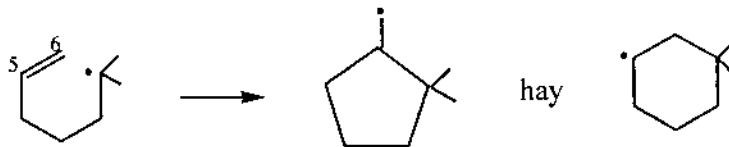
Sự thay đổi bản chất phân cực của gốc liên quan tới giai đoạn sau, chẳng hạn trường hợp phản ứng:



Tỷ lệ (1)/(2) tăng do trạng thái chuyển (2) kém thuận lợi hơn trạng thái chuyển (1) khi tăng tính electrophin của gốc tấn công:



Trong phản ứng gốc vòng hoá nội phân tử, các gốc có liên kết đôi ở vị trí 5, 6, vòng hoá cho cả vòng năm cạnh và sáu cạnh nhưng trong nhiều trường hợp phản ứng vòng hoá năm cạnh ưu tiên hơn về mặt động học và đóng vòng năm cạnh thích hợp cho gốc bậc nhất, còn vòng hoá sáu cạnh thích hợp cho gốc bậc hai:



Nếu gốc chưa no 5, 6 có gốc ankyl ở vị trí 5 thì ưu tiên vòng hoá sáu cạnh.

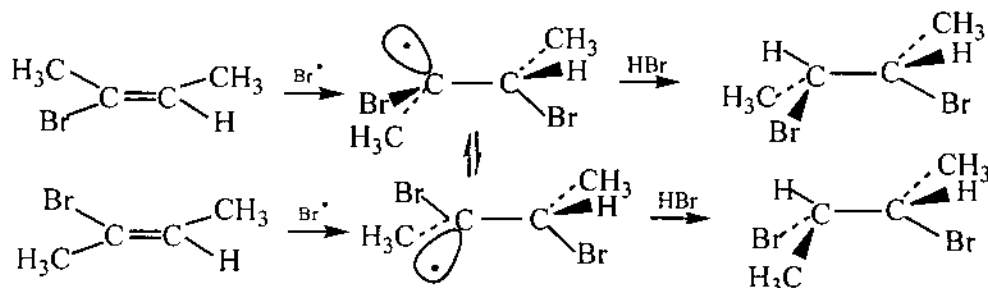
Hiện tượng này gây ra do nhân tố entropi và nhân tố lập thể electron thích hợp cho vòng năm cạnh hơn.

Đối với các gốc ở vị trí khác từ 3, 4 tới 7, 8, trong mỗi trường hợp các vòng nhỏ hơn (cộng *exo-Trig*) thích hợp hơn vòng lớn hơn (cộng *endo-Trig*) (xem chương 4, quy tắc Baldwin).

Phản ứng cộng gốc vào allen thường tấn công vào cacbon cuối mạch, tuy cũng có tấn công vào cacbon ở giữa. Nếu có gốc ankyl thì tăng hàm lượng tấn công của gốc vào cacbon giữa.

### 12.3.3. Hoá học lập thể

Phản ứng cộng gốc vào hợp chất mạch hở không có đặc thù lập thể vì gốc tạo thành có cấu trúc hình tháp dễ nghịch đảo cho nhau. Thực tế khi cộng HBr vào 2-brom-2-buten cho hỗn hợp đồng nhất đồng phân từ hai olefin lập thể:



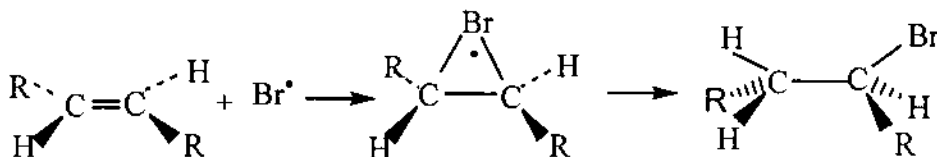
nhưng khi dùng dư HBr và nhiệt độ thấp  $-78^{\circ}\text{C}$  thì thu được sản phẩm cộng *trans*.

Hoá học lập thể phụ thuộc vào tỷ lệ tốc độ nghịch đảo và phân cắt hydro ở nhiệt độ thấp, tốc độ nghịch đảo giảm; tốc độ phân cắt hydro tăng khi tăng nồng độ tác nhân nên ở nồng độ cao tốc độ phân cắt hydro xảy ra nhanh hơn là nghịch đảo gốc. Phản ứng có đặc thù lập thể.

Ở nồng độ nhỏ, tính đặc thù lập thể mất đi.

Cơ chế cộng gốc tự do là phản ứng cộng không đặc thù lập thể vì thời gian sống của gốc tự do rất thấp, nhưng có thể chọn lọc vị trí nhưng cũng không phải là tất cả. Chẳng hạn khi cộng HBr vào 1-bromcyclohexen chỉ cho *cis*-1,2-đibromcyclohexan mà không cho đồng phân *trans* (cộng *anti*) và cộng vào propyn ở  $-78$  tới  $-60^{\circ}\text{C}$  chỉ cho *cis*-1-brompropen (cộng *anti*). Tính đặc thù lập thể chỉ tìm thấy ở một vài trường hợp. Phản ứng điển hình là cộng HBr vào 2-brom-2-buten trong điều kiện gốc tự do ở  $-80^{\circ}\text{C}$  thì đồng phân *cis* cho 92% sản phẩm *meso*, đồng phân *trans* cho cặp *d,l*. Tính đồng phân lập thể này mất đi ở nhiệt độ phòng, ở nhiệt độ này, cả hai đồng phân đều cho một hỗn hợp sản phẩm gồm 78% *d,l* và 22% *meso*, nghĩa là phản ứng có chọn lọc vị trí nhưng kém đặc thù lập thể.

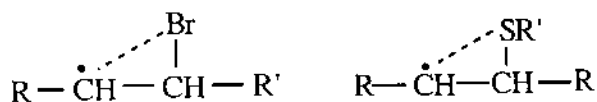
Tính đặc thù lập thể gây ra bởi tính ổn định của gốc trung gian qua sự hình thành gốc cầu với brom tương tự như ion oxoni khi brom hoá ion của olefin:



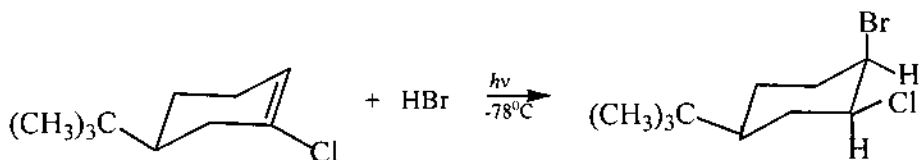
và sản phẩm cộng gốc cũng là cộng *anti*. Sự tồn tại gốc cầu đã tìm thấy khi cộng Br• vào olefin ở 77K mà phổ ESR đã tìm thấy sự tồn tại của nó.

Đặc thù lập thể cũng phụ thuộc vào hiệu ứng *anchime* của nhóm thế, chẳng hạn như

khi có nhóm thế Br hay SR, cấu dạng của gốc tạo thành trở nên cố định hơn:

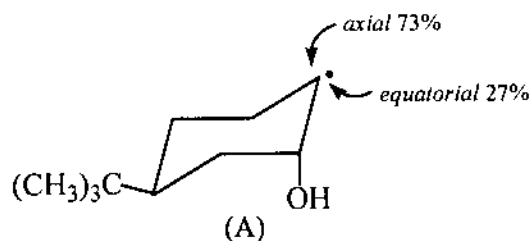


Phản ứng cộng gốc vào các hợp chất vòng như xyclohexen cũng theo hướng *axial* để có sản phẩm *diaxial*, là đặc thù cộng *trans-diaxial*:

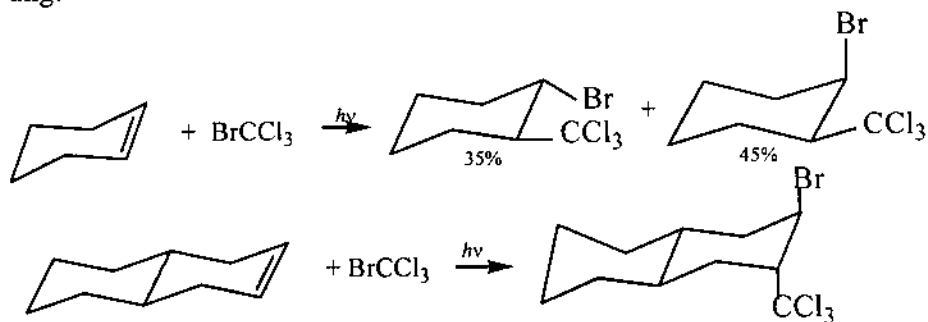


Vai trò cơ bản là tương tác lưỡng cực liên kết C-Br với lưỡng cực của tác nhân ở giai đoạn chuyển nguyên tử.

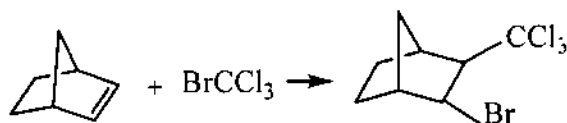
Trong trường hợp gốc không đối xứng, chẳng hạn gốc A ở dưới cộng vào liên kết đôi thì ưu tiên ở vị trí *anti* đối với nhóm OH để tạo thành sản phẩm *diaxial*:



Hoá học lập thể của các hợp chất vòng phụ thuộc vào hiệu ứng cấu dạng. Chẳng hạn, các phản ứng:



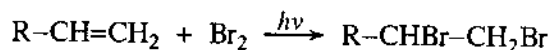
Phản ứng cộng  $\text{BrCCl}_3$  vào xyclohexen cho hỗn hợp sản phẩm là do sự cạnh tranh giữa sự nghịch đảo với quá trình cắt nguyên tử Br từ  $\text{BrCCl}_3$ , còn với *trans*-decalin chỉ cho sản phẩm *trans-diaxial* do không có độ linh động cấu dạng:



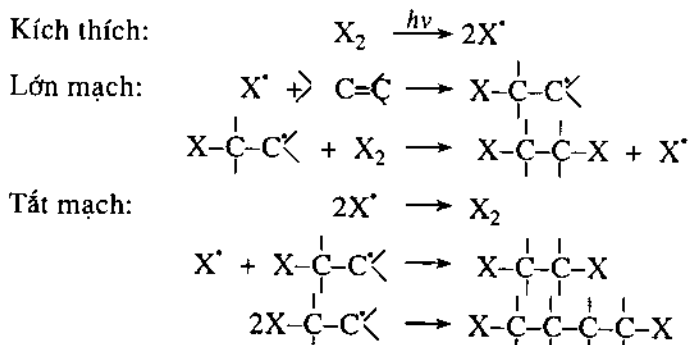
Cũng như trường hợp norbornen ở trên, phản ứng cũng là cộng *anti*. Hoá học lập thể không cho phép cộng *syn* vì cấu dạng là che khuất.

### 11.3.3. Các phản ứng cộng $A_R$

29- Phản ứng halogen hoá anken:



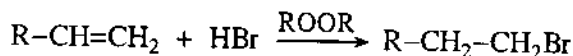
Các halogen như clo và brom cộng vào liên kết  $\pi$  khi có ánh sáng theo cơ chế gốc chuỗi:



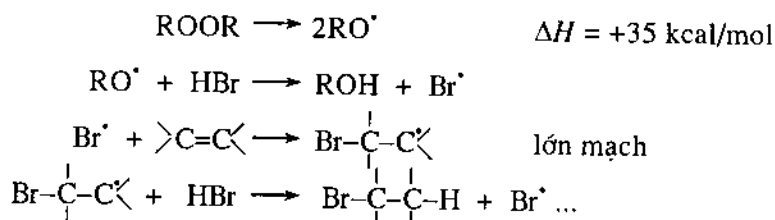
Phản ứng cộng gốc này đi qua gốc trung gian bền bậc  $3 > 2 > 1$  được ổn định bằng  $+I$  hay  $H$  do đó anken có nhiều nhóm thế phản ứng nhanh hơn ít nhóm thế. Phản ứng xảy ra nhanh ngay ở nhiệt độ thường. Phản ứng cũng có thể xảy ra ở nhiệt độ cao song có cạnh tranh với phản ứng thế, nhất là loại allyl ưu tiên hơn và phản ứng trùng hợp gốc.

Điều kiện cho phản ứng cộng gốc của halogen vào anken là khi có ánh sáng hay chất sinh gốc kích thích phản ứng với các hợp chất chứa nối đôi, ngay với vòng benzen cho một hỗn hợp đồng phân lập thể của hexabrom- hay hexacloxylohexan, cũng cho phản ứng cộng 1,2 và 1,4 vào hệ dien liên hợp.

30- Phản ứng Kharash:

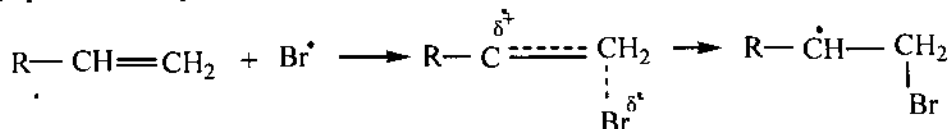


Phản ứng xảy ra khi có chất kích thích peoxit cho sản phẩm trái Markovnikov gọi là hiệu ứng peoxit hay hiệu ứng Kharash. Tác nhân gốc tấn công là  $X^*$  ở giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng. Phản ứng cũng có tính chất chuỗi:

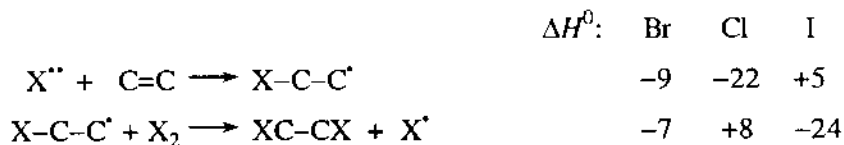


sau đó là giai đoạn tắt mạch.

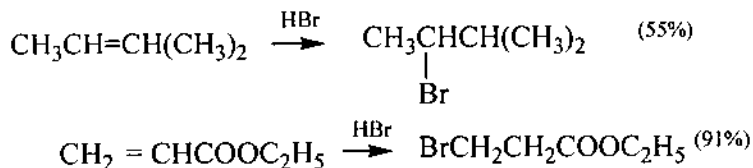
Giai đoạn đầu là phân tích peoxit cho gốc tự do kích thích phản ứng phân cắt lấy H của HBr cho Br<sup>•</sup> (có  $\Delta H = -23$  kcal/mol, phân cắt Br cho  $\Delta H = +39$  kcal/mol). Giai đoạn lớn mạch quyết định tốc độ phản ứng là sự tấn công của Br<sup>•</sup> vào anken theo hướng tạo gốc bền nên cho sản phẩm trái Markovnikov và đi qua trạng thái chuyển mang bản chất một phần gốc và một phần electrophin:



Đối với các tác nhân HX, chỉ có HBr có hiệu ứng peoxit, còn HCl và HI đều có một giai đoạn  $\Delta H$  dương nên không tham gia phản ứng này:

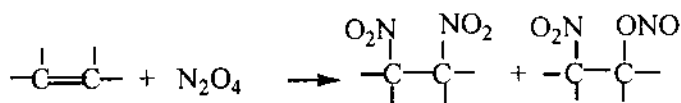


Khác với phản ứng cộng ion, phản ứng cộng gốc không thuận túy cộng *trans* nên có sản phẩm raxemic hoá do khả năng tạo gốc vòng 3 electron rất không bền.



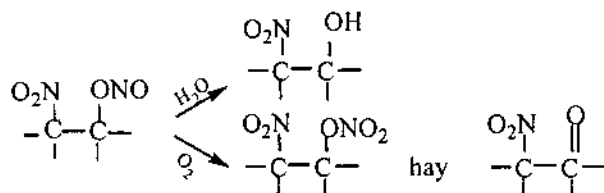
### 31- Phản ứng cộng với N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Olefin tác dụng với N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> trong dung môi ete, este hay ankan cho sản phẩm vic-dinitro và  $\beta$ -nitro ankylnitrit:



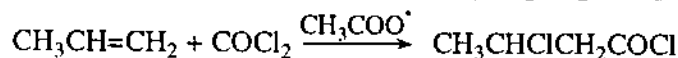
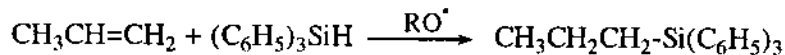
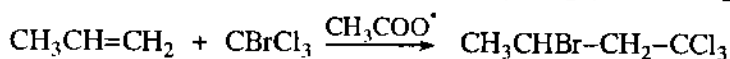
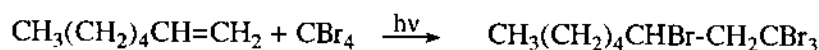
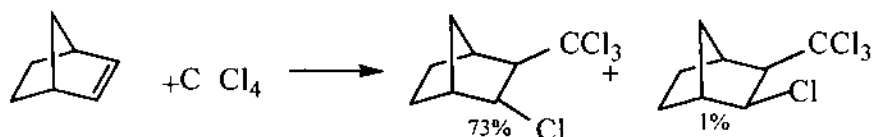
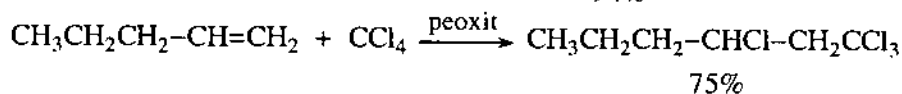
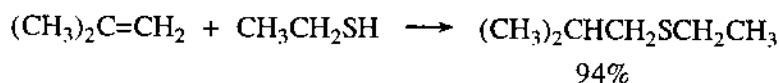
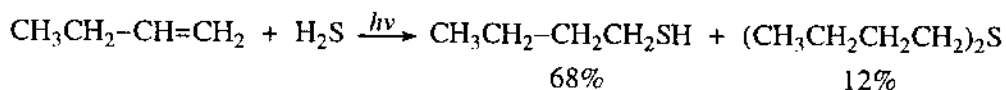
Cơ chế phản ứng là phản ứng gốc tự do với sự tấn công ban đầu của NO<sub>2</sub> cho gốc  $-\dot{\text{C}}-\text{C}-\text{NO}_2$  làm chất trung gian cho hai sản phẩm. Trong sản phẩm nitro-nitrit thì nhóm nitro tìm thấy ở cacbon có nhiều hydro hơn.

Trong hai sản phẩm thì hợp chất dinitro bền hơn nhưng este lại hoạt động hơn nên khi có nước hay ancol bị thủy phân cho  $\beta$ -nitro ancol, nếu có oxy thì dễ bị oxy hoá cho  $\beta$ -nitro ankylnitrat hay  $\beta$ -nitro andehit hay xeton:





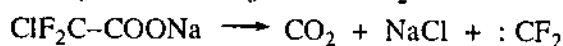
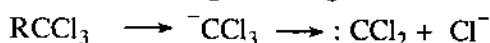
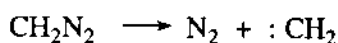
Một số tác nhân khác cũng cộng gốc khi có ánh sáng hay peoxit:



### 32- Phản ứng cộng của cacben

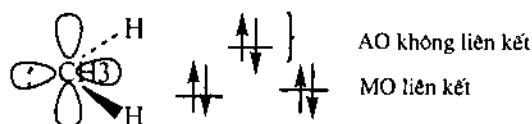
Cacben là gốc kép có thời gian sống  $10^{-3} + 10^{-5}$  s trong các phản ứng hoá học nên nghiên cứu cấu trúc bằng phương pháp vật lý như IR, UV, quang phổ khối.

Cacben tạo thành bằng một số phản ứng phân tích nhiệt hay quang hoá hoặc tách của một số hợp chất hữu cơ hay cơ kim:

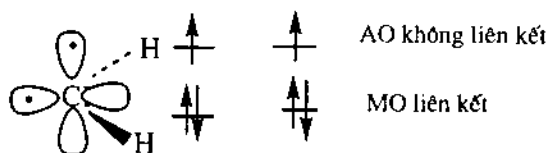


Cấu trúc của cacben phụ thuộc vào sự phân bố electron trên các obitan không liên kết.

Nếu hai electron phân bố trên cùng một obitan, thường là  $\sigma$  với spin ngược dấu nhau gọi là trạng thái singlet:



Nếu hai electron phân bố trên hai obitan khác nhau, nếu có spin ngược dấu nhau là trạng thái singlet, cùng dấu là trạng thái triplet:



Đối với metylen :CH<sub>2</sub>, metylen tồn tại ở trạng thái cơ bản là triplet. Khi mới tạo thành metylen tồn tại ở dạng singlet rồi nhanh chuyển thành dạng triplet bền vững hơn. Những cacben thế hydro bằng gốc ankyl hay aryl, như diphenylcacben, trichlometylcacben đều có dạng triplet bền hơn, còn dihalogen cacben có trạng thái singlet bền hơn triplet.

Đặc tính của một số cacben như sau:

	Trạng thái electron	Góc hoá trị, (°)	$\Delta H^\ddagger$ , kcal/mol
: CH <sub>2</sub>	triplet	136	92,1
: CF <sub>2</sub>	singlet	105	-43,0
: CBr <sub>2</sub>	singlet	100	64,5
: CCl <sub>2</sub>	singlet	108	56,9
: CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	triplet	140 ÷ 150	
: C(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	triplet	145 ÷ 140	
: C(C=CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	triplet	180	

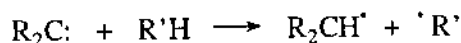
Cacben tham gia vào những phản ứng có tính chất gốc với tư cách là chất trung gian. Cacben có đám mây electron ngoài là 6 electron, trong đó có 4 electron hoá trị  $\sigma$ : R<sub>2</sub>C: và hai obitan không liên kết là obitan  $p$  và  $\sigma$ .

#### *$\alpha$ - Phản ứng cộng gốc vào liên kết C-H*

Cacben tham gia vào các phản ứng hoá học của gốc tự do, quá trình thường phức tạp và cơ chế có khi không thiết lập được.

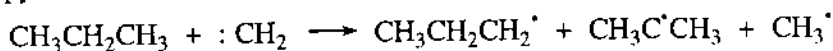
Cacben có khả năng dime hoá. Theo tính toán của cơ học lượng tử, cacben ở trạng thái singlet có khả năng dime hoá do tương tác của obitan trống của tiểu phân này với obitan  $\pi$  của tiểu phân khác, song phản ứng này ít xác suất vì năng lượng hoạt hoá rất nhỏ, chẳng hạn, với trilocacben là 1,19 kcal/mol, còn với metylen thì bằng 0, mặt khác cacben thường thu được trong những trường hợp mà nồng độ của cacben thấp.

Cacben có thể cắt lấy proton từ hợp chất no để tạo thành gốc tự do một electron:



Phản ứng gốc của cacben có thể là phản ứng cộng mạch vào liên kết C-H hay cộng gốc vào nối đôi khi cacben ở trạng thái triplet.

Trạng thái triplet có khuynh hướng chọn lọc hơn, chẳng hạn với propan cho gốc  $n$ -propyl, isopropyl:

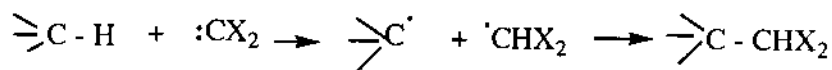


Sau đó có sự tổ hợp các gốc thành phân tử trung hoà.

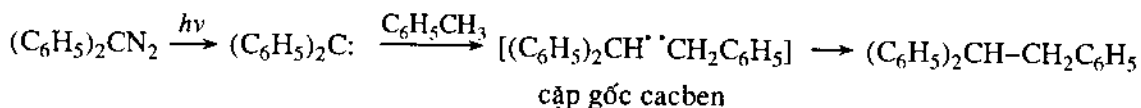
Khi cắt lấy hydro thì tỷ lệ giữa các liên kết 1:2:3 là 1:14:150, còn khi cộng mạch vào liên kết đó là 1:2:7.

Sự khác nhau về tính chọn lọc cộng mạch vào C-H giải thích bằng sự tạo thành trạng thái chuyển tiếp vòng ở trên (phản ứng cộng electrophin). Trạng thái chuyển tiếp này được tạo thành với sự tham gia của orbital bất kỳ của C-H là bằng nhau. Trong trường hợp này, cơ chế đồng bộ thứ nhất bị cấm vì định luật bảo toàn spin.

Trạng thái triplet của cacben với C-H là phản ứng gốc hai giai đoạn. Cacben tách lấy H từ phân tử phản ứng tạo ra gốc đồng thời chuyển cacben thành gốc, còn giai đoạn thứ hai là sự kết hợp của hai gốc:

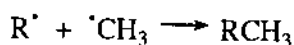
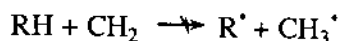


Chẳng hạn phản ứng:

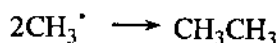
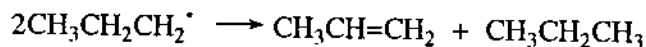
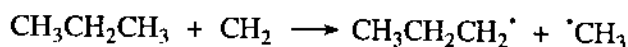


Phản ứng cộng mạch vào liên kết  $\sigma_{\text{C-H}}$  từ triplet xảy ra nhanh hơn với C-H bậc ba hơn bậc hai và bậc nhất nhưng khác nhau rất nhỏ.

Cơ chế gốc tự do do cacben trực tiếp nhận hydro tạo thành cặp gốc tự do:



Khi tác dụng propan với cacben do quang phân diazometan và xeten, thu được butan, isobutan và cả propen và etan:

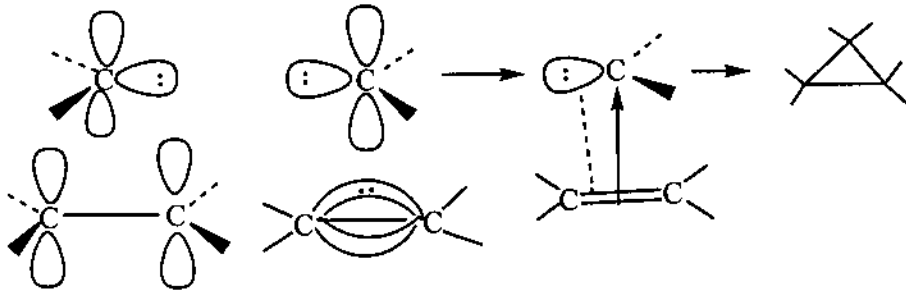


Sự chuyển không cân đối và dime hoá luôn luôn là quá trình gốc tự do. Cần thấy rằng, sản phẩm từ phân tử và cacben luôn có năng lượng dư. Chất ban đầu và cacben có thể phản ứng theo cơ chế cộng mạch trực tiếp và với năng lượng tự do có thể gây ra sự phân cắt liên kết cho gốc tự do, nhưng nếu như vậy thì quá trình hình thành gốc tự do phải xảy ra sau phản ứng cộng mạch. Thực tế, cacben singlet tham gia phản ứng cộng mạch, còn cacben triplet tham gia cơ chế gốc tự do đã quan sát được tín hiệu CIDNP từ phản ứng hình thành etylbenzen từ toluen với  $\text{CH}_2$  triplet mà không từ  $\text{CH}_2$  singlet.

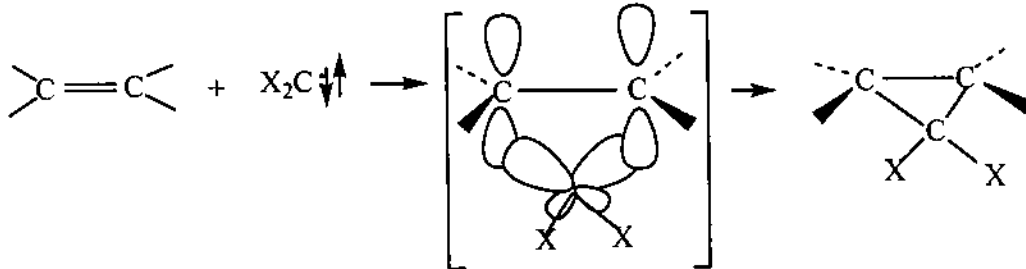
#### *b- Phản ứng cộng gốc của cacben vào liên kết $\pi$*

Cacben có khả năng cộng vào nối đôi dễ dàng nhưng có tính lập thể khác nhau phụ thuộc vào trạng thái của cacben.

Cacben singlet phản ứng với liên kết  $\pi$  có tính đặc thù lập thể, từ *cis*-olefin cho *cis*-1,2-xyclopropan thể, còn *trans* cho *trans*-1,2-xyclopropan thể:

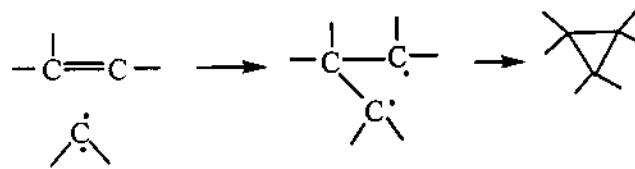


Cacben singlet là tác nhân electrophin, tương tác với liên kết đôi từ phía AO trống. Tương tác cacben với liên kết tạo phức  $\pi$  ổn định bằng phối trí ngược của cặp electron trên AO của cacben với MO  $\pi$  trống phản liên kết của olefin:



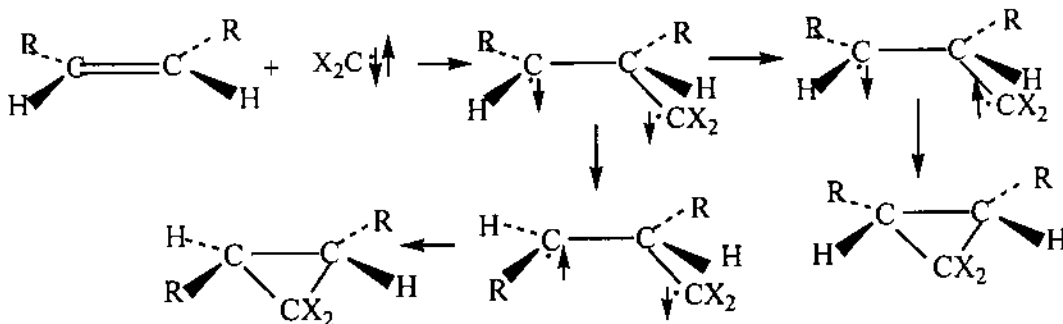
Cuối cùng có thể quan niệm như là hình thành trạng thái chuyển vòng có sự bảo toàn spin đưa tới phản ứng cộng mạch có tính đặc thù lập thể.

Cacben triplet cộng hợp vào nối đôi theo cơ chế gốc kép:



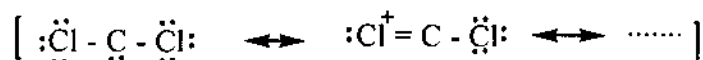
Phản ứng này không có đặc thù lập thể.

Cacben triplet là gốc kép, phản ứng với olefin không có tính đặc thù lập thể vì cacben triplet kết hợp vào một cacbon của nối đôi thành gốc kép có spin song song. Sự quay của spin là giai đoạn trung gian, trong đó xảy ra sự quay xung quanh liên kết  $\sigma$  làm thay đổi vị trí nhóm thế:



Thực tế khi quang phân diazometan trong pha hơi với *cis* hay *trans*-2-buten tạo thành etylen triplet đưa tới hỗn hợp *cis* và *trans*-đimetylxyclopropan. Trong pha hơi, cacben singlet tạo thành sẽ mất năng lượng khi va chạm để chuyển thành triplet cacben. Sự chuyển hoá xảy ra nhanh trước khi cộng vào anken. Còn nếu thực hiện phản ứng trên trong pha lỏng, singlet tạo thành nhanh kết hợp với anken cho sản phẩm đặc thù lập thể *cis* cho *cis*, *trans* cho *trans*-xyclopropan.

Các cacben khác cũng có phản ứng tương tự, chẳng hạn điclopropan cacben kém khả năng phản ứng hơn vì sự chuyển electron từ clo sang orbital trống của cacben:



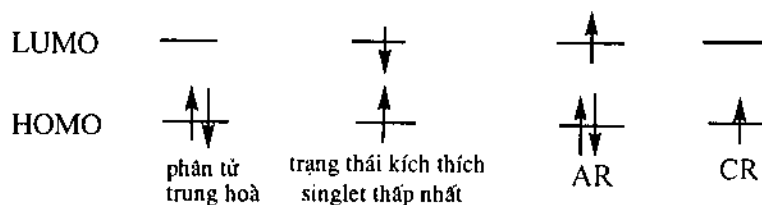
Do đó singlet điclocacben ổn định hơn triplet cacben.

## 12.4. PHẢN ỨNG CỦA ION GỐC

### 12.4.1. Cấu trúc

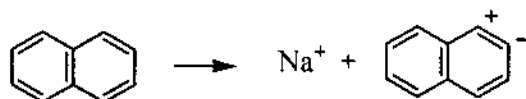
Các phản ứng hữu cơ có sự chuyển electron từ trạng thái HOMO sang LUMO qua trạng thái kích thích với cực tiểu năng lượng 4 eV. Song cũng có những phản ứng có sự chuyển electron để tạo thành ion gốc bên ở trạng thái chuyển tiếp có thể xác định bằng EMR và UV. Năng lượng chuyển electron thành ion gốc thường nhỏ hơn hơn, khoảng chỉ 1 eV, nghĩa là năng lượng kích thích của ion gốc cần nhỏ hơn đối với phân tử trung hoà.

Nếu chuyển một electron từ phân tử trung hoà bằng cách mất đi một electron sẽ tạo thành cation gốc CR, còn nhận thêm một electron thì trở thành anion gốc:

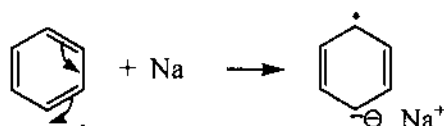


Như vậy tính chất hoá học của ion gốc cần phải giống phân tử ở trạng thái cơ bản cũng như kích thích.

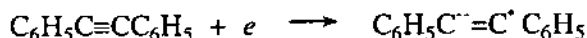
Anion gốc AR tạo thành khi tác dụng kim loại kiềm hay kiềm thổ là những chất cho electron với các chất có khả năng nhận electron như hydrocacbon thơm, dị vòng, arylankyl, diarylketon, hợp chất nitroso, imin ... Chẳng hạn khử naphtalen trong dioxan bằng Na:



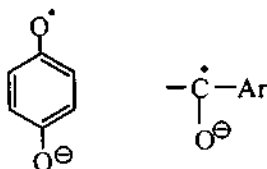
hay benzen:



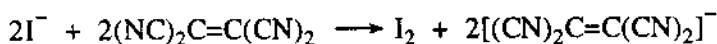
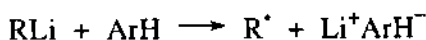
hoặc tạo thành bằng khử điện hoá:



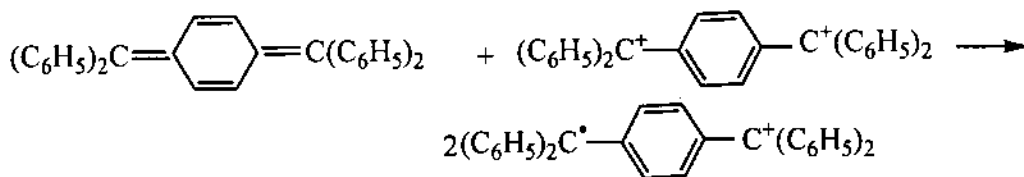
Anion gốc quan trọng nhất là semiquinon và xetyl:



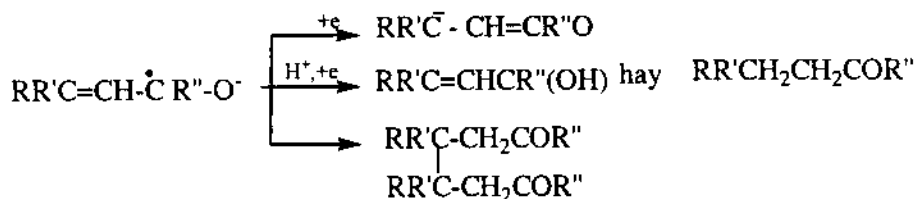
Chất cho electron cũng có thể là cacbocation, anion cơ kim,  $\Gamma^-$ :



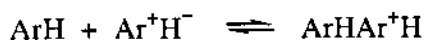
Chất cho có thể là phân tử trung hoà như aren, olefin, amin với chất nhận là cacbocation, gốc ổn định, chất nitro:



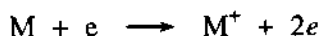
Khả năng phản ứng của AR phụ thuộc vào bản chất AR và phương pháp tạo ra nó, cũng như điều kiện phản ứng, có thể cộng electrophin để hình thành dianion, cộng hợp với proton hay chất ban đầu, khử dime hoá. Chẳng hạn:



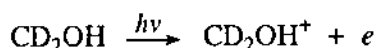
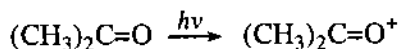
Anion-gốc cũng tác dụng với phân tử trung hoà:



Cation gốc CR tạo thành khi tác dụng chùm electron lên phân tử:

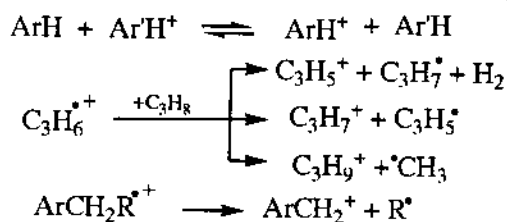


hoặc khi quang hoá hợp chất không no và hydrocarbon thơm, xeton, ancol:



CR được tạo thành do mất một electron của liên kết  $\pi$  hay của cặp electron  $n$  trong khi đó AR tạo thành bằng cách thêm electron vào MO  $\pi^*$  của hợp chất nhận.

CR có khả năng phản ứng với hợp chất trung hoà, olefin hoặc chịu sự phân huỷ:

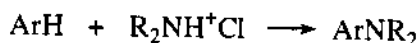


Nói chung, phản ứng loại này gọi là phản ứng ion-phân tử, thường được dùng trong quang phổ khối.

Các ion gốc thường là các hợp chất trung gian trong các phản ứng hữu cơ, và thường gặp trong cơ chế SET (xem phản ứng  $S_N$ ,  $S_{RN}1$ ).

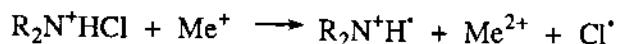
#### 12.4.2. Các phản ứng của ion gốc

33- Phản ứng amin hoá bậc ba vào ArH:



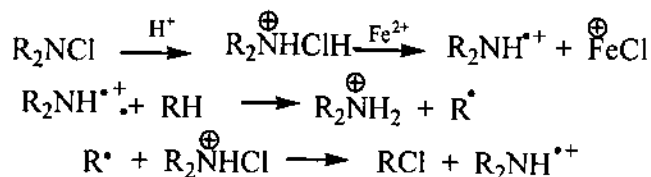
Khi tác dụng N-clodi ankylamin vào hợp chất thơm có xúc tác ion kim loại như  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Ti}^{3+}$ , khi có mặt axit sunfuric sẽ tạo thành amin bậc ba.

Phản ứng xảy ra với sự hình thành cation gốc của N-clodi ankylamin:

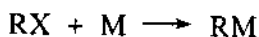


Cation gốc này tấn công vào nhân thơm như là tiểu phân electrophin vào nhân cho sản phẩm thế nên tuân theo sự định hướng của phản ứng thế electrophin như phenol và axetanilit cho sản phẩm thế *ortho-para*, thường *para*. Nếu khi hợp chất thơm có gốc ankyl, phản ứng lại thế vào cacbon benzylic theo cơ chế gốc cạnh tranh với phản ứng thế.

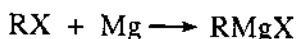
Từ N-halodi ankylamin chuyển thành ankyl clorua khi có xúc tác  $\text{Fe}^{2+}$  cũng có quá trình hình thành cation gốc:



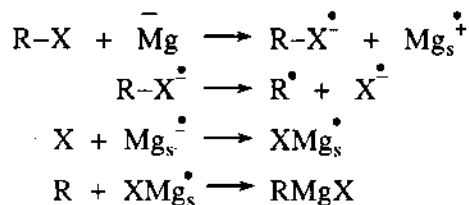
34- Phản ứng hình thành hợp chất cơ kim:



Chẳng hạn như sự hình thành hợp chất Grignard:

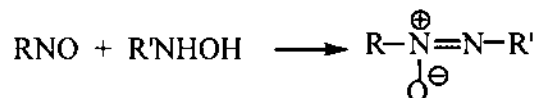


có thể xảy ra theo cơ chế gốc nhưng cũng có quan niệm là phản ứng đi qua cation gốc:

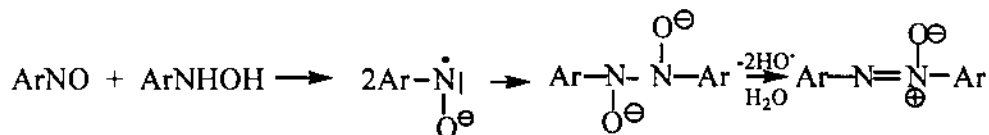


Phản ứng tuân theo cơ chế SET và tiểu phân  $R-\overset{\ominus}{X}$  và  $Mg_s^{\oplus}$  là ion gốc nằm trên bề mặt của Mg (nên thế, ký hiệu "s" ở dưới).

35- Phản ứng chuyển hoá hợp chất nitrozo thành azo:



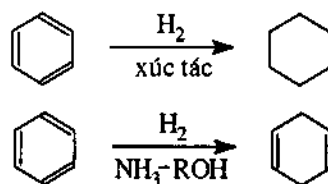
Phản ứng thường xảy ra khi có bazơ. Cả hai tác nhân chuyển thành anion gốc rồi tổ hợp lại với nhau:



Các anion gốc này đã được xác nhận bằng ESR và nếu dùng  $^{18}O$  và  $^{15}N$  thì cả hai N và O tương đương nhau. Hợp chất azoxy không đối xứng cũng tổng hợp được bằng tổ hợp hợp chất nitrozo với N,N-dibromamin. Hợp chất azo đối xứng và không đối xứng tạo thành khi hợp chất nitro thơm phản ứng với tác nhân aryliminodimagne  $ArN(MgBr)_2$ .

36- Phản ứng hydro hoá nhân thơm

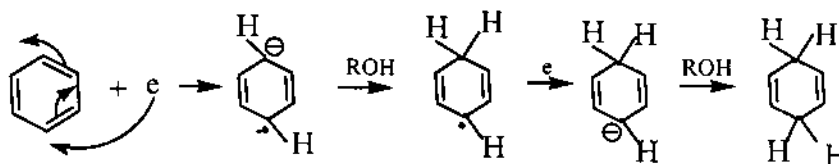
Hydrocacbon thơm bị khử thành cyclohexadien và cyclohexan bằng hydro trên xúc tác dị thể. Phản ứng cộng 1 mol hydro cho cyclohexadien sau đó phản ứng khử dễ hơn giai đoạn đầu nên khó dừng lại, chỉ khi khử phenantren thì dừng lại sau 1 mol hydro:



Khi khử bằng Li trong  $NH_3$  lỏng khi có ancol gọi là phản ứng Birch cho 1,4-cyclohexadien. Khi hợp chất thơm bị thế, các nhóm cho electron như ankyl hay ankoxy làm giảm tốc độ phản ứng và tìm thấy nhóm thế ở vị trí không bị khử trong sản phẩm như anizol cho 1-metoxi-1,4-cyclohexadien mà không cho 3-metoxi-1,4-cyclohexadien, nhóm hút electron như  $COOH$ ,  $CONH_2$  làm tăng tốc độ phản ứng và tìm thấy nhóm thế trên vị trí khử của sản phẩm.

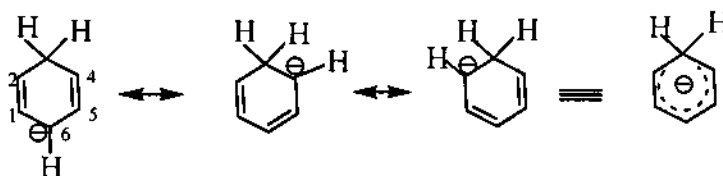


Cơ chế phản ứng là cơ chế electron solvat hoá chuyển từ kim loại tới dung môi rồi tới vòng tạo nên ion gốc:

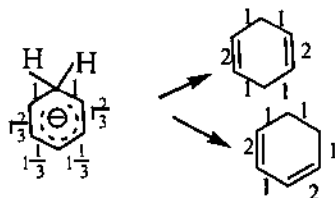


Natri bị oxy hoá thành  $\text{Na}^+$  và tạo ion gốc đã xác định được bằng phổ ESR. Ion gốc nhận proton từ ancol cho gốc rồi bị khử đến anion bởi Na khác rồi nhận proton khác.

Anion có thể tồn tại ở dạng cộng hưởng:



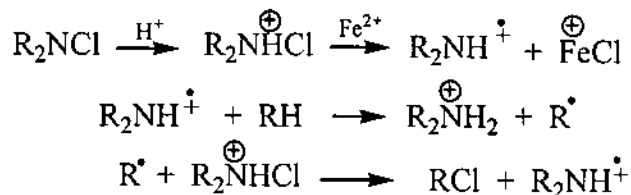
nên cho sản phẩm cộng 1,4 và 1,3-xyclohexadien:



Để giải thích sự hình thành 1,4 và 1,3-xyclohexadien, người ta dùng quy tắc chuyển động nhỏ hơn hay thay đổi ít hơn. Nội dung của quy tắc là phản ứng cơ bản thích hợp cho những phản ứng có sự thay đổi ít nhất về vị trí nguyên tử và cấu hình electron. Như hình trên, 1,4-xyclohexadien có sự thay đổi  $1/3 + 1/3 + 1/3 + 1/3$ , còn 1,3-xyclohexadien là  $1/3 + 2/3 + 2/3 + 1/3$ , như vậy sản phẩm ưu tiên hơn là 1,4-xyclohexadien. Mặt khác bằng phổ  $^{13}\text{CNMR}$  cũng cho thấy vị trí 6 có mật độ electron lớn hơn nên hút nhiều hơn với proton.

### 37- Phản ứng halogen hoá RH bằng $\text{R}_2\text{NCl}$

Ankan tác dụng với  $\text{R}_2\text{NCl}$  tạo thành  $\text{RCl}$  khi có chất kích thích  $\text{Fe}^{2+}$ :



Cơ chế đi qua tác nhân ở dạng cation gốc và phản ứng mang tính chất chuỗi.

## PHẢN ỨNG NHIỆT VÀ QUANG HOÁ

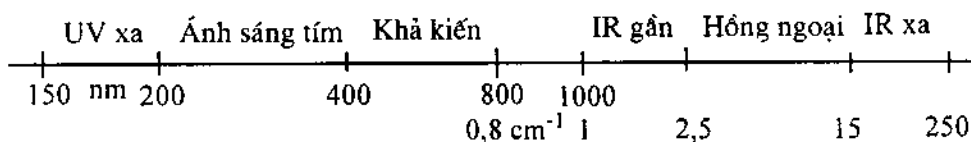
### 13.1. PHẢN ỨNG QUANG HOÁ

Các phản ứng hoá học nói chung đều tham gia vào phản ứng ở trạng thái electron cơ bản, còn trong phản ứng quang hoá học, các phân tử tham gia phản ứng được kích thích bằng hấp thụ năng lượng từ ánh sáng để đi tới một trạng thái gọi là trạng thái kích thích electron.

Phản ứng ở trạng thái kích thích có thể mất đi năng lượng bên ngoài bằng một phương pháp nào đó, không thể giữ được trạng thái kích thích trong thời gian lâu, trong khi đó các phản ứng hoá học thường bằng phương pháp có thể giữ được năng lượng bên ngoài. Trong phần này có thể tìm hiểu quá trình vật lý và hoá học của phân tử kích thích trong các phản ứng quang hoá.

#### 13.1.1. Trạng thái cơ bản và kích thích

Electron có thể chuyển từ mức năng lượng cơ bản sang mức năng lượng cao hơn, nghĩa là tới orbitan không bị chiếm năng lượng cao hơn khi có năng lượng bên ngoài. Trong quang hoá học, năng lượng này ở dạng ánh sáng. Chiều dài sóng bất kỳ của ánh sáng hấp thụ với giá trị năng lượng đã cho theo  $E = h\nu$ , với  $\nu$  là tần số ánh sáng ( $\nu = c/\lambda$ ) và  $h$  là hằng số Planck;  $\lambda$  là bước sóng ánh sáng. Các mức năng lượng của phân tử đều được lượng tử hoá. Lượng năng lượng mà electron trong phân tử cần để chuyển từ mức năng lượng này tới mức năng lượng cao hơn là một số lượng tử xác định. Chỉ ánh sáng có đúng tần số ứng với lượng năng lượng này mới gây ra sự chuyển electron tới mức năng lượng cao hơn. Nếu ánh sáng có tần số khác, cao hơn hay thấp hơn có đi qua mẫu nhưng phân tử không hấp thụ được. Nếu ánh sáng có đúng tần số đó đi qua, năng lượng phân tử được dùng cho sự kích thích electron và ánh sáng giảm cường độ. Quang phổ kế là công cụ ghi lấy ánh sáng của tần số đã cho đi qua mẫu và ghi lấy lượng ánh sáng đi qua mà không phải hấp thụ. Quang phổ kế so sánh năng lượng của ánh sáng đi qua với ánh sáng ban đầu. Các công cụ tự động ghi liên tục thay đổi tần số và tự động vẽ sơ đồ hấp thụ theo tần số hay chiều dài sóng.



Năng lượng của sự chuyển electron tương ứng với tần số ánh sáng trong vùng UV, khả kiến hay UV xa.

Vị trí hấp thụ được đo bằng đơn vị chiều dài sóng, thường dùng nm. Nếu chất hấp thụ trong vùng khả kiến thì chất có màu, là màu phụ của màu bị hấp thụ. Màu của hợp chất hấp thụ ở vùng tím là vàng. Vùng UV xa ít được nghiên cứu trong hoá hữu cơ hơn vùng khả kiến và UV thường vì oxy và nitơ cũng hấp thụ trong vùng này.

Từ đó cho thấy, phổ electron bao gồm một hay vài *pic* tương ứng với sự chuyển electron từ mức electron này sang mức khác. Ở điều kiện bình thường, các *pic* là nhọn. Điều đó cần thiết để các phân tử có dao động và quay không đổi và các chuyển động này cũng được lượng tử hoá. Ở thời điểm nào đó, các phân tử không chỉ ở trạng thái electron đã cho mà còn có trạng thái dao động và quay. Sự khác nhau giữa mức năng lượng của hai dao động liên nhau là nhỏ hơn sự khác nhau giữa mức năng lượng của electron và sự khác nhau giữa mức năng lượng quay cũng nhỏ.

Khi electron chuyển động từ mức electron này tới mức năng lượng khác, nó chuyển động từ thang năng lượng dao động và quay tới một vài mức năng lượng dao động và quay khác.

Một mẫu dùng chứa một số lớn phân tử và nếu chúng cùng ở một trạng thái cơ bản, chúng cũng được phân bố theo trạng thái dao động và quay, không chỉ một chiều dài sóng bị hấp thụ mà một số lớn nên có thể cho *pic* mạnh hơn. Nhưng nếu phân tử chứa nhiều nguyên tử có nhiều trạng thái chuyển thì thực tế quan sát được dài rộng hơn. Độ cao của *pic* phụ thuộc vào số phân tử có trạng thái chuyển và tỷ lệ với  $\lg \epsilon$  với  $\epsilon$  là hệ số tắt.

Hệ số tắt có thể biểu thị bằng  $\epsilon = E/c.l$  với  $c$  là nồng độ mol/lit,  $l$  là chiều dài bình đo (cuvet) bằng cm và  $E = \log I_0/I$  với  $I_0$  là cường độ ánh sáng tới và  $I$  là cường độ ánh sáng đi qua. Chiều dài sóng thường dùng là  $\lambda_{\max}$  ở đỉnh *pic*. Sự dao động thuần túy như giữa  $V_0$  và  $V_1$  của  $E_1$  có mức năng lượng thấp hơn nhiều trong vùng IR và là cơ sở của phổ IR. Sự chuyển thuần túy quay tìm thấy trong IR xa và vi sóng.

*Pic* hấp thụ UV và khả kiến gây ra sự kích thích electron của một electron ở một obitan này (thường ở trạng thái cơ bản) tới obitan cao hơn. Bình thường, lượng năng lượng cần cho sự chuyển này phụ thuộc nhiều vào bản chất hai obitan và thấp hơn các obitan còn lại của phân tử.

Một nhóm chức đơn giản như C=C luôn gây ra sự hấp thụ trong cùng một vùng chung. Nhóm gây ra sự hấp thụ gọi là *chromophore*.

### 13.1.2. Trạng thái singlet và triplet- trạng thái chuyển bị cấm

Trong nhiều phân tử hữu cơ, tất cả các electron đều ở trạng thái cơ bản là cặp đôi và mỗi electron của cặp có spin ngược dấu nhau theo quy tắc Pauli. Khi một trong cặp electron bị kích thích tới obitan có năng lượng cao hơn, hai electron theo nguyên tắc có thể cùng spin như khi nó hình thành hay ngược *spin* nhau.

Phân tử có hai electron không cặp đôi gọi là *triplet*, còn tất cả spin là cặp đôi gọi là *singlet*. Về nguyên tắc, bất kỳ một trạng thái kích thích *singlet* cũng có trạng thái *triplet* tương ứng. Trong nhiều trường hợp, trạng thái *triplet* có năng lượng thấp hơn trạng thái *singlet* tương ứng theo quy tắc Hund. Năng lượng khác nhau và cũng là chiều dài sóng khác nhau để kích thích electron từ trạng thái cơ bản sang trạng thái *singlet*, kích thích lớn hơn sang trạng thái *triplet* tương ứng.

Sự kích thích một electron trong phân tử tới trạng thái kích thích *singlet* hay *triplet* phụ thuộc vào năng lượng dùng. Tuy nhiên đây không phải là trường hợp mà trạng thái chuyển giữa các mức năng lượng bị chi phối bởi quy tắc của trạng thái bị cấm. Có các loại trạng thái chuyển bị cấm nhưng có hai trong đó là quan trọng hơn.

1- *Trạng thái cấm spin*: Các trạng thái mà spin của electron thay đổi không được phép vì sự thay đổi từ spin này tới spin ngược dấu làm thay đổi momen góc cũng như vi phạm luật bảo toàn momen góc. Ở đây trạng thái chuyển *singlet-singlet* và *triplet-triplet* bị cấm, còn *singlet-triplet* hay *triplet-singlet* được phép.

2- *Trạng thái chuyển đối xứng bị cấm*: Trạng thái chuyển thuộc loại này ở trong các phân tử có tính đối xứng. Trong nhiều trường hợp trạng thái chuyển  $g \rightarrow g$  và  $u \rightarrow u$  bị cấm, còn  $g \rightarrow u$  hay  $u \rightarrow g$  được phép (các obitan thường có ký hiệu bằng tính đối xứng). Obitan  $\sigma$  của hydro thường viết là  $\psi_g$  ( $g$  là gerade – obitan mà spin trên obitan không thay đổi khi trung tâm bất đối thay đổi và obitan  $\sigma^*$  là  $\psi_u$  ( $u$  = ungerade – obitan làm thay đổi spin khi thay đổi trung tâm đối xứng, nói là cấm nhưng thực tế là trạng thái này không chắc chắn).

### 13.1.3. Các loại kích thích

Khi electron trong phân tử bị kích thích, thường một electron trong phân tử nào đó đi tới obitan trống năng lượng thấp nhất mặc dù sự kích thích tới obitan năng lượng cao cũng có thể. Đối với phân tử hữu cơ, thường có 4 loại kích thích:

- 1)  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ : Ankan, không có electron  $n$  hay  $\pi$  chỉ có thể kích thích bằng con đường này.
- 2)  $n \rightarrow \sigma^*$ : Ancol, amin, ete, có thể kích thích bằng cách này.
- 3)  $\pi \rightarrow \pi^*$ : Thường là anken hay andehit, este cacboxylic.
- 4)  $n \rightarrow \pi^*$ : Andehit, xeton, este cacboxylic.

Bốn loại kích thích này ở trên theo thứ tự giảm năng lượng.

Ánh sáng có năng lượng cao (UV xa) cần cho kích thích  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ , còn  $\pi \rightarrow \pi^*$  gây ra bằng ánh sáng thường, tuy nhiên khả năng trên có thể thay đổi trong vài dung môi.

Trong 1,3-butadien (cũng như hệ liên hợp khác, có hai obitan  $\pi$  và  $\pi^*$ ), sự khác nhau về năng lượng giữa hai  $\pi$  cao hơn ( $\chi_2$ ) và  $\pi^*$  năng lượng thấp ( $\chi_3$ ) nhỏ hơn sự khác nhau giữa obitan  $\pi$  và  $\pi^*$  trong etylen. 1,3-Butadien có năng lượng thấp hơn etylen và ánh sáng có chiều dài sóng cao hơn kích thích electron. Đó là quy luật chung hay cơ bản cho sự liên hợp

lớn trong phân tử, sự hấp thụ ở chiều dài sóng cao hơn. Khi nhóm *chromophore* hấp thụ ở chiều dài sóng nào đó và sự thế một nhóm này bằng nhóm khác gây ra sự hấp thụ ở sóng dài hơn, sự chuyển dịch tìm thấy là *bathochrom*, ngược lại gọi là *hypsochrom*.

Trong bốn trạng thái trên thì sự chuyển  $\pi \rightarrow \pi^*$  và  $n \rightarrow \pi^*$  là quan trọng nhất. Các hợp chất C=O cũng có các trạng thái kích thích có hai pic ở UV.

**Bảng 13.1.** Sự hấp thụ UV của vài anken liên hợp  $\text{CH}_3-(\text{CH}=\text{CH})_n-\text{CH}_3$

n	nm
3	263
6	352
9	413

Các *chromophore* gây ra sự hấp thụ ánh sáng như trong vùng khả kiến và UV là C=O, N=N, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, một vài *chromophore* ở vùng UV xa như C=C, C≡C, Cl, OH... Các *auxochrom* là nhóm hỗ trợ thêm, thường làm tăng sự hấp thụ của *chromophore* có trong phân tử như các nhóm Cl, OH, NH<sub>2</sub> thường được xem là *auxochrom* và sự chuyển dịch của chúng thường là *bathochrom* trong UV và khả kiến như C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> hay C=O. Một vài *auxochrom* cũng là *chromophore* nên có khi khó xác định nó là *auxochrom* hay *chromophore*.

**Bảng 13.2.** Các pic UV của benzen thế trong nước hay nước có vết metanol

	Dải 1		Dải 2	
	$\lambda_{\text{max}}$ , nm	$\epsilon_{\text{max}}$	$\lambda_{\text{max}}$ , nm	$\epsilon_{\text{max}}$
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -H	203,5	7,400	254	204
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -Cl	209,5	7,400	263,5	190
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -OH	210,5	6,200	270	1,450
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -OCH <sub>3</sub>	217,0	6,400	269	1,480
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CN	224	13,000	271	1,000
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -COOH	230	8,600	280	1,430
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>	230	9,400	287	2,600
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -OCOCH <sub>3</sub>	245,5	9,800		
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CHO	249,5	11,400		
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NO <sub>2</sub>	268,5	7,800		

### 13.1.4. Tính chất của trạng thái kích thích

Trạng thái kích thích trong phân tử được xem như là tiểu phân hoá học đặc biệt, khác nhau về trạng thái cơ bản của cùng phân tử và trạng thái kích thích khác. Có nhiều phương pháp ký hiệu cho trạng thái như theo phổ, quang học hay thuyết obitan phân tử. Một cách đơn giản là chỉ dùng các obitan cơ bản và obitan bị chiếm mới với chỉ số là singlet hay triplet. Chẳng hạn từ trạng thái cơ bản của etylen gây ra chuyển mức  $\pi \rightarrow \pi^*$  có trạng thái  $^1(\pi, \pi^*)$  hay trạng thái  $\pi, \pi^*$  singlet.

Một phương pháp khác cũng thường dùng trong trường hợp obitan đưa vào là không chắc chắn. Năng lượng kích thích thấp nhất là  $S_1$  và tiếp theo là  $S_2 \dots$  và trạng thái triplet là  $T_1, T_2, T_3 \dots$  và trạng thái cơ bản là  $S_0$ . Cũng còn có hệ khác, nhưng hay dùng hai hệ trên.

Tính chất của trạng thái kích thích không dễ đo được vì nói chung thời gian sống ngắn và nồng độ thấp, nhưng thường thấy chúng khác với trạng thái cơ bản về tính hình học, momen lưỡng cực và tính axit bazơ.

Chẳng hạn, axetylen, trạng thái cơ bản là tuyến tính có tính hình học *trans* với trạng thái lai hoá gần  $sp^2$  ở trạng thái  $^1(\pi, \pi^*)$ . Tương tự như trạng thái  $^1(\pi, \pi^*)$  và  $^3(\pi, \pi^*)$  của etylen có tính hình học vuông góc và không phẳng và trạng thái của  $^1(n, \pi^*)$  và  $^3(n, \pi^*)$  của fomandehit là hình tháp. Tiểu phân triplet có khuynh hướng tự ổn định bởi sự biến dạng do mất đi tương tác giữa electron không cặp đôi. Nếu tính hình học khác nhau, momen lưỡng cực cũng khác nhau và sự thay đổi tính hình học và sự phân bố electron thường do sự thay đổi tính axit bazơ. Chẳng hạn, trạng thái  $S_1$  của 2-naphtol là axit mạnh hơn ( $pK = 3,1$ ) hơn trạng thái cơ bản ( $S_0$ ) của cùng phân tử ( $pK = 9,5$ ).

### 13.1.5. Sự phân cắt quang phân

Các phân tử hấp thụ lượng tử ánh sáng được kích thích lên trạng thái kích thích. Vì năng lượng ánh sáng khả kiến và UV là cùng biên độ với liên kết cộng hoá trị nên có khả năng là phân tử có thể phân cắt ra hai phần gọi là quá trình quang phân.

Bảng 13.3. Năng lượng quang phân của một số liên kết

Liên kết	$E$ , kcal/mol	$E$ , kJ/mol	$\lambda$ , nm
C-H	95	397	300
C-O	88	368	325
C-C	83	347	345
Cl-Cl	58	243	495
O-O	35	146	820

Sự phân cắt quang phân có thể cắt phân tử thành hai phân tử nhỏ hơn hay tới hai gốc tự do. Sự phân cắt cho hai ion là rất hiếm. Gốc tự do sinh ra bằng quang phân cũng giống như các gốc sinh ra từ các phương pháp khác, trừ khi chúng có thể ở trạng thái kích thích, và

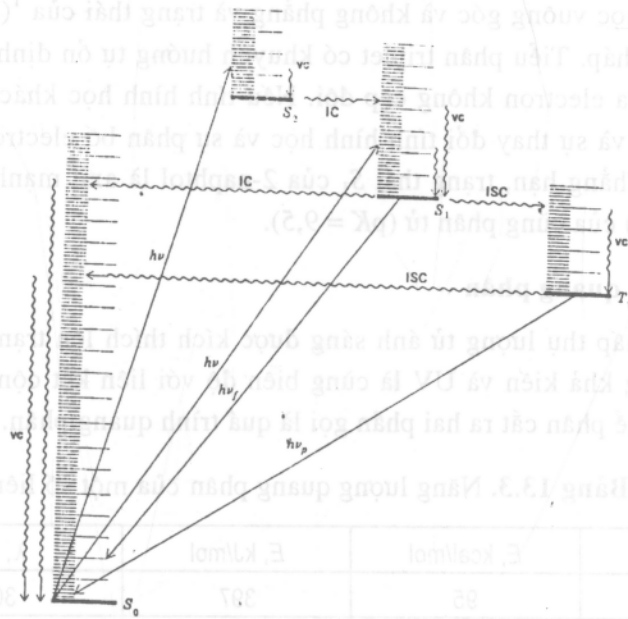
điều đó có thể gây ra những sự khác nhau.

### 13.1.6. Đặc tính của phân tử kích thích

#### 1- Quá trình vật lý

Các phân tử kích thích quang hoá học tới trạng thái kích thích không tồn tại lâu. Nhiều sự kích thích từ trạng thái  $S_0$  tới  $S_1$  còn sự kích thích từ  $S_0$  tới triplet là bị cấm. Sự kích thích tới  $S_2$  hay cao hơn là được phép nhưng trong chất lỏng và rắn, trạng thái cao hơn thường bị giảm đi rất nhanh tới trạng thái  $S_1$  (thường  $10^{-13}$  tới  $10^{-11}$ ) cho một số gia nhỏ tới môi trường xung quanh bởi va chạm với các phân tử khác.

Trong cách tương tự, sự kích thích ban đầu và sự phân huỷ từ trạng thái singlet cao hơn mức dao động của  $S_1$  nhưng bậc này giảm tới mức dao động thấp nhất của  $S_1$ . Trong nhiều trường hợp, mức dao động thấp nhất của trạng thái  $S_1$  chỉ là trạng thái singlet kích thích quan trọng. Trạng thái này có thể chịu thay đổi bởi quá trình vật lý hay hoá học. Chẳng hạn phương pháp vật lý cho phân tử ở trạng thái  $S_1$  và trạng thái kích thích triplet như giản đồ của Jablonski (hình 13.1) và bảng 13.4.



**Hình 13.1.** Giản đồ Jablonski: đường liền là bức xạ, đường ziczác là không bức xạ, IC - chuyển hoá nội, ISC- chuyển hoá chéo nội, VC- bậc dao động,  $h\nu_1$ - huỳnh quang,  $h\nu_2$ - lân quang

1) Phân tử ở trạng thái  $S_1$  có thể đổ xuống qua mức dao động của trạng thái  $S_0$  và quay trở về trạng thái cơ bản cho năng lượng của mình cho môi trường xung quanh nhưng nói chung rất chậm vì lượng năng lượng là lớn. Quá trình này gọi là sự chuyển hoá nội (internal conversion – IC), vì là chậm nên nhiều phân tử nhận con đường khác.

2) Phân tử ở trạng thái  $S_1$  có thể rơi xuống vài mức dao động thấp của trạng thái  $S_0$  cho hết năng lượng dưới dạng ánh sáng. Quá trình này trong khoảng  $10^{-9}$  sec, gọi là quá trình huỳnh quang (fluorescence). Cách này không có tính chất chung vì tương đối chậm trừ các phân tử nhỏ hay cứng (nhân thơm). Đối với nhiều hợp chất khác sự huỳnh quang rất yếu hay không phát hiện được. Đối với các phân tử huỳnh quang, phổ bức xạ huỳnh quang thường là ảnh gương của phổ hấp thụ, điều đó là vì các phân tử huỳnh quang đi lên từ mức dao động thấp nhất của  $S_0$  tới mức khác của  $S_1$ , chỉ có *pic* chung là *pic* (pic 0-0) do sự chuyển giữa mức dao động thấp nhất của hai trạng thái. Trong dung dịch *pic* 0-0 có thể không trùng hợp với nhau vì hai trạng thái bị solvat khác nhau. Sự huỳnh quang luôn luôn gây ra từ sự chuyển mức  $S_1 \rightarrow S_0$ , trừ azulen và các dẫn xuất đơn giản bức xạ huỳnh quang chuyển mức từ  $S_2$  tới  $S_0$ .

Vì có sự huỳnh quang nên nhiều phản ứng hoá học của trạng thái  $S_1$  có thể có rất nhanh hoặc sự huỳnh quang tìm thấy trước khi xảy ra.

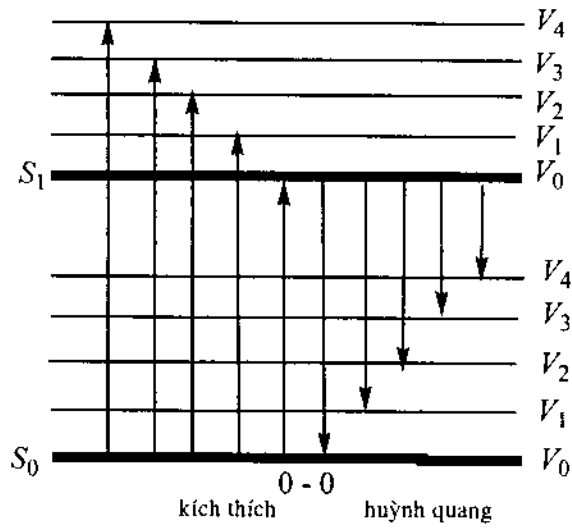
3) Nhiều phân tử (không phải tất cả) ở trạng thái  $S_1$  có thể bị giao thoa trong hệ (intersystem crossing – ISC) tới trạng thái triplet thấp nhất  $T_1$ . Chẳng hạn benzophenon có 100% phân tử kích thích tới trạng thái  $S_1$  giao thoa sang trạng thái  $T_1$ . Sự giao thoa trong hệ từ singlet tới triplet là con đường cấm do vấn đề mômen góc. Sự giao thoa trong hệ không mất đi năng lượng.

**Bảng 13.4.** Quá trình vật lý của phân tử kích thích

$S_0 + h\nu \rightarrow S_1^v$	sự kích thích
$S_1^v \xrightarrow{-I} S_1 + \text{nhiệt}$	sự hồi phục dao động
$S_1 \rightarrow S_0 + \text{nhiệt}$	sự huỳnh quang
$S_1 \xrightarrow{-I} S_0 + \text{nhiệt}$	sự chuyển hoá trong hệ
$S_1 \xrightarrow{-I} T_1^v$	sự giao thoa trong hệ
$T_1^v \rightarrow T_1 + \text{nhiệt}$	sự hồi phục dao động
$T_1 \rightarrow S_0 + h\nu$	sự lân quang
$T_1 \xrightarrow{-I} S_0 + \text{nhiệt}$	sự giao thoa trong hệ
$S_1 + A_{(S_0)} \rightarrow S_0 + A_{(S_1)}$	sự chuyển singlet-singlet (sự cảm quang)
$T_1 + A_{(S_0)} \rightarrow S_0 + A_{(T_1)}$	sự chuyển triplet-triplet (sự cảm quang)

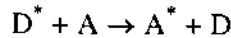
4) Các phân tử ở trạng thái  $T_1$  có thể quay trở về trạng thái  $S_0$  tách ra nhiệt (giao thoa trong hệ) hay ánh sáng, gọi là sự lân quang, ở đây momen góc khó tồn tại nên cả hai giao thoa trong hệ và lân quang rất chậm ( $10^{-3}$  tới  $10^1$  sec). Điều đó đưa tới trạng thái  $T_1$  tồn tại lâu hơn  $S_1$ . Ở trong cùng một phân tử, sự lân quang tìm thấy ở tần số thấp hơn huỳnh quang, sự khác nhau lớn về năng lượng giữa  $S_1$  và  $S_0$  hơn là giữa  $T_1$  và  $S_0$ , và sống lâu hơn (vì thời gian sống lâu hơn của trạng thái  $T_1$ ).





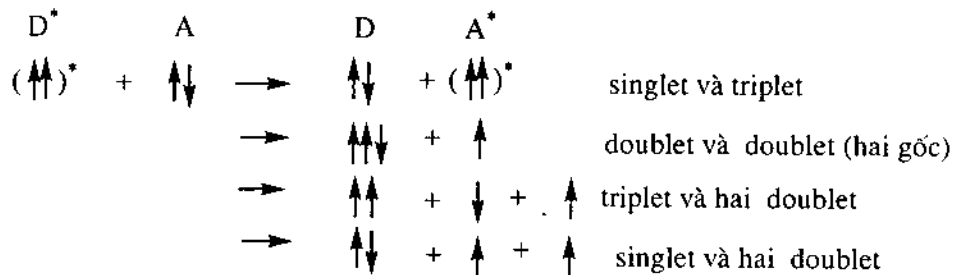
Hình 13.2. Sự kích thích và huỳnh quang giữa trạng thái  $S_1$  và  $S_0$

5) Phân tử ở trạng thái kích thích ( $S_1$  hay  $T_1$ ) có thể chuyển năng lượng dư tới phân tử khác trong môi trường xung quanh gọi là quá trình cảm quang. Các phân tử kích thích (còn gọi là chất cho D) chuyển tới  $S_0$  để phân tử khác (A chất nhận) trở thành kích thích:



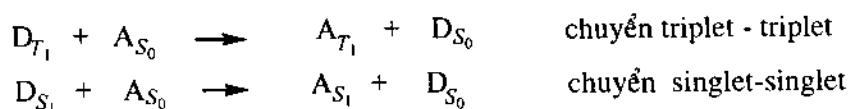
Có hai cách để phân tử đạt đến trạng thái kích thích - do hấp thụ lượng tử ánh sáng hay được chuyển từ phân tử kích thích. Chất cho D gọi là chất cảm quang. Năng lượng chuyển này là đối tượng của quy tắc bảo toàn spin Wigner mà thực tế là trường hợp đặc biệt của định luật bảo toàn momen.

Theo quy tắc Wigner, tổng spin electron không thay đổi sau khi chuyển năng lượng. Chẳng hạn, tiểu phân triplet tương tác với singlet có các khả năng sau:



Trong tất cả các trường hợp, sản phẩm có ba spin electron hướng lên trên và spin thứ tư hướng xuống dưới (như phân tử ban đầu). Tuy nhiên sự hình thành hai triplet ( $\uparrow\uparrow + \downarrow\downarrow$ ) hay hai singlet ( $\uparrow\downarrow + \uparrow\downarrow$ ) ở trạng thái cơ bản hay kích thích đều vi phạm quy tắc.

Trong hai loại quan trọng của cảm quang, cả hai đều phù hợp với quy tắc Wigner, trạng thái triplet tạo nên trạng thái triplet khác và singlet tạo ra singlet khác:



Sự chuyển singlet-singlet có thể có ở khoảng cách xa hơn, nghĩa là 40 Å, còn chuyển triplet thường có sự va chạm giữa các phân tử. Cả hai loại có thể dùng để tạo trạng thái kích thích khi khó đạt được bằng bức xạ trực tiếp. Sự cảm quang là phương pháp quan trọng cho phản ứng quang hoá học khi phân tử không thể chuyển thành trạng thái kích thích khi hấp thụ trực tiếp ánh sáng. Sự chuyển triplet - triplet đặc biệt quan trọng vì trạng thái triplet thường rất khó điều chế bằng bức xạ trực tiếp hơn là trạng thái singlet (thường không thể) và vì trạng thái triplet có đời sống dài hơn để chuyển năng lượng bằng cảm quang hơn singlet. Sự cảm quang cũng có thể thực hiện bằng sự chuyển electron.

Chất cảm quang được chọn như là hợp chất hấp thụ trong cùng một vùng với chất nhận vì chất nhận cạnh tranh với ánh sáng hơn. Chẳng hạn như dùng chất cảm quang để thực hiện phản ứng dime hoá olefin và quang oxy hoá điện (xem chương phản ứng cộng vào liên kết C=C).

## 2- Quá trình hóa học

Cả hai tiểu phân *singlet* và *triplet* đều tham gia vào nhiều phản ứng hoá học, tuy *triplet* có tính chất chung hơn vì đơn giản là đời sống lâu hơn. Các tiểu phân *singlet* kích thích trong nhiều trường hợp có thời gian sống kém hơn  $10^{-10}$  sec và thường chịu một quá trình chuyển hoá vật lý trước khi có cơ hội phản ứng hoá học. Cho nên quang hoá học là hoá học chủ yếu của trạng thái *triplet*. Có nhiều con đường hoá học có thể có cho phân tử kích thích.

**Bảng 13.5.** Phản ứng quang hoá học của phân tử A-B-C

1-	$(A-B-C) \longrightarrow A-B^{\cdot} + C^{\cdot}$	Phân cắt đơn giản thành hai gốc
2-	$(A-B-C) \longrightarrow E + F$	Phân huỷ thành phân tử
3-	$(A-B-C) \longrightarrow A-C-B$	Chuyển vị nội phân tử
4-	$(A-B-C) \longrightarrow A-B-C^{\cdot}$	Đồng phân quang hoá
5-	$(A-B-C) \xrightarrow{RH} A-B-C-H + R^{\cdot}$	Tách lấy nguyên tử hydro
6-	$(A-B-C) \longrightarrow (ABC)_2$	dime hoá quang hoá
7-	$(A-B-C) \xrightarrow{A} ABC + A^{\cdot}$	Cảm quang

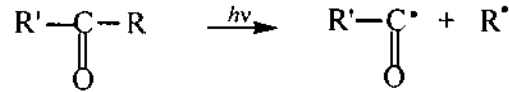
Bốn phản ứng trên (1-4) là đơn phân tử, còn lại là lưỡng phân tử.

Trong trường hợp phản ứng lưỡng phân tử, hai phân tử kích thích phản ứng với một phân tử khác là rất hiếm vì nồng độ của phân tử kích thích ở thời điểm đo là rất thấp, còn lại là phản ứng giữa phân tử kích thích và phân tử không kích thích cùng loại hay khác loại.

Trong bảng trên, phản ứng là quá trình đầu, quá trình thứ hai tiếp theo, tuy nhiên sản phẩm đầu thường là gốc hay cacben nếu chúng là những phân tử thường, chúng thường nằm trên mức dao động và có năng lượng dư. Trong tất cả các trường hợp, sản phẩm đầu của phản ứng quang hoá là ở trạng thái cơ bản trừ vài ngoại lệ.

### 1- Phản ứng loại 1

Sự phân cắt đơn giản đưa tới gốc tự do như các andehit hay xeton hấp thụ năng lượng vùng 230 tới 330 nm do sự chuyển mức  $n \rightarrow \pi^*$  *singlet-singlet*, các andehit hay xeton ở trạng thái kích thích bị phân cắt:

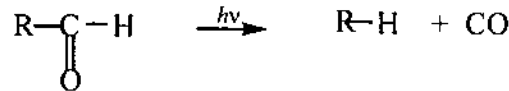


Khi dùng xeton, phản ứng gọi là phản ứng Norrish loại 1 hay đúng hơn là sự phân cắt loại 1. Trong quá trình thứ hai gốc axyl  $\text{R}'-\text{CO}\cdot$  mất CO cho gốc  $\text{R}'\cdot$ .

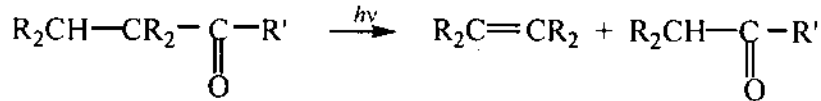
Các liên kết khác như phân cắt  $\text{Cl}_2$  thành  $2\text{Cl}\cdot$ , phân cắt liên kết O-O của hợp chất peoxit và liên kết C-N của hợp chất azo  $\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R}$  cho gốc và tách  $\text{N}_2$ .

### 2- Phản ứng loại 2

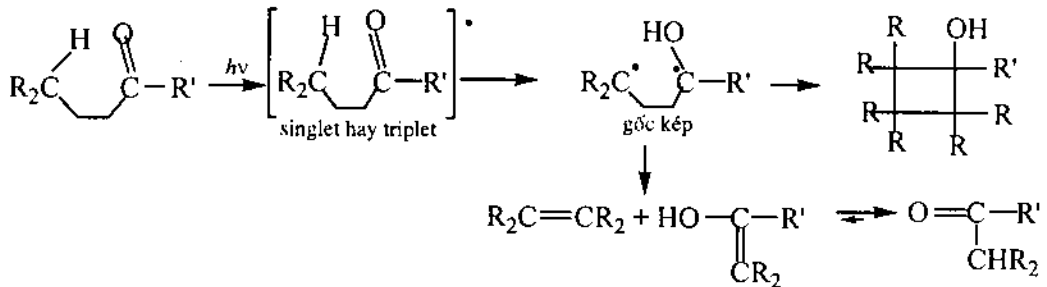
Sự phân huỷ tạo thành phân tử, như các andehit có sự phân cắt CO cho phân tử ankan (nói chung xeton không có):



Phản ứng là phản ứng tách đoạn mạch (extrusion) như phản ứng tách hydro  $\gamma$  của andehit và xeton hay cách khác là tách  $\beta$ :

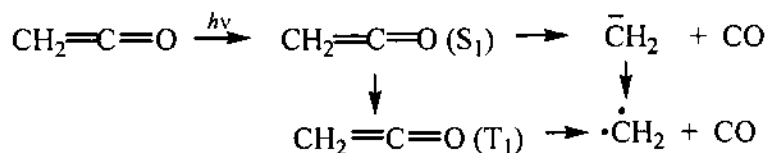


gọi là phản ứng phân cắt Norrish loại 2 là phản ứng tách nội phân tử của hydro  $\gamma$  tiếp theo sự phân cắt của gốc kép tạo thành (phản ứng thứ hai) cho enol rồi tautome hoá cho sản phẩm andehit hay xeton:



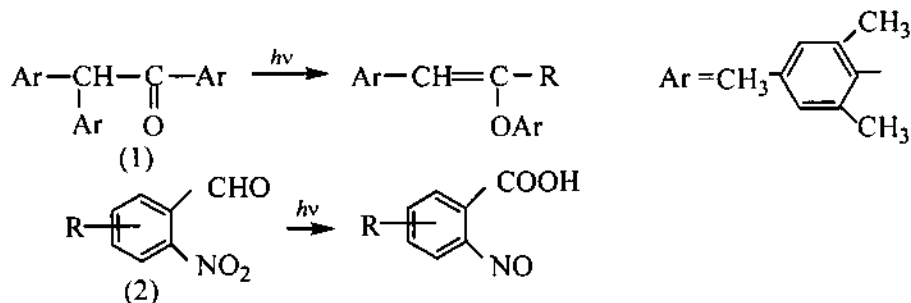
Cả hai trạng thái chuyển  $n, \pi^*$  *singlet* và *triplet* đều cho phản ứng. Gốc kép trung gian có thể là vòng hoá cho xyclobutanol nhưng thường là sản phẩm phụ. Các este cacboxylic,

anhydrit và hợp chất cacbonyl khác cũng cho phản ứng này. Quang phân xeten cũng thuộc loại phản ứng này. Cả hai singlet và triplet  $\text{CH}_2$  tạo ra theo hai cách:



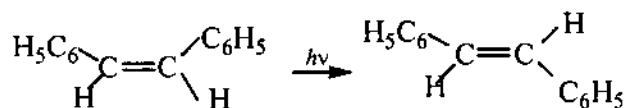
### 3- Phản ứng loại 3

Chuyển vị nội phân tử: Phản ứng chuyển vị khi có chiếu sáng như hai phản ứng chuyển vị của (1) trimesityl cho ancol ete và (2) *o*-nitrobenzandehit cho axit *o*-nitrobenzoic:

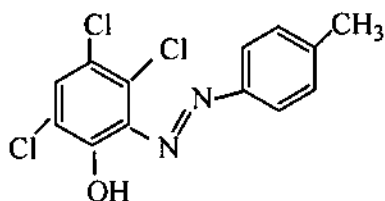


### 4- Phản ứng loại 4

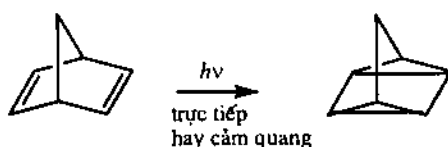
Đồng phân hoá quang học (photoisomerisation): Phản ứng chung của loại này là đồng phân hóa của *cis*-, *trans*-anken, chẳng hạn *cis*-stylben chuyển thành *trans*-stylben:

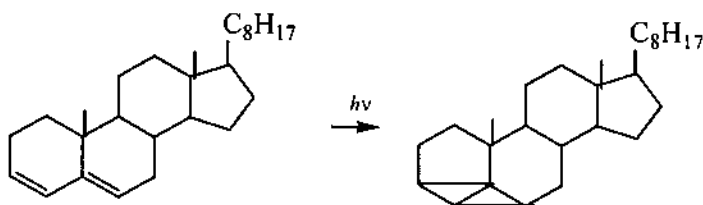


Sự đồng phân hoá xảy ra ở trạng thái kích thích, cả hai  $S_1$  và  $T_1$  của nhiều olefin có tính hình học phẳng và thẳng góc nên đồng phân hoá *cis-trans* biến mất nhanh sự kích thích. Các đồng phân *cis*-xycloocten chuyển hoá quang hoá tới đồng phân *trans* kém bền hơn, đồng phân *trans* azo chuyển tới đồng phân *cis* khi có ánh sáng. Trong trường hợp này, đồng phân *cis* là axit mạnh hơn *trans*:



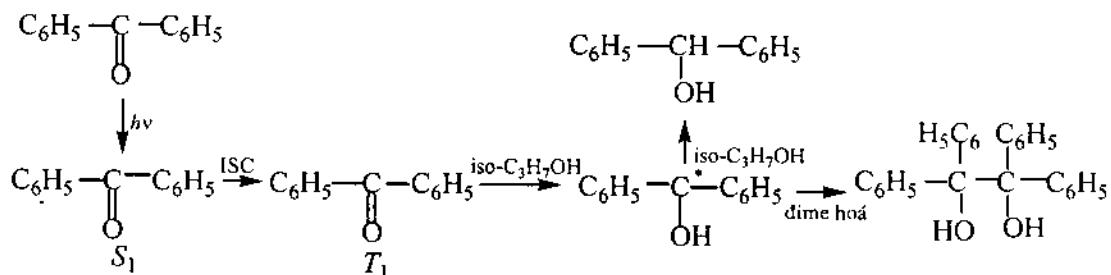
Một số phản ứng chuyển hoá bằng ánh sáng trong hoá học theo cách 4 là:





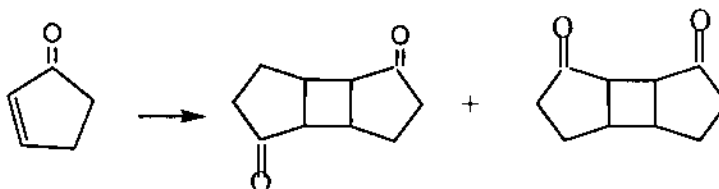
### 5- Phản ứng loại 5

Kết hợp với nguyên tử hydro, như benzophenon khi có chiếu sáng trong ancol isopropyl, trạng thái  $S_1$  hình thành ban đầu giao thoa thành  $T_1$ , nhận lấy proton từ dung môi cho gốc tự do và gốc này nhận hydro khác cho benhydrol hay dimer hoá cho benzpinacol:



### 6- Phản ứng loại 6

Phản ứng dimer quang hoá, chẳng hạn như dimer hoá của xyclopentanon:



## 13.1.7. Phương pháp xác định cơ chế quang hoá học

Các phương pháp dùng để xác định cơ chế quang hoá cũng rộng như khi xác định một cơ chế trong hoá hữu cơ như xác định sản phẩm, hiệu ứng đồng vị, phát hiện hay tách chất trung gian và động học.

Tuy nhiên có vài nhân tố mới:

- 1- nói chung có nhiều sản phẩm trong phản ứng quang hoá học, có thể từ 10 đến 15;
- 2- động học được đo với nhiều biến số hơn như nghiên cứu hiệu ứng tốc độ của cường độ hay chiều dài sóng ánh sáng;
- 3- phát hiện chất trung gian bằng phổ có thể dùng kỹ thuật quang phân tia chớp (flash photolysis) để có thể phát hiện chất trung gian tồn tại ngắn.

Thường dùng các kỹ thuật sau:

- 1- Dùng sự phát xạ (huỳnh quang hay lân quang) cũng như phổ hấp thụ. Từ các phổ này, có thể tính được năng lượng và thời gian sống của trạng thái singlet và triplet.

2- Nghiên cứu hiệu suất lượng tử: Hiệu suất lượng tử là phần ánh sáng hấp thụ để sinh ra các tiểu phân. Có các loại: hiệu suất lượng tử bậc nhất cho những quá trình đặc biệt là quá trình mà phân tử hấp thụ ánh sáng chịu các quá trình đặc biệt. Chẳng hạn nếu có 10% phân tử được kích thích tới trạng thái  $S_1$  giao thoa tới trạng thái  $T_1$  thì hiệu suất bậc nhất là 0,10. Tuy nhiên, hiệu suất lượng tử bậc nhất thường rất khó đo. Hiệu suất lượng tử sản phẩm (thường ký hiệu là  $\phi$ ) cho sản phẩm P hình thành trong phản ứng quang hoá của phân tử kích thích A có thể biểu thị bằng phương trình:

$$\phi = \frac{\text{số phân tử P hình thành}}{\text{số lượng tử hấp thụ bởi A}}$$

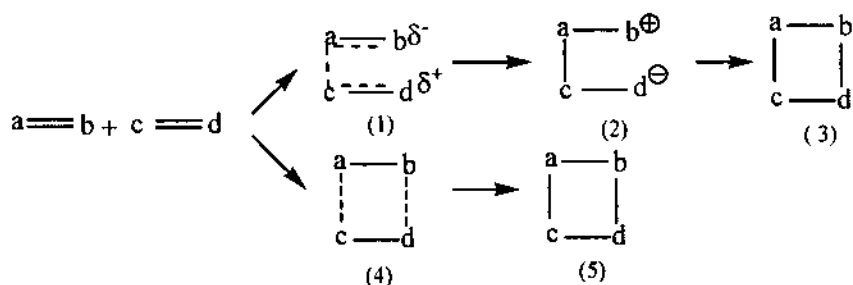
Hiệu suất lượng tử sản phẩm dễ đo hơn. Số lượng tử bị hấp thụ có thể đo bằng dụng cụ gọi là actinometer, trong đó thực tế hệ quang hoá chuẩn đã biết hiệu suất lượng tử.

Từ hiệu suất lượng tử có thể cho thông báo, nếu hiệu suất lượng tử của sản phẩm là hữu hạn và không biến đổi với sự thay đổi điều kiện thực nghiệm thì có thể thấy rằng sản phẩm hình thành trong quá trình xác định tốc độ là bậc nhất. Nếu trong phản ứng, hiệu suất sản phẩm tìm thấy cao hơn 1 (cao như đến 1000) thì chỉ ra rằng phản ứng là phản ứng chuỗi.

### 13.2. PHẢN ỨNG VÒNG HOÁ NHIỆT VÀ QUANG HOÁ

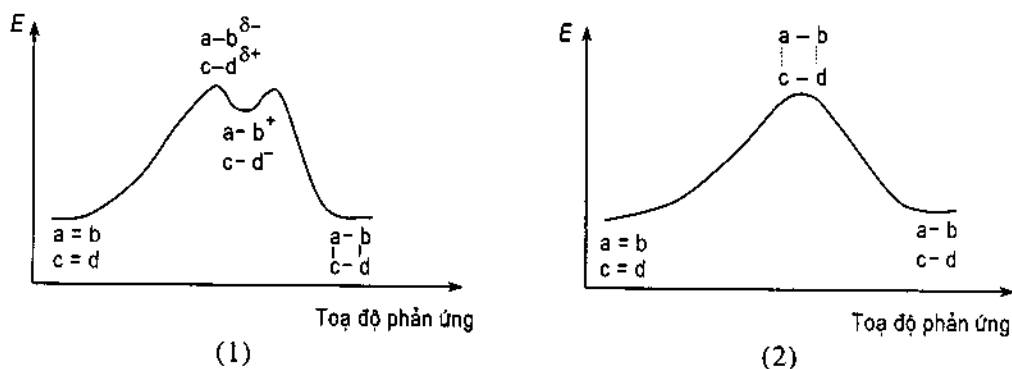
Những phản ứng đã nói ở các chương trên đều xảy ra qua các hợp chất trung gian như cacbocation, cacbanion hay gốc theo các cơ chế thế, tách hay cộng khác nhau.

Chẳng hạn như phản ứng sau:



Quá trình tạo trạng thái chuyển (1) và hợp chất trung gian (2) rồi thành sản phẩm (3) như biểu diễn trên giản đồ (13.3) là quá trình đi qua một trạng thái chuyển ion và một hợp chất trung gian ion, còn phản ứng sau, quá trình chỉ đi qua một trạng thái chuyển tiếp (4) rồi cho sản phẩm (5), không tạo thành ion trung gian mà chỉ do sự phân bố lại các orbital của vài liên kết, gọi là phản ứng đồng bộ hay phản ứng không cơ chế. Loại phản ứng này dựa trên lý thuyết bảo toàn tính đối xứng orbital của Woodward-Hoffmann.

Các phản ứng đồng bộ xảy ra bằng sự tham gia của các orbital, đặc biệt là các orbital giới hạn. Sự xen phủ của hai orbital cho hai orbital liên kết và phản liên kết. Các phản ứng đồng bộ xảy ra khi có sự xen phủ của hai orbital đồng dấu sẽ có năng lượng thấp nhất. Các phản ứng có năng lượng hoạt hoá thấp nhất là những phản ứng được phép về tính đối xứng.



Hình 13.3. Giải đồ năng lượng của phản ứng ion và đồng bộ

Các phản ứng này xảy ra khi đun nóng hay khi có ánh sáng, gồm ba loại phản ứng sau: phản ứng vòng hoá và mở vòng (electrocyclic), phản ứng cộng vòng và phản ứng chuyển vị sigma, gọi chung là các phản ứng pericyclic.

### 13.2.1. Phản ứng electrocyclic vòng hoá và mở vòng

Phản ứng xảy ra bằng sự tạo thành liên kết  $\pi$  từ hai đầu của một polyen liên hợp có khả năng phản ứng cao để tạo thành sản phẩm vòng và ngược lại các vòng có thể mở vòng cho polyen tương ứng.

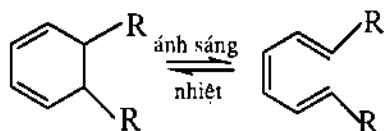
Chẳng hạn phản ứng electrocyclic của xyclobuten và dẫn xuất:



Xyclobuten và 1,3-đien chuyển hoá cho nhau khi có tác dụng của nhiệt hay ánh sáng. Phản ứng nhiệt nói chung là một chiều, trừ vài trường hợp, như xyclobuten chuyển thành 1,3-đien khi đun nóng ở 100 và 200°C,

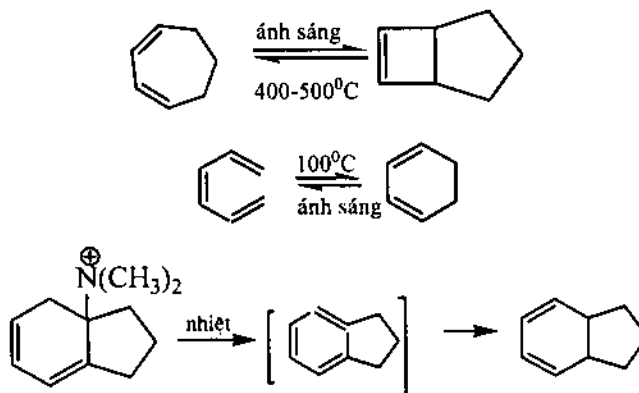
Phản ứng quang hoá, về nguyên tắc có thể xảy ra theo hai hướng chuyển hoá cho nhau, là phản ứng cân bằng nhưng thường 1,3-đien chuyển tới xyclobuten dễ hơn là ngược lại vì đien hấp thụ mạnh ánh sáng ở chiều dài sóng đã dùng.

Phản ứng cũng xảy ra tương tự với 1,3-xyclohexadien và 1,3,5-trien:

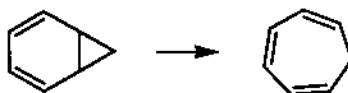


Ở phản ứng này, quá trình đóng vòng nói chung thích hợp bằng nhiệt hơn và quá trình mở vòng bằng ánh sáng hơn, tuy nhiên cũng có trường hợp theo cả hai hướng.

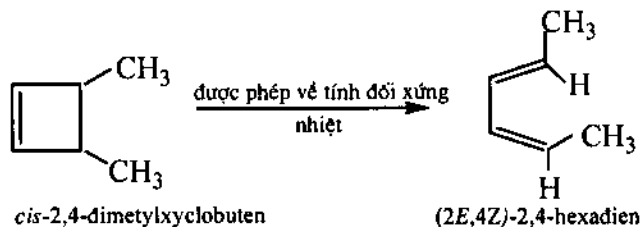
Nếu xem một số phản ứng khác:



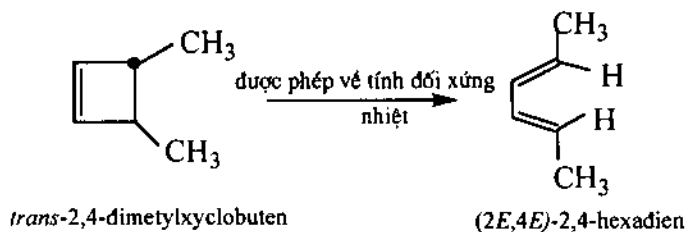
còn đối với norcaradien chuyển hoá thành cycloheptatrien rất dễ dàng:



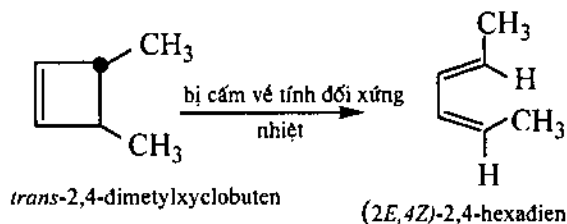
Các phản ứng trên đều gọi là phản ứng electrocyclic. Phản ứng có đặc thù lập thể mà hướng tạo thành phụ thuộc vào tác dụng của nhiệt hay ánh sáng. Chẳng hạn, phản ứng nhiệt của *cis*-dimetylcyclobuten chỉ cho sản phẩm *cis-trans*-2,4-hexadien:



và *trans*-dimetylcyclobuten chỉ cho sản phẩm *trans-trans*-hexadien:



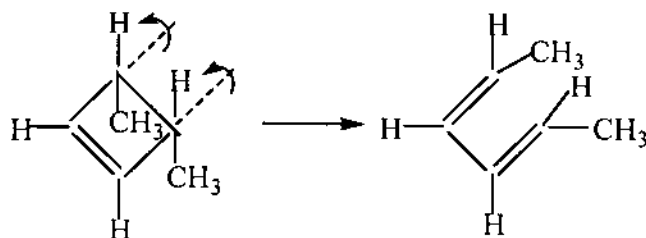
còn như tạo ra (2*E*, 4*Z*)-2,4-hexadien là bị cấm về tính đối xứng:



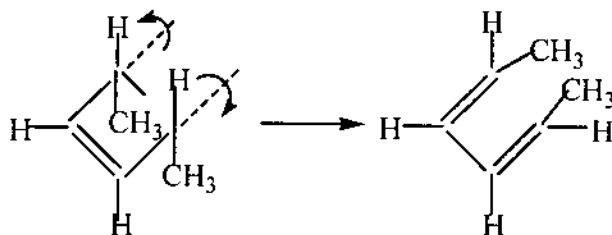


Sự khác nhau đó gây ra bởi trạng thái chuyển khác nhau và khả năng quay khác nhau của liên kết C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>.

Nếu sự quay của cả hai chuyển động là theo chiều kim đồng hồ hay cùng ngược kim đồng hồ, nghĩa là cùng chiều, gọi là *conrotator* thì đồng phân *cis* sẽ cho sản phẩm *cis-trans*-dien:



Nếu theo hai hướng khác nhau, một theo kim đồng hồ còn một ngược kim đồng hồ gọi là quay ngược chiều hay *disrotator* thì đồng phân *cis* cho sản phẩm *trans-trans*-dien hay *cis-cis*-dien

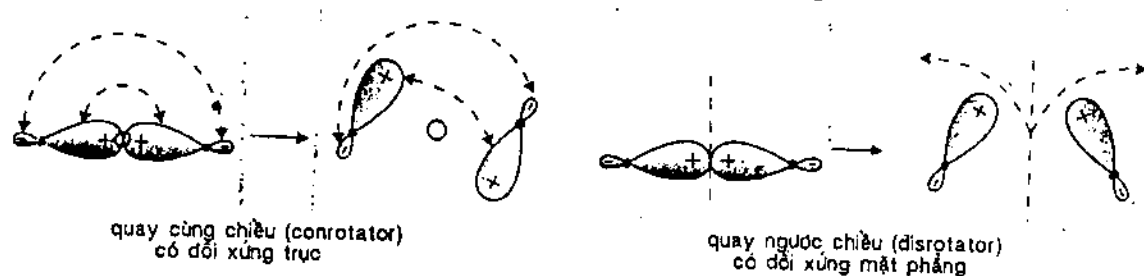


Nếu phản ứng không phải là cơ chế vòng mà tạo góc kép thì thu được sản phẩm khác, ở đây có hai quá trình quay cùng chiều và ngược lại là quay ngược chiều là phụ thuộc vào tác dụng của nhiệt hay ánh sáng. Quá trình chuyển hoá dimethylxyclobuten tới 2,4-hexadien là quá trình nhiệt là quá trình quay ngược chiều *disrotator*, còn quá trình quang hoá là quay cùng chiều *conrotator*.

Woodward Hoffmann đề nghị rằng, hoá học lập thể của các phản ứng đồng bộ được xác định bằng tính đối xứng của các orbital bị chiếm có năng lượng cao (HOMO) của chất mạch hở. Trong quá trình có sự phân bố lại mật độ electron trên orbital bị chiếm có năng lượng cao nhất HOMO.

Như vậy, kết quả của phản ứng là bảo toàn tính đối xứng orbital.

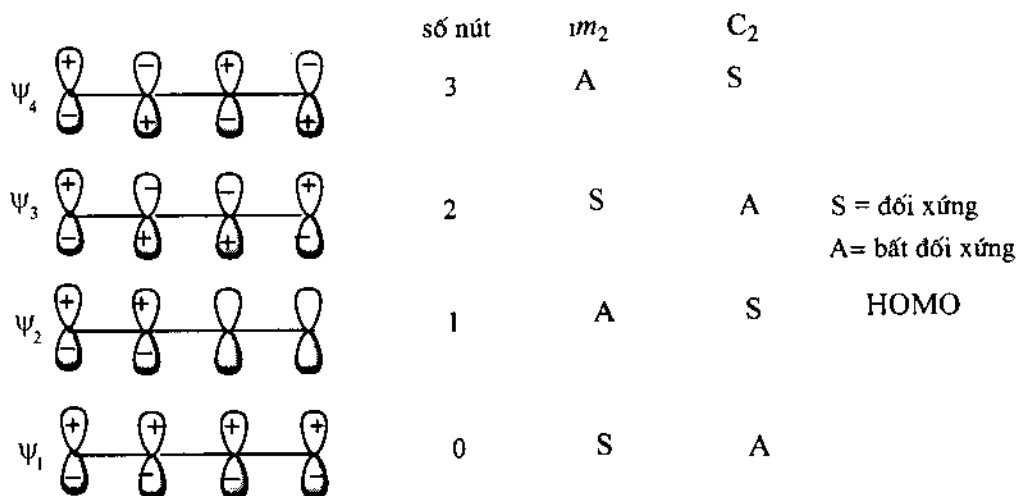
Khả năng quay của các orbital có liên quan tới tính đối xứng orbital:



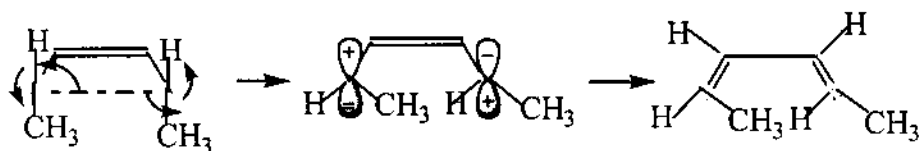
Để giải thích, có thể áp dụng hai phương pháp gần đúng sau:

1- Phương pháp orbital giới hạn

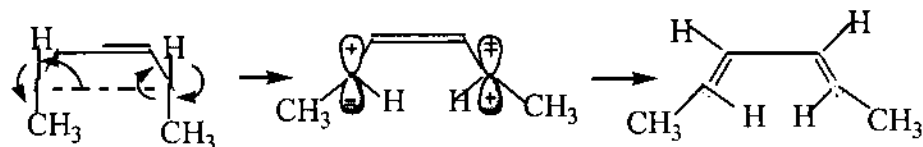
Trong trường hợp của xyclobutan, phương pháp orbital giới hạn có thể giải thích rõ ràng. Liên kết  $\sigma$  mở ra theo con đường nào đó để cho orbital  $p$  có tính đối xứng trong orbital bị chiếm cao nhất của liên kết  $\pi$  trong sản phẩm. Trong trường hợp của xyclobutan, HOMO của sản phẩm trong phản ứng nhiệt là orbital  $\psi_2$  theo sơ đồ sau:



Trong quá trình nhiệt, xyclobuten mở vòng như thế nào để thủy dương của orbital  $p$  nằm ở một phía, còn thủy dương của orbital  $p$  khác nằm ở phía khác. Muốn vậy nhóm thế cần phải quay *conrotator* cùng chiều:

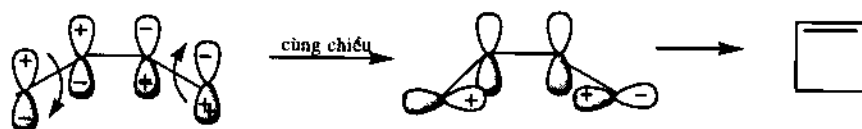


Đối với quá trình quang hoá, HOMO bây giờ là  $\psi_3$ , để được hai orbital  $p$  có thủy dương ở cùng phía của mặt phẳng thì để đảm bảo tính đối xứng này cần phải quay ngược chiều *disrotator*:



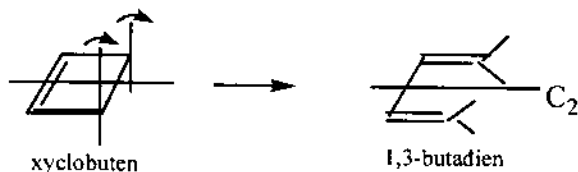
Nếu từ hướng ngược lại là phản ứng đóng vòng, từ 1,3-butadien chuyển thành xyclobuten vẫn theo hướng là các thủy của orbital xen phủ phải cùng dấu.

Khi có nhiệt, HOMO của 1,3-butadien là  $\psi_2$  nên chỉ khi có sự quay cùng chiều *conrotator* thì hai orbital mới có khả năng xen phủ dương để tạo liên kết  $\sigma$ :

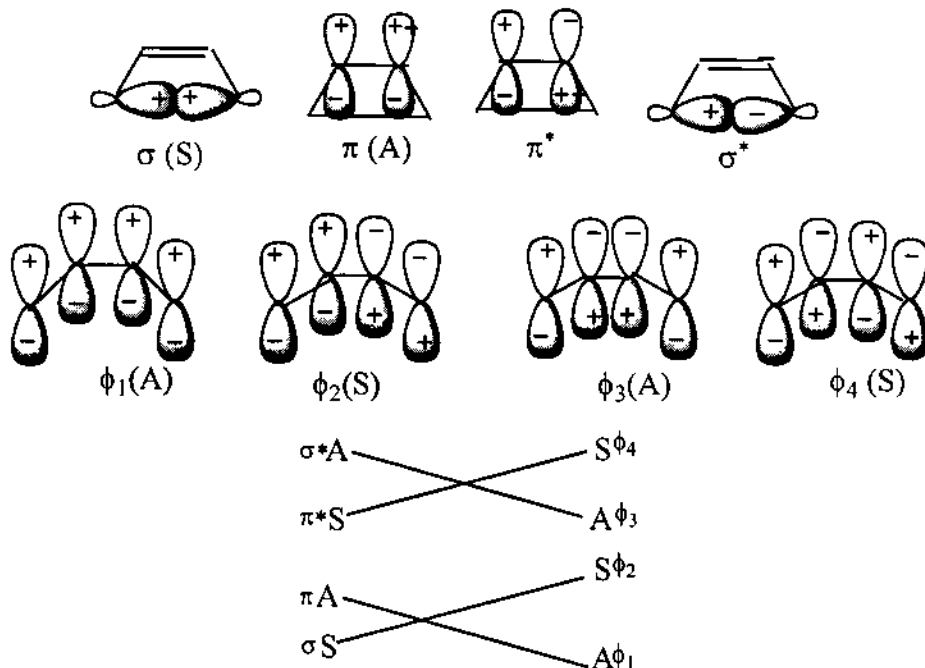


Để tạo thành liên kết  $\sigma$  giữa hai cacbon cuối mạch của hệ  $\pi$ , phần dương của orbital ở  $C_3$  phải xen phủ với đầu dương của orbital ở  $C_4$  (hay đầu âm với đầu âm). Sự xen phủ này chỉ có thể đạt được khi quay cùng chiều hai liên kết của hai orbital cuối.

Sự quay cùng chiều này trong phản ứng vòng hoá hay mở vòng đòi hỏi tính bảo toàn đối xứng với trục  $C_2$ :



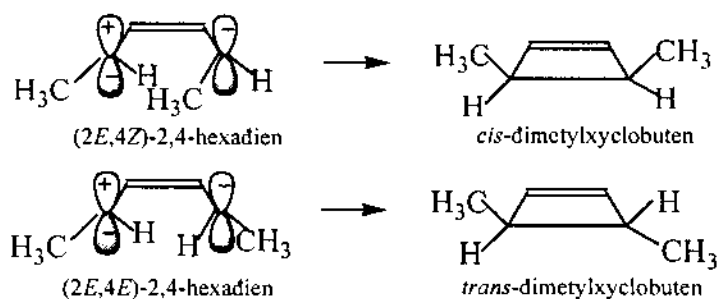
Để có thể thấy rõ tính đối xứng, người ta thường so sánh tính đối xứng của các orbital với nhau để thành lập một giản đồ tương quan cho phép vẽ tính bảo toàn đối xứng orbital:



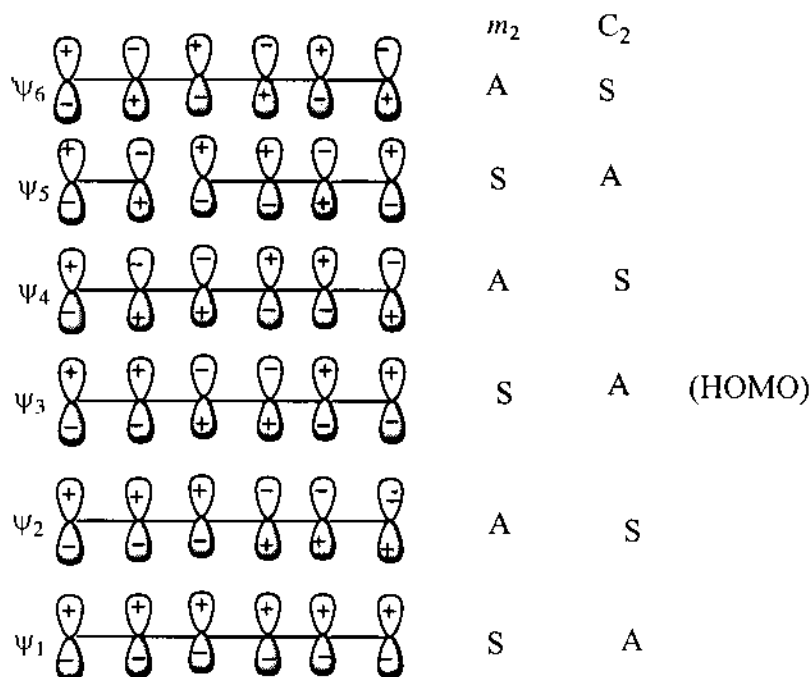
Như vậy phản ứng trên là được phép về tính đối xứng vì orbital liên kết của cyclobutan tương quan với các orbital của butadien và ngược lại.

Như vậy butadien thuộc loại  $4n$  electron, chỉ có thể vòng hoá bằng nhiệt khi quay cùng chiều các orbital cuối mạch của polyen.

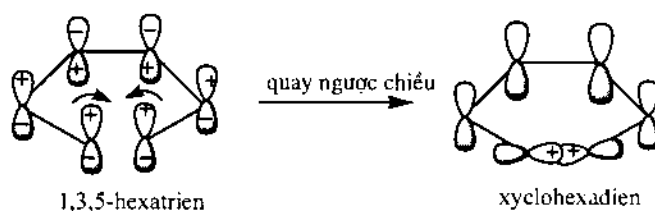
Nếu xuất phát từ dẫn xuất dimethyl-1,3-butadien thì phản ứng có tính đặc thù lập thể cao và phản ứng chỉ được phép về tính đối xứng quay cùng chiều khi có nhiệt:



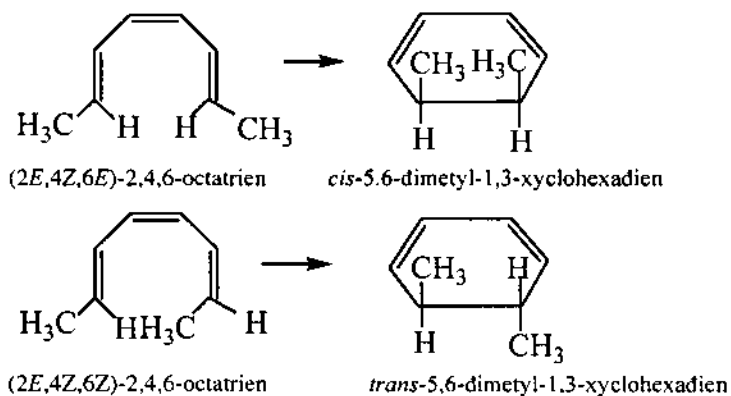
Khi phân tích nhiệt của hệ 1,3,5-hexatrien, phản ứng vòng hoá và mở vòng theo sơ đồ obitan phân tử như sau:



Trong trường hợp này, khi phân tích nhiệt, HOMO của 1,3,5-hexatrien là  $\psi_3$  có tính đối xứng  $m_2$  và bất đối xứng với  $C_2$ . Muốn tạo thành liên kết  $\sigma$  trong vòng xyclohexadien thì hai obitan cuối mạch phải quay ngược chiều nhau (*disrotator*). Quá trình này được phép về tính đối xứng và có năng lượng hoạt hoá thấp hơn của trạng thái chuyển, ngược lại là bị cấm:

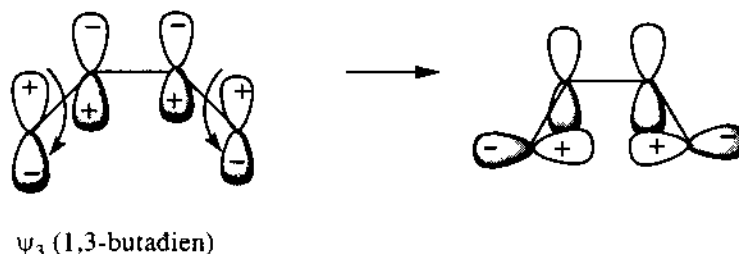


Nếu đi từ dimetyl của hexatrien thì có tính lập thể đóng vòng của hai đồng phân:

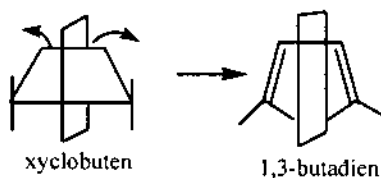


Như vậy khi có kích thích nhiệt, đối với hệ polyen là  $4n$  thì khi đóng vòng phải quay cùng chiều, còn hệ  $4n + 2$  thì phải quay ngược chiều.

Khi được kích thích bằng quang hoá, phản ứng đóng vòng và mở vòng khác với kích thích nhiệt ở trên. Khi phân tử hấp thụ được năng lượng của ánh sáng, phân tử butadien có sự chuyển electron từ  $\psi_2$  sang  $\psi_3$  của butadien vì thế trạng thái kích thích bằng ánh sáng, orbital HOMO không phải là  $\psi_2$  mà là  $\psi_3$ . Để tạo được orbital liên kết, orbital  $p$  ở hai cacbon cần phải quay ngược chiều:



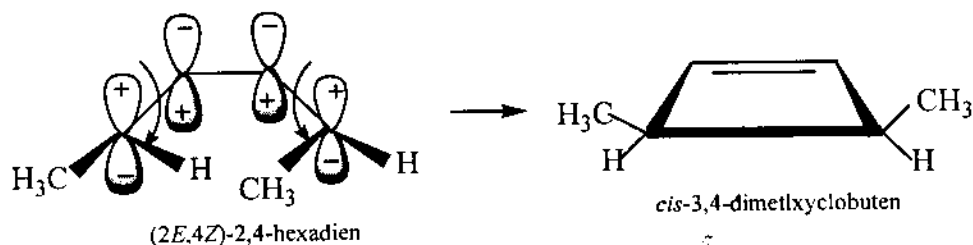
Trong trường hợp này, butadien và xyclobuten có tính đối xứng mặt phẳng  $m_2$ :



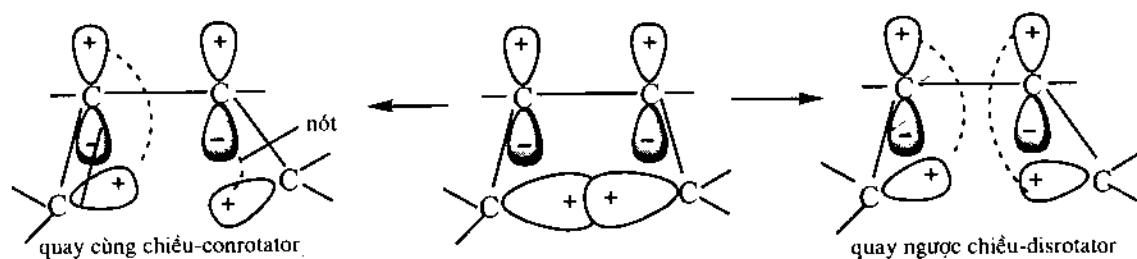
Nếu dùng hexatrien khi kích thích bằng ánh sáng, phản ứng cũng vòng hoá khi quay orbital cùng chiều vì HOMO là  $\psi_4$  có tính đối xứng  $C_2$  để đáp ứng tính đối xứng  $C_2$  của cyclohexatrien.

Như vậy, khi dùng kích thích ánh sáng, sự vòng hoá được phép về tính đối xứng đối với hệ  $4n$  là sự quay ngược chiều, còn hệ  $4n + 2$  là quay cùng chiều.

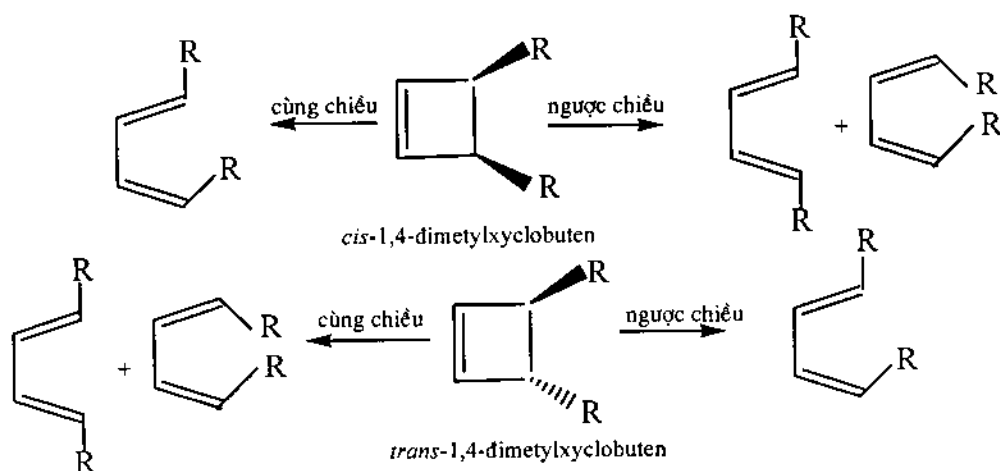
Sự quay cũng được xác định bằng tính đặc thù lập thể khi đóng vòng của dẫn xuất thế của 1,3-butadien, chẳng hạn:



Tương tự, phản ứng mở vòng xyclobuten và dẫn xuất cũng bắt đầu bằng sự quay liên kết  $\sigma$  ở vị trí 1,4 theo hướng cùng chiều có đối xứng trục và ngược chiều có đối xứng mặt phẳng:



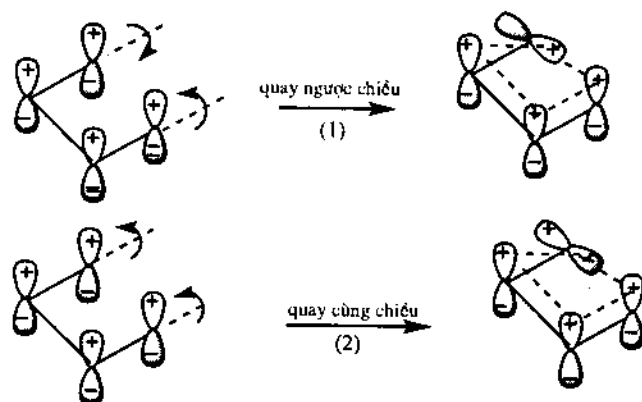
Chẳng hạn phản ứng mở vòng *cis*- và *trans*-1,4-dimetylxclobutan:



## 2- Phương pháp Mobius- Hückel

Phương pháp này dựa trên cấu trúc của trạng thái chuyển và sự nghịch đảo dấu ở trạng thái đó cũng có nghĩa là dựa vào tính chất thơm và phản thơm.

- Chẳng hạn, trên cơ sở chuyển hoá của 1,3-butadien:



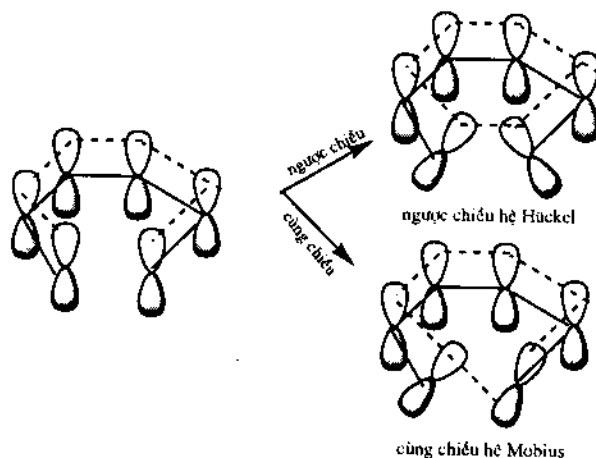
Trạng thái chuyển đóng vòng (1) bằng quay ngược chiều do sự xen phủ chỉ có các thùy dương qua trạng thái chuyển không có nút hay có số nút bằng 0. Với các trạng thái chuyển bằng 0 hay số chẵn, trạng thái chuyển quay ngược chiều là hệ Hückel. Hệ này có số electron  $4n$ , quá trình quay ngược chiều là không được phép về nhiệt qua trạng thái chuyển Hückel.

Trạng thái chuyển vòng (2) bằng quay cùng chiều có một xen phủ thùy dương và âm. Trạng thái có một nút nên là thuộc hệ Mobius. Hệ là  $4n$  electron nên trạng thái Mobius được phép bằng nhiệt. Như vậy, đối với hệ  $4n$  electron, phản ứng về nhiệt chỉ được phép quay cùng chiều qua trạng thái Mobius.

Đối với phản ứng quang hoá, hệ  $4n$  được phép quay ngược chiều qua trạng thái chuyển Hückel.

Cũng có thể nói, đối với hệ  $4n$ , trạng thái chuyển có tính thơm của hệ Mobius, và phản thơm của hệ Hückel.

Đối với hệ  $4n + 2$ , sự chuyển hoá hexatrien – cyclohexadien có hai trạng thái chuyển vòng:

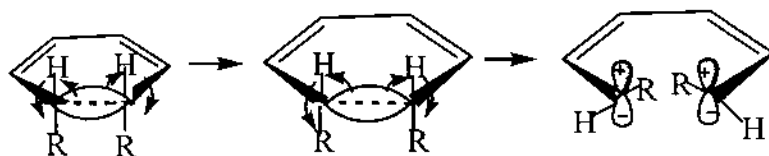


Hệ chuyển do quay cùng chiều là hệ Mobius có một nút trong trạng thái chuyển và quay ngược chiều là hệ Hückel không có nút. Đối với hệ  $4n + 2$  thì trạng thái chuyển Hückel là thơm và hệ Mobius là phản thơm. Do đó đối với hệ  $4n + 2$ , sự quay ngược chiều cho trạng thái chuyển ổn định hơn quay cùng chiều hệ Mobius.

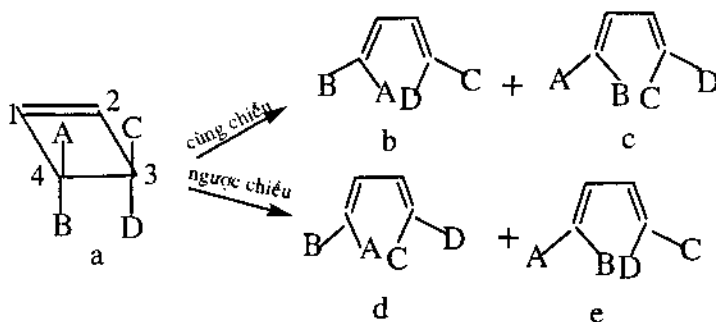
Về phản ứng vòng hoá hệ  $4n + 2$ , phản ứng nhiệt là theo hệ Hückel, còn quang hoá thì theo hệ Mobius.

Đối với hệ quang hoá, tất cả các hướng này là thuận nghịch vì đều là orbital bị chiếm cao với tính đối xứng ngược nhau.

Cả hai phương pháp orbital giới hạn và Hückel-Mobius áp dụng cho hệ  $4n$  và cả hệ  $4n + 2$  trong phản ứng mở vòng:



Trong nhiều trường hợp, thực tế có bốn khả năng hình thành sản phẩm từ xyclobuten hay xyclohexadien – hai theo cách quay cùng chiều và hai do cách quay ngược chiều. Chẳng hạn phản ứng mở vòng sau:



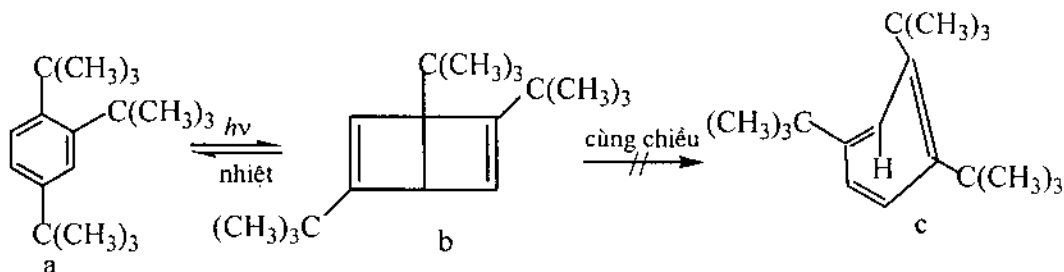
Trong phản ứng trên, từ a mở vòng cùng chiều cho b hay c, ngược chiều cho d hay e. Quy tắc đối xứng orbital ở phản ứng trên chỉ dựa vào cách quay cùng chiều hay ngược chiều nhưng chưa cho biết hai cách quay đó xảy ra như thế nào vì còn phải chú ý tới hiệu ứng lập thể. Chẳng hạn từ a mở vòng theo hướng quay ngược chiều, sản phẩm d tăng lên nếu A và C chuyển động tới gần hơn với nhau (theo kim đồng hồ đối với  $C_4$  hay ngược kim đồng hồ với  $C_3$ ), hay sản phẩm e hình thành khi nhóm B và D chuyển động vào và A và C chuyển động ra (theo kim đồng hồ ở  $C_3$ , ngược kim đồng hồ ở  $C_4$ ). Nếu khi A và C lớn hơn B và D thì sản phẩm ưu tiên e hơn d.

Mặt khác, hiệu ứng electron cũng có vai trò lớn mà có thể còn lớn hơn. Các nhóm cho electron làm ổn định trạng thái chuyển khi quay ra ngoài vì tương tác được với LUMO, nếu



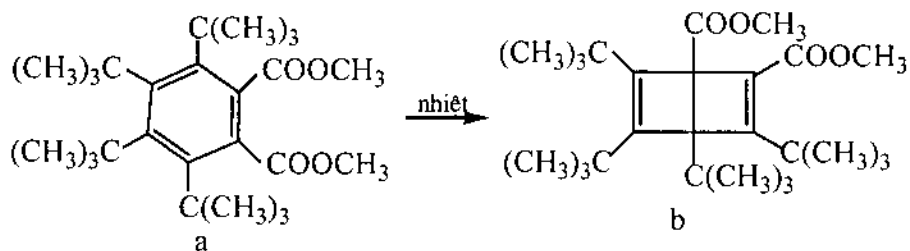
nó quay vào trong thì tương tác được với HOMO làm mất ổn định trạng thái chuyển. Chẳng hạn hợp chất 1,3-fomylxyclobuten có nhóm CHO (hút electron) quay ra ngoài vì hiệu ứng lập thể, còn quay vào trong vì hiệu ứng electron. Thực nghiệm xác định được là quay vào trong.

Khi chuyển hoá 1,3-đien – xyclobuten, chẳng hạn phản ứng:



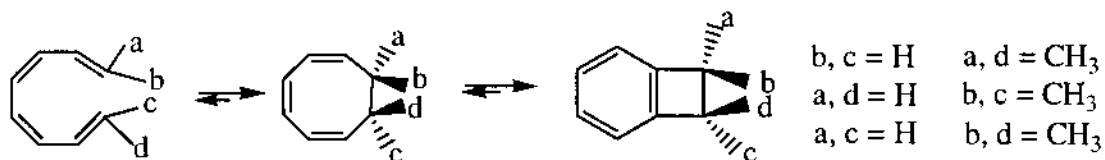
cho thấy, chất a chuyển tới b là không có thể bằng nhiệt hay quang hoá. Quy tắc đối xứng orbital cấm chuyển hoá nhiệt của a tới b theo cơ chế pericyclic vì chuyển hoá nhiệt của xyclobuten tới 1,3-đien cần quay cùng chiều, và phản ứng quay cùng chiều của a tới c là 1,3,5-xyclohexatrien chứa một liên kết đôi *trans* gây ra sức căng, còn a chuyển tới b bằng quang hoá cũng không có thể do tần số ánh sáng kích thích đi tới b không được hấp thụ bởi a. Nhiệt phân a cho b theo cơ chế gốc kép.

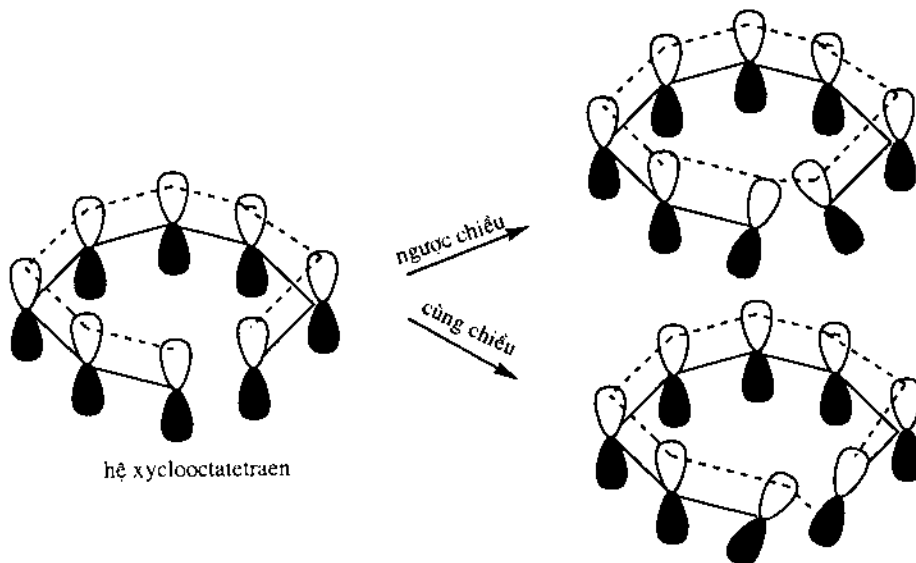
Trong trường hợp sau benzen Dewar thực tế bền hơn benzen, :



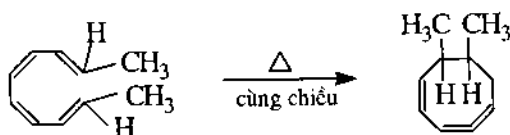
a chuyển tới b đạt 96%. Trong trường hợp nhiệt phân của benzen cho benzen Dewar (dễ hơn ngược lại) vì sức căng của bốn nhóm thế *tert*-butyl trong vòng.

Phản ứng electrocyclic trên cũng áp dụng cho những polyen lớn hơn hay những vòng lớn hơn hay vòng kép. Chẳng hạn, 1,3,5,7-octatetraen và dẫn xuất chịu chuyển hoá nhanh thành xyclooctatrien bằng cách quay cùng chiều theo quy tắc  $4n$ , rồi xyclooctatrien này lại chịu chuyển hoá tiếp thành vòng kép bixyclo[4.2.0]-octadien bằng cách quay ngược chiều theo quy tắc  $4n + 2$ :

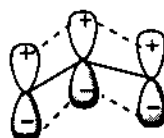




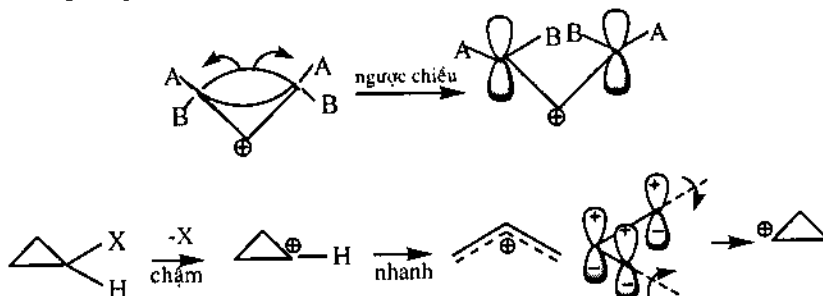
Như vậy, phản ứng pericyclic cũng xảy ra với hệ khác như hệ 1,3,5,7-octatetraen thành xyclooctatrien bằng nhiệt:



Quy tắc Woodward-Hoffmann cũng áp dụng cho những tiểu phân chứa điện tích, chẳng hạn quá trình mở vòng của cation xyclopropyl. Phản ứng này cũng là electrocyclic và tuân theo quy tắc đối xứng obitan. Trong trường hợp này, liên kết  $\sigma$  mở ra theo con đường nào để cho obitan  $p$  có tính đối xứng của obitan bị chiếm năng lượng cao nhất của sản phẩm, đó là cation allyl. Chúng ta biết rằng, hệ allyl có ba obitan phân tử nhưng đối với cation có hai electron thì obitan bị chiếm năng lượng cao nhất là obitan năng lượng thấp nhất như ở dưới:

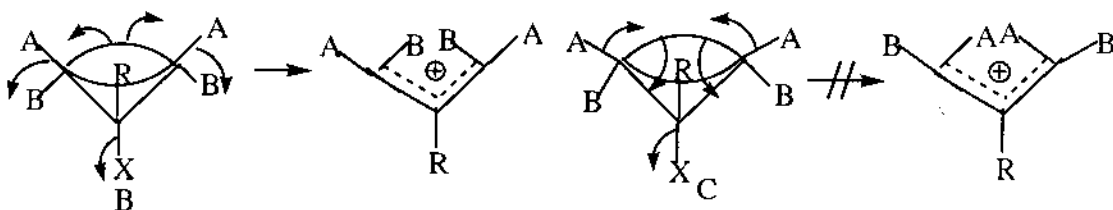


Quá trình có hai electron, phù hợp với quy tắc  $4n + 2$  với  $n = 0$  nên cần phải quay ngược chiều để đáp ứng được quy tắc đối xứng:

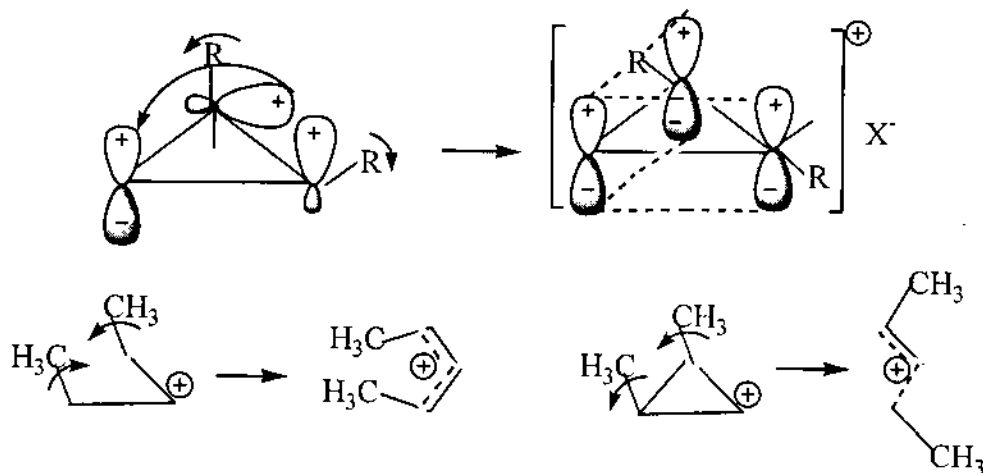


Trong quá trình có thể có sự tham gia *anchime* từ phía sau nên có ảnh hưởng đến hướng mở vòng. Quy tắc đối xứng orbital cho biết phản ứng mở vòng ngược chiều nhưng có hai hướng quay ngược chiều đi từ phía sau, hai nhóm thế là *trans* đối với nhóm đi ra có thể chuyển động đi ra nhưng không đi vào.

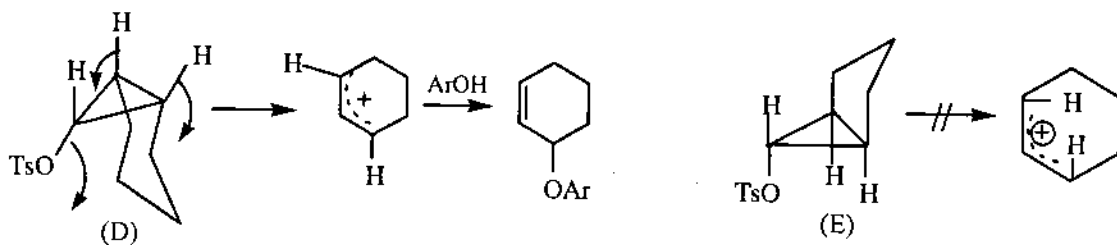
Con đường ngược chiều xảy ra theo B mà không có trong C vì ở đây electron của liên kết  $\sigma$  nằm ở phía đối diện với nhóm đi ra:



Đối với 2,3-dimethylcyclopropyl cho hai hướng quay ngược chiều đưa tới hai cấu dạng khác nhau của cation allyl:



Loại quay cho cấu dạng có hai nhóm methyl ở cách nhau là ưu tiên về nhân tố không gian. Điều này được chứng minh bằng phản ứng axeton phân *endo*-(D) và *exo*-bicyclo[3.1.0]hexyl-6-tosylat (E):



Hợp chất (D) cho hợp chất có hai hydro đi ra phía ngoài của vòng sáu cạnh, còn (E) có sức căng của hai hydro ở phía trong, vì thế cho nên tỷ lệ tốc độ dung môi phân của D/E

tìm thấy lớn hơn  $2,5 \cdot 10^6$  và ở  $150^\circ\text{C}$  thì không dung môi phân. Không giống như chuyển hoá xyclobuten-1,3-butadien và xyclohexadien-1,3,5-trien, sản phẩm trực tiếp ở đây là cation, tuy không bền nhưng phản ứng với nucleophin và mất đi một ít tính lập thể.

Quá trình đồng bộ cũng áp dụng cho các tiểu phân anion, như anion allyl cũng quay cùng chiều với obitan bị chiếm cao nhất nhưng có tính đối xứng ngược với cation allyl, anion pentadienyl là hệ 6 electron  $\pi$ , sự vòng hoá nhiệt thành anion xyclopentyl cũng là quá trình quay ngược chiều.

Ngay anion xyclooctadienyl có sức căng mạnh cũng dễ chuyển hoá thành bixyclo:



Như vậy, khi tiến hành phản ứng vòng hoá hay mở vòng theo cơ chế đồng bộ, cần chú ý tới ba thông số biến đổi: phương pháp tiến hành phản ứng (kích thích nhiệt hay ánh sáng); số electron tham gia vào quá trình và hướng đóng vòng hay mở vòng.

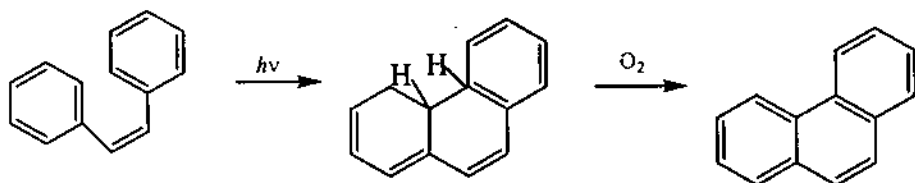
Các điều kiện cho phản ứng đồng bộ như sau:

Điều kiện kích thích	Hướng quay theo số electron $\pi$	
	$4n$	$4n + 2$
Nhiệt, đun nóng	cùng chiều (conrotator)	ngược chiều (disrotator)
Ánh sáng	ngược chiều (disrotator)	cùng chiều (conrotator)

Quy tắc Woodward-Hoffmann thực tế là quy tắc chung, cho thấy phản ứng quang hoá ngược với phản ứng nhiệt: phản ứng quang hoá được phép thì phản ứng nhiệt lại bị cấm.

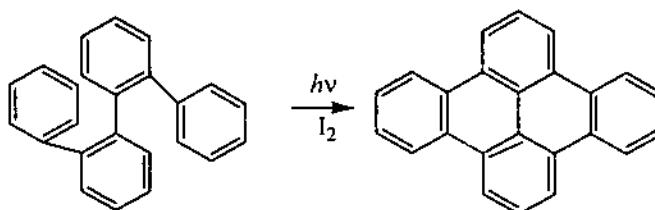
Một phản ứng electrocyclic quan trọng là phản ứng chuyển vị styloben thành phenantren.

Styloben có thể chuyển tới phenantren khi có bức xạ UV với tác nhân oxy hoá như oxy,  $\text{FeCl}_3$ , Pd-C hay iot. Phản ứng là quang hoá và quay cùng chiều của 1,3,5-hexatrien tới xyclohexen kèm theo sự phân cắt hai hydro bởi chất oxy hoá:



Chất trung gian dihydrophenantren đã được tách ra. Nếu chất ban đầu chứa dị tố thu được hợp chất dị vòng. Tiểu phân thực tham gia phản ứng là *cis*-styloben, nhưng cũng có thể dùng *trans*-styloben do có sự đồng phân hoá ở điều kiện phản ứng.

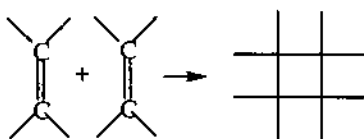
Phản ứng dùng để tổng hợp các hợp chất thơm:



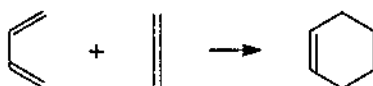
### 13.3. PHẢN ỨNG CỘNG VÒNG

Phản ứng vòng hoá giữa hai olefin gọi là phản ứng cộng vòng thuộc loại pericyclic. Có thể phân loại dựa vào số electron của hệ hai olefin là  $4n$  hay  $4n + 2$ .

Phản ứng đime hoá olefin xảy ra giữa hai phân tử olefin giống nhau hay khác nhau, chẳng hạn giữa hai phân tử etylen:



hoặc phản ứng cộng vòng loại Diels Alder:

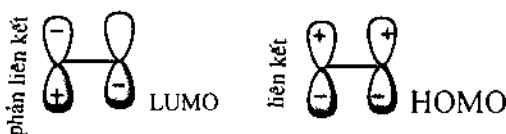


Phản ứng này xảy ra giữa hai phân tử chứa liên kết đôi tạo nên hợp chất vòng, ở đây có sự hình thành hai liên kết  $\sigma$  từ hai liên kết  $\pi$ .

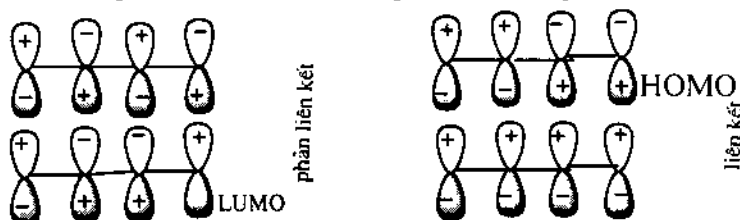
Để giải thích phản ứng này, có thể dùng phương pháp orbital giới hạn, phương pháp Mobius-Hückel và giản đồ đối xứng orbital, nhưng thường dùng hai phương pháp trên hơn.

#### 1- Phương pháp orbital giới hạn

Phản ứng cộng vòng xảy ra hay được phép khi tất cả các xen phủ giữa orbital phân tử có năng lượng cao nhất (HOMO) của một tác nhân này với orbital phân tử không bị chiếm (hay phản liên kết) có năng lượng thấp nhất (LUMO) của tác nhân khác, trong đó thủy dương này chỉ xen phủ với thủy dương khác và thủy âm này chỉ xen phủ với thủy âm khác:



Olefin có hai orbital phân tử  $\pi$ , điện liên hợp có 4 orbital phân tử  $\pi$ :

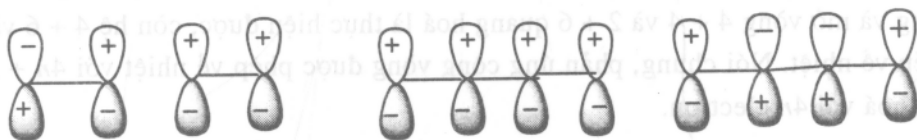


Phản ứng cộng vòng (2 + 2) bằng nhiệt không được phép vì có xen phủ của thủy dương và thủy âm, nhưng phản ứng (4 + 2) lại được phép.

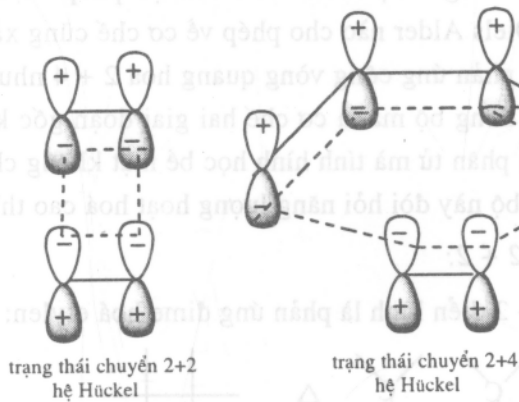
Phản ứng được kích thích bằng ánh sáng có một electron được kích thích chuyển qua orbital trống trước khi tham gia phản ứng nên phản ứng cộng (2 + 2) lại được phép, còn phản ứng (4 + 2) lại bị cấm.

## 2- Phương pháp Hückel-Mobius

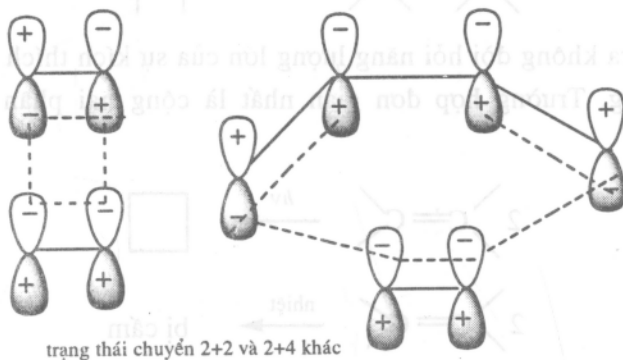
Theo quy tắc này, tính đối xứng liên quan tới tính thơm Hückel. Quy tắc Hückel là hệ vòng thơm khi có số electron  $4n + 2$  của phân tử ở trạng thái cơ bản. Song áp dụng tính đối xứng orbital lại không liên quan tới trạng thái cơ bản mà liên quan tới trạng thái chuyển. Trong phương pháp này, không cần chú ý tới orbital phân tử mà chú ý tới orbital  $p$  xen phủ trong orbital phân tử, khung orbital  $p$  gọi là khung cơ bản chẳng hạn hai khung cơ bản của liên kết đôi và của hệ liên hợp:



Khi xét khả năng phản ứng đồng bộ, hãy đặt các khung cơ bản đó vào đúng vị trí trong trạng thái chuyển như phản ứng đóng vòng 2 + 2 và 2 + 4:



và trạng thái cộng 2 + 2 và 2 + 4 trên khung khác:



Trong trạng thái chuyển này, hệ có số nghịch đảo dấu bằng 0 hay chẵn là hệ Hückel còn hệ có số nghịch đảo dấu lẻ cũng vẽ tương tự gọi là hệ Mobius mà thường biểu thị toán học bằng vòng xoắn.

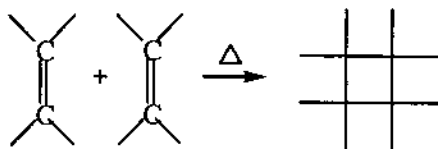
Quy tắc chung là: Phản ứng pericyclic nhiệt của hệ Hückel là được phép khi tổng số electron của hệ là  $4n + 2$ . Phản ứng pericyclic nhiệt của hệ Mobius chỉ được phép khi tổng số electron là  $4n$ . Đối với phản ứng quang hoá thì ngược lại. Cả hai phản ứng cộng vòng  $2 + 4$  và  $2 + 2$  là hệ Hückel, còn hệ Mobius thì phản ứng  $2 + 4$  được phép về nhiệt nhưng phản ứng  $2 + 2$  thì không, còn phản ứng  $2 + 2$  được phép về quang hoá còn  $2 + 4$  thì bị cấm

Hai phương pháp orbital giới hạn và Hückel-Mobius (cũng như giản đồ tương quan) đều đưa tới một kết luận: phản ứng cộng vòng nhiệt  $2 + 4$  và cộng vòng quang hoá  $2 + 2$  (và ngược lại là mở vòng) là được phép, còn đóng vòng quang hoá  $2 + 4$  và đóng vòng nhiệt  $2 + 2$  (và mở vòng) là bị cấm. Áp dụng phương pháp này cho phản ứng đóng vòng khác thì đóng vòng và mở vòng  $4 + 4$  và  $2 + 6$  quang hoá là thực hiện được, còn hệ  $4 + 6$  và  $2 + 8$  lại được phép về nhiệt. Nói chung, phản ứng cộng vòng được phép về nhiệt với  $4n + 2$  electron và quang hoá với  $4n$  electron.

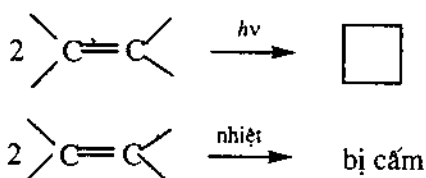
Cơ chế cộng vòng theo cơ chế vòng chỉ xảy ra khi hai liên kết  $\sigma$  hình thành (hay phân cắt) xảy ra cùng một lúc, không áp dụng cho phản ứng có một liên kết hình thành (hay phân cắt) trước một cái khác. Phản ứng nhiệt Diels Alder được phép về tính đối xứng nhưng không phải bất kỳ phản ứng Diels Alder nào cho phép về cơ chế cũng xảy ra theo con đường này, chẳng hạn cũng tìm thấy phản ứng cộng vòng quang hoá  $2 + 4$  nhưng không có đặc thù lập thể thì không phải cơ chế đồng bộ mà là cơ chế hai giai đoạn gốc kép, hoặc cộng  $2 + 2$  được phép về nhiệt, nhưng các phân tử mà tính hình học bề mặt không cho phép thì phản ứng xảy ra theo cơ chế vòng đồng bộ này đòi hỏi năng lượng hoạt hoá cao thì theo cơ chế khác.

#### 1- Phản ứng cộng vòng $2 + 2$ :

Phản ứng cộng vòng  $2 + 2$  điển hình là phản ứng dime hoá etylen:



Phản ứng xảy ra không đòi hỏi năng lượng lớn của sự kích thích và thường xảy ra khi có nhiệt và ánh sáng. Trường hợp đơn giản nhất là cộng hai phân tử etylen tạo thành xyclobutan:

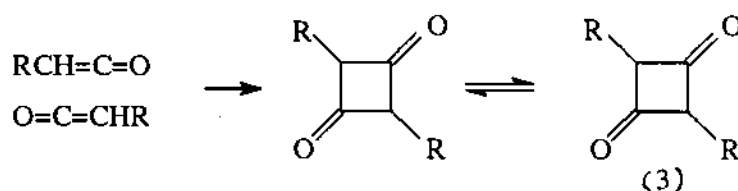


Phản ứng giữa hai phân tử olefin cho dẫn xuất của xyclobutan đều là phản ứng cộng [2 + 2] trong đó olefin có thể giống nhau hay khác nhau nhưng nói chung không xảy ra trong một olefin.

Phản ứng dime hoá cũng tìm thấy ở các hợp chất loại  $F_2C=CX_2$  ( $X = F, Cl$ ) và vài anken flo hoá (trừ  $F_2C=CH_2$ ), allen cho hợp chất (1) và benzyne cho biphenylen (2):



và các olefin hoạt động (như styren, acrylonitrin, butadien và metylenxyclopropan). Các xeten thể dime hoá cho dẫn xuất xyclobuten (3):

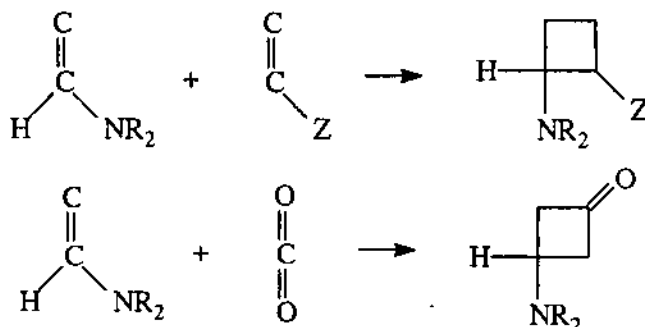


Phản ứng tổ hợp của các loại olefin như sau:

1-  $F_2C=CX_2$  ( $X = F$  hay  $Cl$ ), đặc biệt  $F_2C=CF_2$  dễ tổ hợp với nhiều olefin khác. Các hợp chất loại này phản ứng với dien liên hợp cho vòng bốn cạnh dễ hơn phản ứng Diels Alder bình thường.

2- Allen và xeten phản ứng với olefin hoạt động và ankyn. Xeten cho phản ứng cộng 1,2 ngay với dien liên hợp. Xeten cũng cộng với olefin hoạt động nếu tiến hành trong thời gian lâu.

3- Enamin tạo vòng bốn cạnh với olefin loại Michael và xeten. Trong cả hai trường hợp chỉ enamin từ andehit cho vòng bốn cạnh bền:



4- Olefin có nhóm thế hút electron tạo thành xyclobutan với olefin có nhóm thế cho electron.

Phản ứng cộng không cần dung môi mà thường tiến hành ở 100 tới 225°C.

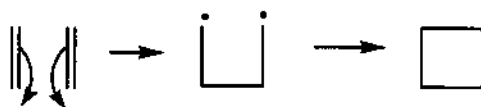
Cơ chế phản ứng có thể xảy ra theo ba cơ chế khác nhau:



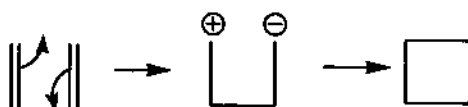
Cơ chế a:



Cơ chế b:



Cơ chế c:



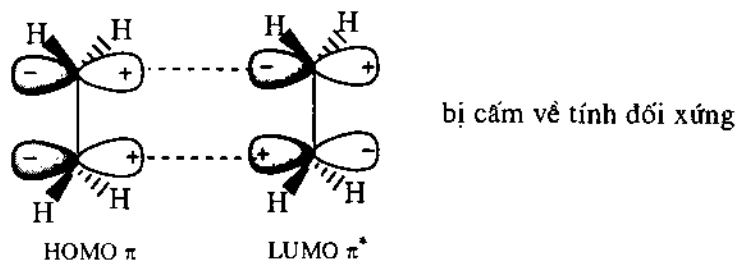
Các cơ chế trên thay đổi rất nhạy với tính phân cực của dung môi, điều kiện của phản ứng và cấu trúc của tác nhân ban đầu. Cơ chế b là gốc kép, cơ chế c là ion đều là những phản ứng không có đặc thù lập thể. Cơ chế a là đồng bộ, có tính đặc thù lập thể cao thuộc loại phản ứng pericyclic tuân theo quy tắc đối xứng orbital, gọi là cơ chế cộng vòng đồng bộ [2,2] với bốn electron thuộc loại  $4n$  electron.

Phản ứng này xảy ra giữa hai phân tử chứa liên kết đôi tạo nên hợp chất vòng, ở đây có sự hình thành liên kết  $\sigma$  từ hai liên kết  $\pi$ .

Phản ứng cộng [2,2] cũng được giải thích bằng phương pháp orbital giới hạn và Hückel-Mobius.

Phản ứng cộng [2,2] xảy ra bằng sự tiếp cận của thùy dương của HOMO của phân tử này với thùy dương của LUMO của phân tử khác.

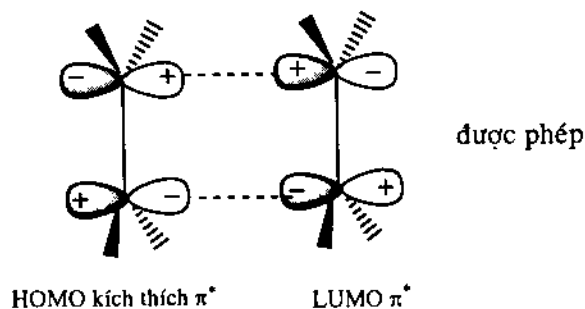
Khi có nhiệt, phản ứng xảy ra giữa HOMO của phân tử etylen này với LUMO của phân tử thứ hai. Nguyên nhân là electron trên HOMO chỉ có thể chuyển sang LUMO của phân tử thứ hai. HOMO có tính đối xứng  $m\pi$ . LUMO có tính đối xứng  $C_2$  có dấu hàm số sóng ngược nhau, phản ứng không tạo liên kết và quá trình có năng lượng hoạt hoá cao sẽ bị cấm về tính đối xứng:



Khi có kích thích bằng ánh sáng, phản ứng cũng xảy ra giữa HOMO của phân tử này với LUMO của phân tử khác. Song khi có ánh sáng, trạng thái HOMO là trạng thái kích

thích ánh sáng có sự chuyển electron sang orbital cao hơn nên đó là trạng thái  $\pi^*$  tương tự LUMO trở thành HOMO khi kích thích ánh sáng.

Hai orbital có cùng yếu tố đối xứng  $C_2$ , sự tương tác đưa tới liên kết và phản ứng đồng bộ được phép về tính đối xứng:



Quá trình cộng quang hoá này có sự tương tác cùng phía của hai phân tử etylen, gọi là quá trình *supra* mà chắc chắn là hợp lý và luôn luôn xảy ra. Nếu quá trình tạo thành liên kết ở hai phía khác nhau của phân tử là quá trình *antara*. Thuật ngữ này phản ánh hoá học lập thể của quá trình chứ không phải của sản phẩm:



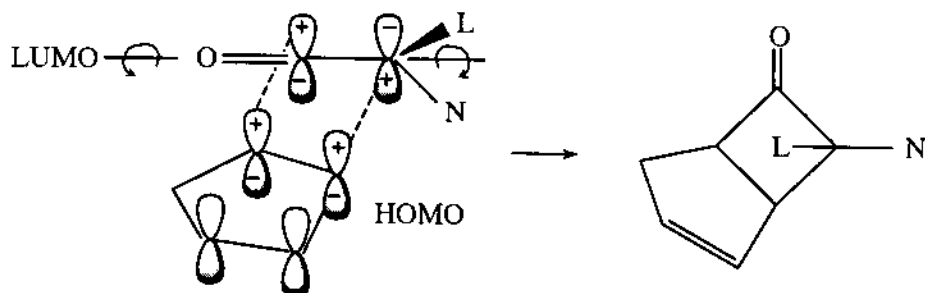
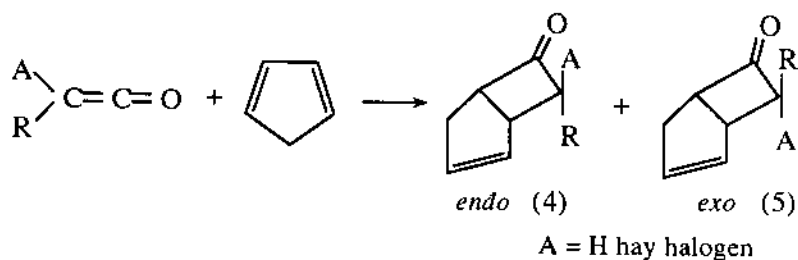
Nhiều phản ứng cho thấy tất cả ba cơ chế đều có thể xảy ra phụ thuộc vào cấu trúc của tác nhân.

Đại đa số phản ứng cộng nhiệt là cơ chế cộng  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ . Cơ chế nhiệt  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$  của nhiều chất ban đầu không đáp ứng quy tắc đối xứng orbital nhưng trong một số trường hợp, cơ chế  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$  được phép như xeten hay một số phân tử khác tiếp cận cực tiểu do khó khăn lập thể nên theo cơ chế này.

Trong phản ứng cộng  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$  phân tử có thể tiếp cận để cho thủy dương của HOMO của phân tử này xen phủ với thủy dương của LUMO của phân tử khác tuy các thủy này ở hai phía đối với mặt phẳng nút của phân tử sau. Những phản ứng loại (1) thường theo cơ chế này.

Phản ứng loại (2) là đặc thù lập thể với đồng phân hình thành có khó khăn lập thể hơn. Chẳng hạn như methyl xeten phản ứng với xyclopentadien cần cho sản phẩm *endo* (4) khi  $A = H$ ,  $R = CH_3$ , còn haloankyl xeten  $RXC=C-O$  với xyclopentadien thì tỷ lệ *endo-exo* của sản phẩm (4, 5,  $R = \text{halogen}$ ) trên thực tế tăng khi  $R$  từ  $CH_3$  tới isopropyl tới *tert*-butyl.

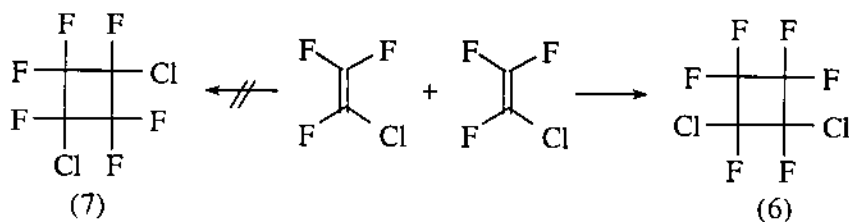
Sự cộng vòng  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$  khi các phân tử tiếp cận diện - diện cho ưu tiên sản phẩm *exo* 5, còn quá trình  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$  đưa tới sản phẩm *endo* vì phân tử xeten có thể bị xoắn lại do lý do lập thể. Kết quả thực nghiệm cho thấy đồng phân *endo* tăng khi tiếp cận ngược lại do có khó khăn lập thể.



Sự xen phủ orbital phản ứng của xeten với xyclopentadien (L = lớn, N = nhỏ)

Các phản ứng loại (3) được xúc tiến khi có dung môi phân cực. Phản ứng loại (4) thì tốc độ phản ứng không nhạy với sự hiện diện của nhóm thế cho và hút electron, đối với loại allen thì thường là đặc thù lập thể nên có chỗ cho phản ứng cơ chế  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$  nhưng thường theo cơ chế góc kép.

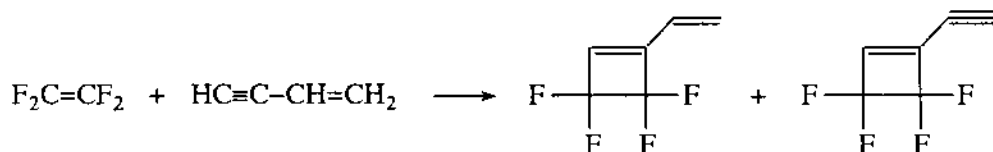
Cơ chế góc kép b ưu tiên trong các phản ứng của anken flo hoá. Phản ứng này nói chung là không đặc thù lập thể và nhạy với hiệu ứng dung môi như phản ứng của  $F_2C=CFCl$  cho sản phẩm (6) mà không cho sản phẩm (7). Một phân tử mất đi cặp electron trước phân tử khác, đầu dương của phân tử này tấn công vào đầu âm của phân tử khác.



Cơ chế diion cũng có trong một vài phản ứng loại (3) và (4) mà đặc trưng bằng phản ứng dime hoá xeten. Chẳng hạn phản ứng giữa 1,2-bis(triflometyl)-1,2-dixyaneten và etyl vinyl ete chịu ảnh hưởng mạnh của tính phân cực của dung môi. Một số phản ứng không đặc thù lập thể nhưng một số khác lại đặc thù lập thể. Trường hợp sau là do diion trung gian tương tác trước khi quay. Sự đóng vòng nhanh của diion lớn hơn là gốc kép do lực hút giữa các điện tích khác dấu. Trong trường hợp này phản ứng phụ thuộc lớn vào nhóm cho và hút electron và có thể nắm bắt được diion trung gian. Chẳng hạn, nhóm phenyl và vinyl ở vị trí  $\alpha$  của cơ chế góc kép và diion làm ổn định gốc kép, trong khi đó các nhóm cho electron như oxy và nitơ thích hợp cho diion (bằng ổn định điện tích dương cuối).

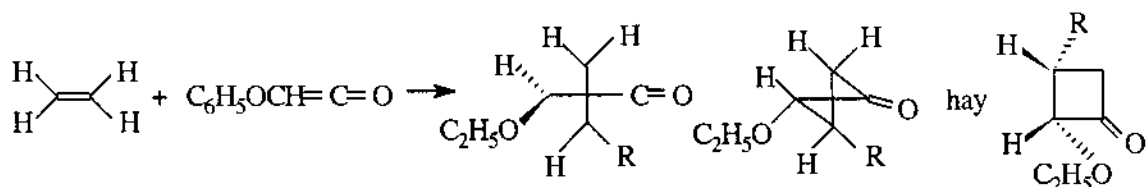
Sự phân cắt nhiệt của xyclobutan cho olefin (ngược với cộng [2 + 2]) dựa trên cơ chế gốc kép và không tìm thấy loại [ $\sigma 2_s + \sigma 2_a$ ] (chỉ số  $\sigma$  chỉ rằng liên kết  $\sigma$  tham gia phản ứng).

Trong một số trường hợp, liên kết đôi cộng hợp vào liên kết ba cho xyclobuten cùng một tốc độ như nối đôi:

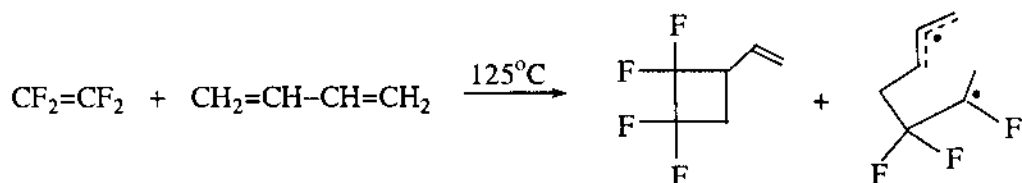


Phản ứng cộng nối ba vào nối ba cho xyclobutadien không quan sát được trừ khi có chuyển vị trước khi tách ra hay có hợp chất phối trí và xyclobutadien sinh ra ở dạng phức.

Phản ứng cộng (2 + 2) ít gặp hơn (4 + 2). Phản ứng xảy ra khi có một cấu tử phản ứng *antara*, chẳng hạn phản ứng giữa etylen và xeton. Phản ứng cộng *antara* với sự ngăn cản không gian cực tiểu, tương tác giữa HOMO của olefin của thành phần etylen của xeton:



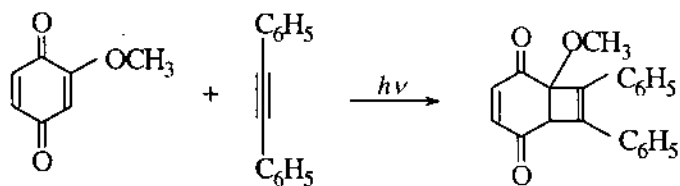
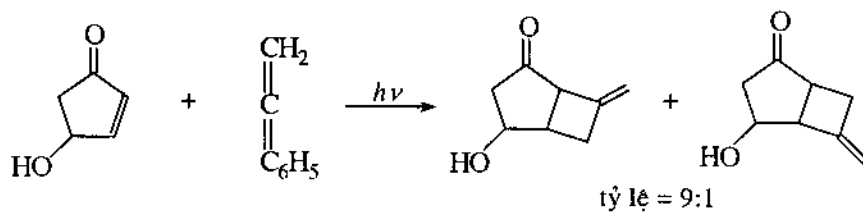
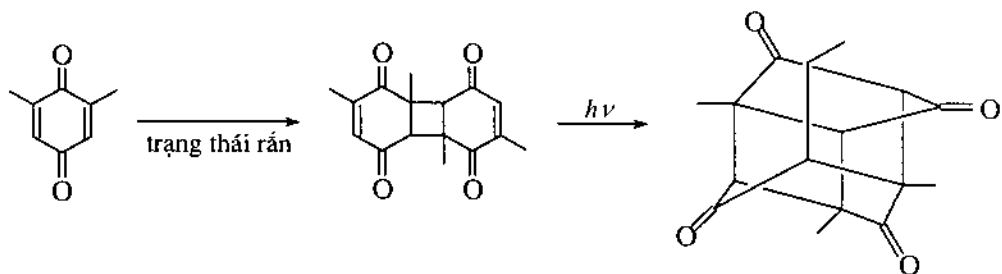
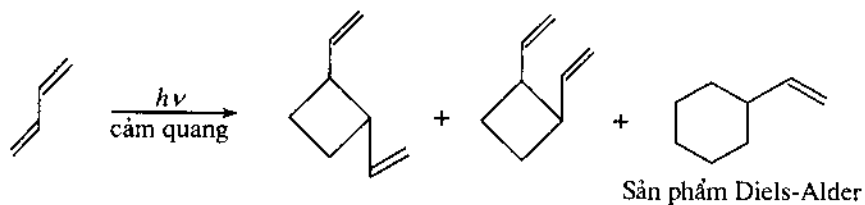
Phản ứng là đồng bộ, từ *cis* và *trans*-2-buten thu được sản phẩm đồng phân. Các olefin halogen hoá, đặc biệt tetrafloetylen có khuynh hướng phản ứng với olefin khác tạo xyclobutan và tetrafloetylen cũng phản ứng với dien theo phản ứng cộng (2 + 2) mà không phải (4 + 2):



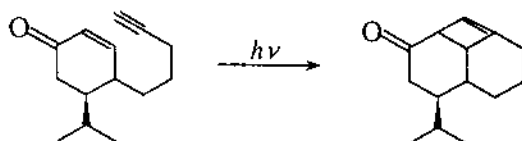
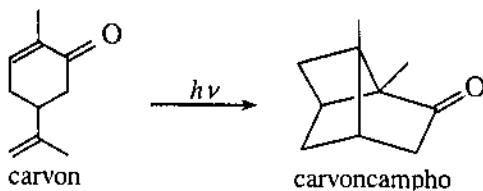
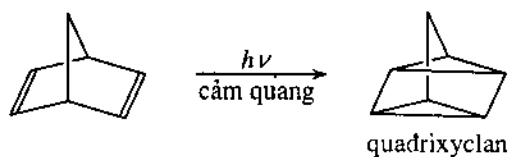
Nguyên nhân của tính bất thường này là phản ứng cộng *antara* với quá trình phân bậc mà không phải đồng bộ xảy ra qua hợp chất trung gian gốc kép.

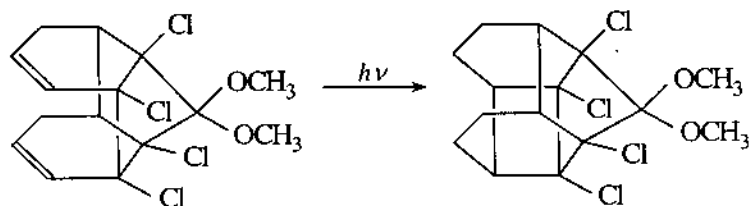
Phản ứng cộng [2 + 2] thực tế bị hạn chế như trên nên các hợp chất liên kết đôi có phản ứng khi có kích thích quang hoá học (trực tiếp hay có chất cảm quang). Các anken đơn giản hấp thụ ở UV xa gây khó khăn cho thực nghiệm nhưng có thể dùng chất cảm quang. Phản ứng dùng cho anken đơn giản có sức căng như xyclopropen và xyclobuten mà thường là các hợp chất dien liên hợp, xeton  $\alpha, \beta$  không no, axit hay dẫn xuất axit hay quinon hấp thụ ở sóng dài hơn do liên hợp.

Hai phản ứng dime hoá và cộng hỗn hợp là như nhau:



Phản ứng cộng [2 + 2] quang hoá cũng có tính chất nội phân tử nếu phân tử có hai liên kết đôi. Chẳng hạn:

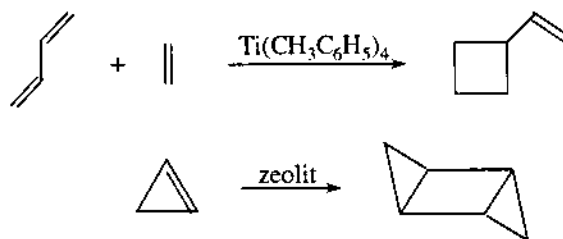




Phản ứng quang hoá cũng có cơ chế  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$  (tuân theo quy tắc đối xứng orbital) nếu chúng ở trạng thái kích thích singlet ( $S_1$ ) và phân tử khác ở trạng thái cơ bản. Phản ứng dime hoá không cảm quang của *cis*- và *trans*-2-buten là đặc thù lập thể theo cơ chế  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ , trong trường hợp này tương tác của trạng thái kích thích triplet với phân tử ở trạng thái ban đầu là cơ chế gốc kép (có trường hợp là diion). Trong trường hợp phản ứng nội phân tử có thể nhận bất kỳ góc kép trung gian. Phản ứng cộng vòng cảm quang  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$  luôn luôn ở trạng thái triplet và cơ chế gốc kép (hay diion).

Cơ chế gốc kép quang hoá không giống cơ chế gốc kép nhiệt. Trong cơ chế nhiệt, gốc kép hình thành ban đầu có thể là singlet, còn trong quá trình quang hoá là trạng thái kích thích triplet cộng với trạng thái cơ bản. Theo luật bảo toàn spin, gốc kép ban đầu có thể là triplet, nghĩa là hai electron có cùng spin. Do đó giai đoạn thứ hai hay đóng vòng của cơ chế không có chỗ vì liên kết mới không thể tổ hợp hai electron có cùng spin. Gốc kép có thể tồn tại lâu trước khi kết hợp với phân tử xung quanh để nghịch đảo spin và gốc kép vòng hoá. Do đó phản ứng không có chọn lọc lập thể.

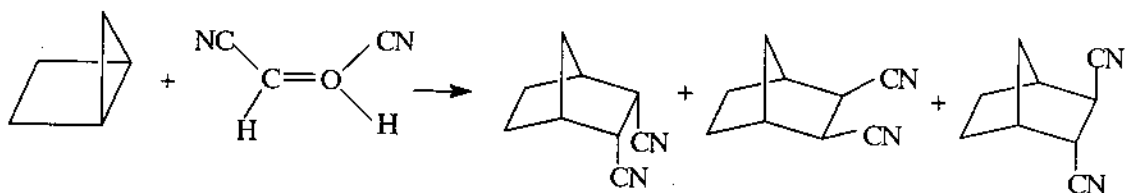
Một số phản ứng cộng vòng  $[2 + 2]$  không xảy ra bằng nhiệt thì có thể dùng xúc tác mà không cần kích thích quang hoá, thường dùng hợp chất của kim loại chuyển tiếp. Chẳng hạn:



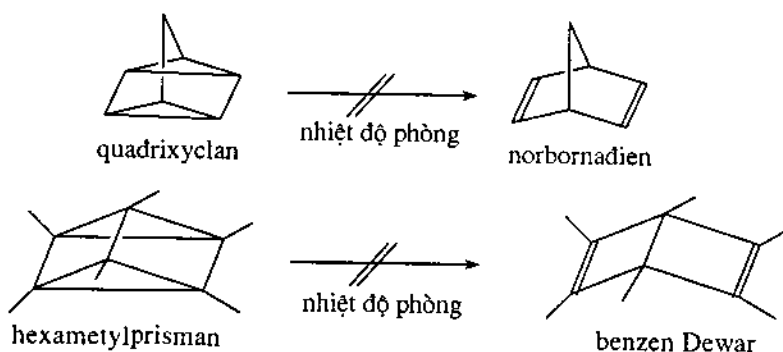
Thường dùng xúc tác là axit Lewis và phức photphin-niken. Khả năng của xúc tác là làm cho phản ứng bị cấm trở thành cho phép do phối trí của xúc tác với liên kết  $\pi$  hay  $\sigma$  của chất ban đầu. Trong một số phản ứng tìm thấy là quá trình đồng bộ  $[2_s + 2_s]$ , song cũng có nhiều chứng minh phản ứng là cơ chế không đồng bộ do chất trung gian liên kết  $\sigma$  kim loại - cacbon. Chẳng hạn đã tách ra được chất trung gian trong phản ứng dime hoá của norbornadien xúc tác bằng phức iridi.

Phản ứng cộng vòng nhiệt tạo thành vòng bốn cạnh cũng xảy ra giữa vòng xyclopropan và anken hay ankyn có nhóm thế hút electron. Phản ứng là  $[\pi 2 + \sigma 2]$ . Xyclopropan

binh thường không phản ứng mà phải là hệ có sức căng như loại bixyclo[1.1.0]butan và bixyclo[2.1.0]pentan. Chẳng hạn, bixyclo[2.1.0]pentan phản ứng với maleonitrin (hay fumaronitrin) cho ba đồng phân của 2,3-đixyanonorboman:

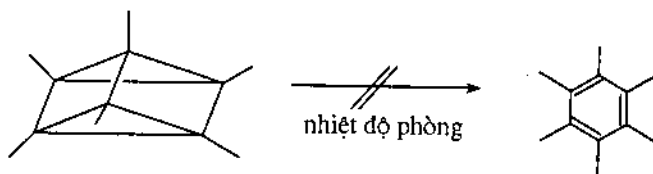


Phản ứng là cơ chế gốc kép do không có đặc thù lập thể và hiệu ứng dung môi rất nhỏ. Chúng ta có thể dùng quy tắc bảo toàn đối xứng obitan để giải thích tại sao một số phản ứng xảy ra nhanh và chất khác lại không. Quy tắc đối xứng obitan cũng có thể dùng giải thích tại sao một số phân tử lại bền tuy có sức căng lớn. Chẳng hạn quadrixyclyan và hexametylprisman là những hợp chất kém bền nhiệt động học (do sức căng lớn) hơn các đồng phân dien tương ứng, norbornadien và hexametyl bixyclo[2.2.0]hexadien (benzen Dewar). Hai dạng hợp chất có thể tồn tại ở nhiệt độ phòng, nếu không có quan niệm về tính đối xứng obitan thì không dễ gì hiểu được tại sao các electron không chuyển đổi để thu được đồng phân dien bền hơn:



Lý do của hai phản ứng này là sự chuyển hoá của vòng xyclobutan tới cặp liên kết đôi (quá trình  $[\sigma_2 + \sigma_2]$ ) là quá trình nhiệt loại này bị cấm bởi quy tắc Woodward-Hoffmann. Quá trình quang hoá lại được phép và như vậy không thấy ngạc nhiên là hai quadrixyclyan và hexametylprisman là chuyển hoá bằng quang hoá thành dien bền hơn ở nhiệt độ phòng hay cao hơn.

Điều này cũng có thể chấp nhận như là sự chuyển vị liên kết đơn giản để hexametylprisman chuyển thành hexametylbenzen hay benzen Dewar là hợp chất bền hơn hexametylprisman rất nhiều:

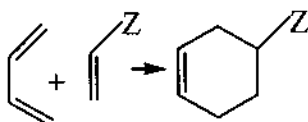


Người ta tính được hexametylbenzen bền hơn hexametylprisman đến 90 kcal/mol (380 kJ/mol).

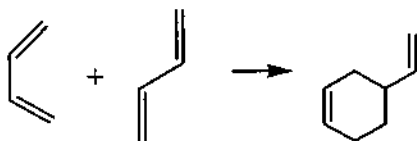
Bicyclo[2.2.0] và prisman là đồng phân hoá trị của benzen. Prisman có công thức Ladenhurg và bicyclo[2.2.0]hexadien có công thức Dewar vì bicyclo[2.2.0]hexadien thường gọi là benzen Dewar mà có khi coi là dạng cộng hưởng của benzen nhưng các hợp chất này khác nhau trong đó vị trí hạt nhân là khác với benzen.

## 2- Phản ứng cộng vòng [2 + 4] (Diels Alder)

Phản ứng cộng vòng 2 + 4 như giữa butadien và etylen và dẫn xuất:



Phản ứng gọi là phản ứng Diels Alder hay cộng vòng 2 + 4 tạo nên vòng 6 cạnh, trong đó hợp chất nối đôi gọi là dienophin. Phản ứng xảy ra nhanh và dễ dàng. Etylen và olefin đơn giản là dienophin kém hoạt động, nhiều olefin loại  $C=C-Z$  hay  $Z-C=C-Z$  với  $Z = CHO, COR, COOH, COOR, COCl, COAr, CN, NO_2, Ar, CH_2OH, CH_2Cl, CH_2NH_2, CH_2CN, CH_2COOH,$  halogen,  $C=C$  là dienophin hoạt động hơn. Trong trường hợp  $Z$  là  $C=C$ , dienophin là bản thân dien:

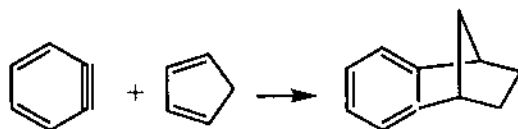


Nếu hai dien khác nhau như butadien và isopren thì cho đến 9 sản phẩm cộng có thể có. Dienophin thường dùng nhất là anhydrit maleic và quinon.

Ankyn có nối ba ( $-C\equiv C-Z$  hay  $Z-C\equiv C$ ) cũng là dienophin:

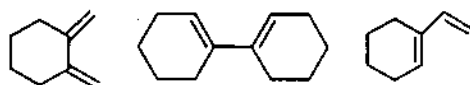


còn ngay allen cũng là dienophin nhưng nhóm hoạt hoá là dienophin rất kém, nên không tham gia phản ứng Diels Alder, benzyn không tách ra được nhưng cũng là dienophin với dien:

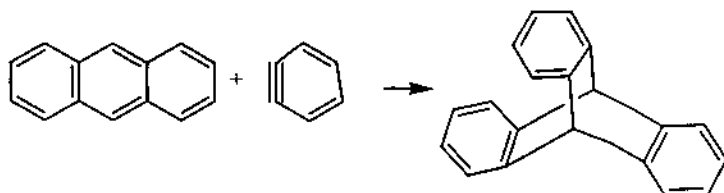


Liên kết bội liên kết với các nhóm  $N\equiv C, -N=C-, -N=N-, O=N-, -C=O$  và ngay cả oxy. Dien có thể mạch hở, trong vòng hay ngoài vòng, vòng loại diphenyl, vòng có nối đôi trong và ngoài, miễn là chúng có thể tạo được trạng thái chuyển.

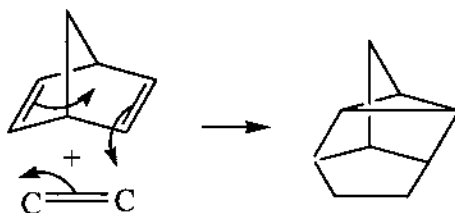




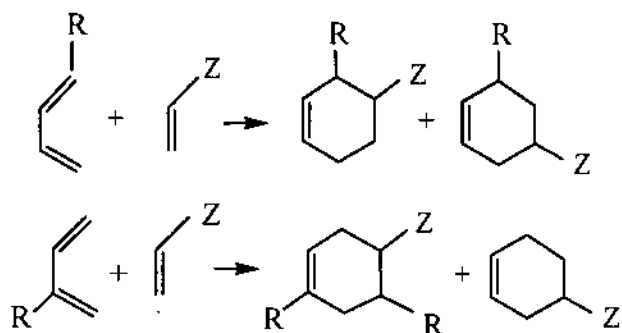
Các hợp chất thơm cũng là dienophin. Benzen là dienophin rất kém, chỉ một vài dienophin cho phản ứng Diels Alder với nó, naphtalen và phenantren cũng rất bền, naphtalen cho phản ứng Diels Alder ở áp suất cao, antraxen có ba vòng benzen thẳng hàng cho phản ứng Diels Alder nên một số trypxen tổng hợp từ antraxen và benzen:



Một số vòng dị vòng thơm cũng là dien trong phản ứng Diels Alder nhưng dị vòng cho phản ứng là có hệ  $-C=C-C=O$ ,  $O=C-C=O$  và  $N=C-C=N$ . Trong một số trường hợp dien là enyn, dien có thể không liên hợp nếu tính hình học của phân tử cho phép như phản ứng sau gọi là homo-Diels-Alder:

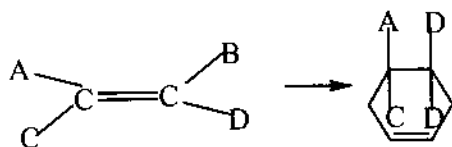


Đối với dien và dienophin không đối xứng, có thể có hai sản phẩm:



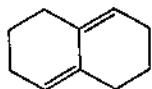
Thường tìm được hỗn hợp trong đó có một ưu tiên. Tính chọn lọc vị trí với sản phẩm *ortho* và *para* thuận lợi hơn vị trí *meta*, giải thích bằng orbital phân tử. Khi  $X = NO_2$  tính chọn lọc vị trí *ortho* rất cao ngay ở nhiệt độ phòng. Tính hoá học lập thể của phản ứng Diels Alder có thể tổng hợp lại như sau:

1- Đối với dienophin, phản ứng cộng chọn lọc lập thể *syn*, trừ vài ngoại lệ. Các nhóm *cis* trong olefin thì cũng *cis* ở trong vòng cyclohexen:



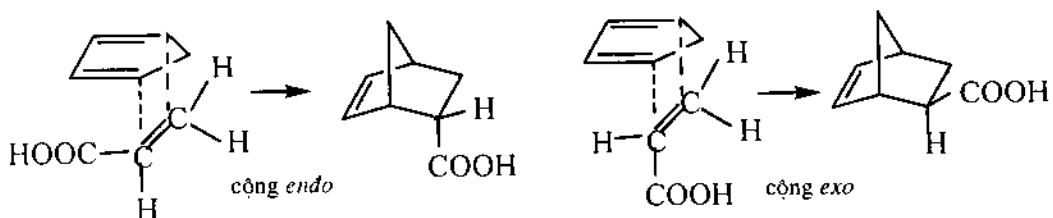
2- Đối với dien hai lần thế 1,4, phản ứng cũng chọn lọc lập thể và *syn*. Chẳng hạn, *trans-trans*-1,4-điphenylbutadien cho dẫn xuất *cis*-1,4-điphenylcyclohexen.

3- Dien cần có cấu hình *cis*, cấu dạng *trans* không cho phản ứng như hợp chất sau:



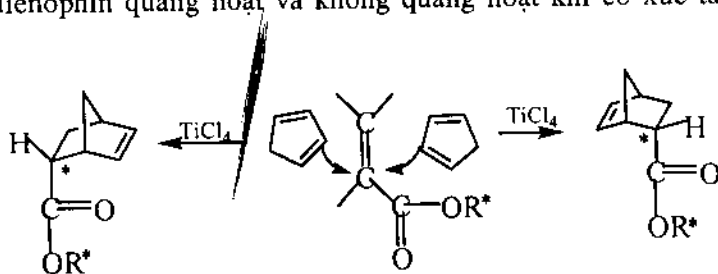
nếu dien có khả năng chuyển thành cấu dạng *cis* thì vẫn tham gia phản ứng được.

4- Dien vòng, có hai khả năng cộng nếu dienophin không đối xứng thì cho hai sản phẩm *endo* và *exo*:



ưu tiên là *endo* trừ vài trường hợp thu được hỗn hợp *endo* và *exo*.

5- Trong một vài trường hợp, phản ứng Diels Alder có thể chọn lọc đối quang, đã nghiên cứu với dienophin quang hoạt và không quang hoạt khi có xúc tác axit Lewis như phản ứng sau:



Trong một số trường hợp, phản ứng cộng của dien tới hai mặt của chất ban đầu là khác nhau nên hình thành hàm lượng khác nhau.

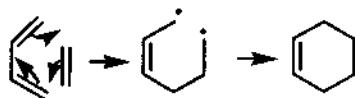
Các nhóm thế cho electron trong dien làm tăng phản ứng, các nhóm thế hút electron làm chậm phản ứng, còn đối với dienophin thì ngược lại. Các dien vòng có cấu dạng *cisoid* phản ứng nhanh hơn hợp chất mạch hở tương ứng mà thu được bằng cách quay.

Cơ chế phản ứng cộng vòng như sau:

Cơ chế a:



Cơ chế b:



Cơ chế a là đồng bộ, có một giai đoạn không có hợp chất trung gian mà qua trạng thái chuyển vòng 6 cạnh không phải chất trung gian.

Cơ chế b là gốc kép là chất trung gian và gốc kép hình thành ở trạng thái singlet, nghĩa là có hai electron có spin ngược dấu nhau. Cũng có thể có cơ chế thứ ba tạo diion nhưng thường gặp cơ chế b. Phản ứng Diels Alder thuộc cơ chế a, một số cơ chế b, còn cơ chế diion chỉ có vài trường hợp đặc biệt.

Cơ chế a có mấy thuộc tính:

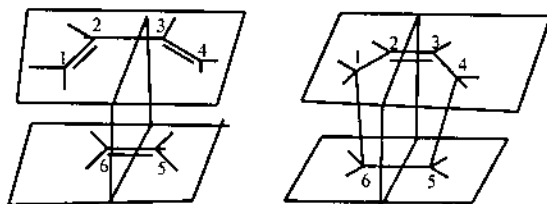
1- Phản ứng là đặc thù lập thể trong cả hai dien và dienophin, còn nếu là gốc kép hay diion thì chất trung gian không bảo toàn cấu hình.

2- Tốc độ phản ứng Diels Alder phụ thuộc rất ít vào bản chất dung môi, còn cơ chế diion tăng khi tăng tính phân cực của dung môi vì trạng thái chuyển có điện tích.

3- Hiệu ứng đồng vị là bậc hai, có nghĩa là hai liên kết phân cắt đồng thời và cũng hình thành đồng thời.

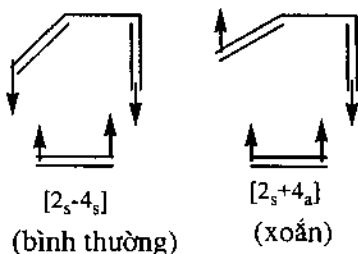
Theo ảnh hưởng của nhóm thế như trên, dien là nucleophin còn dienophin là electrophin.

Phản ứng Diels Alder là phản ứng đồng bộ kích thích nhiệt với số electron  $4n + 2$ , đặc thù lập thể gây ra do quá trình đồng bộ. Yếu tố đối xứng của phản ứng là đối xứng mặt phẳng:



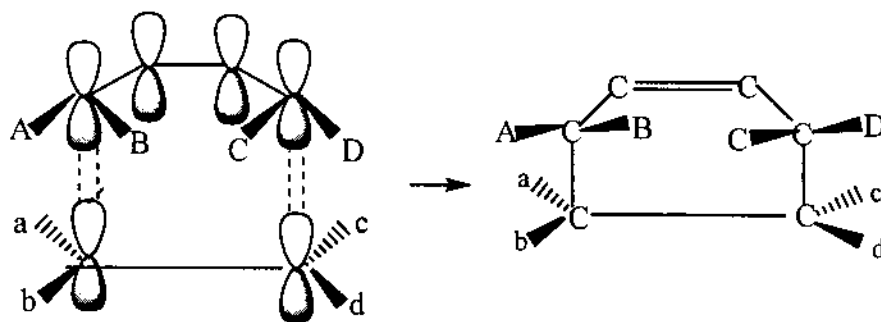
Các tác nhân nằm trên một mặt phẳng chung, có một mặt phẳng đối xứng chung cắt giữa hai phân tử tương tự như sự định hướng của xyclohexen.

Phản ứng vòng hoá  $[2_a + 4_a]$  bằng nhiệt là bị cấm, cộng  $[2_a + 4_s]$  và  $[2_s + 2_a]$  vòng hoá nhiệt lại được phép còn quang hoá thì ngược lại. Phản ứng tiếp cận *antara* trong cộng vòng  $[2_s + 4_s]$  không được phép nhưng có thể có trong các vòng lớn cũng như vòng hoá  $[2_s + 2_s]$  nhiệt bị cấm trong một số trường hợp. Do đó, phản ứng cộng vòng được phép hay bị cấm phụ thuộc vào tính hình học của hai phân tử tiếp cận, chẳng hạn phản ứng cộng  $[2_s + 4_a]$  Diels Alder có khả năng cộng *supra*  $[2_s + 4_s]$  hoặc *antara*  $[2_a + 4_a]$ :



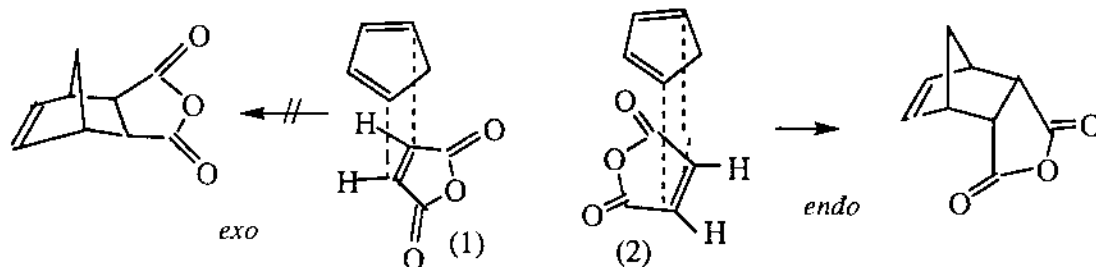
Các dạng phân tử hình thành hai liên kết  $\sigma$  mới là cùng phía của hệ  $\pi$  gọi là cộng vòng *supra* (suprafacial) có trong phản ứng Diels-alder ký hiệu là cộng vòng  $[\pi 2_s + \pi 2_s]$  (chỉ số  $\pi$  chỉ electron  $\pi$  tham gia cộng vòng, s là cùng phía *supra*). Còn có khả năng cộng vòng khác phía của hệ  $\pi$  gọi là cộng vòng khác phía *antara* (antarafacial ký hiệu là  $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ ). Điều đó cho thấy, phương pháp obitan giới hạn là bị cấm khi có nhiệt và được phép khi có ánh sáng.

Phản ứng cộng dienophin và dien là quá trình cộng *supra*, hoá học lập thể của nhóm thế với liên kết đôi của dienophin được bảo toàn trong sản phẩm cộng. Quy tắc này gọi là cộng *cis*.



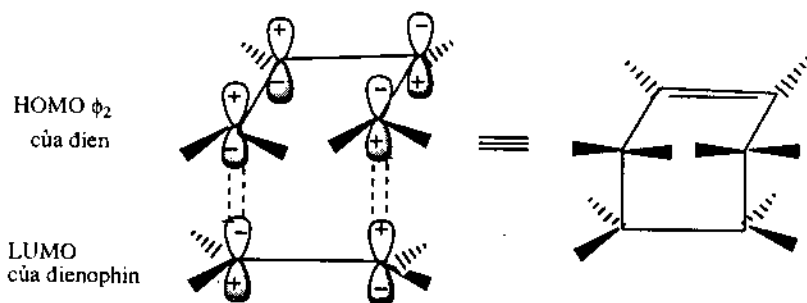
Khi dienophin chứa nhóm chưa no như CN, CO, như phản ứng giữa anhydrit maleic với xyclopentadien có thể cho hai sản phẩm, trong đó ưu tiên là nhóm không no hướng cùng phía với liên kết đôi tạo thành. Quy tắc này gọi là quy tắc Alder hay quy tắc tích lũy tính không no.

Sản phẩm ưu tiên là sản phẩm từ trạng thái chuyển mà các thành phần không no ở gần với nhau. Vậy sản phẩm ưu tiên là sản phẩm không chế động học và là sản phẩm cộng *endo*, tuy sản phẩm *endo* kém bền hơn là sản phẩm *exo*. Chẳng hạn:

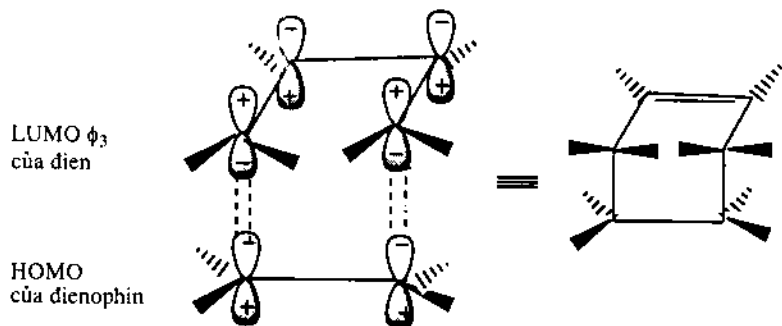


Trạng thái chuyển (1), tương tác hệ electron  $\pi$  của nhóm cacbonyl và dien mạnh hơn là trạng thái (2). Sự thay đổi tỷ lệ đồng phân *endo* và *exo* phụ thuộc vào nhân tố electron, không gian, lưỡng cực và lực London.

Bằng phương pháp MO giới hạn, tương tác giữa dien và dienophin là tương tác của HOMO của dien với LUMO của dienophin. Phản ứng có sự chuyển electron từ HOMO của dien sang LUMO của etylen. Phản ứng tạo liên kết có năng lượng hoạt hoá nhỏ được phép về tính đối xứng. Như vậy các nhóm thế cho electron trong dien cũng như nhóm thế hút electron trong dienophin đều làm tăng tốc độ phản ứng.

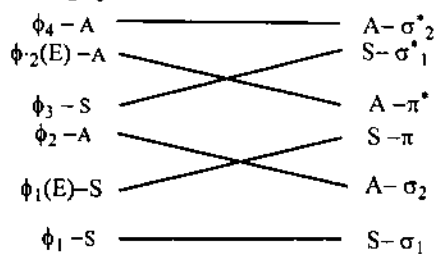


Những tương tác giữa HOMO của dienophin và LUMO của dien cũng được phép về tính đối xứng. Trong trường hợp này, các nhóm thế cho electron trong dienophin và nhóm hút electron trong dien làm tăng tốc độ phản ứng:



Khi nghiên cứu tính chất nhiệt động học của phản ứng Diels Alder cho thấy phản ứng có năng lượng hoạt hoá thấp ( $8,9 \div 17,0$  kcal/mol) và giá trị entropi âm. Ảnh hưởng của dung môi thường không lớn. Khi chuyển dung môi ít phân cực tới phân cực, hằng số tốc độ chỉ tăng 3 đến 8 lần, chứng tỏ trạng thái chuyển phân cực hơn chất ban đầu không nhiều.

Dựa vào phân tích tính đối xứng của các obitan trong chất ban đầu và sản phẩm, người ta đưa ra phương trình tương quan:



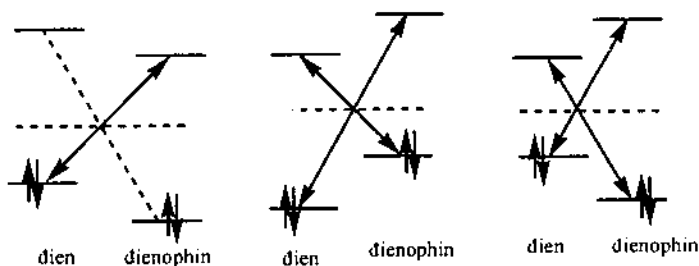
Sự tương tác giữa HOMO của dien và LUMO của dienophin hay ngược lại đều được phép theo tính đối xứng. Song có thể có các trường hợp chính sau đây:

- Sự khác nhau về năng lượng giữa HOMO của dien và LUMO của dienophin nhỏ hơn sự khác nhau giữa năng lượng của HOMO của dienophin và LUMO của dien, thì dien đóng vai trò chất cho electron, dienophin là chất nhận electron. Các nhóm thế hút electron trong dienophin làm giảm năng lượng của HOMO và LUMO của nó nên sự khác nhau giữa năng lượng LUMO của dienophin và HOMO của dien giảm, do đó tăng năng lượng kích thích tăng tốc độ phản ứng.

Đưa nhóm thế cho electron vào dien làm tăng năng lượng HOMO nên tăng tốc độ phản ứng. Phản ứng tổng hợp dien này gọi là tổng hợp dien bình thường.

- Nếu sự khác nhau giữa HOMO của dienophin và LUMO của dien rất gần với sự khác nhau giữa HOMO của dien và LUMO của dienophin, phản ứng cần được xúc tiến khi đưa nhóm thế cho electron vào dienophin và nhóm thế hút electron vào dien. Trường hợp này gọi là tổng hợp dien ngược.

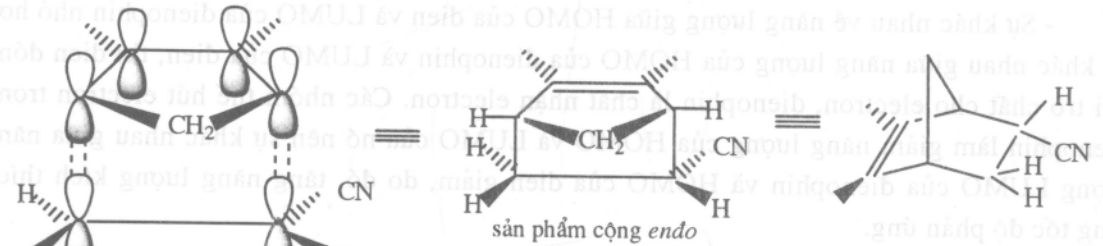
- Trường hợp obitan giới hạn của dien và dienophin nằm đối xứng với trục ở mức năng lượng 0, tương tác hai cặp obitan này có đóng góp như nhau vào năng lượng kích thích chung của hệ. Trong trường hợp này có ảnh hưởng của nhóm thế trong dien và dienophin phức tạp hơn. Nếu đưa nhóm thế cho electron vào dienophin, năng lượng HOMO và LUMO của dienophin tăng, tương tác HOMO của dienophin với LUMO của dien tăng. Phản ứng như loại thứ hai ở trên, dienophin là chất cho, đưa nhóm thế cho electron vào dienophin tốc độ tăng. Nếu đưa nhóm thế hút electron vào dienophin thì giảm năng lượng obitan giới hạn, tương tác LUMO của dienophin và HOMO của dien ưu tiên, dienophin đóng vai trò chất nhận, đưa nhóm thế hút electron, làm tăng tốc độ.



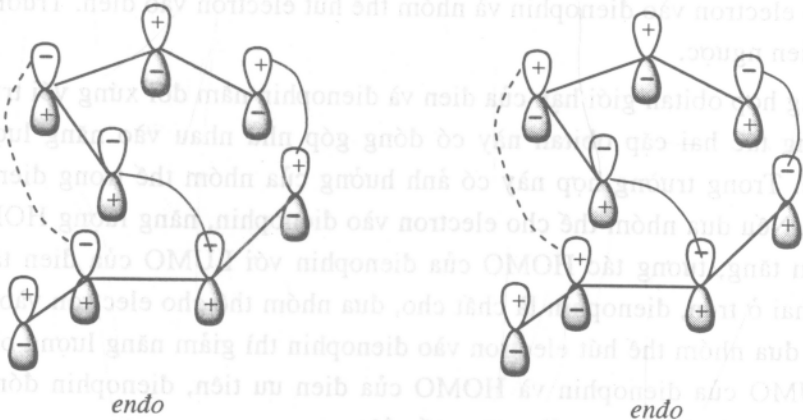
Sự phụ thuộc tốc độ phản ứng vào hằng số  $\sigma$  của nhóm thế trong dienophin có dạng hình chữ U.

Cần chú ý rằng, năng lượng kích thích phụ thuộc vào năng lượng tương tác obitan và cả vào giá trị hệ số nguyên tử của obitan giới hạn mà có thể tính bằng cơ học lượng tử. Năng lượng kích thích sẽ cực đại khi tương tác giữa phân tử dien và dienophin được thực hiện ở những nguyên tử có hệ số nguyên tử của obitan phân tử giới hạn lớn nhất. Như vậy thì tương tác của dien với nhóm thế cho electron và dienophin với nhóm thế hút electron là thuận lợi hơn khi tương tác giữa các obitan giới hạn.

Thuyết MO cũng dùng để giải thích sự hình thành sản phẩm *endo* ưu tiên hơn *exo*, cũng như giải thích phản ứng được xúc tiến khi có xúc tác proton hay axit Lewis:

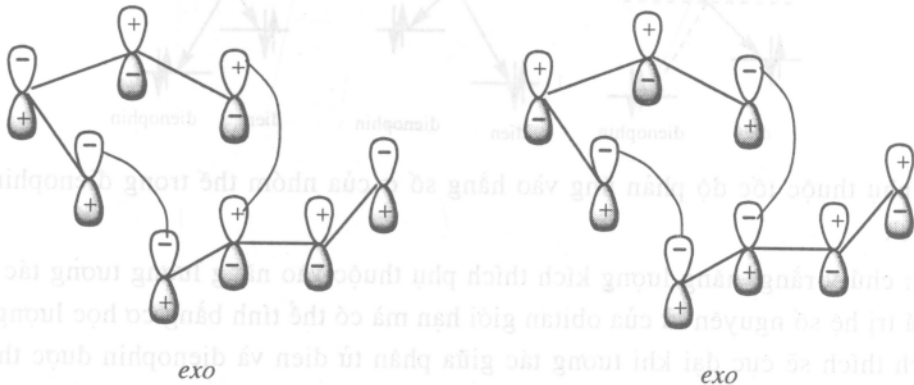


Tính hình học được giải thích trong phản ứng cộng vòng [2 + 4] của hai butadien có thể có hai tiếp cận *endo* hay *exo*:



Sự xen phủ HOMO của diên và LUMO của olefin

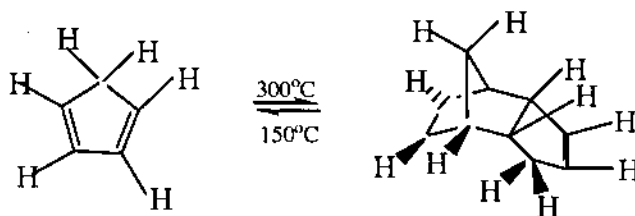
Sự xen phủ LUMO của diên và HOMO của olefin



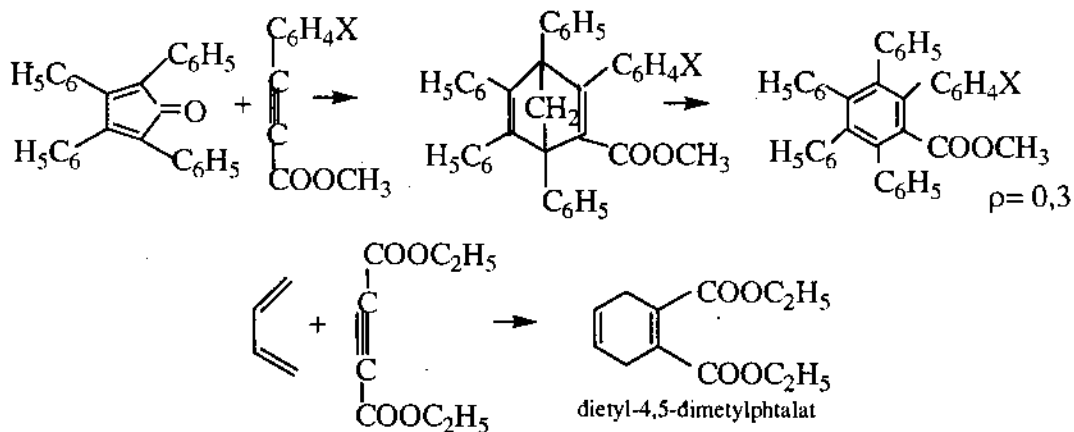
Sự xen phủ HOMO của diên và LUMO của olefin

Sự xen phủ LUMO của diên và HOMO của olefin

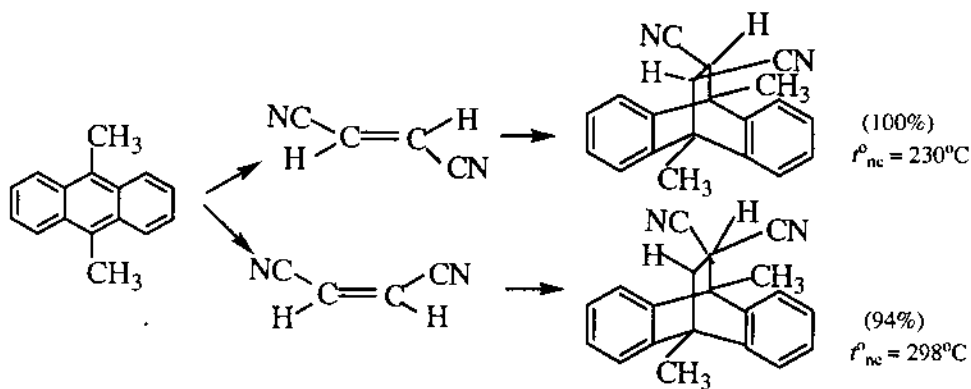
Khi hai dien tương tác với nhau thì một sẽ đóng vai trò của một dienophin. Chẳng hạn:



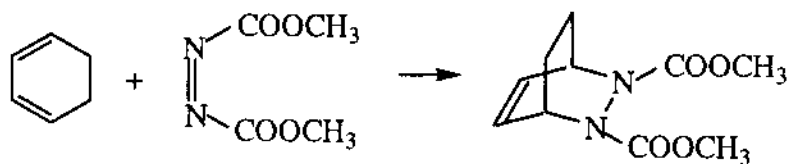
Phản ứng Diels Alder cũng thực hiện được giữa dien và dienophin có nối ba:



hoặc giữa dienophin với dien là hợp chất thơm:

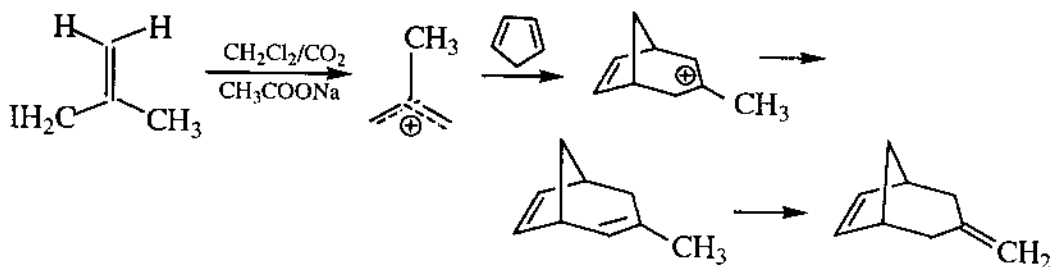


hoặc với dienophin có liên kết N=N:

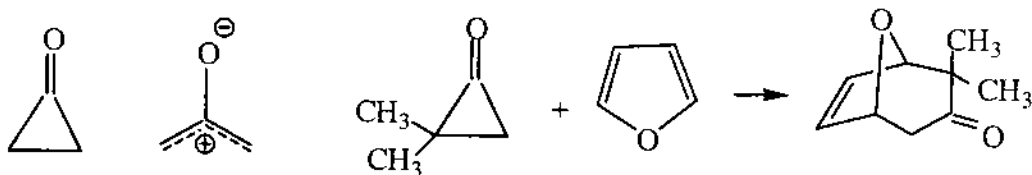


Phản ứng cộng vòng  $4n + 2$  không chỉ xảy ra với những cấu tử trung hoà mà còn cả với các ion. Chẳng hạn như cation allyl như là hệ  $2\pi$  tương tác với xyclopentadien:

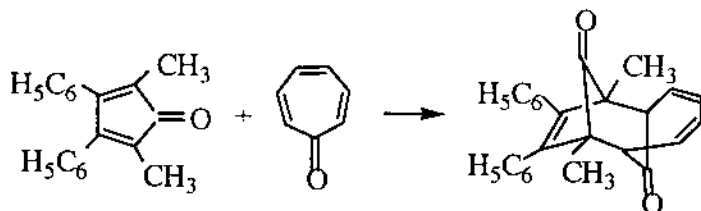




Cũng có phản ứng cộng  $4n + 2$  như là giữa lưỡng cực với dien, chẳng hạn như cộng dimethylxyclopropanon với boran cho sản phẩm cộng vòng  $4n + 2$ :



Quy tắc Woodward-Hoffmann được phát triển rộng, người ta đã thực hiện được phản ứng cộng đồng bộ theo kiểu  $4n + 2$  cho hệ  $(6 + 4)$  electron, chẳng hạn giữa 2,5-dimetyl-3,4-diphenylxyclopentadien với tropon cho sản phẩm cộng *cis*:



Từ hai loại phản ứng trên, Woodward-Hoffmann đưa ra quy tắc chung sau:

1- Hệ ở trạng thái cơ bản gồm  $4n+2$  electron  $\pi$  ( $n = 0, 1, 2, 3, \dots$ ) được phép về tính đối xứng khi quay *disrotator* khi có nhiệt và quay *conrotator* khi có ánh sáng.

2- Hệ có  $4n$  electron  $\pi$  ở trạng thái cơ bản được phép về tính đối xứng khi quay *conrotator* khi có nhiệt và quay *disrotator* khi có ánh sáng.

3- Khi tương tác của hệ có  $m$  electron với hệ có  $k$  electron  $\pi$  được phép khi có nhiệt nếu  $m + k = 4n + 2$  và được phép khi có ánh sáng nếu  $m + k = 4n$ .

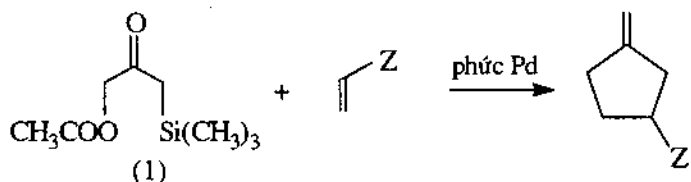
4- Phản ứng pericyclic có thể thực hiện được bằng nhiệt nếu số electron  $(4q + 2)$  tham gia vào quá trình *supra* và số electron  $4r$  tham gia vào quá trình *antara*. Đó là quy tắc chọn lọc.

**Bảng 13.6.** Quy tắc chọn lựa đối với hệ  $(m + n)$  electron

$m + n$	<i>supra/supra</i>	<i>supra/antara</i>	<i>antara/antara</i>
$4n$	bị cấm	được phép	bị cấm
$4n + 2$	được phép	bị cấm	được phép

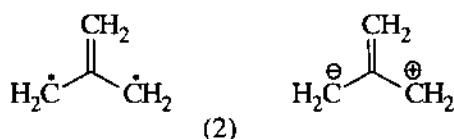
### 3- Phản ứng cộng vòng 2 + 3

Trong trường hợp phản ứng tạo thành xyclopenten từ tác nhân lưỡng cực hình thành *in situ* từ hợp chất chứa liên kết đôi, chẳng hạn phản ứng :



Phản ứng này gọi là phản ứng cộng vòng 2 + 3.

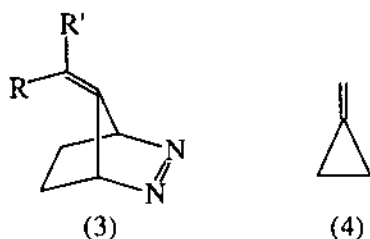
Chất ban đầu có thể hình thành sản phẩm trung gian lưỡng cực (2) :



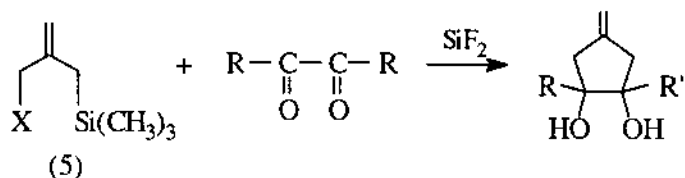
rồi tác dụng với olefin.

Chẳng hạn từ 2-[(trimethylsilyl)metyl]-2-propyl-1-en axetat (1) ở trên và xúc tác paladi hay kim loại chuyển tiếp khác tạo ra chất trung gian (2) tác dụng với liên kết đôi cho xyclopentan có liên kết đôi *exo*.

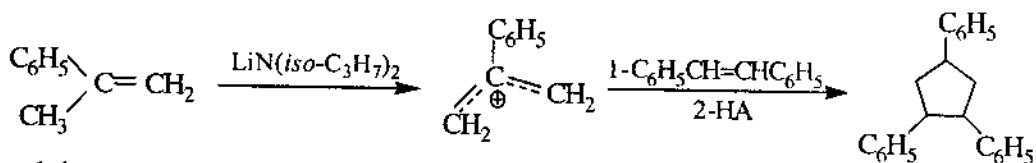
Các hợp chất loại azo (3) hay metylenxyclopropan (4) cũng phản ứng vào liên kết đôi qua chất trung gian (2).



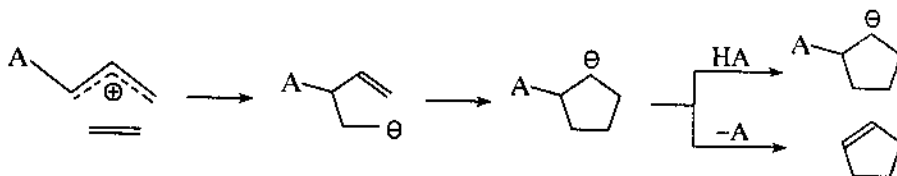
Tương tự, hợp chất (5) tương tác với  $\alpha$ -đioxeton khi có  $\text{SiF}_2$  hình thành diol vòng 5 cạnh không no:



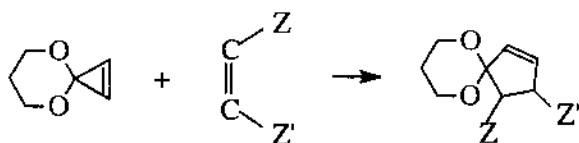
Phương pháp cộng cacbon 2 + 3 có thể dùng anion allylic như cộng vòng 1,3-anion, chẳng hạn  $\alpha$ -metylstyren cộng vào styloben khi có bazơ mạnh liti diisopropylamit:



theo cơ chế sau:



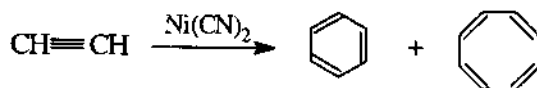
Phương pháp thứ ba là xyclopropen xetan tác dụng với olefin có hai nhóm thế hút electron cho xyclopenten:



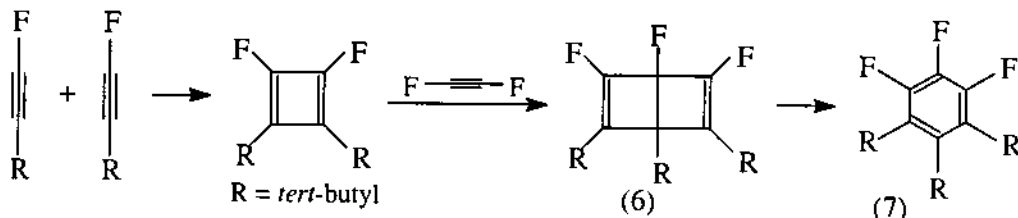
#### 4- Các phản ứng cộng vòng khác

##### a- Phản ứng trime hoá và tetrame hoá ankyn

Khi axetylen tác dụng với xyanua niken hay hợp chất của Ni (II) hay Ni (0) hoặc xúc tác tương tự cho benzen và xyclotetraen:

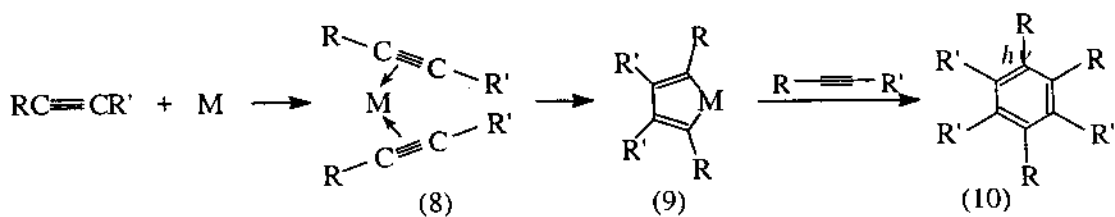


Axetylen thế cho benzen thế. Diisopropylaxetylen trime hoá khi có  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  hay  $\text{Hg}[\text{Co}(\text{CO})_4]_2$  cho hexaisopropylbenzen. Sáu nhóm isopropyl không quay tự do mà nằm thẳng góc với mặt phẳng vòng benzen. Phản ứng trime hoá tức thời (không xúc tác) là *tert*-butyl  $\text{C}\equiv\text{CF}$  cho 1,2,3-tri-*tert*-butyl-4,5,6-triflobenzen (7) trong đó ba nhóm *tert*-butyl nằm kề nhau trong vòng benzen:

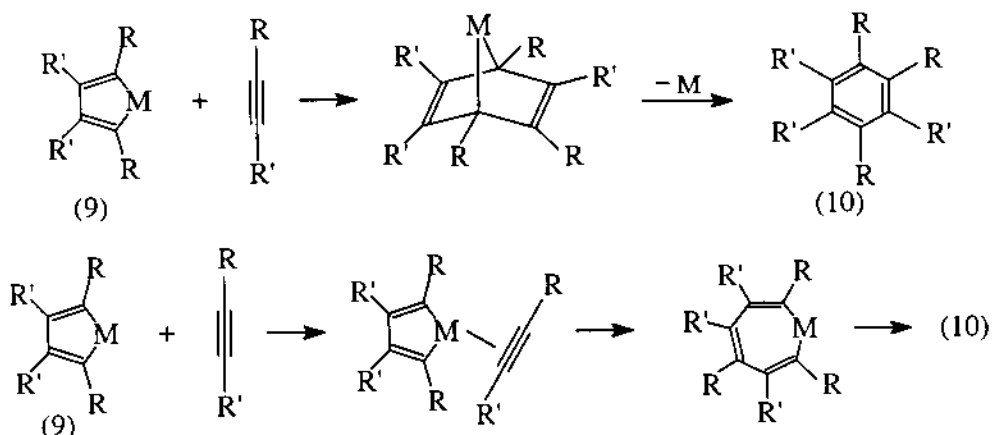


Thực tế (6) là benzen Dewar có thể tách ra được. Ngược với phản ứng tức thời ở trên, quá trình xúc tác lại cho sản phẩm benzen ba lần thế 1,2,3- từ axetylen  $\text{RC}\equiv\text{CH}$ . Sản phẩm chính thường là đồng phân 1,2,4 nhưng hàm lượng nhỏ hơn đồng phân 1,3,5, nhưng đều nhỏ hơn đồng phân 1,2,3. Cơ chế phản ứng xúc tác để hình thành benzen đi qua tiểu phân trung gian (8) do hai phân tử ankyn phối trí với kim loại và tiểu phân khác là dị vòng năm cạnh

(9). Tiểu phân trung gian (khi M = Rh, Ir, Ni ...) được tách ra và phản ứng tiếp với ankyn cho benzen:



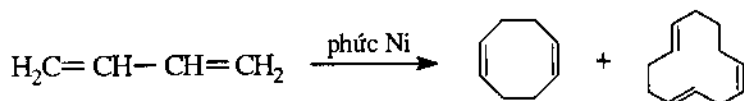
Chú ý là cách này cho ưu tiên đồng phân 1,2,4. Hai giai đoạn sau là phản ứng Diels Alder mở vòng và tiếp theo là cộng mạch kim loại:



Trong pha khí, khi benzen hấp phụ trên bề mặt của rodi-nhôm 10% thì có phản ứng ngược lại là hình thành axetylen.

*b- Phản ứng vòng hoá dien*

Các dien liên hợp có thể dien hoá hay trime hoá ở vị trí 1,4 khi tác dụng với một vài phức hay kim loại chuyển tiếp (vẽ hình thức là cộng vòng 4 + 4 và 4 + 4 + 4):

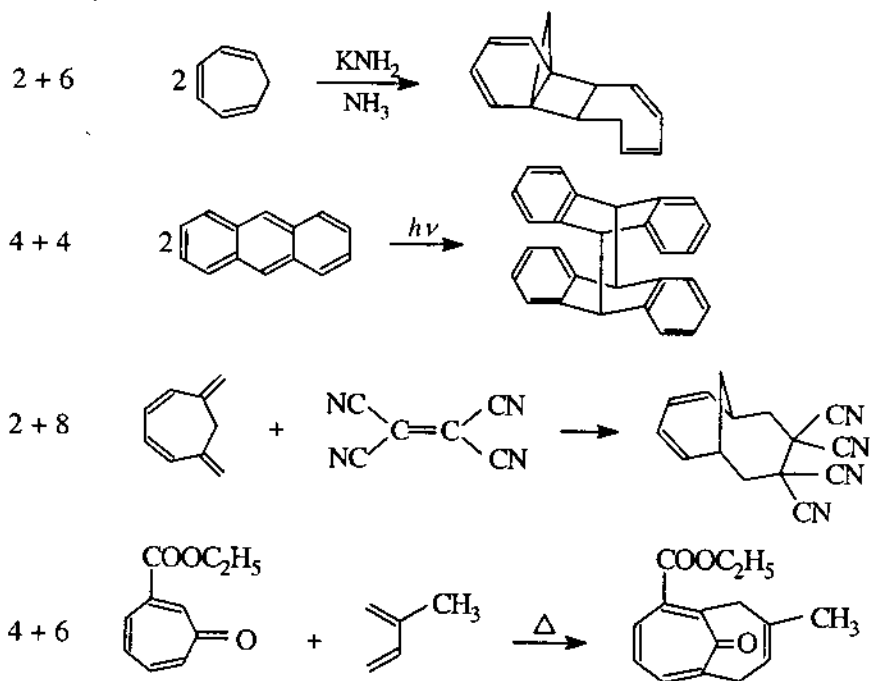


Phản ứng của butadien cho 1,5-xyclooctadien và 1,5,9-xyclododecatrien. Hàm lượng sản phẩm được khống chế bằng bản chất xúc tác. Chẳng hạn, Ni:P(OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-o-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> cho sản phẩm ưu tiên trime hoá Ni(xyclooctadien)<sub>2</sub>. Sản phẩm tăng lên không do tấn công 1,4 tới 1,4 nhưng là cơ chế xoắn của phức kim loại-olefin.

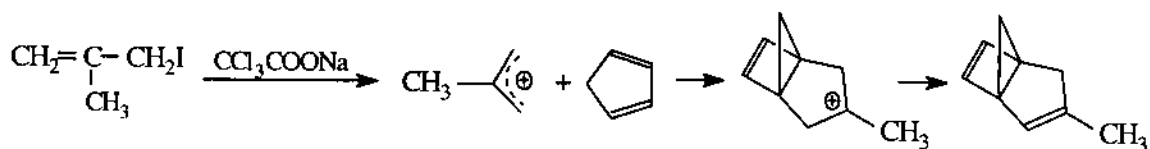
Như ở trên đã nói, quy tắc Woodward Hoffmann là phản ứng cộng vòng bằng cách cộng suprafacial khi có nhiệt là được phép với số electron là 4n + 2 và quang hoá với số electron là 4n. Tuy nhiên, các phản ứng bị cấm trở thành được phép nếu một phân tử phản ứng *antara*. Phản ứng này thấy trong các tổng hợp các vòng lớn. Khi một vòng mới hình

thành có tám cạnh hay lớn hơn theo cơ chế đồng bộ, tuy được phép theo quy tắc đối xứng orbital đối với trường hợp bình thường nhưng trở thành khó khăn do nhân tố entropi (hai đầu của hệ này phải kết hợp tức thời với hai đầu của phân tử khác) hay một hay cả hai cấu tử là vòng, hoặc trong trường hợp phân tử có nhiều cấu dạng. Có nhiều công trình về tổng hợp vòng tám cạnh và lớn hơn, có thể nhiệt hay quang hoá nhưng nhiều chứng minh cho thấy phản ứng là quá trình đồng bộ hay nhiều giai đoạn.

Một số ví dụ:

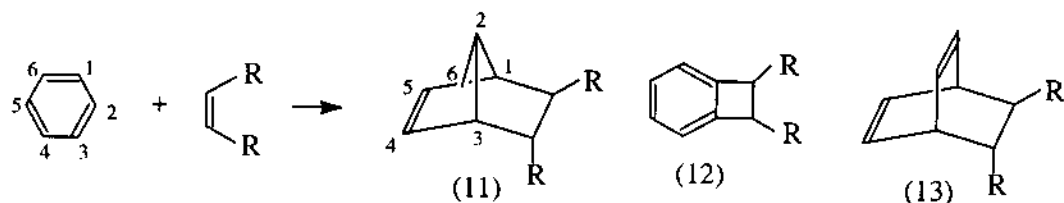


Phản ứng cộng nhiệt của cation allylic (cộng vòng 3 + 4) được phép theo quy tắc Woodward-Hoffmann. Phản ứng cộng có thể do tác dụng với halogenua allyl khi có muối bạc:



Phản ứng này có thể dùng benzen làm cấu tử dien.

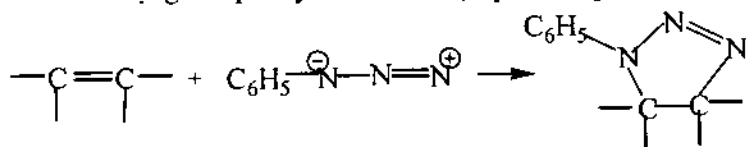
Benzen có thể cộng vòng quang hoá với olefin. Sản phẩm chính thường là sản phẩm cộng 1,3 (11) (cũng có thể hình thành vòng 5 cạnh) và một ít sản phẩm cộng 1,3 (12):



Sản phẩm (13) có thể là sản phẩm chính khi olefin có nhóm thế hút electron và vòng thơm có nhóm cho electron hay ngược lại. Sản phẩm cộng 1,4 hình thành rất hiếm. Phản ứng cũng dùng với benzen có nhóm thế anky, halogen, OR, CN, và nhóm khác và olefin mạch hở và vòng.

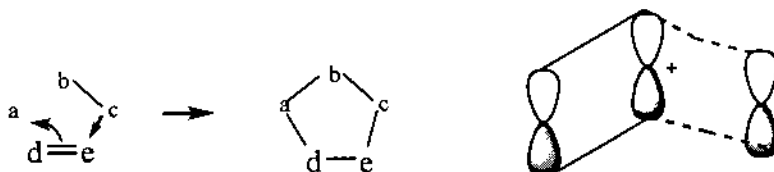
### 13.4. PHẢN ỨNG CỘNG LƯỢNG CỰC 1,3

Khi cho olefin tác dụng với phenyl azit thu được phản ứng sau:



Phản ứng xảy ra bằng cộng một tác nhân lưỡng cực có ba electron vào liên kết đôi hai electron gọi là phản ứng cộng vòng 2+3. Loại phản ứng này cũng giống phản ứng Diels Alder là phản ứng cộng vòng giữa hợp chất lưỡng cực 1,3 với hệ liên kết bội gọi là dipolarophin (tương tự dienophin) tạo thành hợp chất vòng.

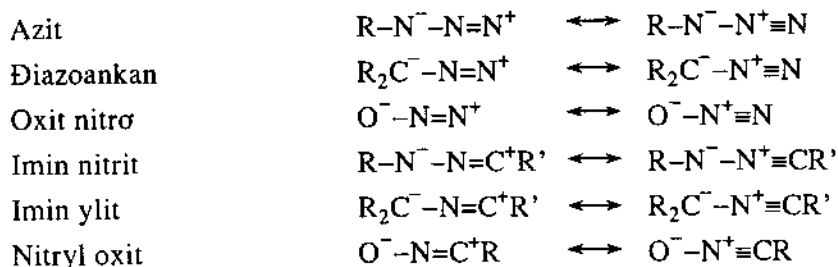
Phản ứng cũng là đồng bộ, cộng loại  $4n + 2$  giữa lưỡng cực 1,3 (a-b-c) gọi là phân tử lưỡng cực 1,3 với (d = e) gọi là dipolarophin hay (d=e):



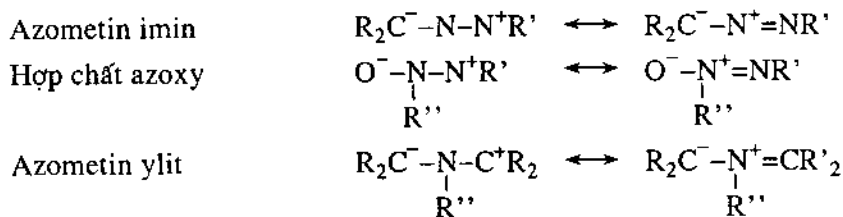
Tác nhân lưỡng cực có 3 nguyên tử a-b-c trong đó có nguyên tử a có 6 electron ở bên ngoài và nguyên tử c có cấu trúc bát tử với ít nhất một cặp electron không cặp đôi.

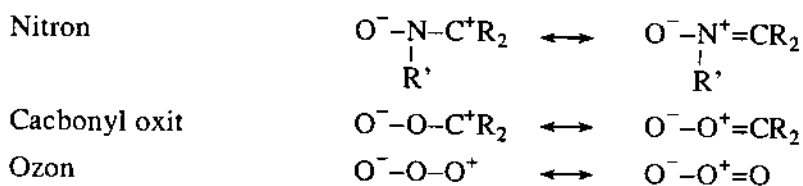
**Một số hợp chất lưỡng cực 1,3:**

*Loại 1:*



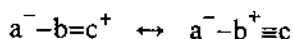
*Loại 2:*





Các hợp chất có 6 electron ngoài cùng trên nguyên tử thường không bền, hệ a-b-c thường ở dạng cộng hưởng lai hoá mà ít nhất có thể biểu diễn bằng một dạng nào đó. Hợp chất lưỡng cực 1,3 có thể chia ra làm hai loại:

1- Dạng lưỡng cực cộng hưởng giới hạn có liên kết đôi trên nguyên tử 6 electron và dạng khác có liên kết ba trên nguyên tử:



nếu giới hạn bởi cấu trúc electron trong bảng hệ thống tuần hoàn thì b chỉ có thể là N, c có thể là C hay N và có thể C, O hay N nên có 6 loại.

2- Dạng cộng hưởng giới hạn có liên kết đơn trên nguyên tử 6 electron và dạng khác có liên kết đôi:



b có thể là N hay O và a có thể là C, N hay O nhưng chỉ có 12 loại, chẳng hạn N-N-C là dạng khác của C-N-N.

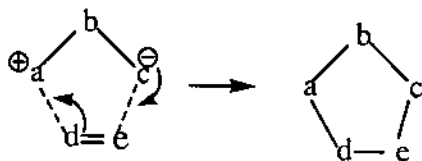
Trong 18 loại, có những loại không bền nên nói chung là ở dạng *in situ*, phản ứng có thể dùng với 15 loại nhưng không phải tất cả đều phản ứng với liên kết đôi cacbon-cacbon của olefin. Phản ứng xảy ra tốt với các dienophin của Diels Alder.

Phản ứng đặc thù lập thể, cộng *syn* và cơ chế một giai đoạn đồng bộ. Cơ chế này đặc trưng bằng tốc độ không thay đổi nhiều với dung môi, không có quy tắc đơn giản về sự định hướng của cộng lưỡng cực 1,3. Tính chọn lọc vị trí cũng được giải thích bằng quy tắc orbital phân tử. Các hợp chất 1,3 là thiocarbonyl ylit ( $\text{R}_2\text{C}=\text{S}^+-\text{CH}_2^-$ ) không có phản ứng đặc thù lập thể và cơ chế không đồng bộ thực tế là cơ chế đion.

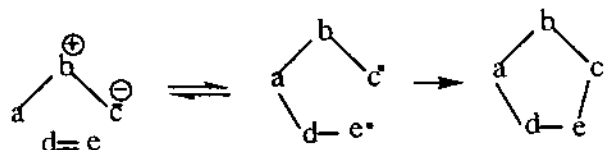
Phản ứng đồng bộ xảy ra do tương tác gồm HOMO của nguyên tử (c) tương tác với LUMO của nguyên tử (e) có mật độ electron nhỏ nhất; còn LUMO của (a) tương tác với HOMO của nguyên tử (d) có mật độ electron nhỏ nhất.

Sự tấn công electrophin và nucleophin này xảy ra thẳng góc với mặt phẳng liên kết bội.

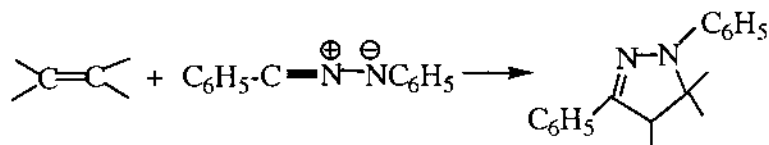
Kết quả là hình thành sự chuyển dịch electron vòng và đóng vòng:



Phản ứng cũng có thể xảy ra theo cơ chế góc kép hai giai đoạn:



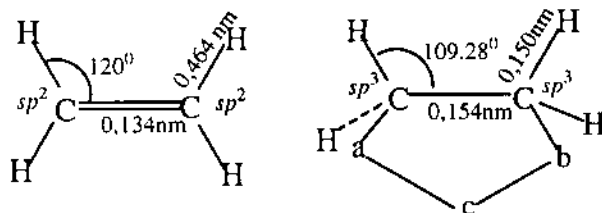
Khi nghiên cứu động học của phản ứng cộng lưỡng cực 1,3 giữa anken và diphenylnitritin amin trong benzen sôi:



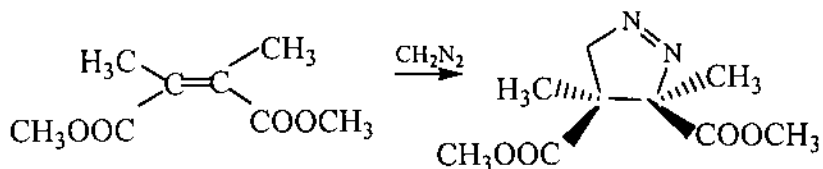
cho thấy phản ứng phụ thuộc vào bản chất dipolarophin, dung môi cũng như những yếu tố nhiệt động học:

Olefin	$k_{1d}$	Olefin	$k_{1d}$
1-Hepten	0,146	Dimetylfumarat	283,0
Inden	0,197	Etylacrylat	49,2
Styren	1,60	Dimetylmaleat	7,94
Etylcrotonat	1,0	Metyl-4-pentenoat	0,197
<i>trans</i> -Stylben	0,274	<i>cis</i> -Stylben	0,011

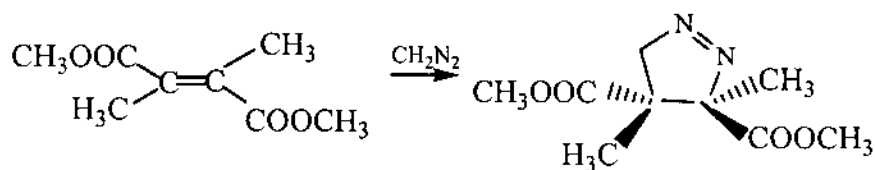
Từ kết quả trên cho thấy, phản ứng xảy ra một giai đoạn nhiều trung tâm. Hiệu ứng liên hợp ảnh hưởng nhiều đến tốc độ, tăng nhóm thế liên hợp với liên kết bội làm tăng tốc độ phản ứng. Chẳng hạn, tốc độ phản ứng của etylcrotonat liên hợp gấp 5 lần của metyl-4-pentenoat không liên hợp, đưa nhóm thế metyl vào vị trí  $\beta$  của etylacrylat giảm tốc độ đến 49 lần. Tốc độ phản ứng của đồng phân *trans* cao hơn đồng phân *cis* như fumarat > maleat, *trans*-stylben > *cis*-stylben do sự liên hợp của nhóm thế cacbonyl hay phenyl bị giảm do lực van der Waals lớn ép các nhóm thế *cis*, đồng thời làm tăng sự che khuất không gian khi chuyển từ trạng thái  $sp^2$  sang  $sp^3$  làm tăng năng lượng hoạt hoá:



Hiệu ứng lập thể ảnh hưởng lớn đến phản ứng, phản ứng là cộng *cis* và có đặc thù lập thể. Chẳng hạn phản ứng cộng đặc thù của diazometan với olefin cho pyrazolin:





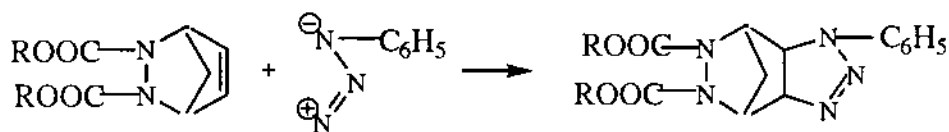


Phản ứng theo cơ chế vòng đòi hỏi sự định hướng chặt chẽ của các cấu tử trong trạng thái chuyển nên phản ứng cần có giá trị entropi hoạt hoá âm lớn và giá trị entanpi hoạt hoá nhỏ. Chẳng hạn phản ứng của diphenylazometan với olefin:

Olefin	$\Delta H^\ddagger$ , kcal/mol	$\Delta S^\ddagger$ , đ. v. e
Etylacrylat	8,0	- 42
Đimetylfumarat	8,4	-30

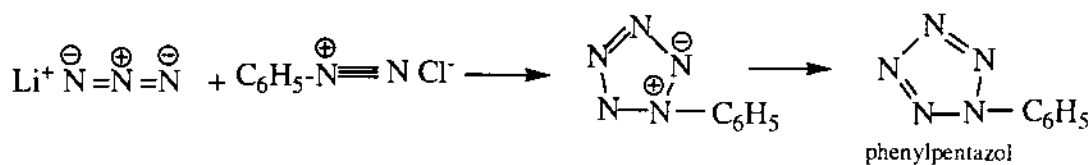
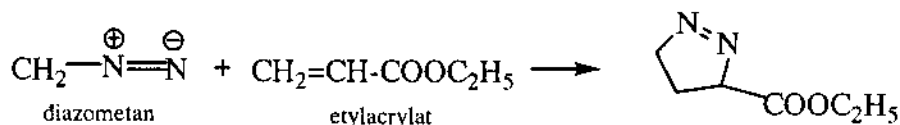
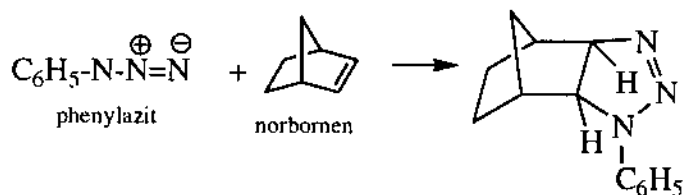
Entropi hoạt hoá âm quan sát thấy trong mọi phản ứng cộng lưỡng cực 1,3 và hoá học lập thể của dipolarophin được bảo toàn trong vòng tạo thành.

Phản ứng ít thay đổi bởi dung môi, khi tăng tính phân cực của dung môi, tốc độ phản ứng không tăng, chứng tỏ cơ chế cộng vòng một giai đoạn nhiều trung tâm.:

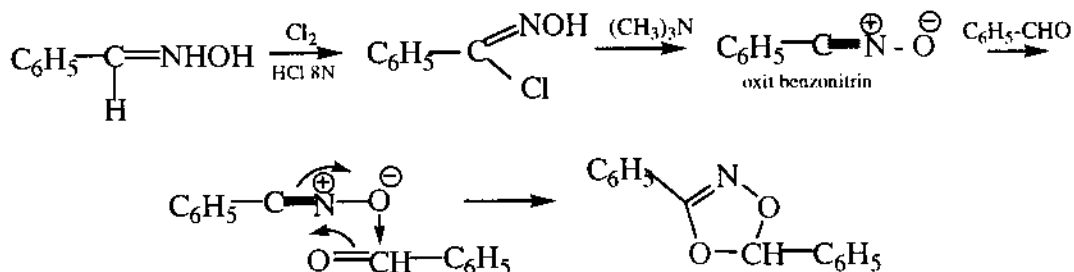


Dung môi:	Xyclohexan	$\epsilon = 2,0$	$k \cdot 10^4$ , mol/(l. s) = 2,75
	Đioxan	2,2	2,10
	Etanol	24,3	1,67
	Benzen	2,3	1,90
	Axetonitrin	36,7	1,50

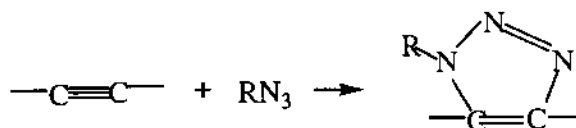
Các hợp chất tổng hợp được theo phương pháp này thường là vòng 5 cạnh:



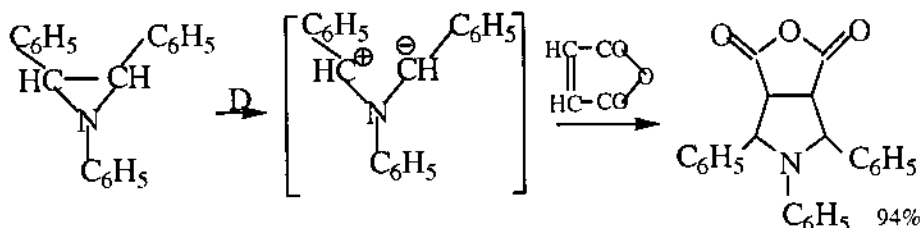
Sự định hướng của phản ứng cộng từ dipolarophin không đối xứng được xác định theo tính phân cực của liên kết và điện tích trong phân tử lưỡng cực 1,3:



Liên kết ba carbon-carbon cũng tham gia cộng 1,3 chẳng hạn với azit cho triazol:



tác nhân cộng 1,3 trong nhiều trường hợp là *in situ* của những hợp chất vòng ba cạnh không bền mở vòng, chẳng hạn:

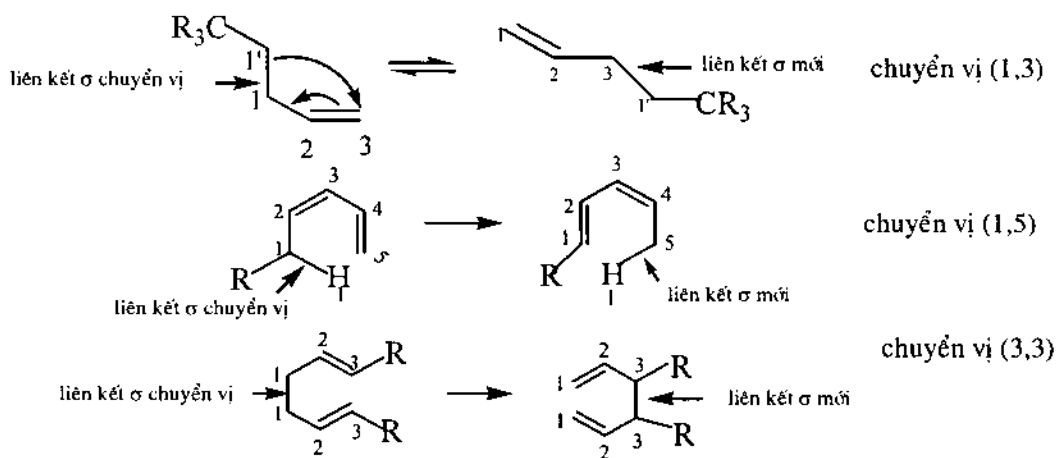


### 13.5. PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ SIGMA

Phản ứng chuyển vị sigma (sigmatrope) cũng là quá trình chuyển hoá vòng theo cơ chế đồng bộ xác định bằng tính đối xứng obitan.

Phản ứng chuyển vị liên kết  $\sigma$  liên kết với một hay vài liên kết đôi từ vị trí cũ tới vị trí mới tuân theo định luật đối xứng obitan và tính đặc thù lập thể của phản ứng này. Phản ứng kèm theo sự thay đổi liên kết đôi trong phân tử.

Phản ứng thường xảy ra với sự chuyển vị hydro và gốc ankyt hay aryl từ vị trí chuyển vị (1,3), (1,5) và (3,3) (số trong dấu ngoặc: số đầu chỉ vị trí cũ của nguyên tử hay nhóm nguyên tử chuyển vị, số sau chỉ vị trí mà nguyên tử hay nhóm nguyên tử chuyển đến):

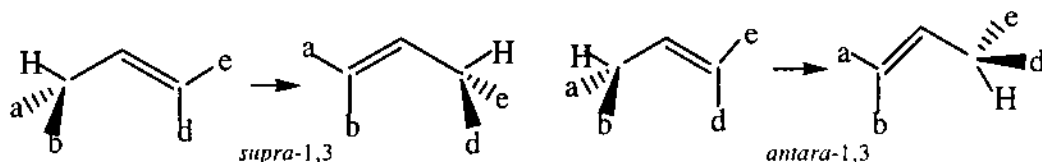


Thường thứ tự chuyển vị biểu thị bằng hai số (i, j). Số được tính bởi nguyên tử ở mỗi đầu của liên kết  $\sigma$  chuyển vị. Đầu ban đầu đánh số là số 1. Trong ví dụ 3 trên, mỗi đầu của liên kết  $\sigma$  dời chuyển từ C<sub>1</sub> tới C<sub>3</sub> nên có số thứ tự [3,3], còn ví dụ 2 thì đầu cacbon chuyển từ C<sub>1</sub> đến C<sub>5</sub>, còn đầu hydro không chuyển động nên thứ tự là [1,5].

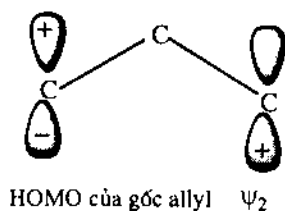
### 13.5.1. Phản ứng chuyển vị hydro

Phản ứng chuyển vị hydro [i, j] thực tế có chuyển vị [1,3] và [1,5].

Trong chuyển vị [1,3] của H thực hiện với hệ một nối đôi ở dạng allyl có thể xảy ra theo hai hướng hình học khác nhau: nếu nhóm dời chuyển H ở cùng phía đối với nối đôi gọi là chuyển vị *supra* hoặc khác phía với nối đôi gọi là chuyển vị *antara*. Chẳng hạn chuyển vị hydro [1,3] có thể có hai hướng:



Tuy có hai con đường nhưng một thì được phép còn một bị cấm theo quy tắc đối xứng obitan. Theo phương pháp obitan giới hạn xem phản ứng chuyển vị H-[1,3] là sự chuyển của HOMO của H và HOMO của gốc allyl, tương ứng với tương tác obitan 1s của H và  $\pi_2$  của allyl: Gốc allyl có ba obitan  $\pi$  nhưng chỉ một phù hợp với HOMO ở đây là sự chuyển vị được phép về nhiệt:

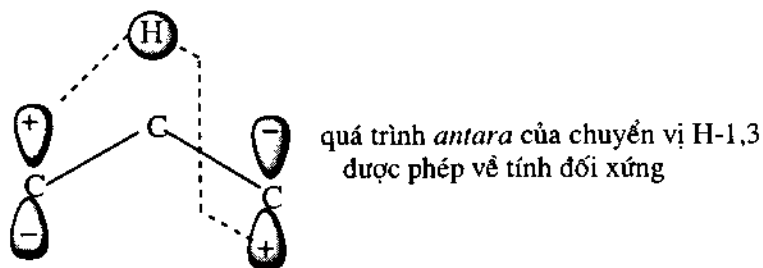


Electron của hydro chỉ là 1s nghĩa là chỉ có một thùy. Quy tắc dời chuyển hydro là H

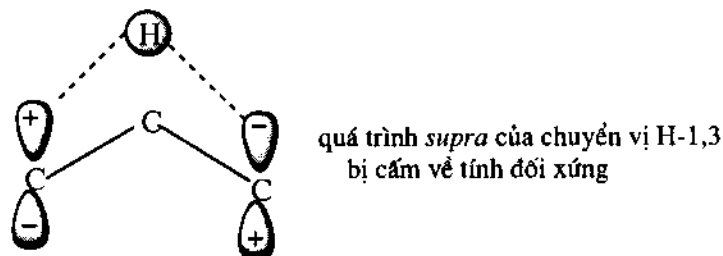
có thể chuyển từ thủy dương tới thủy dương của nguyên tử khác hay từ thủy âm tới thủy âm của orbital phân tử bị chiếm năng lượng cao nhất HOMO mà không thể chuyển tới thủy khác dấu. Khi dời chuyển, nhóm dời chuyển phải tương tác đồng thời với hai đầu của hệ allyl.

Nếu proton dời chuyển thì nó phải tương tác với hai phần của orbital khác nhau.

Nếu hydro chuyển theo hướng *antara*, hydro tương tác với hai phần orbital cùng dấu nên được phép về tính đối xứng:



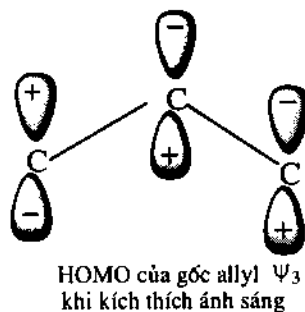
Nếu hydro chuyển theo hướng *supra*, hydro có thể tương tác khác dấu với hai đầu orbital nên bị cấm về tính đối xứng:



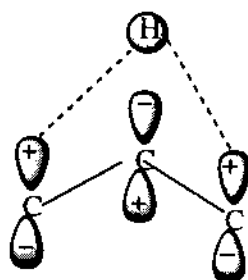
Như vậy, sự chuyển vị sigma của hydro (1,3) được phép về tính đối xứng khi chuyển vị *antara*, còn *supra* bị cấm. Song sự chuyển vị này tuy được phép về tính đối xứng orbital nhưng sự chuyển vị đòi hỏi năng lượng hoạt hoá cao do tính hình học, nên quá trình chuyển động đồng bộ trong điều kiện hoạt hoá nhiệt ít xác suất, thực tế chưa quan sát được chuyển vị hydro (1,3).

Nếu nói về hệ Mobius thì chuyển vị H-1,3 với 4 electron với orbital  $\pi_1$  thì phản ứng pericyclic nhiệt lại được phép.

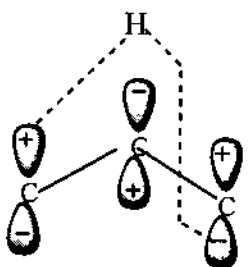
Nếu trong quá trình quang hoá, HOMO là  $\psi_3$ :



thì con đường *supra* lại được phép và con đường *antara* bị cấm.

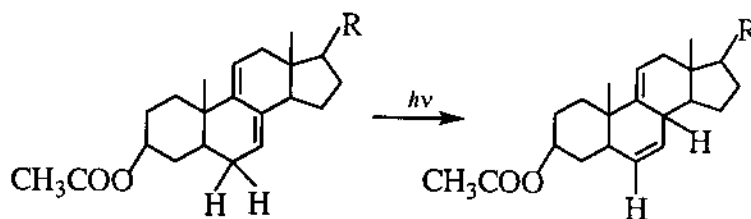


quá trình *supra* của chuyển vị H-1,3  
quang hoá được phép về tính đối xứng

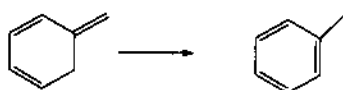


quá trình *supra* của chuyển vị H-1,3  
quang hoá bị cấm về tính đối xứng

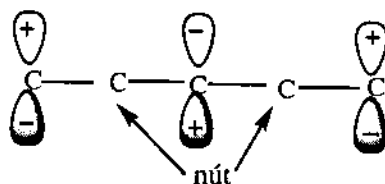
Phản ứng chuyển vị H-1,3 quang hoá *supra* được phép đã có một vài phản ứng:



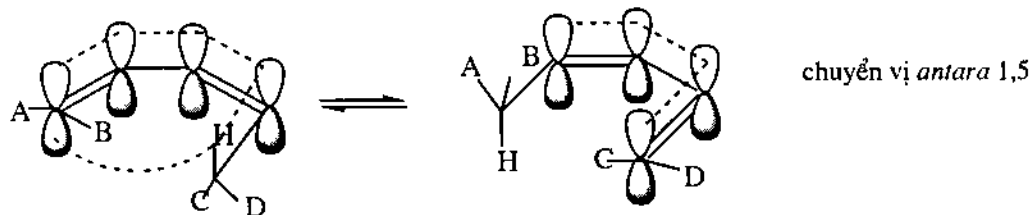
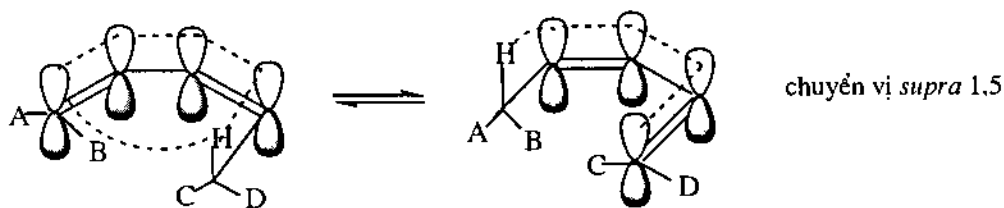
Một số hợp chất không bền cũng dễ chuyển vị thành hợp chất bền hơn, chẳng hạn hợp chất sau chuyển vị 1,3 bằng nhiệt cho toluen:



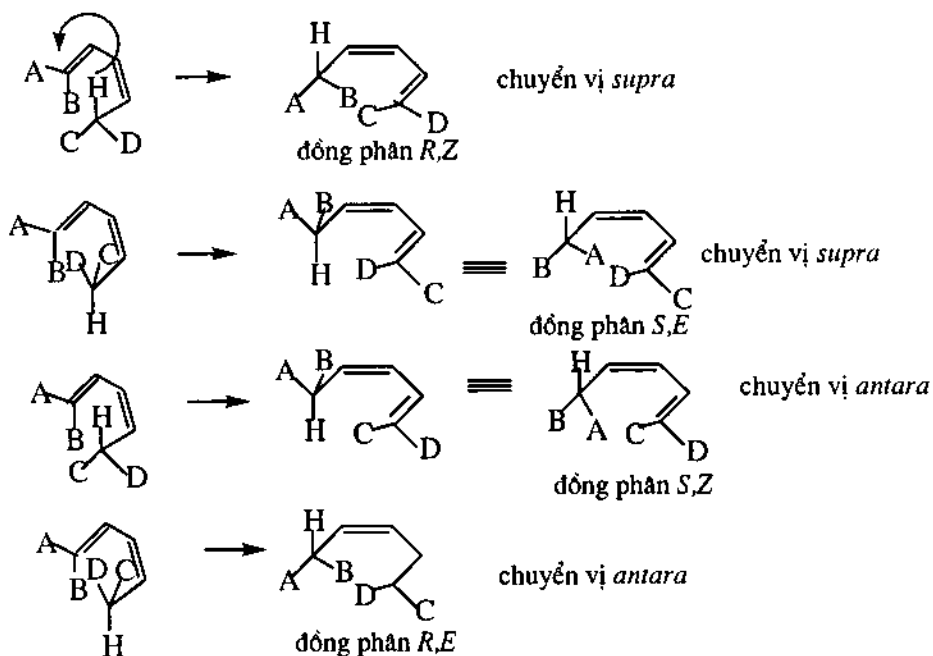
Phản ứng chuyển vị H-1,5 thực hiện được với hệ có hai nối đôi liên hợp. HOMO của gốc allyl chứa hai nối đôi liên hợp có hai nút và có hai orbital ở hai đầu cùng dấu về một phía mặt phẳng của hệ:



do đó cho phép hydro tương tác được với hai đầu hệ  $\pi$  vì thế sự chuyển *supra* của H-1,5 được phép về tính đối xứng, ngược lại chuyển vị *antara* lại bị cấm về tính đối xứng orbital:



Phản ứng chuyển vị nhiệt hay quang hoá của hydro là sự dời chuyển hydro từ đầu này tới đầu kia của hệ  $\pi$ , theo cơ chế pericyclic thì trong trạng thái chuyển hydro phải tiếp xúc đồng thời với cả hai đầu mạch. Các chuyển vị [1,5] và xa hơn, phân tử phải có cấu dạng *cisoid*, song có hai con đường hình học để chuyển vị sigma là *supra* hay *antara*, như hợp chất sau có thể cho bốn sản phẩm:

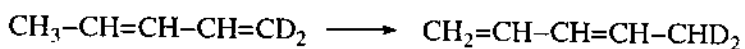


Từ chất ban đầu, hydro chuyển từ đầu tới cuối mạch cùng phía là *supra* cho đồng phân *S, Z* hay quay  $180^\circ$  để chuyển động cùng phía cho đồng phân *S, E*, còn chuyển vị *antara* cho hai đồng phân tương tự.

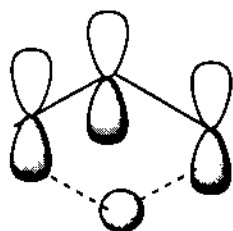
Sự chuyển vị 1,5 trong phản ứng nhiệt là *supra* và quang hoá là *antara*. Trong trường hợp chung, số lẻ  $j$ , sự chuyển vị *supra* được phép về nhiệt khi  $j$  có dạng  $4n + 1$  và quang hoá khi  $j$  có dạng  $4n - 1$ , còn ngược lại cho chuyển vị *antara*. Cũng có thể giải thích theo phương pháp Mobius- Hückel.

Từ bộ khung cơ bản của orbital, sự chuyển vị [1,3] có bốn electron, phản ứng nhiệt pericyclic được phép trong hệ Mobius với một hay số lẻ nghịch đảo và chỉ có thể là *antara*, còn hệ [1,5] có 6 electron được phép về nhiệt là hệ Hückel với số nghịch đảo bằng 0 hay chẵn và chỉ có thể là *supra*.

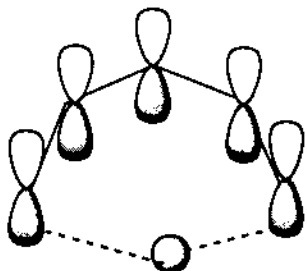
Chẳng hạn phản ứng sau có sự tham gia của orbital 1s của H với orbital  $\psi_2$  của gốc pentadienyl thành 1,3-pentadien:



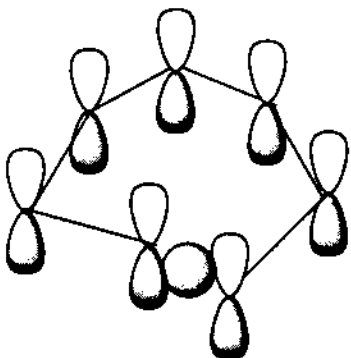
Có thể giải thích hướng tương tác này bằng trạng thái chuyển thơm và phản thơm:



tương tác *supra*-1,3 với  
4 electron theo Huckel  
là phản thơm bị cấm

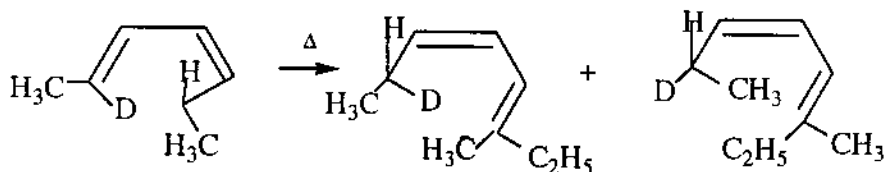


tương tác *supra*-1,5 với  
6 electron theo Huckel  
là thơm được phép



tương tác *antara* 1,7 với  
8 electron theo Mobius  
là thơm được phép

Phản ứng chuyển vị H-1,5 như khi chuyển vị nhiệt bằng *supra* như phản ứng sau, còn chuyển vị quang hoá rất hiếm:



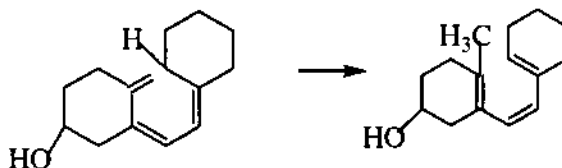
Phản ứng trên có đặc thù lập thể có hai đồng phân.

Còn phản ứng:

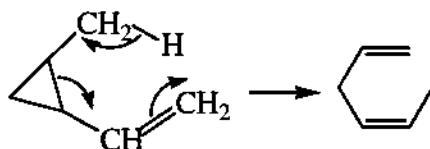


có thể có đồng phân chuyển vị trong vòng cho các đồng phân khác, có thể tạm gọi là chuyển vị nội vòng hay chuyển vị circumambulator.

Ngoài chuyển vị [1,5] còn có chuyển vị xa hơn, chẳng hạn như chuyển vị [1,7] của hydro, cũng là phản ứng nhiệt và chuyển vị *antara*, còn chuyển vị [1,7] quang hoá cũng có tìm thấy là chuyển vị *supra* như phản ứng sau:

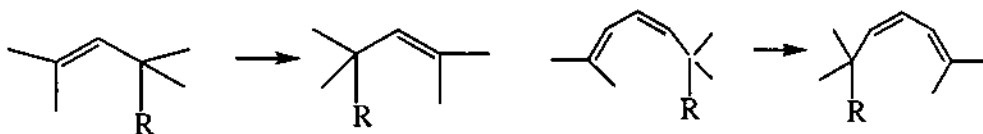


Chuyển vị sigma ở hợp chất vòng xyclopropan thay thế bằng liên kết đôi:

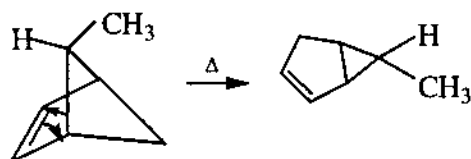


### 13.5.2. Phản ứng chuyển vị cacbon

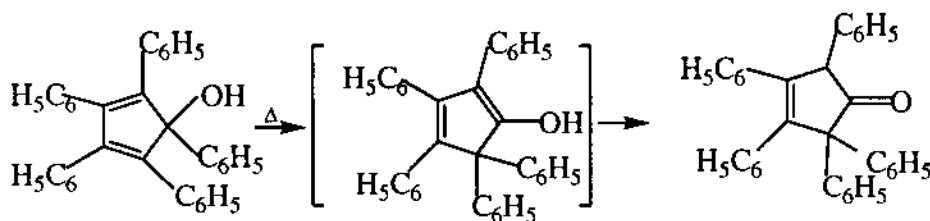
Phản ứng chuyển vị cacbon là chuyển vị gốc ankyll hay aryl cũng có những đặc tính chung của chuyển vị hydro nhưng phức tạp hơn do có nhân tố lập thể của nhóm chuyển vị. Phản ứng chung là chuyển vị cacbon [i, j], thường là chuyển vị [1,3] và [1,5]:



Chẳng hạn chuyển vị gốc ankyll-1,3:

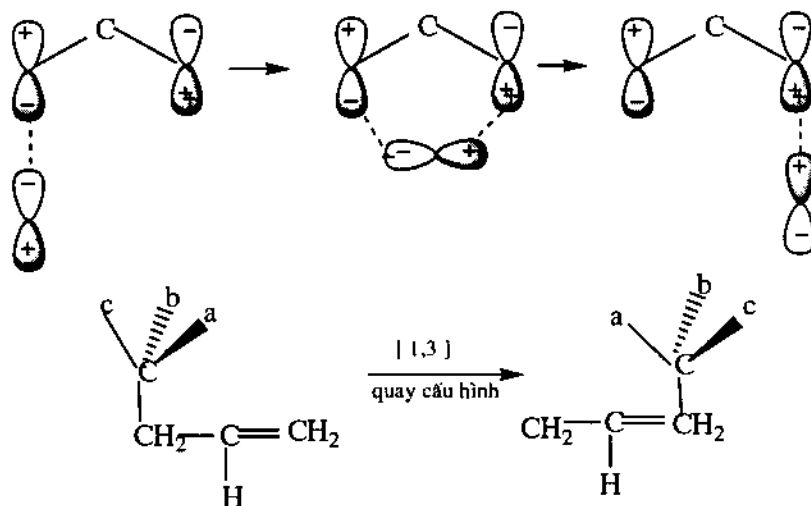


Chuyển vị gốc phenyl [1,5]:



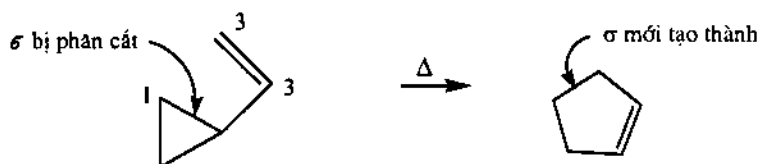


Phản ứng chuyển vị anky-1,3 R dời chuyển *supra* bằng AO-*p* để liên kết với hai đầu của hệ allyl, còn hướng *antara* không được phép vì tính hình học. Nếu R là nhóm quang hoạt thì có sự quay cấu hình:

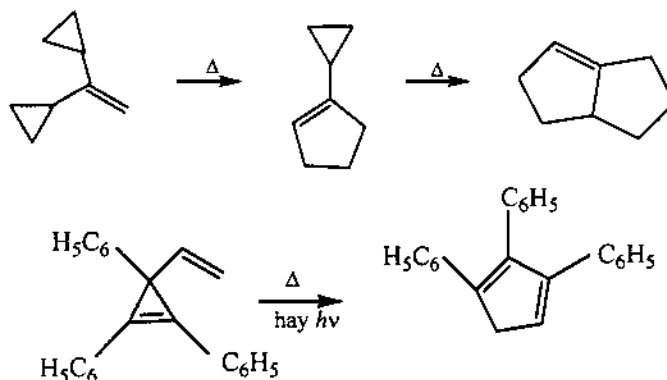


Không giống chuyển vị hydro với hydro chỉ có một thùy, chuyển vị cacbon 1,3 gốc cacbon có một electron trên obitan *p* có hai thùy ngược dấu nhau, cacbon chuyển vị 1,3 cần quay thùy nào để cacbon ban đầu có thể liên kết với đầu mới để hình thành liên kết C-C mới, do đó cấu hình của nhóm dời chuyển phải nghịch đảo. Như vậy chuyển vị 1,3 được phép về nhiệt, là quá trình *supra*, nhưng có quá trình nghịch đảo cấu hình.

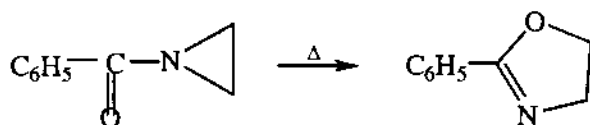
Phản ứng chuyển hoá vinylcyclopropan thành xyclopenten cũng là quá trình chuyển vị sigma 1,3 của cacbon:



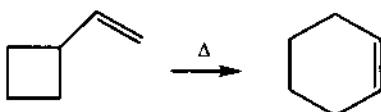
Phản ứng có thể xem như là cộng vòng nội phân tử [2 + 2], cũng như các hợp chất thế ở vòng và nối đôi vinyl:



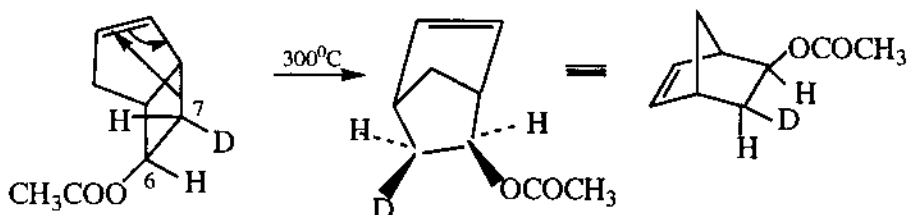
Các dị vòng cũng có chuyển vị này:



Các vòng 4 cạnh cũng chuyển vị mở vòng:

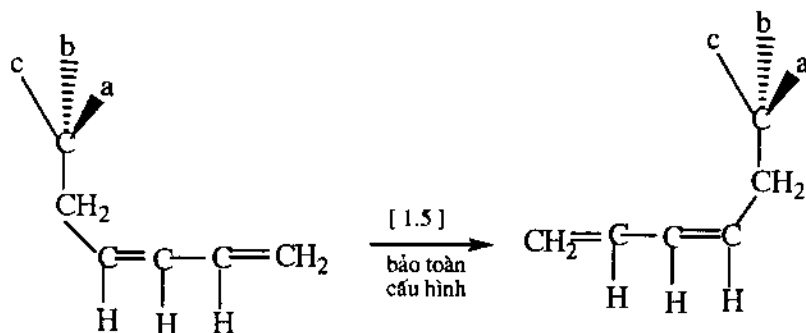
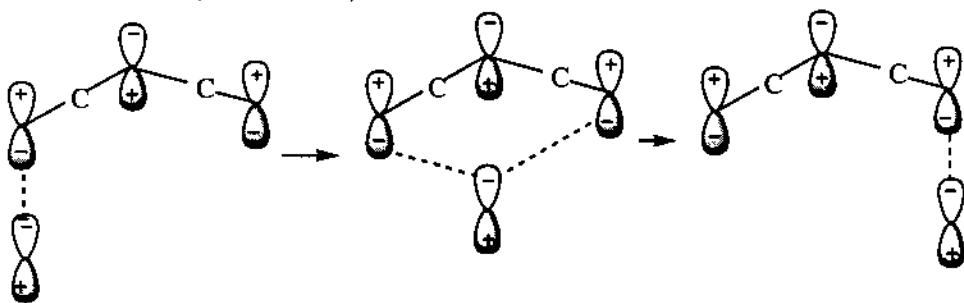


Khi nhiệt phân *endo*-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-yl axetat deuteri hoá cho *exo*-deuteri-*exo*-norbornyl axetat có quay cấu hình ở C<sub>7</sub> và cũng có một phần 11% - 29% bảo toàn cấu hình. Người ta dùng cơ chế góc kép để giải thích trường hợp này ngoài cơ chế đồng bộ:

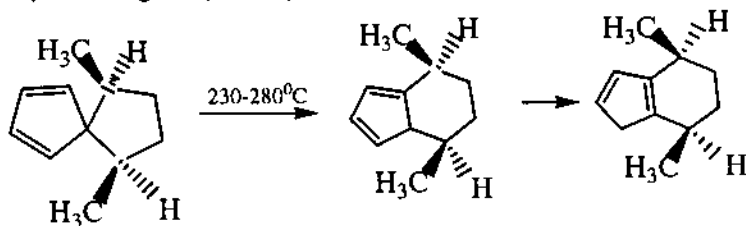


Phản ứng chuyển vị *supra*-1,3 quang hoá của cacbon cũng tìm thấy với sự bảo toàn cấu hình.

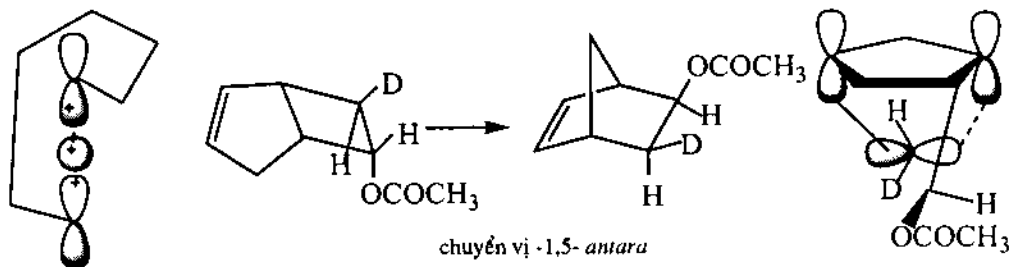
Sự chuyển vị cacbon 1,5 cũng là quá trình *supra* xảy ra với sự bảo toàn cấu hình. Quá trình nhiệt *supra* này xảy ra với tính đối xứng chỉ khi cacbon chuyển vị sao cho thùy ở cacbon đầu liên kết được với đầu hệ  $\pi$ :



Sự chuyển vị 1,5 bằng nhiệt có sự bảo toàn cấu hình:



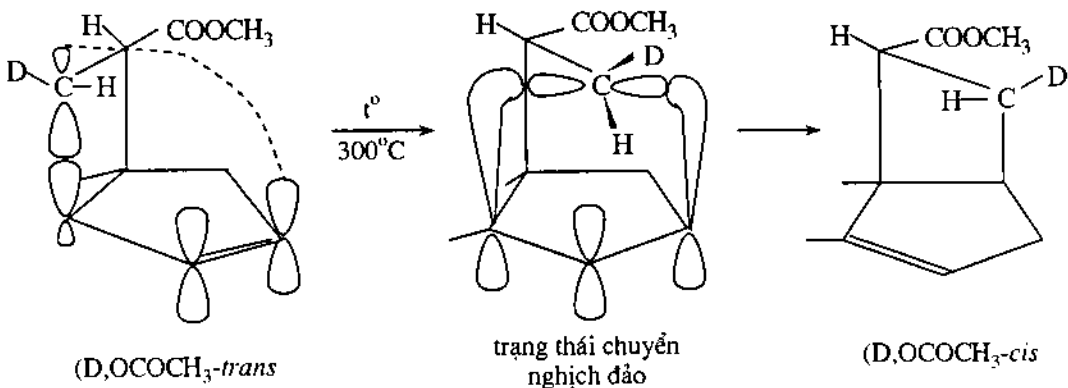
Chuyển vị 1,7 được phép nếu là chuyển vị *antara*, còn *supra* là bị cấm:



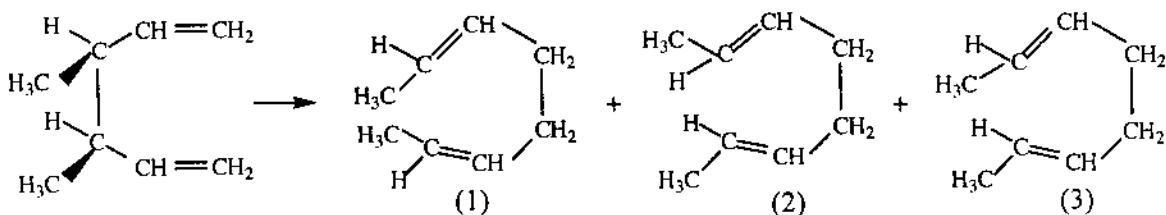
chuyển vị *antara*-1,7 được  
phép về tính đối xứng

có D ở vị trí *trans* với nhóm axetyl trong chất ban đầu, còn trong sản phẩm thì ở vị trí *cis*, chứng tỏ có sự quay cấu hình  $C_7$  tương ứng với quy tắc Woodward-Hoffmann.

Cần chú ý rằng khi chuyển vị sigma, các nhóm thế ở carbon dời chuyển có sự nghịch đảo với trạng thái chuyển có năng lượng thấp hơn.

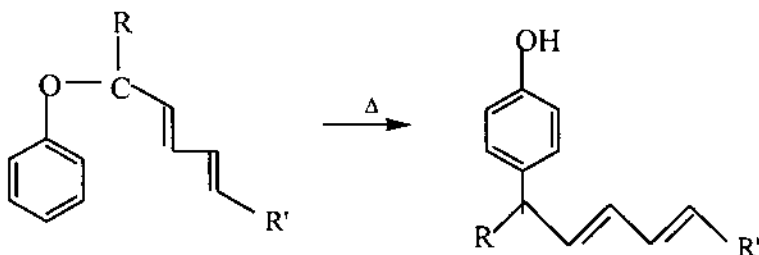


Phản ứng chuyển vị Cope cũng có chuyển vị 1,5, chẳng hạn từ *meso*-3,4-dimetyl-1,5-hexadien xảy ra qua ba dạng trạng thái chuyển đưa tới ba sản phẩm khác nhau:



Sản phẩm (1) và (2) có trạng thái chuyển gần ở dạng thuyền có sự che khuất của cacbon, sản phẩm (3) có trạng thái chuyển gần với dạng ghế. Do đó trạng thái chuyển (3) bền hơn và sản phẩm (3) ưu tiên hơn.

Cũng như phản ứng chuyển vị 1,5 của Claisen như phản ứng:

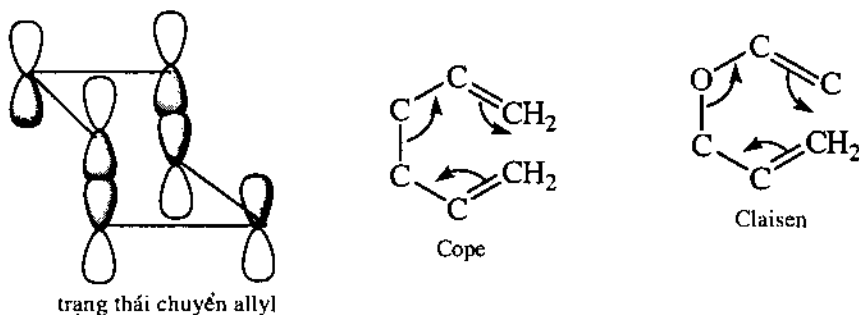


### 13.5.3. Phản ứng chuyển vị [3,3]

Phản ứng chuyển vị [3,3] xảy ra hiếm hơn:

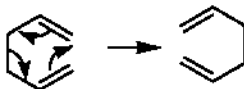


Có thể xem trạng thái chuyển của quá trình như là hai tương tác của hai thành phần allyl vì thế nó là thơm và được phép về nhiệt. Điển hình là phản ứng chuyển vị Cope và Claisen:

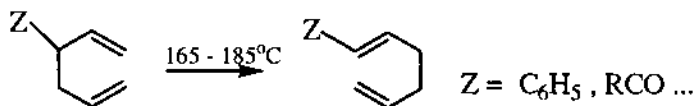


#### 1- Chuyển vị Cope

Khi đun nóng 1,5-dien sẽ đồng phân hoá gọi là chuyển vị Cope. Khi dien là đối xứng đối với liên kết 3,4 chúng ta có sản phẩm giống như chất ban đầu:



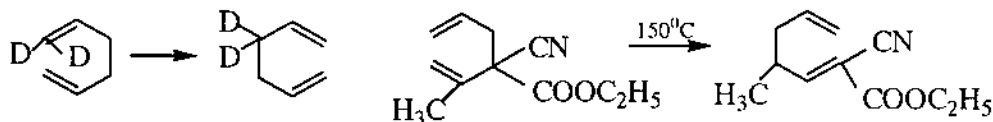
Nên chuyển vị Cope chỉ phân biệt được khi dien có nhóm thế hay không đối xứng với liên kết 3,4:



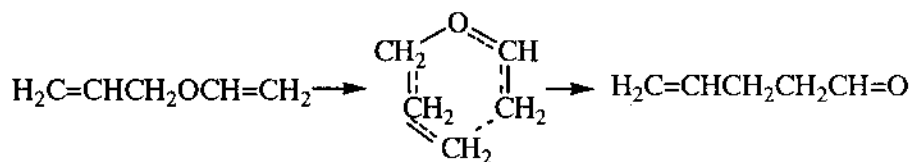
Phản ứng chuyển hoá phát nhiệt, vì tính bền của sản phẩm cao hơn chất ban đầu do trong sản phẩm có liên hợp của liên kết  $\pi$  đối với nhóm thế CN hay cacbetoxy.

Chuyển vị Cope là chuyển vị 3,3 tương tự như chuyển vị dien 1,5, phản ứng là sự chuyển vị dien 1,5 này sang dien 1,5 khác.

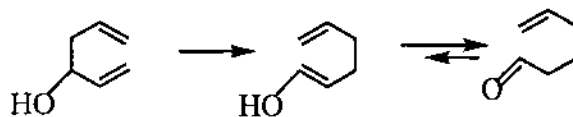
Phản ứng Cope của hệ dien 1,5-hexadien có đồng vị xảy ra với năng lượng hoạt hoá 33,6 kcal/mol, entropi hoạt hoá 13,5 đ.v.e.



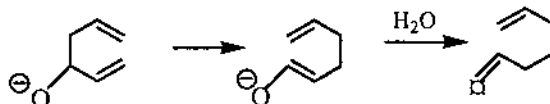
Tương tự hệ dien dị tố của ete ankylylvinyl thành 1-penten-4-al có năng lượng hoạt hoá 30,6 kcal/mol và entropi hoạt hoá là 8 đ.v.e.



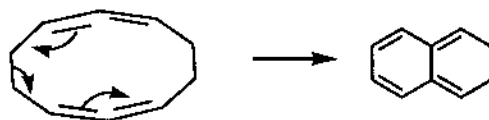
Phản ứng chuyển vị Cope chỉ có thể tách ra được khi dien không đối xứng, chẳng hạn, 3-metyl-1,5-hexadien đun nóng đến 300°C cho 1,5-heptadien. Phản ứng xảy ra dễ khi có nhóm thế ở cacbon 3 hay 4 với liên kết đôi mới liên hợp. Phản ứng là thuận nghịch và hình thành một hỗn hợp cân bằng của hai 1,5-dien, trong đó giàu sản phẩm nào bên về nhiệt động học hơn. Phản ứng có thể không thuận nghịch trong trường hợp của 3-hydroxy-1,5-dien vì sản phẩm tautome là một andehit hay xeton:



Phản ứng này thường gọi là phản ứng chuyển vị oxy-Cope, có ứng dụng lớn trong tổng hợp. Phản ứng được xúc tiến mạnh khi dùng ankoxit cho sản phẩm trực tiếp là ion enolat thủy phân cho xeton:

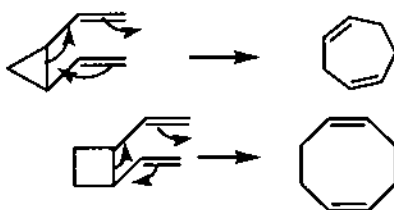


Đối với dien vòng hay một phần của hệ allenic chuyển vị vòng hoá, như:



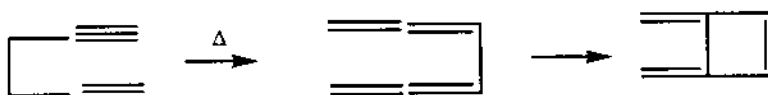
nhưng không phản ứng nếu một liên kết đôi là một phần của hệ thơm như 1-phenyl-1-buten.

Khi hai liên kết đôi là nhóm vinylic dính ở cạnh nhau trên vòng sẽ có mở rộng vòng như loại divinylxyclopropan và xyclobutan:



Phản ứng xảy ra nhanh nên nói chung không thể tách ra ở nhiệt độ phòng trừ một số trường hợp đặc biệt.

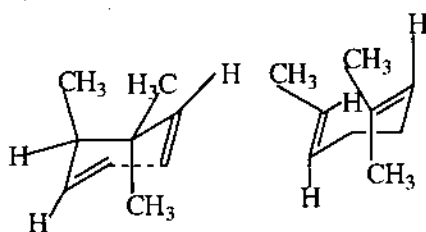
Các 1,5-diên cũng chuyển hoá thành 3,4-dimetylenxyclobuten với giai đoạn đầu là chuyển vị Cope quyết định tốc độ, sau đó là phản ứng electrocyclic:



1,3,5-Trien và xyclohexadien cũng có chuyển vị Cope tương tự.

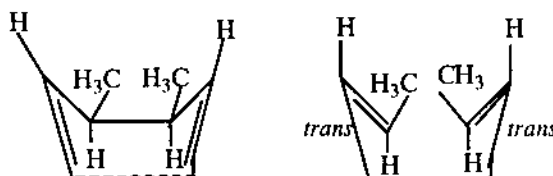
Phản ứng chuyển vị Cope của 1,5-dien đơn giản cũng được xúc tác bởi hợp chất kim loại chuyển tiếp, chẳng hạn dùng  $\text{PCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2$  thì phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phòng.

Cơ chế của phản ứng Cope không xúc tác là trạng thái chuyển vòng 6 cạnh và đã nghiên cứu được trạng thái chuyển vòng đó ở dạng ghế hay thuyền. Chẳng hạn, 3,4-dimetyl-1,5-hexadien có trạng thái chuyển dạng ghế:



có đặc thù lập thể, với đồng phân *meso* cho sản phẩm *cis-cis*, còn hợp chất ( $\pm$ ) cho dien *trans-trans*. Nếu trạng thái chuyển có một nhóm metyl là *axial* và một là *equatorial* thì sản phẩm là olefin *cis-trans*.

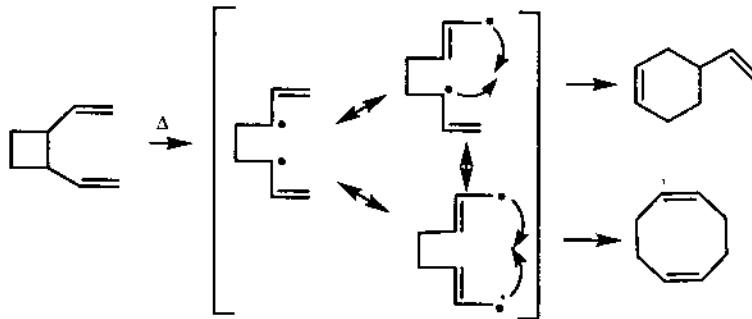
Cũng có hai trạng thái chuyển dạng thuyền của đồng phân *meso*, một cho olefin *trans-trans*, còn một cho olefin *cis-cis*:



còn đồng phân ( $\pm$ ) ngược lại.

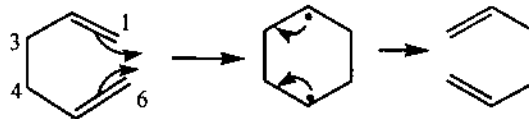
Nếu có trạng thái chuyển thủyên thì phải có olefin *cis-trans*, còn đồng phân ghế (*diaxial-metyl*) cho *cis-cis*, *diequatorial* methyl cho *trans-trans* nên chứng tỏ rằng trạng thái chuyển phải có cấu dạng ghế mà không có cấu dạng thủyên. Cũng chú ý là, đối với 3,4-dimetyl-1,5-hexadien có thể tự do ở dạng thủyên hay ghế, còn như đối với 1,2-divinylxyclopropan thì chỉ có phản ứng ở dạng thủyên. Do bản chất của trạng thái chuyển trong cơ chế pericyclic, chất ban đầu quang hoạt ở  $C_3$  hay  $C_4$  thì chuyển tính quang hoạt ấy sang sản phẩm làm cho tổng hợp có tính chọn lọc *enantiome*.

Không phải tất các chuyển vị Cope theo cơ chế pericyclic vòng 6 cạnh, chẳng hạn *cis*-1,2-divinylxyclobutan chuyển vị cho 1,5-xyclooctadien thích hợp với tính hình học, còn đồng phân *trans* cũng cho sản phẩm đó nhưng sản phẩm là 4-vinylxyclohexen:



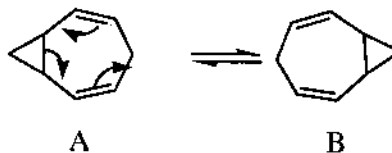
Phản ứng theo cơ chế gốc kép và một phần sản phẩm xyclooctadien sinh ra do *epime* hoá của *trans* thành *cis*-divinylxyclobutan tiếp theo bởi chuyển vị Cope.

Còn một vài phản ứng theo cơ chế gốc kép hai giai đoạn:



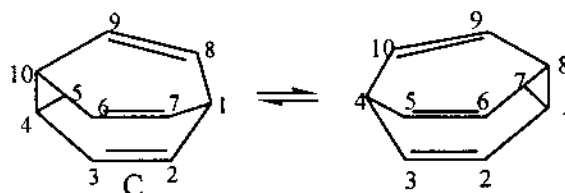
ở đây, liên kết 1,6 hình thành trước khi liên kết 3,4 bị phân cắt.

Chú ý rằng, chuyển vị Cope từ 1,5-hexadien cho 1,5-hexadien gọi là chuyển vị Cope suy biến. Như phản ứng của bixyclo[5.1.0] mà ở nhiệt độ phòng tìm thấy chất bên trái A, ở  $180^\circ\text{C}$  chuyển vị Cope cho một lượng tương đương B ở nhiệt độ này, phổ NMR cho thấy tồn tại hỗn hợp hai cấu trúc, chuyển hoá cho nhau rất nhanh (nhanh hơn  $10^3$  lần trên giây) giữa hai cấu trúc. Đó là sự tautome hoá trị mà có thể:

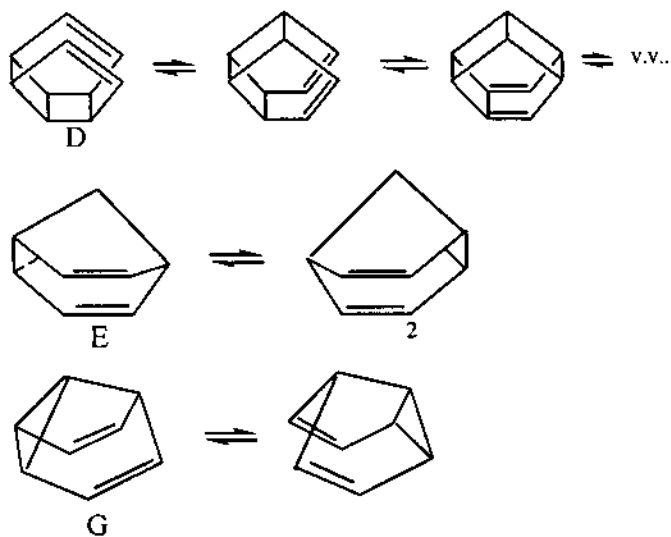


phân biệt bằng cộng hưởng chỉ với khung electron. Vị trí hạt nhân trong hai cấu trúc là khác nhau. Phân tử A là một tautome hoá trị (ở  $180^\circ\text{C}$ ) có cấu trúc không ổn định thay đổi liên

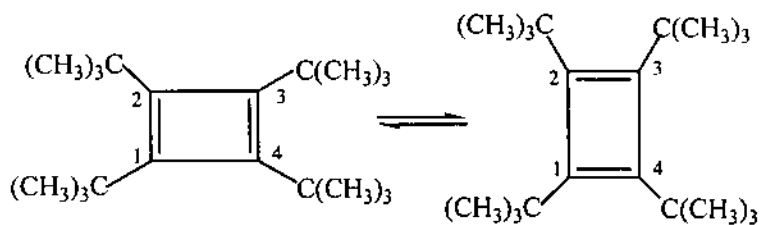
tục. Đối với *cis*-1,2-divinylxyclopropan không tồn tại ở nhiệt độ phòng nhanh chuyển vị thành 1,4-xycloheptadien nhưng trong A thì cấu trúc *cis*-divinyl xyclopropan được ổn định trong cả hai cấu trúc. Nhiều hợp chất đa vòng có vòng xyclopropan đều chịu chuyển vị Cope thành những dạng tautome hoá trị gọi là chuyển vị Cope suy biến, hiện nay có thể có đến 1,2 triệu dạng tautome hoá trị như vậy. Trong hệ bullvalen (C) tìm thấy chuyển vị Cope bằng sự thay đổi vị trí vòng xyclopropan từ 4,5,10 tới 1,7,8:



Bullvalen đã tổng hợp được, xác định bằng phổ  $^1\text{HNMR}$  ở  $-25^\circ\text{C}$  có hai *pic* với tỷ lệ diện tích 6/4 phù hợp với dạng cấu trúc đơn giản không tautome hoá, sáu proton là vinyl và bốn là allyl, nhưng ở  $100^\circ\text{C}$  chỉ tìm thấy một *pic*, chứng tỏ ở  $100^\circ\text{C}$  hợp chất nhanh chuyển hoá cho nhau. Phổ  $^{13}\text{CNMR}$  của bullvalen chỉ tìm thấy một *pic* ở  $100^\circ\text{C}$ . Các hợp chất khác như hypostrophen (D), barbaralan (E), semibullvalen (G)...



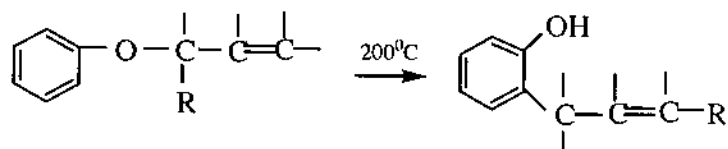
Trường hợp điển hình là hai đồng phân hình chữ nhật ở dưới có đồng phân động học đã xác định được bằng phổ  $^{13}\text{C}$ :





## 2- Chuyển vị Claisen

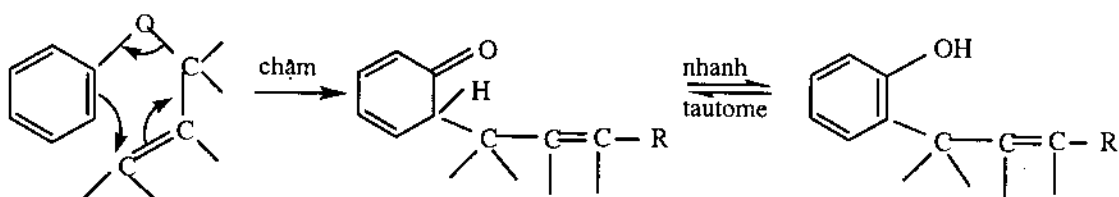
Các aryl allyl ete khi đun nóng chuyển vị thành *o*-allyl phenol, gọi là chuyển vị Claisen:



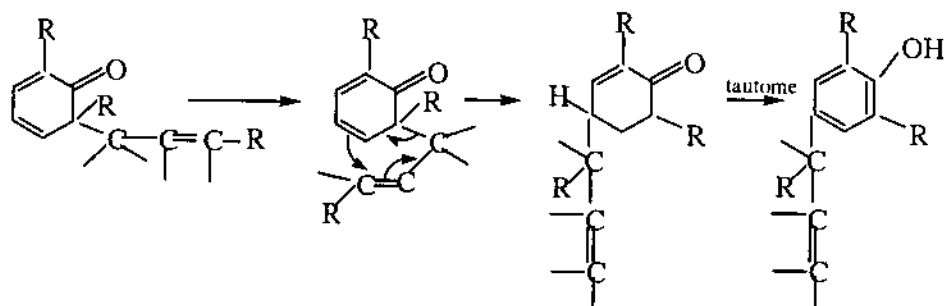
Nếu hai vị trí *ortho* bị chiếm thì chuyển vị tới vị trí *para* (thường gọi là chuyển vị *para*-Claisen) và không có phản ứng này khi vị trí *para* và hai *ortho* đều bị chiếm.

Sự dời chuyển tới vị trí *meta* không quan sát được. Trong phản ứng chuyển vị *ortho*, nhóm allyl luôn luôn giữ khung allyl. Nhóm thế ở vị trí  $\alpha$  đối với oxy thì bây giờ ở vị trí  $\gamma$  đối với vòng (và ngược lại). Khi chuyển vị *para* vẫn giữ khung allyl, nhóm allyl ở vị trí *para* tìm thấy đúng như ở chất ban đầu. Hợp chất có nhóm propargyl (nhóm có nối ba ở vị trí tương ứng) nói chung không cho phản ứng này.

Cơ chế là cơ chế pericyclic đồng bộ chuyển vị sigma [3,3], chẳng hạn chuyển vị *ortho*:

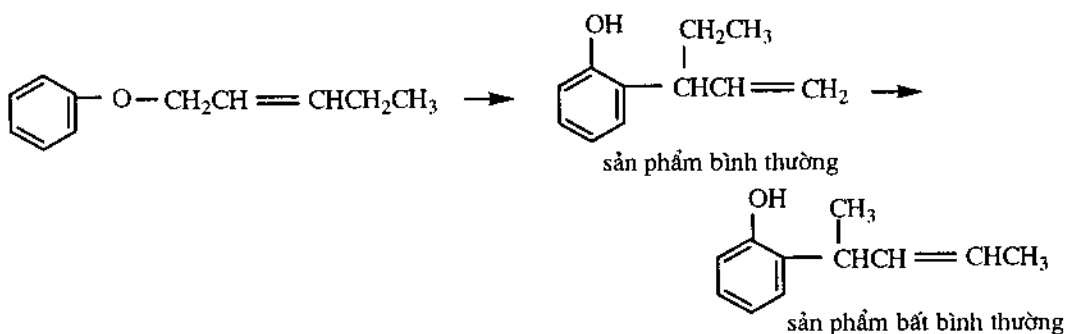


Phản ứng là bậc nhất đối với ete, không có sản phẩm chéo khi dùng hỗn hợp hai cấu tử và luôn có khung allyl trong cơ chế. Khung allyl trong chuyển vị *ortho* đã được chứng minh bằng  $^{14}\text{C}$ . Tính hình học của trạng thái chuyển giống trạng thái chuyển Cope. Trạng thái chuyển Claisen thường ưu tiên giống dạng ghế. Khi vị trí *ortho* không có hydro, sự chuyển vị sigma [3,3] lần thứ hai tiếp theo:

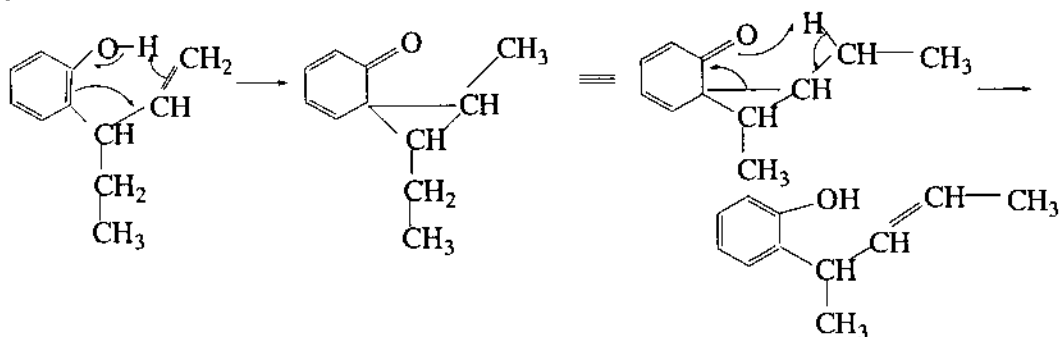


và nhóm chuyển vị vẫn giữ cấu trúc ban đầu.

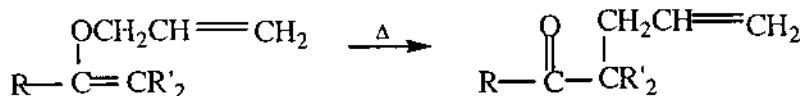
Ete có nhóm ankyl ở vị trí  $\gamma$  của ete (hệ  $\text{Ar}-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{R}$ ) thỉnh thoảng cho sản phẩm bất thường với carbon  $\beta$  nối với vòng:



Sự hình thành sản phẩm bất thường không phải gây ra trực tiếp từ ete ban đầu mà bởi chuyển vị khác của sản phẩm bình thường:

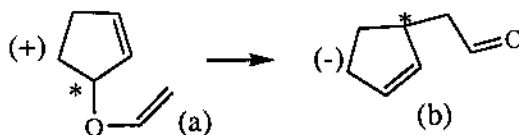


Ete allyl của enol (ete vinyl allyl) cũng chuyển vị Claisen nhưng thực tế mới phát hiện ra chất đầu tiên:

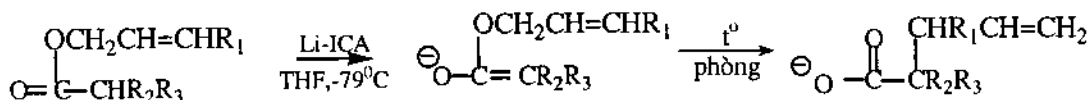


Trong trường hợp này, không có chất trung gian khi R = H vì không có bản chất thơm và xeton bền hơn dạng enol và nếu dùng nước thì phản ứng được xúc tiến. Cơ chế tương tự như allyl aryl ete.

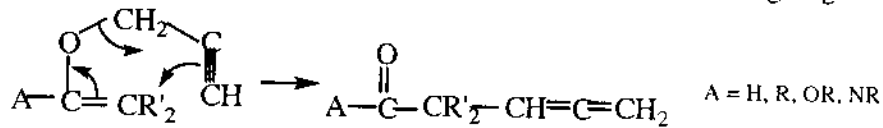
Đối với các chất hoạt động quang học như (a) chuyển thành (b) thì vẫn giữ tính quang hoạt như phản ứng sau:



Khi tác dụng xeton trực tiếp với ancol allylic và có xúc tác thu được xeton  $\gamma, \delta$ - không no cũng do sự hình thành ete vinyl và chuyển vị Claisen tiếp, như enolat của ete allyl, hình thành khi tác dụng este với liti isopropylxyclohexylamit (ICA) chuyển vị tới axit  $\gamma, \delta$ - không no:

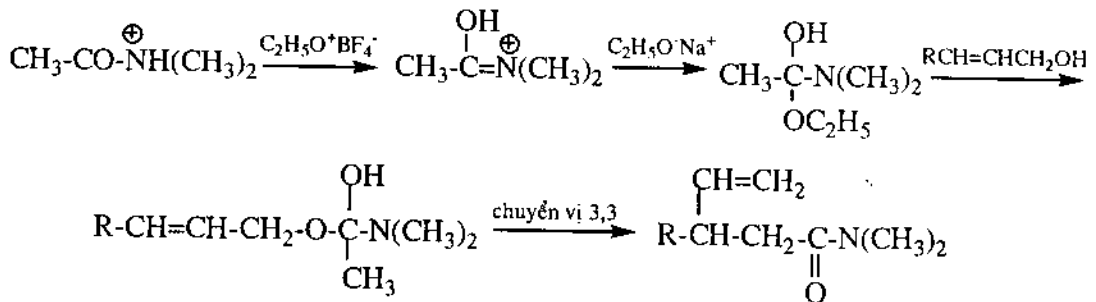


Các hợp chất propargyl vinyl cũng cho andehit, xeton và este tương ứng:

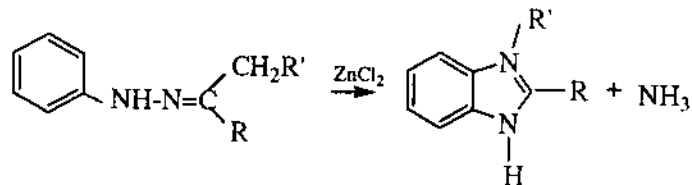


Chú ý rằng, các thioete allyl aryl  $\text{ArSCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  chuyển vị thành *o*-allyl thiophenol, gọi là chuyển vị thio-Claisen không thu được vì không bền mà phản ứng cho hợp chất bixyclo. Nhiều sunfua allyl vinyl cũng cho phản ứng chuyển vị, các sunfon allyl vinyl  $\text{H}_2\text{C}=\text{CRCH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  chuyển vị khi có etanol và pyridin cho muối sunfon không no  $\text{CH}_2=\text{CRCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$  qua chất trung gian sunfen không bền  $\text{CH}_2=\text{CRCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{SO}_2$ , các sunfoxit allyl vinyl chuyển vị rất nhanh ở nhiệt độ phòng.

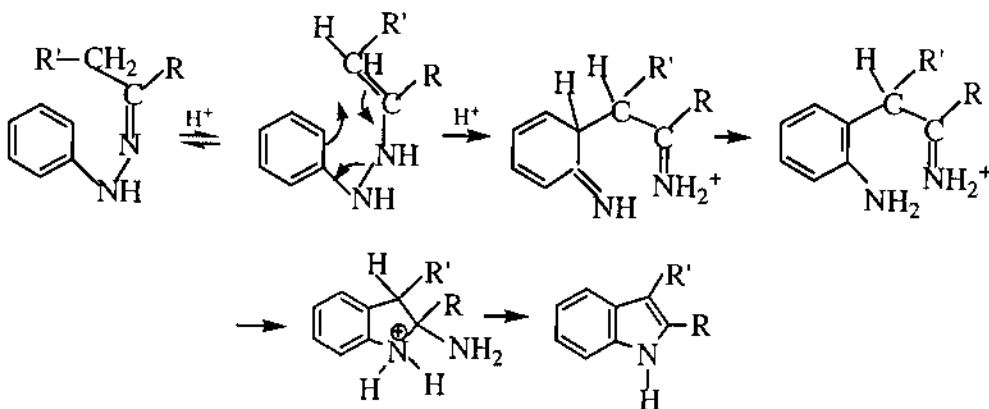
Phản ứng chuyển vị được áp dụng tổng hợp các hợp chất hình thành liên kết C-C đi qua hợp chất allyl ete trong quá trình, sau đó chuyển vị, chẳng hạn phản ứng sau:



Các arylhydrazon của andehit và xeton khi có xúc tác, như clorua kẽm, tách amoniac và hình thành indol gọi là tổng hợp indol của Fischer:

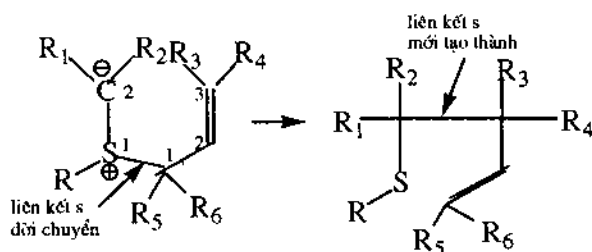


Phản ứng có giai đoạn chính là quá trình chuyển vị sigma [3,3] qua các giai đoạn như sau:

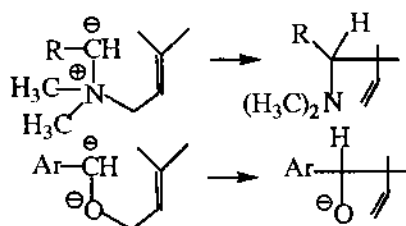


### 13.5.4. Phản ứng chuyển vị sigma [2,3]

Các sunfua ylit khi đun nóng chuyển thành sunfua không no:



Phản ứng là chuyển vị đồng bộ sigma [2,3] tương tự như trường hợp của các ylit nitơ và bazơ liên hợp của allyl ete (phản ứng này gọi là chuyển vị Wittig [2,3]):

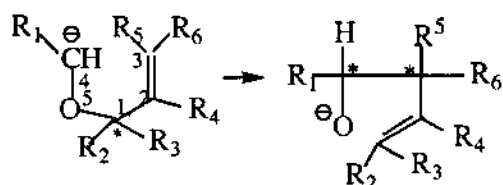


Trong phản ứng, nhóm allyl dời chuyển từ nguyên tử S, N hay O tới nguyên tử cacbon mang điện tích âm bên cạnh, là trường hợp riêng của chuyển vị Stevens và Wittig, chỉ khác là ở đây nhóm allyl dời chuyển. Khi nhóm allyl dời chuyển thì có hai cách:

1- cơ chế ion gốc hay cặp ion;

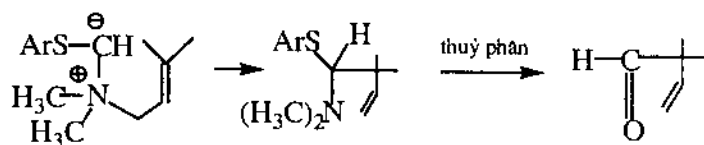
2- chuyển vị pericyclic đồng bộ sigma [2,3] nhưng chuyển vị allyl thì chỉ theo cơ chế đồng bộ.

Phản ứng chuyển vị Wittig [2,3] thường dùng khi nghiên cứu sự thay đổi tính quang hoạt, nếu hợp chất có trung tâm bất đối ở C<sub>3</sub> và C<sub>4</sub> (R<sub>5</sub> ≠ R<sub>6</sub>) và nếu chất ban đầu là quang hoạt do có trung tâm bất đối ở C<sub>1</sub>, sản phẩm là hoạt động quang học:

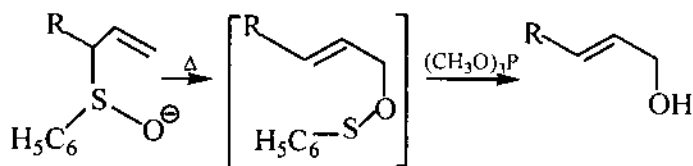


Nhiều công trình cho thấy ete hoạt động quang học thì sản phẩm cũng quang hoạt nếu có trung tâm bất đối ở C<sub>3</sub> hay C<sub>4</sub> hoặc cả hai.

Nếu nhóm OR hay SR nối với cacbon mang điện tích âm, phản ứng là phương pháp tổng hợp andehit β, γ- không no vì sản phẩm dễ thủy phân:



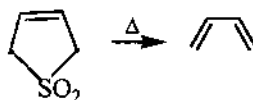
Một phản ứng chuyển vị sigma [2,3] là chuyển sunfoxit allyl tới ancol qua chuyển vị allyl khi tác dụng với tác nhân thiophin như trimetyl photphit:



Trong trường hợp này dời chuyển từ S tới O, chuyển vị sigma [2,3] từ O tới S cũng quan sát được. Chuyển vị Sommelet-Hauser cũng là chuyển vị sigma [2,3].

### 13.6. PHẢN ỨNG CHELAT (CHELATROPIC)

Khi nghiên cứu phản ứng tách của các hợp chất như 2,5-dihydrothiophen-1,1-dioxit sẽ tách  $\text{SO}_2$  cho dien là phản ứng tách 1,4 cũng là quá trình đồng bộ theo quy tắc đối xứng obitan với quá trình tách *supra*:

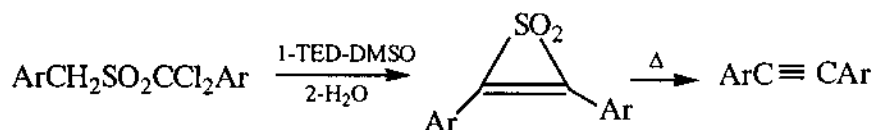


Còn đối với 2,7-dihydrothiepin-1,1-dioxit là phản ứng tách 1,6 là quá trình *antara* theo quy tắc đối xứng obitan:



Quá trình xảy ra theo cơ chế đồng bộ chỉ theo hướng *supra* và *antara* ở trên, nếu không, theo cơ chế khác không đồng bộ. Cơ chế tách  $\text{SO}_2$  ở trên gọi là phản ứng *chelat*, là phản ứng được xác định bằng phản ứng có hai liên kết  $\sigma$  ở trên một nguyên tử bị phân cắt hay tạo thành cùng lúc.

Khi tác dụng  $\alpha,\alpha$ -diclobenzylsunfon phản ứng với dư bazơ trietylendiamin trong dimetylfomamit ở nhiệt độ phòng cho 2,3-diarylthiiren-1,1-dioxit dễ phân huỷ nhiệt cho ankyn:

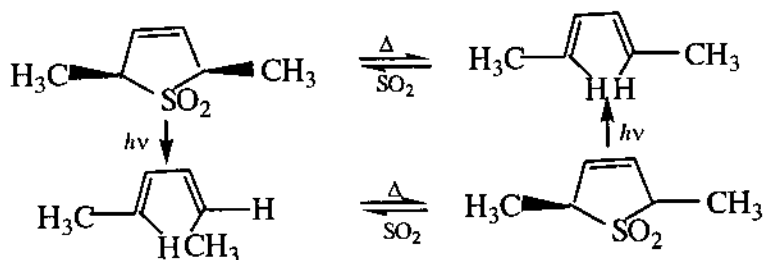


Ngược lại, tương tự như phản ứng cộng vòng của dien với dienophin, phản ứng *chelate* (phản ứng càng cua - *chelotropic reaction*) xảy ra từ dien với phân tử có hai obitan ở trên cùng một nguyên tử. Tiêu phân có cấu trúc đó là loại cacben như điclocacben hoặc oxit lưu huỳnh ở trạng thái singlet:

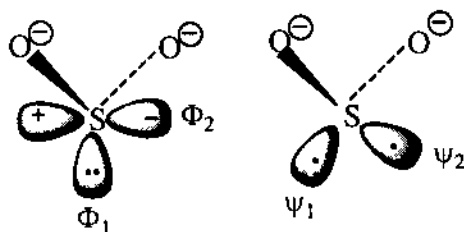


Phản ứng được nghiên cứu là phản ứng đặc thù lập thể của  $\text{SO}_2$  với dien liên hợp.

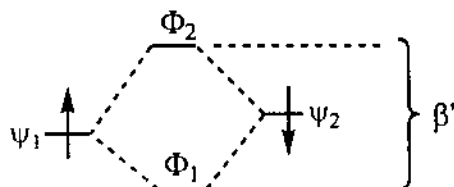
Phản ứng tạo sunfon vòng bằng cộng nhiệt của  $\text{SO}_2$  vào dien và phản ứng tách của nó là phản ứng quay ngược chiều đặc thù lập thể:



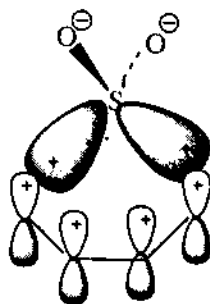
Phân tử  $\text{SO}_2$  có hai AO, một là AO lai hoá bị chiếm  $\psi_1$  có cặp electron và một AO trong  $3p$ -AO  $\psi_2$ :



Hai AO này trong  $\text{SO}_2$  có thể thay thế bằng hai AO lai hoá  $\psi_1$  và  $\psi_2$ . Hai AO này chứa một electron. Khi tương tác hai AO này lại tạo ra  $\Phi_1$  và  $\Phi_2$ :



Phản ứng giữa  $\text{SO}_2$  và butadien qua trạng thái chuyển:



Trạng thái chuyển này giống trạng thái chuyển của Diels Alder, do đó phản ứng cũng là cộng vòng, song tác nhân có hai AO ở cùng một nguyên tử để tạo thành hai liên kết.

Đó cũng là sự khác nhau giữa phản ứng chelat và cộng vòng ở trên.

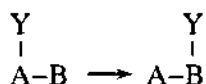
Ngoài những phản ứng ở trên, phản ứng tách nhiệt cũng xảy ra qua trạng thái chuyển vòng electron thuộc loại phản ứng pericyclic đã nói ở phản ứng tách.

## PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ

Phản ứng chuyển vị là sự dời chuyển nguyên tử hay nhóm nguyên tử từ vị trí này sang vị trí khác của mạch cacbon gây ra sự thay đổi mạch cacbon hay bảo toàn mạch cacbon.

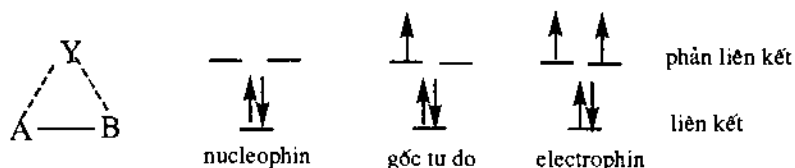
Phản ứng này thường xảy ra trong quá trình thế, tách hay cộng qua những chất trung gian như cacbocation hay cacbanion. Một số phản ứng chuyển vị liên quan tới sự chuyển vòng electron đã nói ở chương trước. Ở đây chỉ nói về những phản ứng chuyển vị ion hay gốc.

Trong phản ứng chuyển vị, sự dời chuyển từ nguyên tử này sang nguyên tử bên cạnh gọi là chuyển vị 1,2 hay chuyển vị  $\alpha,\beta$ , nhưng cũng có chuyển vị xa hơn 1,3; 1,4, ...



Trong đó nhóm Y gọi là nhóm dời chuyển hay chuyển vị, A là vị trí đi hay đầu và B là vị trí đến hay cuối. Nhóm chuyển vị Y đi ra cùng với cặp electron liên kết ở dạng anion gọi là chuyển vị nucleophin (hay anionotropic), để lại cặp electron liên kết ra đi ở dạng cation gọi là chuyển vị electrophin (hay cationotropic) với Y là hydro gọi là chuyển vị proton (hay prototropic), để lại một electron ra đi dưới dạng gốc gọi là chuyển vị gốc.

Phản ứng chuyển vị 1,2 thường đi qua trạng thái chuyển vòng ba trung tâm (hay chất trung gian) hai electron, trong đó hai electron liên kết A-Y tương tác với nguyên tử B có một, hai hay không electron tương ứng với trường hợp gốc, electrophin hay nucleophin. Sự xen phủ của các obitan này cho ba obitan mới có năng lượng khác nhau: liên kết và phản liên kết:



Trong chuyển vị nucleophin, hai electron phân bố trên một obitan liên kết nên trạng thái chuyển nucleophin có năng lượng thấp, còn trong chuyển vị gốc hay electrophin còn có electron trên obitan phản liên kết có năng lượng cao. Do đó cho thấy tại sao chuyển vị gốc hay electrophin thường gặp trong trường hợp nhóm Y là nhóm aryl hay vài nhóm khác có



khả năng giải toả electron tự do để tăng tính bền của trạng thái chuyển ba trung tâm.

Trong chuyển vị có thể phân biệt hai khả năng phản ứng: một là nhóm Y hoàn toàn đi ra khỏi A để đi tới B trong cùng phân tử (nội phân tử) hay tới phân tử khác (giữa các phân tử). Trong thực tế, ta thường gặp chuyển vị từ A tới B trong nội bộ phân tử. Song có thể kiểm tra phản ứng bằng làm thực nghiệm chéo giữa Y-A-B và Z-A-C sẽ chỉ cho A-B-Y hay A-C-Z là nội phân tử, còn cho A-B-Z và A-C-Y là có chuyển vị giữa các phân tử.

## 14.1. CƠ CHẾ CHUYỂN VỊ

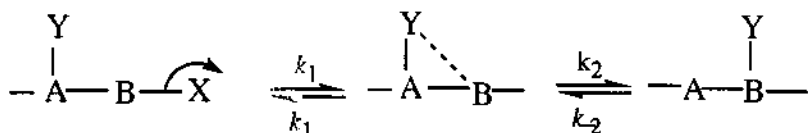
### 14.1.1. Chuyển vị nucleophin

#### 1- Cơ chế và bản chất của chuyển vị

Cơ chế chung của chuyển vị nucleophin:

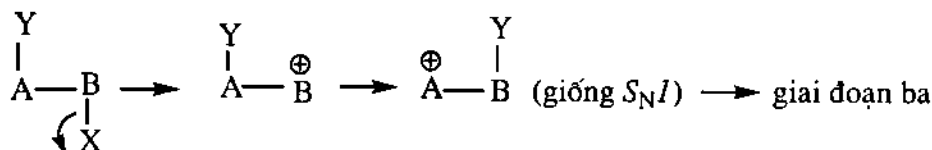


Phản ứng có ba giai đoạn, trong đó giai đoạn quyết định là giai đoạn chuyển nhóm chuyển vị từ A sang B:



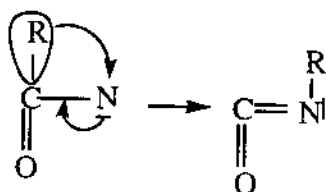
Phản ứng chuyển vị xảy ra bằng sự tấn công nucleophin nội phân tử của nhóm thế vào carbon thiếu electron. Vì vậy giai đoạn đầu là quá trình hình thành trung tâm thiếu electron sáu electron. Do ảnh hưởng của dung môi, X đi ra cùng với cặp electron liên kết để B trở thành thiếu electron và Y tấn công vào B bằng cặp electron liên kết. A trở thành trung tâm thiếu electron hoặc chịu tương tác của anion để trở thành sản phẩm có chuyển vị thay đổi mạch cacbon hoặc chịu sự tách hydro để thành olefin. Phản ứng là chuyển vị nucleophin và chuyển vị 1,2.

Trong phản ứng chuyển vị, sản phẩm trung gian có thể là cacbocation thực sự thì cơ chế giống  $S_N1$ :



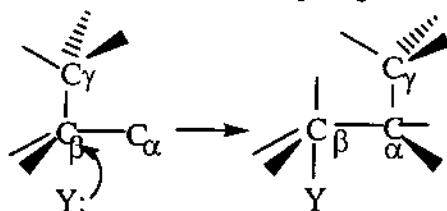
Cơ chế phụ thuộc vào từng phản ứng cụ thể, phản ứng là ion nên phản ứng phụ thuộc nhiều vào tính phân cực của dung môi, không xúc tiến bằng chất kích thích gốc tự do cũng như không bị tắt mạch bằng chất chết mạch.





Trong thực tế, nhiều phản ứng có giai đoạn hai và ba là đồng bộ, không hình thành cation tự do, song sự khác nhau về hai cơ chế này thường rất tinh tế và câu trả lời không phải luôn luôn tìm được.

Cơ chế đồng bộ này được xác định bằng đặc tính hoá học lập thể của phản ứng. Nếu phản ứng càng đi tới đồng bộ thì các yếu tố sau càng tăng:

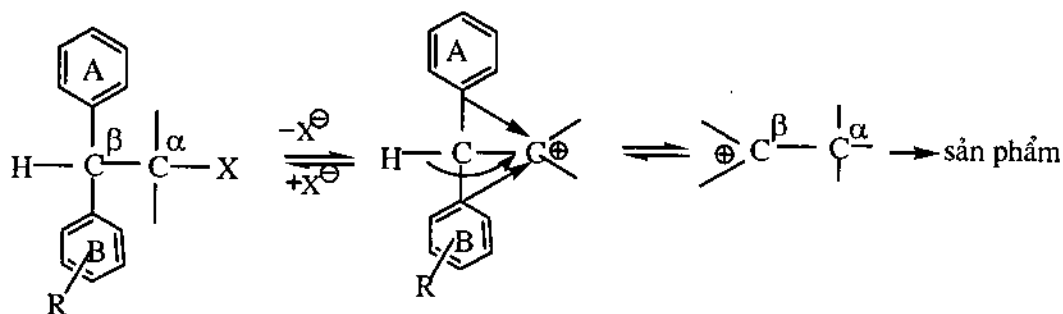


- Nguyên tử C ở nhóm chuyển vị được bảo toàn ( $C_\gamma$ )
- Nguyên tử C ở điểm đầu quay cấu hình ( $C_\beta$ )
- Nguyên tử C ở điểm cuối chuyển vị có sự nghịch đảo cấu hình ( $C_\alpha$ ).

## 2- Hướng chuyển vị

Vấn đề quan trọng là bản chất của sự chuyển vị và hướng chuyển vị.

Phản ứng chuyển vị trên do sự tách nhóm X đi ra để hình thành trung tâm thiếu electron  $C_\alpha$  và sự chuyển vị nhóm thế từ  $C_\beta$  sang  $C_\alpha$  gọi là chuyển vị 1,2 hay chuyển vị  $\alpha,\beta$ . Như vậy có thể nói trung tâm thiếu electron như là axit, nhóm chuyển vị cung cấp electron liên kết như là một bazơ, do đó khuynh hướng chuyển vị tăng khi tăng tính axit ở  $C_\alpha$  và tính bazơ của nhóm chuyển vị. Chẳng hạn:

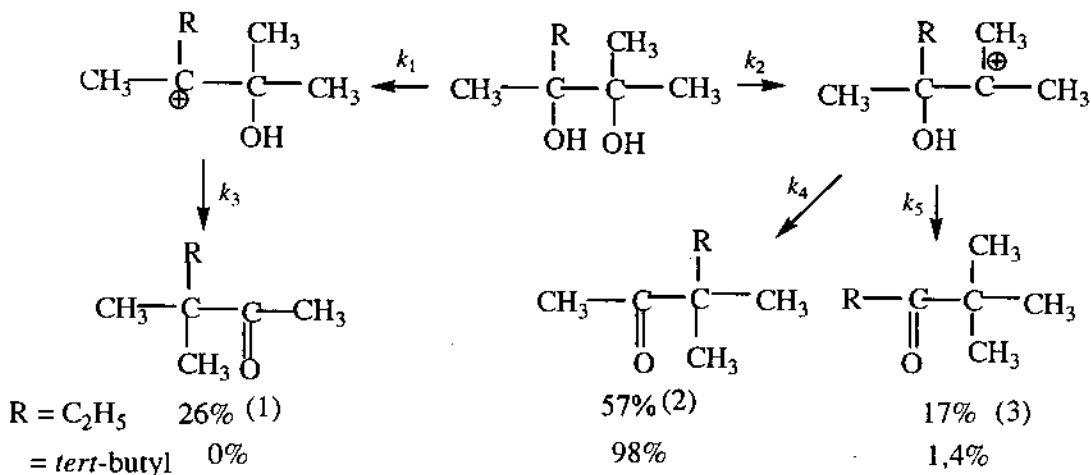


Ở đây khuynh hướng chuyển vị của nhân phenyl thế R lớn hơn nhân phenyl và lớn hơn nhóm methyl. Điều đó hợp lý khi thấy hằng số  $\rho$  của phản ứng âm. Khi chuyển vị, trung tâm mới tạo thành thường ổn định hơn trung tâm cũ nhưng luôn luôn ở trạng thái cân bằng hai trung tâm đó, ưu tiên ở trung tâm nào thuận lợi hơn. Phản ứng chuyển vị thường đủ lớn,

chẳng hạn khi chuyển vị gốc hydrocacbon ở  $-80 \div 100^\circ\text{C}$  có  $k = 10^4 \div 10^{-4}$ , năng lượng hoạt hoá bằng  $10 \div 15$  kcal/mol, entropi hoạt hoá bằng  $0 \div 10$  d.v.e.

Hướng chuyển vị trước hết phụ thuộc vào năng lượng khác nhau của hai trung tâm thiếu electron và phụ thuộc nhiều vào cấu dạng chất ban đầu.

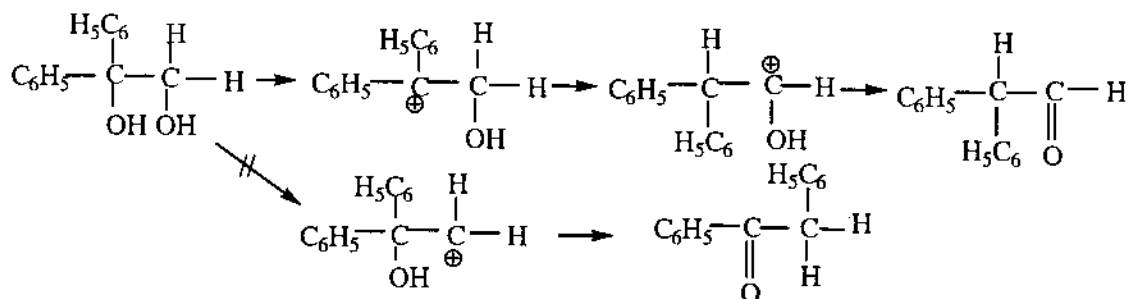
Chẳng hạn phản ứng:



Như vậy, hiệu ứng không gian của R làm khó khăn cho quá trình loại nước, thể tích R tăng sản phẩm (1) giảm. Khả năng chuyển vị của nhóm thế được đánh giá bằng tỷ lệ sản phẩm (2) và (3) gọi là khả năng chuyển vị tương đối của nhóm thế. Kết quả từ tỷ lệ này cho thấy R là *tert-butyl* có tính bazơ lớn hơn, ưu tiên chuyển vị.

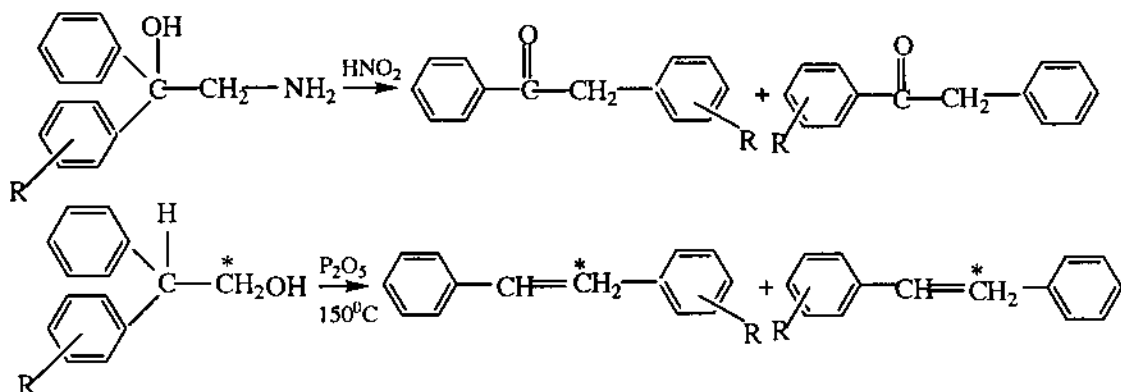
Có thể có những trường hợp pinacol loại  $\text{RR}'\text{COHCOHRR}'$  cùng cho một cacbocation chỉ cần so sánh nhóm rời chuyển R hay R' phụ thuộc vào tính bền của cacbocation mới hình thành. Chẳng hạn nếu R rời chuyển cho  $\text{R}'\text{C}^+(\text{OH})\text{CR}_2\text{R}'$  và R' rời chuyển cho  $\text{RC}^+(\text{OH})\text{CRR}'_2$  có tính bền khác nhau. Nếu cho R rời chuyển hơn R' thì không phải bản thân R có khuynh hướng rời chuyển thấp hơn mà vì để ổn định được điện tích dương nhiều hơn ở cation. Đối với loại  $\text{R}_2\text{COHCOHR}'_2$  thì cần xác định OH nào sẽ đi ra để tạo cacbocation bền hơn và nhóm nào rời chuyển.

Trường hợp  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{COHCH}_2\text{OH}$  chỉ cho diphenylaxetandehit mà không cho phenylaxetophenon:

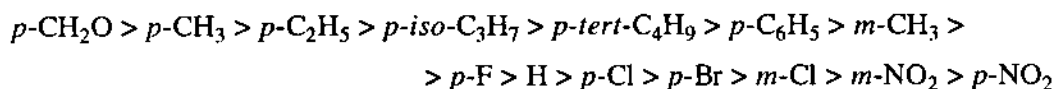


Ở đây cho thấy nhóm phenyl có khả năng hơn nhưng H lại chuyển vị để cacbocation tạo thành bền hơn vì tính ổn định cacbocation aryl > ankylyl > hydro.

Về ảnh hưởng của các nhóm thế trong nhân benzen xác định theo phản ứng sau:



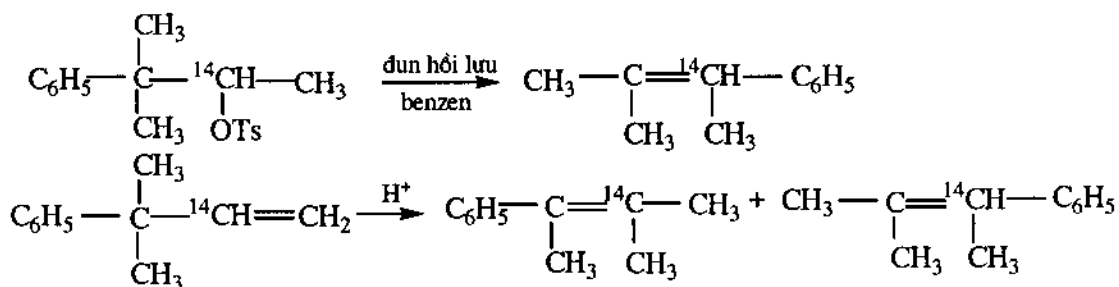
Chẳng hạn khi chuyển vị các nhóm phenyl thế khác nhau, ta có dãy:



Trong phản ứng trên, các phản ứng sau xảy ra nhanh hơn là phản ứng nghịch của cacbocation ban đầu. Trong nhiều phản ứng đã thiết lập được hàng số cân bằng giữa hai cacbocation. Nhiều phản ứng đã có giá trị chuyển vị tuyệt đối trong trường hợp nếu biết được vị trí cân bằng chuyển hoá cacbocation. Chẳng hạn giá trị chuyển vị tuyệt đối của CH<sub>3</sub> = 1 thì C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> = 1,7, *tert*-butyl ≥ 4000.

Các nhóm thế cho electron ở vị trí *para* và *meta* đều làm tăng khả năng chuyển vị, còn ở vị trí *ortho* làm giảm khả năng đó. Các nhóm thế hút electron làm giảm ở tất cả các vị trí. Khi xác định khả năng cho nhóm aryl thế, Bachmann và Ferguson xác định tốc độ tương đối của *p*-anisyl - 500; *p*-tolyl - 15,7; *m*-tolyl - 1,95; phenyl - 1; *p*-clophenyl - 0,7; *o*-anisyl - 0,3. Nhóm *o*-anisyl chuyển vị kém do lập thế.

Một nhân tố cũng quan trọng trong chuyển vị là khả năng tác dụng *anchime* của nhóm có khả năng chuyển vị với sự đi ra của nhóm đi ra. Chẳng hạn so sánh hai phản ứng:

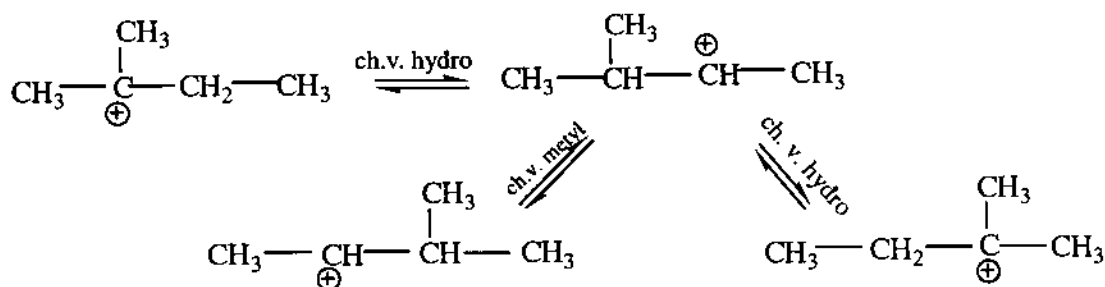


Hai chất ban đầu trên cùng cho một cacbocation nhưng khác nhau là trong dẫn xuất

tosylat thì nhóm phenyl chuyển vị vì có tham gia vào hiệu ứng *anchime* thúc đẩy quá trình đi ra của nhóm tosylat, còn phản ứng sau không có, chứng tỏ có ảnh hưởng của hiệu ứng *anchime*.

Các điều kiện cho chuyển vị qua cacbocation là điều kiện của phản ứng  $S_N1$ , phản ứng Friedel Crafts. Sự dung môi phân neopentyl bromua đưa tới sản phẩm chuyển vị và tốc độ tăng khi khả năng ion hoá của dung môi tăng, song cũng sản phẩm đó, dưới điều kiện  $S_N2$  không cho chuyển vị mà chỉ thế bình thường tuy rất chậm. Phản ứng neopentyl cho cacbocation chỉ dẫn đến phản ứng chuyển vị. Cacbocation thường chuyển vị tới cacbocation bền hơn, hướng chuyển vị thường là bậc nhất  $\rightarrow$  hai  $\rightarrow$  ba.

Cacbocation bậc ba bền trong dung dịch ngay ở nhiệt độ rất thấp, ngay ở dung dịch ẩm thì tốc độ chuyển vị của hydrua và gốc ankyt cũng rất nhanh nên tồn tại ở hỗn hợp cân bằng:

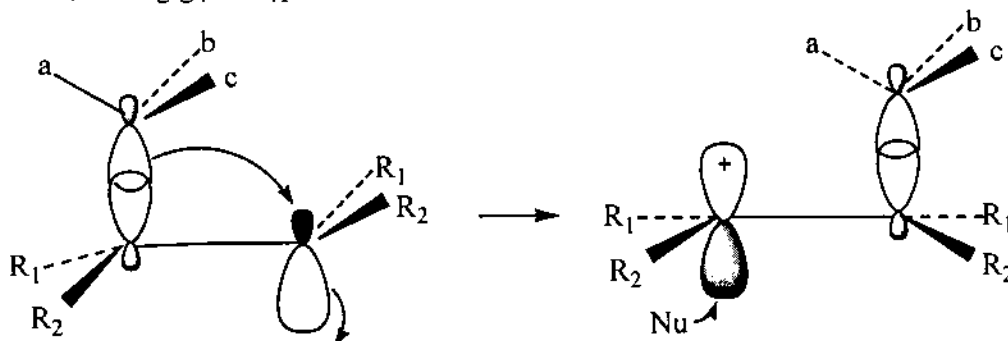


Neopentyl  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$ , neophyl  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$  và hệ norbornyl đặc biệt thiên về phản ứng chuyển vị cacbocation:

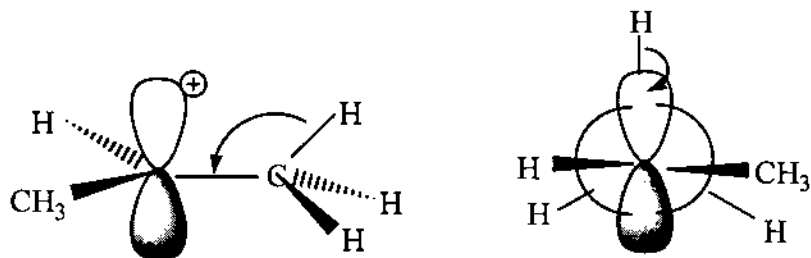


Tốc độ chuyển vị tăng theo độ thiếu electron ở điểm cuối chuyển vị.

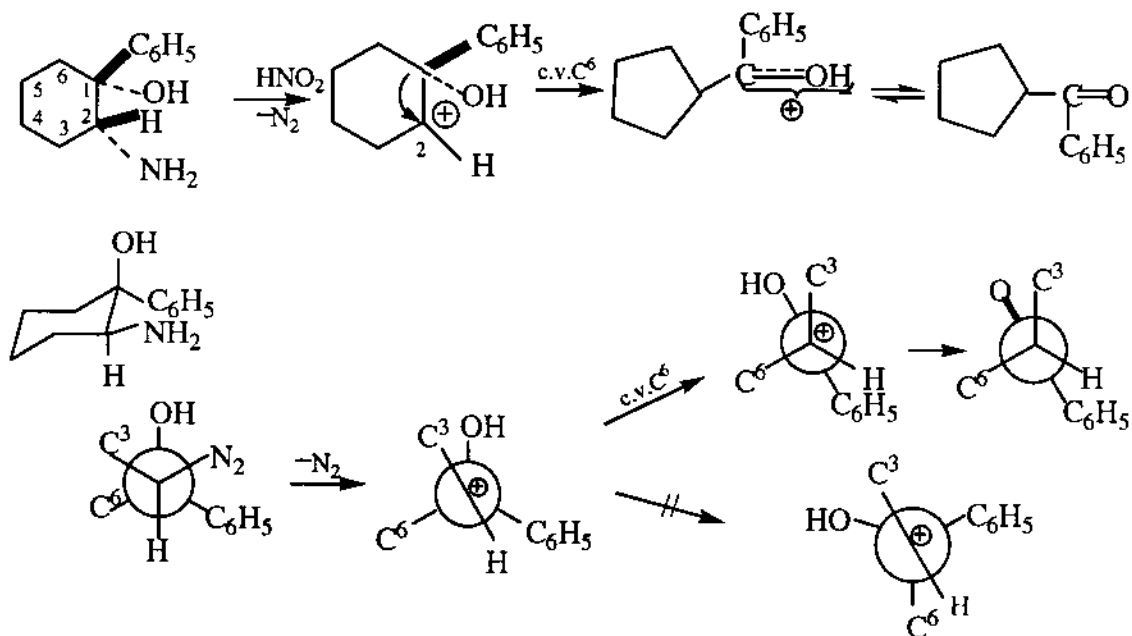
Mặt khác, phản ứng chuyển vị nucleophin thường có ảnh hưởng không gian rất lớn. Tuy sự chuyển vị xảy ra theo chiều tạo cacbocation thuận lợi về năng lượng hơn, song phản ứng xảy ra rất nhanh và ưu tiên xảy ra theo hướng mà các nhóm thế tham gia vào chuyển vị thay đổi vị trí cực tiểu. Phản ứng chuyển vị ưu tiên với các nhóm thế ở vị trí *transoit* đối với nhóm đi ra, thường gọi là lập thế electron:



Chẳng hạn, khi chuyển vị  $H^-$ , cấu hình cho phép chuyển vị  $H^-$  khi orbital  $p$  của carbon dương có hướng song song với liên kết C-H bên cạnh. Sự phân phối này đảm bảo tương tác cực đại giữa chúng:

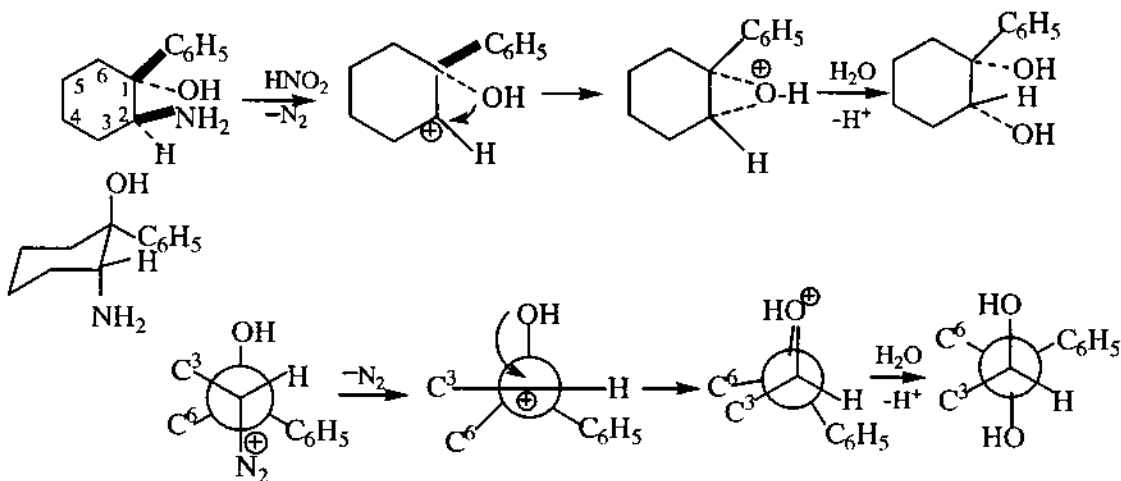


cũng tương tự như nhóm anky, orbital  $p$  của carbon dương song song với orbital của C-CH<sub>3</sub>. Điều đó được giải thích trong phản ứng loại amin của *trans*-1-phenyl-2-aminoxyclohexanol trong axit axetic 70% ở 0°C cho 99% phenylcyclopentylxeton



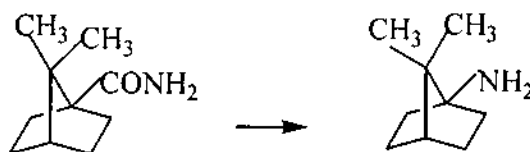
Chất ban đầu phản ứng với HNO<sub>2</sub> tạo cation diazoni có cùng cấu dạng với chất ban đầu, tách N<sub>2</sub> cho cation (2) trong đó chỉ nguyên tử C<sub>6</sub> có thể chuyển vị (quy tắc Krank-Kondon), tuy nhiên phenyl hay gốc anky có khả năng chuyển vị nhưng muốn chuyển vị thì phải chuyển cấu dạng, song thời gian chuyển vị rất ngắn nên không kịp cho sự chuyển cấu dạng này. Do đó khả năng chuyển nhóm phenyl chỉ cho 1% sản phẩm.

Nếu tiến hành phản ứng từ đồng phân *cis*, trong đó nhóm phenyl chiếm vị trí *e* sẽ cho hỗn hợp 1,2-diol:



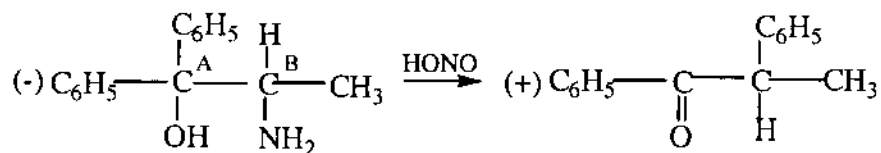
Những dữ kiện trên cho thấy nhân tố cấu dạng rất quan trọng trong quá trình chuyển vị.

Đại đa số chuyển vị 1,2 là nội phân tử. Khi nghiên cứu các nhóm chuyển vị Y là không trùng ảnh vật (*chiral*) cho thấy nhóm Y luôn được bảo toàn cấu hình. Chẳng hạn chuyển hoá (+)- $C_6H_5CHCH_3COOH$  thành (-)- $C_6H_5CHCH_3NH_2$  bằng phản ứng Curtius, Hofmann, Lossen hay Schmidt thì hàm lượng bảo toàn cấu hình thay đổi từ 95,8 đến 99,6%. Trong phản ứng sau cũng cho thấy bảo toàn cấu hình:



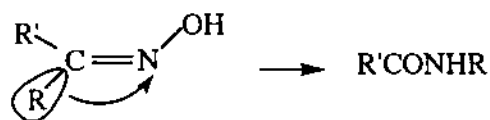
Không tìm thấy sự nghịch đảo hay raxemic hoá ở vị trí đầu cấu.

Trong nhiều phản ứng, cấu trúc Y-A-B chỉ có một khả năng lập thể ở A hay B hoặc cả hai còn trong trường hợp cả A và B có bản chất lập thể thì cho hỗn hợp. Thường tìm thấy sự nghịch đảo hay raxemic hoá ở A và B. Chẳng hạn nghịch đảo ở B:



Nhiều phản ứng tìm thấy sự raxemic hoá ở A hay B hoặc cả hai, song phản ứng thường tuân theo quá trình chuyển vị của nhóm *trans* hay thường gọi là chuyển vị *anti* đối với nhóm thế ở vị trí cuối, chẳng hạn trong phản ứng chuyển vị Beckmann chỉ nhóm ở vị trí *trans* đối với nhóm hydroxyl chuyển vị và có nghịch đảo ở B.

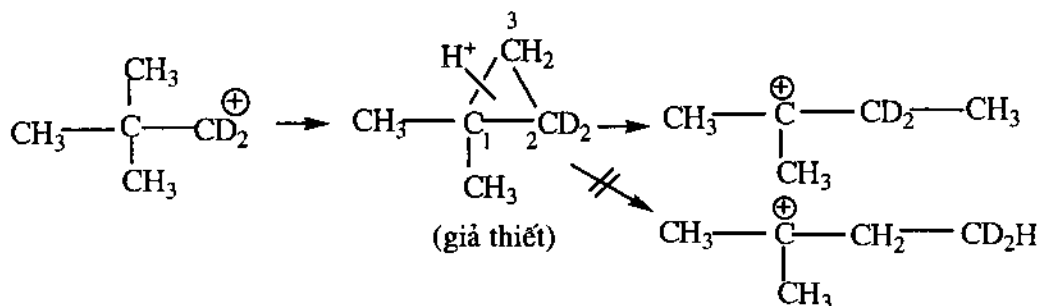




Nói chung có thể rút ra một số điểm sau đây:

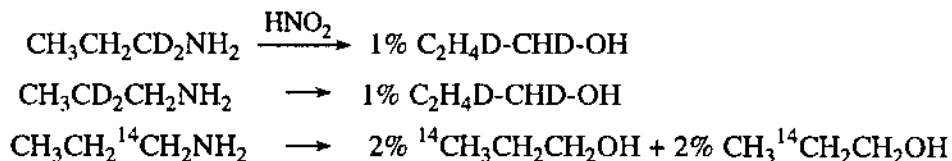
1- Quá trình  $S_N1$  thường tìm thấy khi B là nguyên tử bậc ba hay có một nhóm aryl và một nhóm khác là ankyl hay aryl. Các trường hợp khác giống  $S_N2$  hơn. Sự nghịch đảo cấu hình (loại  $S_N2$ ) tìm thấy ở chất ban đầu neopentyl khi dùng ancol quang hoạt neopentyl-1-*d*, còn có chứng minh khác là hệ neopentyl chịu chuyển vị theo cơ chế cacbocation ( $S_N1$ ).

2- Vấn đề trạng thái chuyển hay chất trung gian ba trung tâm có nhiều tranh luận. Khi R là aryl hay vinyl, trạng thái trung gian là chất trung gian và nhóm chuyển vị chịu ảnh hưởng *anchime* bởi tính ổn định cộng hưởng (khi R là aryl). Khi R là ankyl, trạng thái trung gian là xyclopropan proton hoá. Đã có chứng minh sự dời chuyển nhóm metyl, khối lượng sản phẩm hình thành không gây ra từ chất trung gian xyclopropan proton hoá. Chẳng hạn thực nghiệm bằng chuyển vị của cation neopentyl đánh dấu bằng deuteri ở vị trí 1 chỉ cho sản phẩm đánh dấu ở vị trí 4:

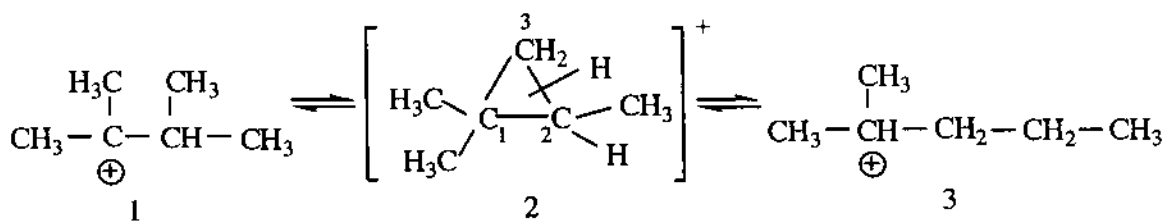


Cũng như từ  $(\text{CH}_3)_3\text{C}^{13}\text{CH}_2^+$  chỉ cho *tert*-pentyl có đồng vị ở  $\text{C}_3$  là dẫn xuất của  $(\text{CH}_3)_2\text{C}^+-^{13}\text{CH}_2\text{CH}_3$  mà không cho dẫn xuất của  $(\text{CH}_3)_2\text{C}^+-\text{CH}_2^{13}\text{CH}_3$ .

Một chứng minh khác cho chất trung gian xyclopropan là hệ 1-propan cũng tách ra được 10 đến 15% lượng nhỏ xyclopropan. Nếu từ cation propyl tạo thành từ amin đánh dấu  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CD}_2^+, \text{CH}_3\text{CD}_2\text{CH}_2^+, \text{CH}_3\text{CH}_2^{14}\text{CH}_2^+)$  theo sự phân bố đồng vị cũng thu được khoảng 5% sản phẩm hình thành từ chất trung gian xyclopropan proton hoá:



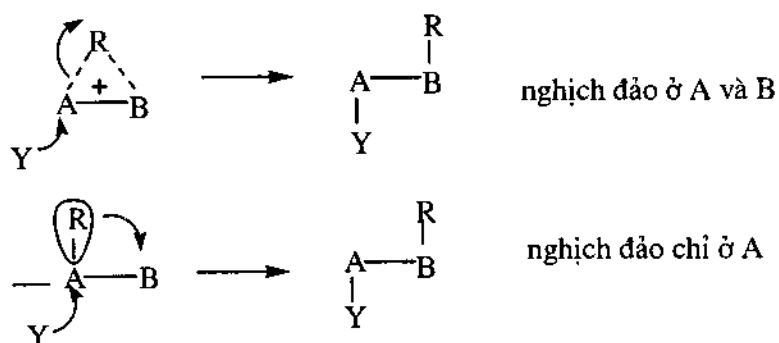
Trạng thái chuyển hay chất trung gian xyclopropan cũng tìm thấy trong một số phản ứng khác, nhưng không phải là chuyển vị 1,2, chẳng hạn như hai ion (1) và (3) trong dung dịch supeaxit tồn tại ở dạng cân bằng qua chất trung gian (2):



Trạng thái trên không do chuyển vị 1,2 - anky hay H mà được giải thích bằng sự phân cắt liên kết 2,3. Trong trường hợp mở vòng bằng liên kết 1,2 cho cation bậc ba, còn liên kết 2,3 cho cation bậc hai.

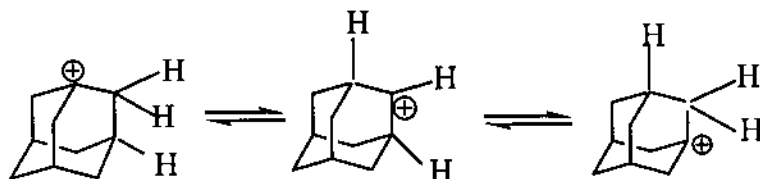
3- Nói về sự chuyển vị của H thì chưa có bằng chứng kết luận về sự tạo thành trạng thái chuyển ba trung tâm, còn đang tranh luận.

Về hoá học lập thể của vị trí đầu A có khả năng như sau:

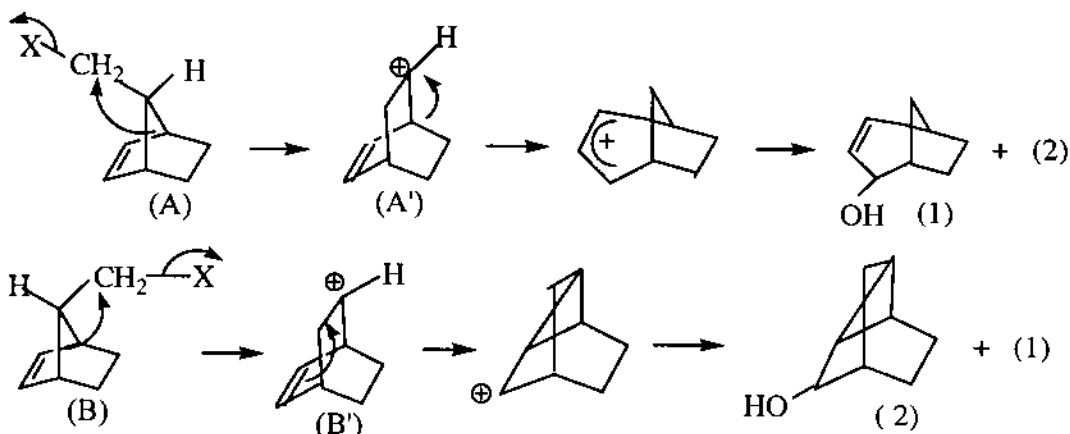


Trong vài trường hợp khi R là H thì cấu hình A được bảo toàn.

Ngay như cation 1-adamantyl không có chuyển vị cân bằng ngay ở 130°C dầu cho có mở vòng thì cation vòng chỉ có cân bằng ở nhiệt độ rất thấp 0°C cho thấy chuyển vị 1,2 của H và nhóm methyl là có thể xảy ra, orbital trống của cacbon mang điện tích dương và orbital  $sp^3$  của nhóm chuyển vị cân phải đồng phẳng nên các cation này không có chuyển vị cho nhau được:

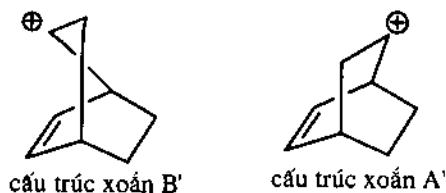


Khi dung môi phân hợp chất *endo* bicyclo A với X = ONs, Br cho ancol allylic bicyclic (1) với một lượng nhỏ ancol trixyclic (2), trong khi đó dung môi phân *exo* bicyclic B thì cho ancol trixyclic với một lượng nhỏ (1):



Tỷ lệ hai đồng phân khác nhau tuy cacbocation hình thành ban đầu A' và B' giống nhau. Trong A' sự chuyển vị tiếp theo là chuyển vị 1,7, còn trong B' là cộng nội phân tử của carbon dương vào nối đôi. Cation A' và B' hình thành trước giai đoạn hai. Hiệu ứng này được gọi là hiệu ứng “đáng nhớ” (memory effects) mà đã biết trong một số trường hợp.

Nguyên nhân còn đang tranh luận. Một lý do là khả năng solvat hoá khác nhau của hai ion A' và B'. Một lý do khác là: 1- các ion này có cấu trúc hình học của dạng xoắn, trong đó A' có carbon dương ngược phía với liên kết đôi, còn B' thì cùng phía:



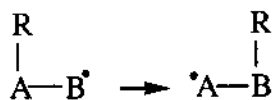
2- các ion ở dạng cặp ion, 3- các ion là không cố định.

Song có một khả năng ngoài quy luật là các giai đoạn chuyển hoá ở mỗi chất đều là đồng bộ, song A cho (1) kèm một lượng nhỏ (2), B cho (2) kèm theo một lượng nhỏ (1) có thể do A' và B' chuyển hoá tương hỗ với nhau, một hiện tượng gọi là sự rò rỉ (leakge).

Phản ứng chuyển vị cũng phụ thuộc vào dung môi. Phản ứng chuyển vị xảy ra qua cặp cation hay cặp ion, nên tăng mức độ solvat hoá của dung môi sẽ ổn định cation, làm tăng thời gian tồn tại của ion có thể thay đổi cấu dạng, do đó thay đổi kết quả hoá học lập thể. Đồng thời vì giảm năng lượng của trung tâm thiếu electron trên cũng thay đổi khuynh hướng chuyển vị.

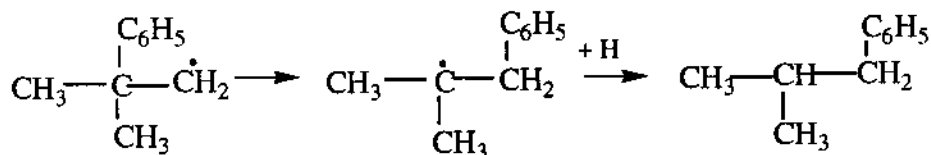
### 14.1.2. Chuyển vị gốc tự do

Phản ứng chuyển vị 1,2 gốc tự do xảy ra hiếm hơn với lý do đã nói trên. Nói chung chuyển vị gốc với nhóm đi ra tạo gốc ở vị trí cuối và nhóm chuyển vị lấy đi một electron chuyển tới vị trí cuối để tạo gốc tự do ở vị trí đầu:



và gốc tự do mới tự ổn định. Sự chuyển vị cũng theo quy tắc hình thành gốc tự do mới bền hơn từ bậc nhất  $\rightarrow$  hai  $\rightarrow$  ba đã thấy trong hệ neopentyl và neophyl.

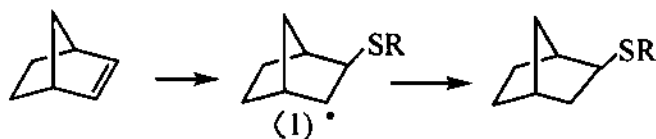
Phản ứng tạo thành gốc tự do được chứng minh rõ trong phản ứng decacbonyl hoá của andehit  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CHO}$  khi có peoxit đi-*tert*-butyl cho một hàm lượng tương đương sản phẩm  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$  bình thường và một lượng sản phẩm chuyển vị gốc phenyl:



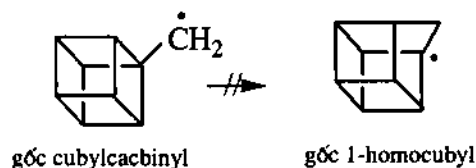
Nhiều phản ứng tìm thấy sự chuyển vị nhóm phenyl song chú ý rằng không có chuyển vị gốc metyl hay nói chung là không có chuyển vị gốc tự do của gốc ankyl ở nhiệt độ thường. Ngay trong hệ neopentyl và bornyl cũng không quan sát được sự chuyển vị gốc ankyl trừ khi cacbocation sinh ra dễ chuyển vị. Mặt khác cũng không thấy sự chuyển vị gốc tự do 1,2 của hydro. Chẳng hạn một số ví dụ không có chuyển hydro:

1) 3,3-Dimethylpentanal ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CHO}$ ) không cho sản phẩm chuyển vị khi decacbonyl hoá.

2) Cộng RSH vào norbornen chỉ cho *exo*-norbornyl sunfua qua chất trung gian (1) và ngay cacbocation tương ứng cũng không có thể chuyển vị:

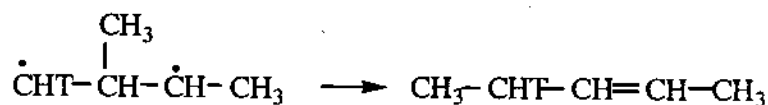


3) Gốc cubylcabinyl không chuyển vị thành gốc 1-homocubyl cho dù có giảm về sức căng:



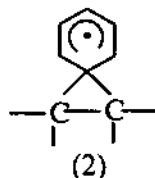
4) Không tìm thấy sự chuyển vị gốc isobutyl thành *tert*-butyl do hình thành gốc bền hơn bằng chuyển vị hydro khi clo hoá isobutan.

Tuy nhiên sự chuyển vị 1,2 của nhóm ankyl tìm thấy trong một vài gốc kép. Chẳng hạn sự chuyển vị sau thiết lập bằng đánh dấu đồng vị triti:

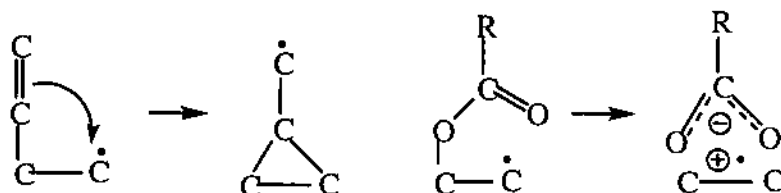


Trong trường hợp này, sự chuyển vị nhóm methyl ảnh hưởng trực tiếp tới sự hình thành hợp chất mà tất cả các electron đều được cặp đôi, đó là động lực cho phản ứng.

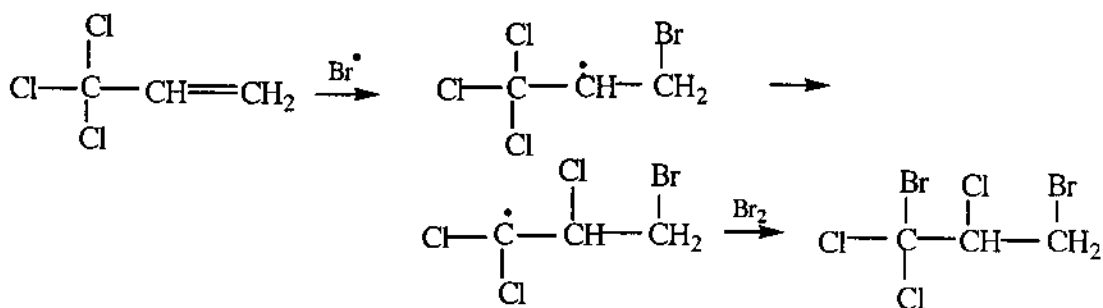
Các nhóm aryl có chuyển vị gốc do có giải toả electron tự do với vòng benzen như trạng thái chuyển (2) mà không phải chất trung gian, trong đó tìm thấy electron độc thân ở trên vòng benzen mà không có trong vòng ba cạnh:



Các nhóm aryl, vinyl và axetoxy cũng chuyển vị. Nhóm vinyl chuyển vị bằng gốc trung gian xyclopropylcabcinyl, còn gốc axetoxy bằng hình thành cấu trúc phân chia điện tích:



Trong phản ứng cộng, sự chuyển vị của clo quan sát được, chẳng hạn trong phản ứng của  $\text{Cl}_3\text{CCH}=\text{CH}_2$  với brom khi có peoxit thu được 47% sản phẩm cộng bình thường  $\text{Cl}_3\text{CCHBrCH}_2\text{Br}$  và 53% sản phẩm chuyển vị  $\text{BrCCl}_2\text{CHClCH}_2\text{Br}$ :



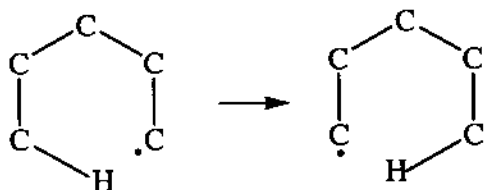
Trong trường hợp riêng, động lực cho sự chuyển vị là tính ổn định của gốc tự do đicloankyl do electron độc thân được giải toả với orbital  $d$  của clo. Khả năng chuyển vị 1,2 của clo hay brom tìm thấy khi điểm đầu chuyển vị là bậc ba và điểm cuối là bậc nhất.

Khi nghiên cứu hệ  $\text{RC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\cdot \rightarrow (\text{CH}_3)_2\dot{\text{C}}\text{CH}_2\text{R}$  cho thấy khả năng chuyển vị của  $\text{R} = \text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2 > (\text{CH}_3)_3\text{CC}=\text{O} > \text{C}_6\text{H}_5 > (\text{CH}_3)_3\text{C}\equiv\text{C} > \text{CN}$ .

Tóm lại, chuyển vị gốc không phổ biến, chỉ quan trọng đối với nhóm aryl và vinyl,

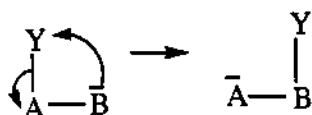
axetoxy và halogen. Hướng chuyển vị là gốc bền hơn nhưng cũng có vài bất thường.

Trở lại sự chuyển vị của hydro, hydro không có chuyển vị 1,2 nhưng có thể có chuyển vị xa hơn. Sự chuyển vị 1,3 của hydro không chắc chắn vì tính hình học chuyển vị 1,3 không thích hợp cho trạng thái chuyển C-H-C là tuyến tính, đã tìm thấy chuyển vị 1,4 của hydro nhưng thường thấy trong các chuyển vị xa hơn 1,5, 1,6 bằng cách loại hydro và trong một số trường hợp chuyển vị qua nhân:



### 14.1.3. Chuyển vị electrophin

Phản ứng chuyển vị electrophin khi nhóm chuyển vị để lại cặp electron liên kết, đi ra dưới dạng electrophin xảy ra hiếm hơn theo quy tắc chung. Giai đoạn đầu là tạo cacbanion của nhóm đi ra và giai đoạn quyết định là dời chuyển nhóm chuyển vị để lại cặp electron:



Sản phẩm của chuyển vị có thể bền hay phản ứng tiếp phụ thuộc vào bản chất của nó và điều kiện của phản ứng.

## 14.2. PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ PROTON

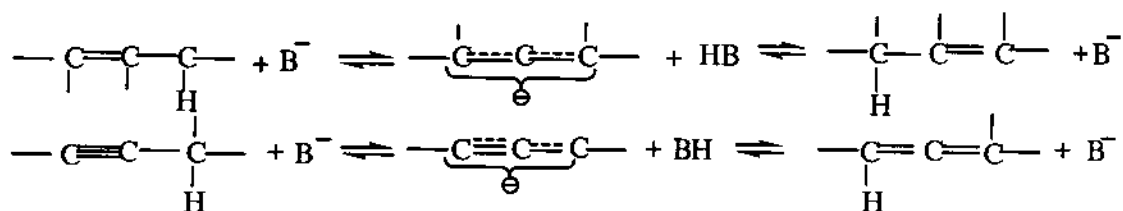
Phản ứng loại này thường là những phản ứng đồng phân hoá, tautome hoá như đồng phân hoá cation, anion, tautome hoá xeto-enol, amin-imin. Phản ứng này thường là chuyển vị proton hay nhóm thế trong mạch cacbon.

Phản ứng chuyển vị proton liên quan đến sự chuyển hydro trong hệ chưa no ba trung tâm. Điển hình là chuyển vị allyl, có sự chuyển hydro từ cacbon này tới cacbon khác có sự thay đổi vị trí nối đôi. Phản ứng thường được xúc tiến bằng bazơ:

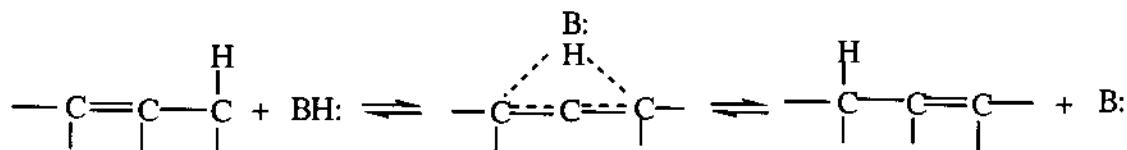


Khi có tác dụng của bazơ, phản ứng có thể xảy ra theo hai cơ chế chung sau:

+ Cơ chế đơn phân tử gọi là  $BS_{E1}$  như là phản ứng thế electrophin có sự chuyển vị proton có xúc tác bazơ:



+ Cơ chế lưỡng phân tử có sự tham gia của bazơ gọi là  $BS_E2'$  trong trạng thái chuyển anion có quá trình chuyển proton nội phân tử:



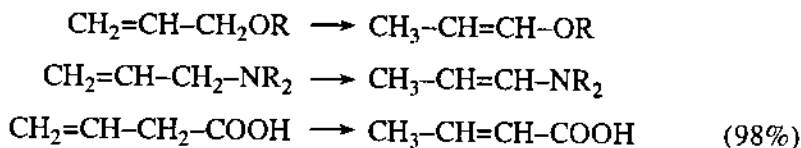
Quá trình chuyển proton xảy ra bằng cách tách proton ra khỏi trung tâm phản ứng để tạo cacbanion mesome và cộng tiếp proton để tạo trung tâm mới. Quá trình tạo cacbanion được xác nhận bằng hiệu ứng của các nhóm thế.

+ Các nhóm thế cho electron ở  $C_\alpha$  làm chậm phản ứng, các nhóm thế hút electron làm tăng phản ứng.

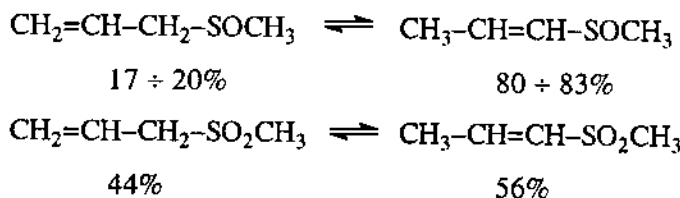
Các nhóm thế X ở  $C_\alpha$  có hiệu ứng liên hợp với liên kết đôi  $\alpha, \beta$  như:



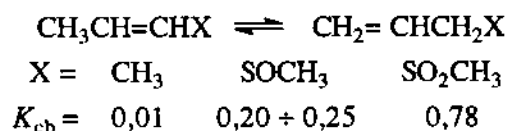
X = OR, SR, NR<sub>2</sub>... hay nhóm có hệ electron  $\pi$  như: X = COOH, COOR, CN, CHO, COR... làm tăng độ bền của đồng phân  $\alpha, \beta$  này. Do đó trong cân bằng giữa đồng phân chưa no như  $\beta, \gamma$ - $\beta, \alpha$  thì cân bằng chuyển về phía đồng phân  $\alpha, \beta$ . Chẳng hạn:



Nếu X không có khả năng liên hợp với nối đôi, thì lượng đồng phân  $\beta, \gamma$  tăng lên:



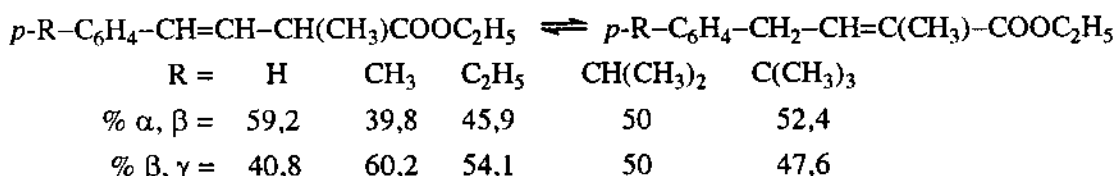
+ Các nhóm thế ở vị trí  $\alpha$  là nhóm có hiệu ứng I, tính ổn định dạng  $\alpha, \beta$  giảm khi tăng hiệu ứng I.



+ Các nhóm thế ở vị trí  $\gamma$  có ảnh hưởng lớn đến cân bằng. Nếu nhóm thế là nhóm ankyl làm chuyển dịch cân bằng sang đồng phân  $\beta, \gamma$  trong đó hiệu ứng siêu liên hợp của gốc R càng giảm thì lượng  $\beta, \gamma$  cũng giảm. Do đó lượng  $\beta, \gamma$  giảm theo dãy:

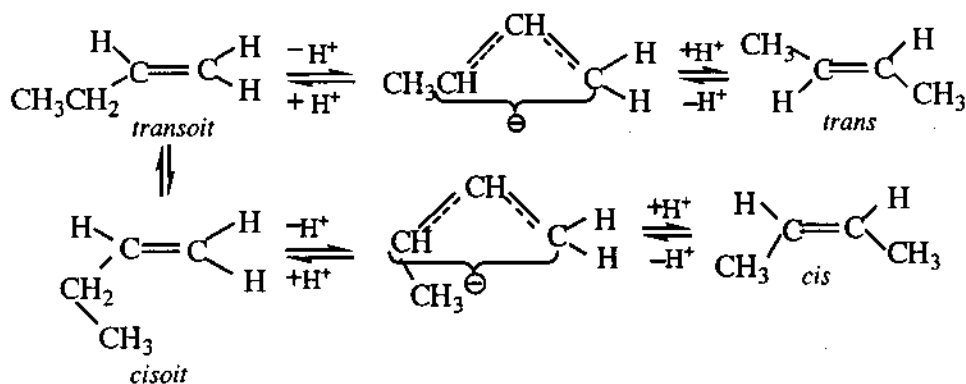


Chẳng hạn trong phản ứng:



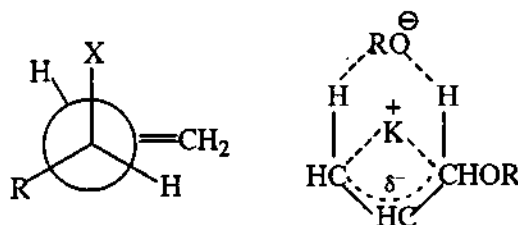
Sự chuyển vị proton cũng gây ra đồng phân hoá *cis* - *trans*: đặc tính hoá học lập thể của phản ứng chuyển hydro phụ thuộc nhiều nhân tố:

Phản ứng phụ thuộc vào cấu dạng của phân tử ban đầu:



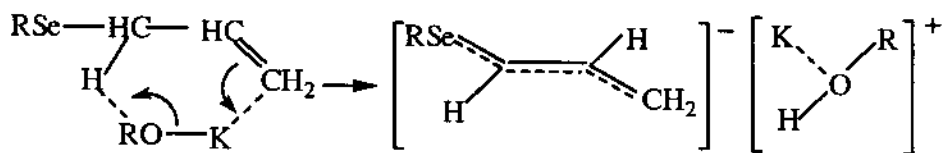
Người ta cho rằng trong điều kiện bình thường, olefin ban đầu tham gia vào những phản ứng ưu tiên ở cấu dạng mà phân tử  $\text{C}_\beta$  và các nguyên tử liên kết với nó chiếm vị trí *cisoit* đối với liên kết đôi và electron  $\pi$  của nối đôi tương tác với hydro ở  $\text{C}_\beta$ .

Đối với ete allyl và allylsulfua, allylselenua đồng phân hoá đều đặc thù lập thể cho đồng phân *cis* - propenyl, do phản ứng thường có ancolat nên cacbanion được ổn định bằng tạo trạng thái chuyển với ancolat:





nhưng allylamin tạo đồng phân *cis* kém bền nhanh đồng phân hoá thành *trans*. Đối với allylselenua vì Se có độ âm điện nhỏ, bán kính lớn so với O và S nên tạo phức *cis* khó hơn về lập thể và cacbanion nhận cấu dạng *trans* có liên hợp với obitan *d* của Se:



Đối với allylsulfua không có đặc thù lập thể do trạng thái chuyển *cis* và *trans* tương tự nhau vì S có bản chất trung gian giữa O và Se.

Hoá học lập thể của chuyển vị phụ thuộc vào nhóm thế:

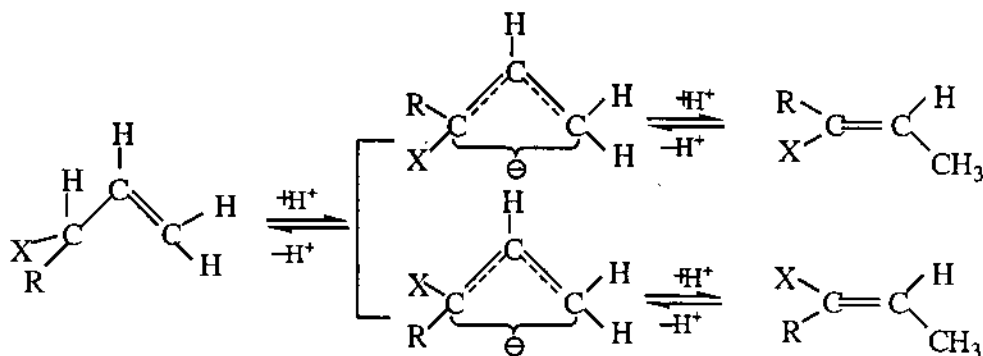
Đối với phản ứng có dạng  $\text{CH}_2=\text{CX}-\text{CH}_2\text{R} \rightleftharpoons \text{CH}_3-\text{CX}=\text{CHR}$  ưu tiên dạng *cis*:

X	R	% <i>cis</i>	% <i>trans</i>	X	R	% <i>cis</i>	% <i>trans</i>
H	CN	35	65	Cl	CN	90	10
H	COOH	94	6	Cl	COOH	100	0
H	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	100	0	Cl	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	100	0

Đối với phản ứng dạng:  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHXR} \rightleftharpoons \text{CH}_3-\text{CH}=\text{CHXR}$  ưu tiên dạng *trans*:

X	R	% <i>cis</i>	% <i>trans</i>
Cl	CN	6	94
Cl	COOH	0	100
Cl	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	100

Hoá học lập thể đưa ra ở trên được xác định chỉ bằng hoá học lập thể của cacbanion trung gian:

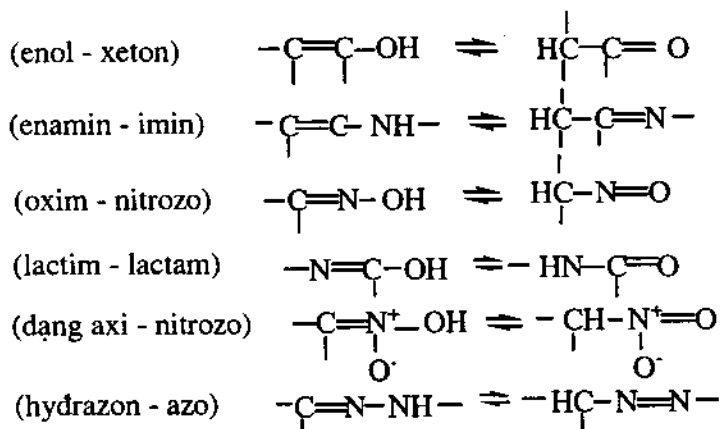


Người ta cho rằng sự tạo thành liên kết B-H trong trạng thái chuyển trước khi thủy phân liên kết C<sub>α</sub>-H phân cực mạnh, còn bản thân trạng thái chuyển là cặp ion solvat mạnh không phân ly hoàn toàn.

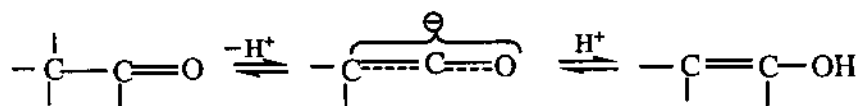
Dung môi cũng ảnh hưởng tới tốc độ phản ứng. Phản ứng nhanh trong dung môi aprotôn phân cực.

Nói chung, những nhân tố làm ổn định trạng thái chuyển cacbanion làm tăng tốc độ phản ứng, thường trạng thái chuyển có trật tự cao hơn nên năng lượng hoạt hoá thấp (10 kcal/mol) và entropi hoạt hoá âm lớn ( $-35 \div -40$  d.v.e.).

Phản ứng chuyển vị proton có thể thể từ cacbon tới dị tố hay ngược lại. Các phản ứng này gọi là tautome hoá và các chất đồng phân gọi là tautome. Có các hệ tautome sau:

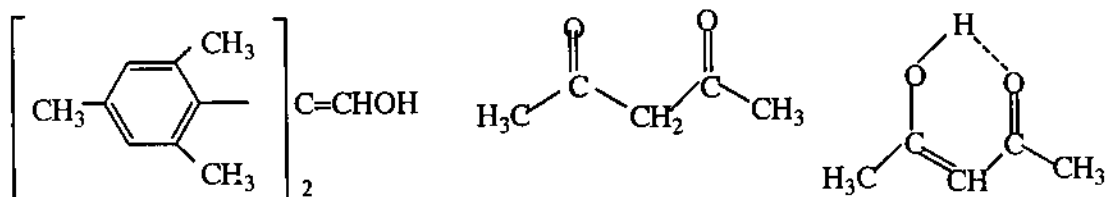


Phản ứng xảy ra trước hết là tách proton bằng bazơ, nên tốc độ enol hoá được xác định bằng tốc độ tách proton bằng bazơ:

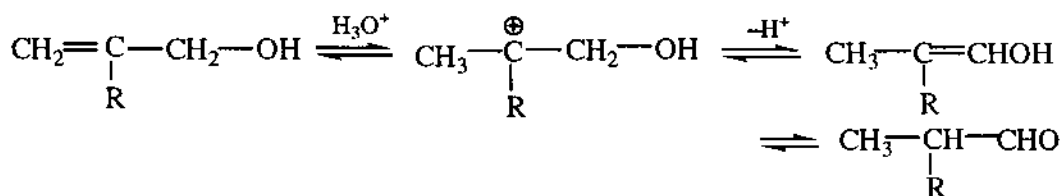


Cân bằng luôn chuyển dịch về cấu tử bền hơn. Chẳng hạn trong cân bằng enol-xeto, cân bằng thực tế chuyển mạnh về phía xeto vì năng lượng của dạng xeto thấp hơn dạng enol là 15 kcal/mol đối với andehit và 18 kcal/mol đối với xeton, do đó mức độ enol hoá của xeton và andehit rất thấp. Hàm lượng enol tăng lên khi chuyển tới những xeton vòng như xyclopentanon và xyclohexanon, khi trong hợp chất xeton có nhóm hút electron ở  $C_\beta$  do ổn định enol bằng liên hợp. Chẳng hạn, este axetoaxetat có 93% xeton và 7% enol trong cân bằng.

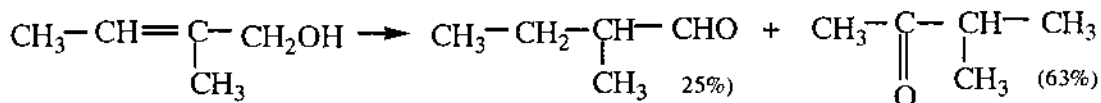
Dạng enol càng bền khi tạo được trạng thái chuyển vòng chelat, như trong trường hợp dixeton, như axetylaxeton có 80% dạng enol, mức độ enol hoá trong dung môi không thuận lợi cho sự tạo thành chelat, như trong nước axetylaxeton chỉ enol hoá đến 20%, do đó mức độ enol hoá còn phụ thuộc dung môi:



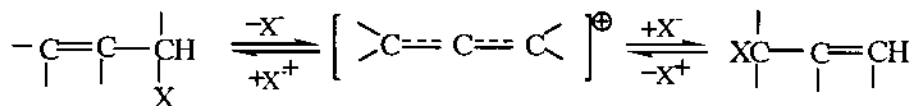




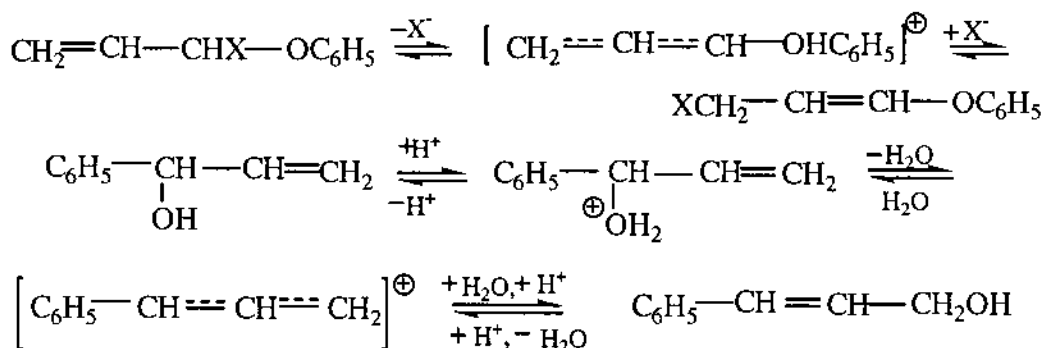
Proton cộng vào nối đôi rồi tách proton từ C<sub>α</sub>. Do đó ancol allylic và đồng đẳng loại RCH=CHCH<sub>2</sub>OH trong H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> thực tế không đồng phân hoá, còn ancol allylic thế β, γ có sự chuyển proton (tạo anđehit) đồng thời có sự chuyển anion (tạo xeton):



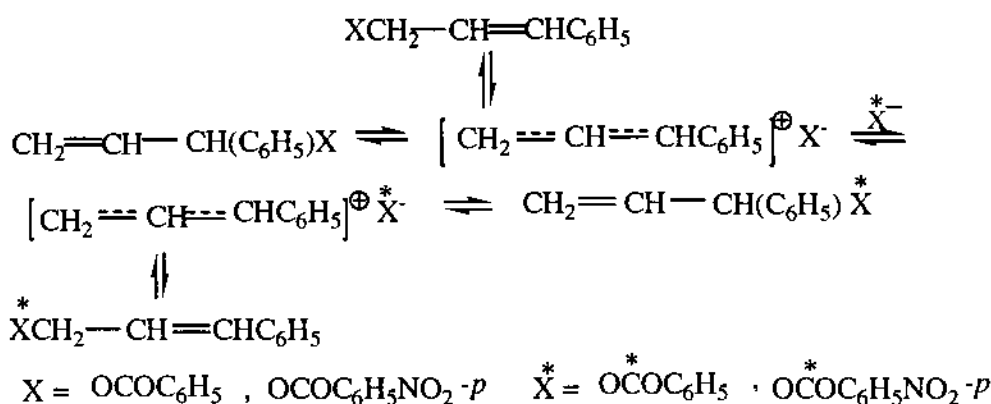
Phản ứng chuyển vị anion là sự chuyển vị nối đôi của olefin bằng sự dời chuyển nguyên tử hay nhóm nguyên tử âm điện cùng với cặp electron liên kết của mình. Chẳng hạn, chuyển vị halogenua allyl, ancol allylic:



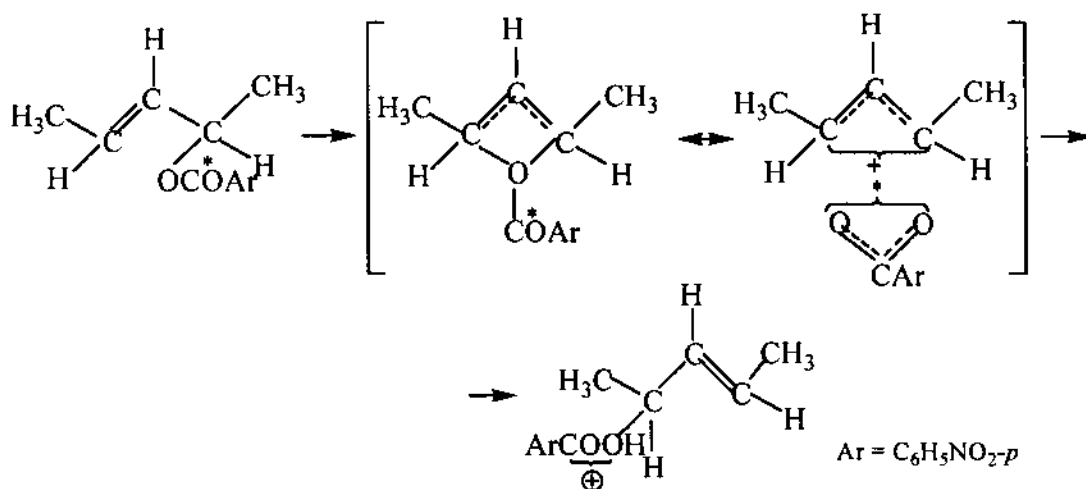
Phản ứng chuyển vị này tạo ra cacbocation trung gian, đơn phân tử nên theo S<sub>N</sub>1. Do đó các nhóm cho electron xúc tiến phản ứng này, khuynh hướng chuyển vị nhóm dời chuyển thay đổi song song với khả năng đi ra của nó, có sự tham gia tạo sản phẩm thế với anion lạ, xúc tác bằng muối ion trung tính trong dung môi không phân cực, xúc tác bằng axit ở giai đoạn đầu. Chẳng hạn:



Phản ứng tiến hành theo S<sub>N</sub>1, nên trong dung môi aproton hay dung môi có hằng số điện môi thấp, cần chú ý đến sự tạo thành cặp ion. Trong điều kiện không có cặp ion, X<sup>-</sup> là tiểu phân độc lập động học, ion cacboni kết hợp với anion ở dạng cặp ion đồng thời với chuyển vị, phản ứng theo cơ chế S<sub>N</sub>i. Khi áp dụng đồng vị, phản ứng có sự chuyển vị xảy ra nhanh hơn là trao đổi đồng vị, nếu phản ứng xảy ra theo cặp ion có sự phân bố lại nguyên tử đồng vị:



nếu phản ứng xảy ra theo trạng thái chuyển tiếp vòng  $S_Ni$  thì đồng vị ở lại nhóm carbonyl:

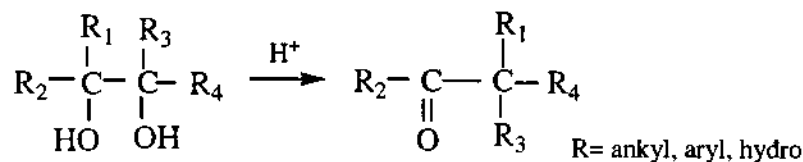


### 14.3. CÁC PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ NUCLEOPHIN 1,2

#### 14.3.1. Chuyển vị từ cacbon tới cacbon

##### 1- Phản ứng chuyển vị pinacol

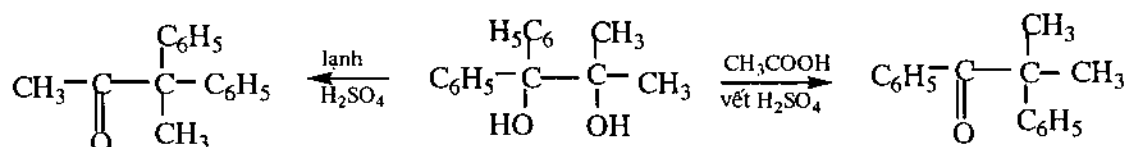
Phản ứng của 1,2-diol trong môi trường axit cho anđehit hay xeton có quá trình chuyển vị gọi là chuyển vị pinacol:



Phản ứng có tên từ hợp chất điển hình pinacol (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COHCOH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> chuyển vị thành pinacolone (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCOCH<sub>3</sub>. Các nhóm thế có thể là ankyl, aryl, hydro và etoxycarbonyl (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) làm nhóm chuyển vị, trong nhiều trường hợp mỗi cacbon có ít

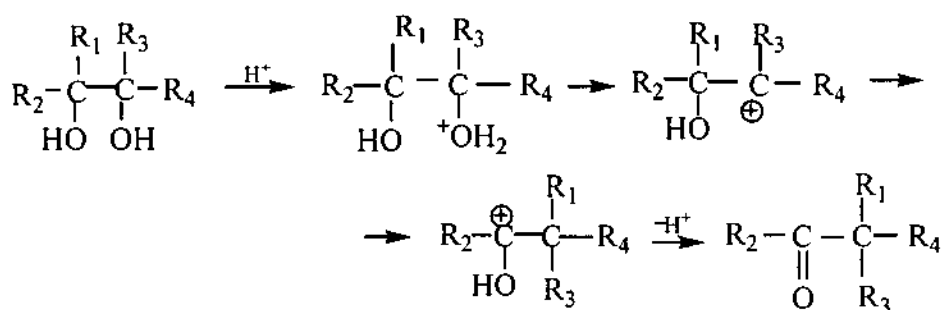
nhất một nhóm ankyly hay aryl và phản ứng thường đi từ glycol ba hay bốn lần thế.

Nếu glycol có bốn gốc R giống nhau thì cho một sản phẩm phụ thuộc vào nhóm nào đời chuyển, thường cho hỗn hợp sản phẩm và nhóm nào ưu tiên chuyển vị phụ thuộc vào bản chất chất ban đầu và điều kiện phản ứng. Chẳng hạn,  $(C_6H_5)_2COHCOH(CH_3)_2$  trong axit sunfuric ở lạnh thì nhóm metyl chuyển vị, trong axit axetic có vết axit sunfuric thì nhóm phenyl chuyển vị:



Nếu có một gốc R là hydro thì andehit hình thành tốt hơn là xeton. Nói chung, andehit hình thành thuận lợi trong điều kiện yếu như nhiệt độ thấp, axit yếu vì dưới điều kiện mạnh hơn andehit có thể chuyển thành xeton.

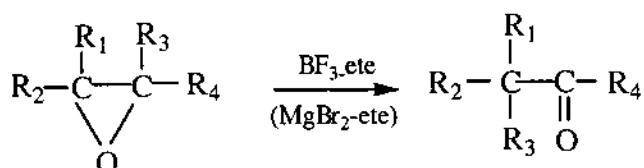
Cơ chế là chuyển vị 1,2 đơn giản:



Quá trình loại nước cho cacbocation và sự đời chuyển có chỗ khi điện tích dương ở bậc ba nhưng cũng như khi cacbocation ổn định bởi nguyên tử oxy bền hơn là cation bậc ba, ngoài ra cacbocation mới có thể ổn định bằng loại proton.

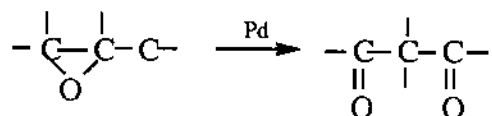
Một số hợp chất khác nếu có cacbon  $\alpha$  bên cạnh cacbon có OH cũng có thể chuyển vị, như các  $\beta$ -aminoanol chuyển vị khi tác dụng với axit nitơ hay iohydrin chuyển vị khi có oxit thủy ngân hay nitrat bạc,  $\beta$ -hydroxylankyl selenua  $\text{R}^2\text{R}^3\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{SeR}^5)\text{R}^4$  và ancol allylic chuyển vị khi có axit mạnh proton hoá liên kết đôi (thường gọi là chuyển vị semipinacol).

Các epoxit khi tác dụng với tác nhân axit như  $\text{BF}_3$ -eterat,  $\text{MgBr}_2$ -eterat hay đun nóng lâu cũng có chuyển vị:

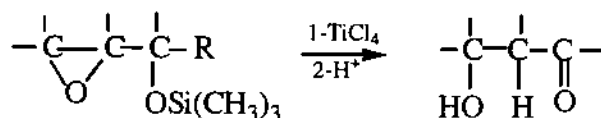


Do đó có thể tìm thấy epoxit là chất trung gian trong một số glycol. Các hợp chất  $(\text{CH}_3)_2\text{COHCOH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{COHCNH}_2(\text{CH}_3)_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{COHCCl}(\text{CH}_3)_2$  xảy ra với tốc độ khác nhau nhưng đều cho hỗn hợp hai sản phẩm – pinacol và pinacolon với một chất trung gian chung.

Epoxit cũng chuyển vị thành andehit hay xeton với một vài kim loại xúc tác. Quá trình tốt nhất tổng hợp  $\beta$ -dixeton khi đun nóng  $\alpha$ -epoxy ở  $80 + 140^\circ\text{C}$  với một lượng nhỏ  $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4\text{Pd}$ :



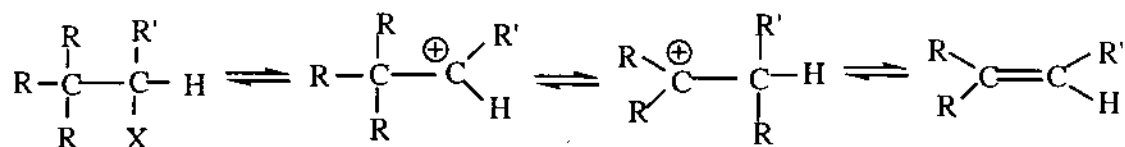
$\beta$ -Hydroxy xeton tổng hợp được khi tác dụng silyl ete của  $\alpha$ ,  $\beta$ -epoxy ancol với  $\text{TiCl}_4$ :



## 2- Phản ứng chuyển vị Wagner-Meerwein

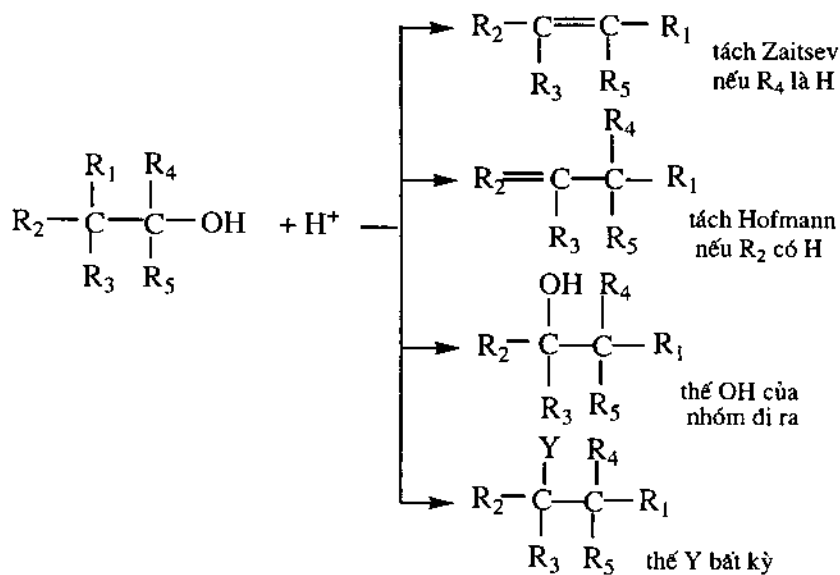
Phản ứng tách của dẫn xuất halogen, ancol hay tosylat cho olefin xảy ra theo cơ chế *E1* có quá trình chuyển vị gốc hydrocarbon, gọi là chuyển vị Wagner-Meerwein.

Chẳng hạn khi đun nóng ancol với axit thường thu được sản phẩm thế và tách. Trong nhiều trường hợp khi có hai hay ba gốc ankyll ở  $\text{C}_\beta$  thì tất cả hay một số sản phẩm chuyển vị của cacbocation. Cacbocation mới tự nó ổn định bằng tương tác với bazơ trong phản ứng, nhưng thường là tách hydro để cho olefin:

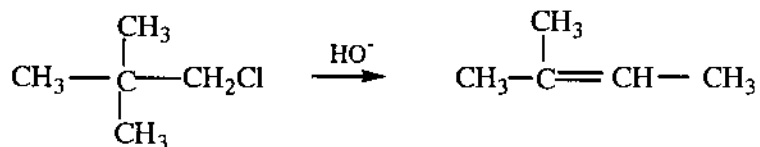


Cacbocation chuyển vị có thể cộng hợp với tác nhân nucleophin Y như là phản ứng thế có chuyển vị hay có thể loại H bên cạnh cho anken thì ưu tiên theo quy tắc Zaitsev. Sự chuyển vị ưu tiên trong hệ neopentyl và neophyl mà phản ứng thế bình thường xảy rất khó khăn. Dưới điều kiện  $\text{S}_{\text{N}}2$ , phản ứng xảy ra quá chậm,  $\text{S}_{\text{N}}1$  cacbocation hình thành chuyển vị rất nhanh. Phản ứng thế gốc tự do không kèm theo chuyển vị trừ hệ neopentyl và neophyl.

Phản ứng của ancol sau có chuyển vị R qua cacbocation bậc ba và có thể cho các sản phẩm:

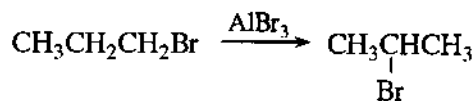


Phản ứng của dẫn xuất halogen:

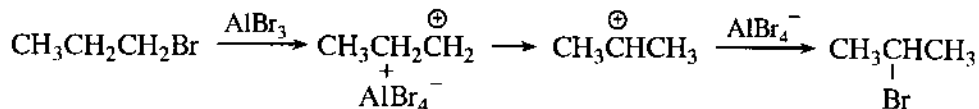


Phản ứng chuyển vị nhóm methyl và tách H cho anken theo Zaitsev. Nhóm đi ra có thể là halogen như Cl hay H<sub>2</sub>O từ ancol, N<sub>2</sub> từ ion diazoni.

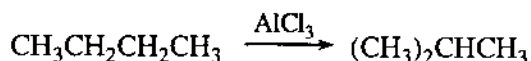
Còn trong phản ứng sau:



Phản ứng có chuyển vị hydrua mà không phải brom nên giai đoạn sau là thế không phải tách:



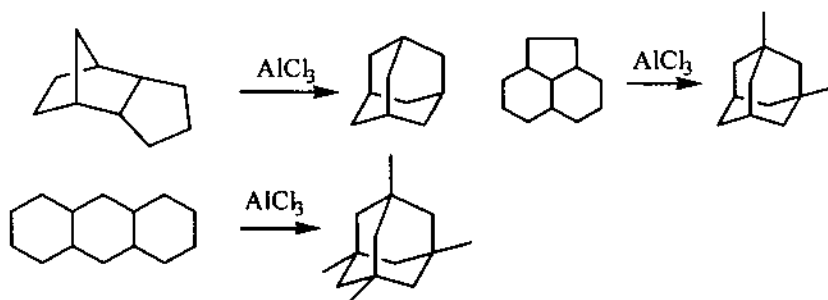
Đối với ankan, khi đun nóng ankan với axit Lewis và một lượng nhỏ chất kích thích cũng có chuyển vị do hình thành cacbocation trung gian từ ankan theo chuyển vị Wagner-Meerwein:



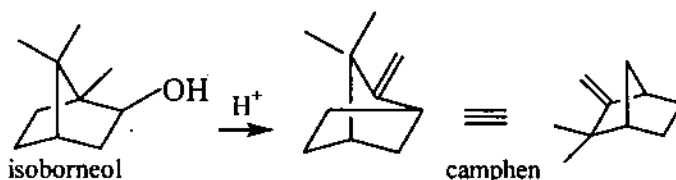
Thường áp dụng chuyển hoá này để chuyển hoá các phân tử tricyclic thành adamantan và dẫn xuất. Hầu như tất cả các ankan tricyclic 10 carbon đều chuyển thành adamantan khi



đun nóng với axit Lewis như  $\text{AlCl}_3$ . Nếu chất ban đầu chứa hơn 10 cacbon thì cho ankyldamantan (còn gọi phản ứng là adamantan hoá Schleyer):

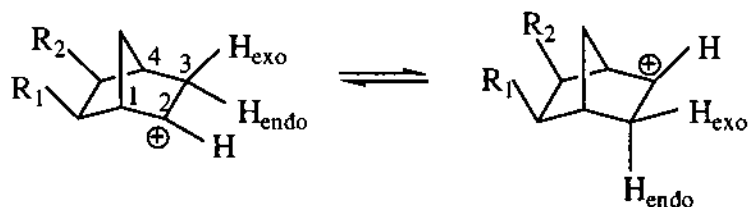


Chuyển vị Wagner-Meerwein được phát hiện đầu tiên khi nghiên cứu hệ terpen, chẳng hạn:



và được phát triển ra các dẫn xuất khác.

Trong phản ứng chuyển hoá isoborneol thành camphen ở trên, có sự chuyển vị 1,2 của nhóm  $\text{CH}_2$ , còn về hoá học lập thể của loại cation norbornyl như 2-norbornyl cũng có chuyển vị hydro từ vị trí 3 tới vị trí 2, như chuyển vị 3,2 sau:



Chuyển vị 3,2 có chỗ từ phía *exo* nên 3-*exo*-H chuyển sang vị trí 2-*exo*. Hoá học lập thể này tương tự như hệ norbornyl mà nucleophin tấn công cation norbornyl từ phía *exo* và cộng vào ion norbornyl cũng từ phía *exo*.

Hướng chuyển vị thường tạo nên cacbocation bền như bậc ba > bậc hai > bậc nhất, nhưng chuyển vị cũng tìm thấy có hướng khác và sản phẩm là một hỗn hợp cân bằng với các cacbocation có thể hình thành.

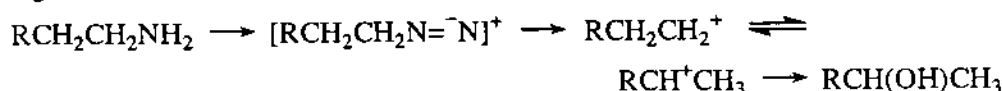
Các chuyển vị này thường là nội phân tử, đồng bộ hay liên tiếp nhanh, được dùng nhiều trong hệ triterpen của Fredelin có tính đặc thù lập thể.

Cơ chế chuyển vị Wagner-Meerwein thường là nucleophin, song cũng tìm thấy chuyển vị gốc tự do mà thường là chuyển vị gốc aryl, cũng tìm thấy cơ chế electrophin.

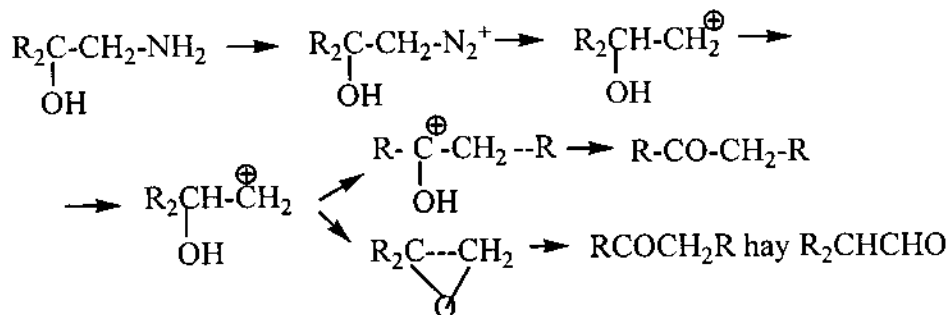
Song cũng chỉ với gốc aryl và vinyl còn nhóm ankyl không chuyển vị. Chẳng hạn  $(C_6H_5)_3CCH_2Cl$  tác dụng với natri cho  $(C_6H_5)_2CHCH_2C_6H_5$  cùng với một lượng sản phẩm không chuyển vị, còn gọi là chuyển vị Grovenstein. Chất trung gian là  $(C_6H_5)_3CCH_2^-$  và nhóm phenyl chuyển vị để lại cặp electron.

### 3- Phản ứng chuyển vị Demyanov – Tiffeneau

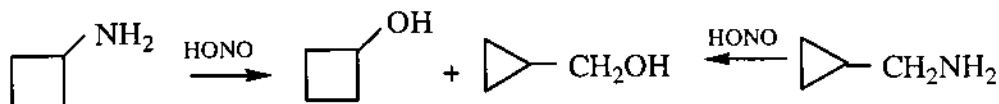
Phản ứng chuyển vị Demyanov cũng tương tự như chuyển vị Wagner-Meerwein nhưng phản ứng đi từ muối diazoni:



còn chuyển vị Tiffeneau đi từ hydroxylamin:



Cacbocation hình thành từ cation diazoni bằng tách  $N_2$  rồi chuyển vị gốc ankyl từ cation bậc thấp thành bậc cao. Phản ứng quan trọng là phản ứng rút vòng của các amin vòng no:

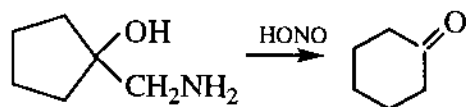


Khi điện tích dương ở trên cacbon vòng, sự dời chuyển một nhóm ankyl có thể xảy ra với sự rút vòng tạo nên vòng nhỏ hơn một cacbon so với vòng ban đầu:

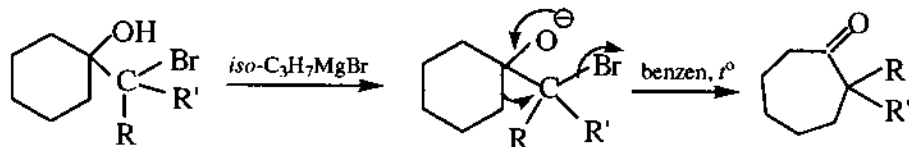


Chú ý là ở đây điện tích dương chuyển từ cation bậc hai sang cation bậc nhất. Bình thường, khi điện tích dương ở trên  $C_\alpha$  của vòng no thì sẽ có mở vòng. Cation cũ và mới tương tác với nucleophin hay tách cho sản phẩm, thường thu được sản phẩm chuyển vị và không chuyển vị. Chẳng hạn như xyclopropylmetylamin và xyclobutylamin đều cho cùng ancol như trên khi tác dụng với axit nitơ. Phản ứng mở vòng cũng có ở các vòng từ  $C_3$  đến  $C_8$ , nhưng hiệu suất tốt chỉ ở vòng nhỏ vì sức căng vòng nhỏ là động lực cho phản ứng. Phản ứng rút vòng cũng áp dụng cho vòng bốn cạnh và vòng  $C_6$  tới  $C_9$  nhưng rút vòng cation xyclopentyl tới hệ xyclobutylmetyl nói chung không tốt vì có tăng thêm sức căng. Sức căng trong chuyển hoá xyclobutyl – xyclopropylmetyl còn thấp hơn nhân tố khác (chương 6).

Phản ứng của Tiffeneau đi từ các hydroxylamin vòng cũng có hiện tượng mở vòng gần giống như chuyển vị semipinacol:

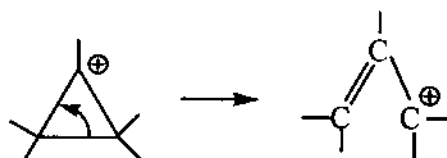


Phản ứng mở vòng từ C<sub>4</sub> tới C<sub>8</sub> nhưng tốt nhất từ C<sub>5</sub> tới C<sub>8</sub>:

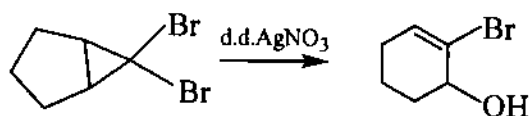


Trong phản ứng trên, chất ban đầu bromhydrin tác dụng với tác nhân Grignard như là bazơ lấy proton của OH cho ancoxit và ancoxit sẽ mở vòng khi đun nóng. Phản ứng xảy ra với một trong hai gốc R là phenyl hay metyl nhưng không xảy ra khi hai gốc R là hydro.

Ngoài ra, điện tích dương ở vòng ba cạnh cũng cho mở vòng thành cation allyl:

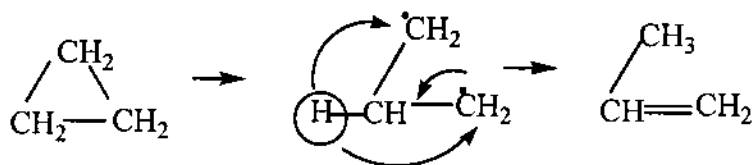


Vì thế không thấy có phản ứng thế nucleophin ở vòng xyclopropyl, các xyclopropyl halogenua và tosylat đều cho sản phẩm allylic, chẳng hạn như phản ứng:

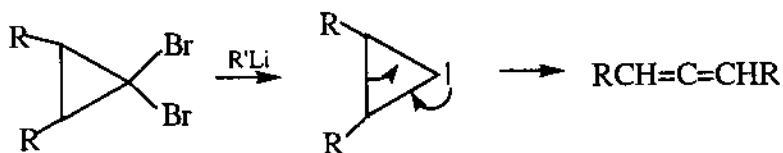


Hoá học lập thể của phân cắt vòng ba cạnh tuân theo quy tắc bảo toàn tính đối xứng obitan (chương 12).

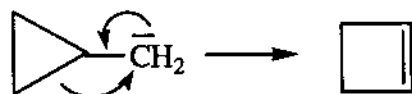
Song khi nhiệt phân xyclopropan ở 400 ÷ 500°C thì mở vòng cho propen nhưng theo cơ chế gốc kép (cũng có thể coi là chuyển vị 1,2 của gốc kép):



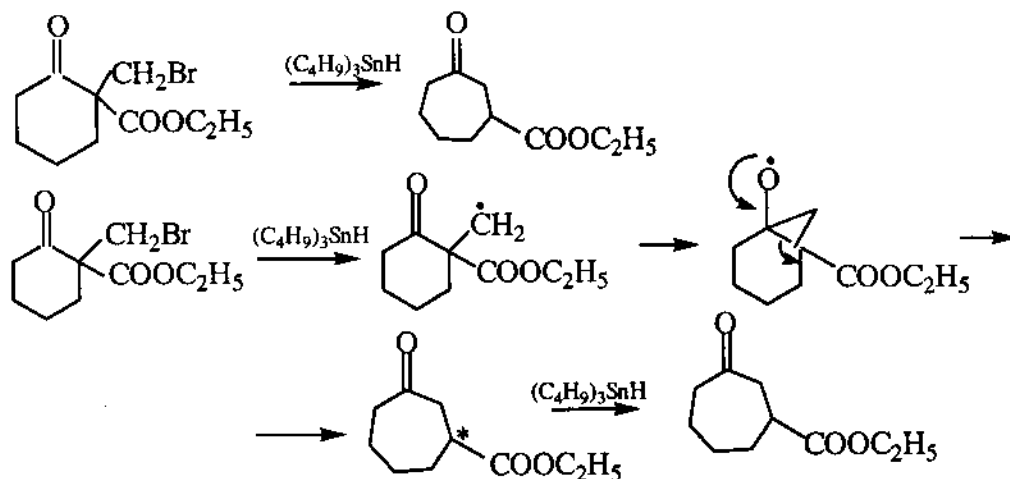
Nếu tác dụng vòng ba cạnh với ankyl liti thì phản ứng qua chất trung gian cacben hay cacbenoit rồi chuyển thành allen:



song với xyclopropylmetyl thì mở vòng:

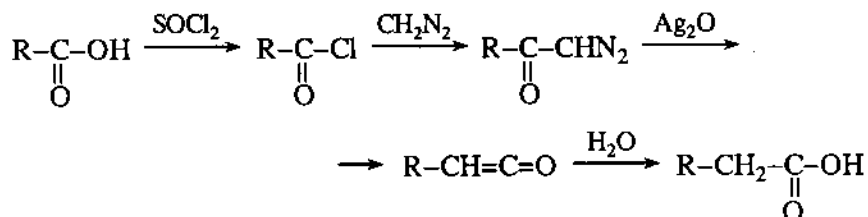


Phản ứng mở vòng theo cơ chế gốc tự do cũng đã thu được kết quả tốt với vòng 6, 7, 8 và 13 cạnh, như một số ví dụ sau:



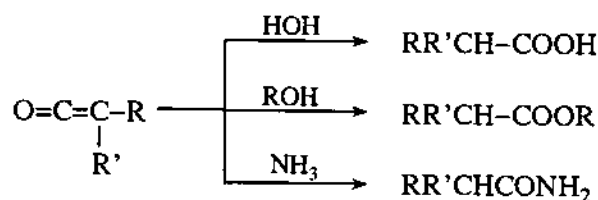
#### 4- Phản ứng chuyển vị Wolff

Các axyl halogenua tác dụng với diazometan chuyển thành axit cacboxylic tăng thêm một cacbon là phản ứng Arndt-Eistert:



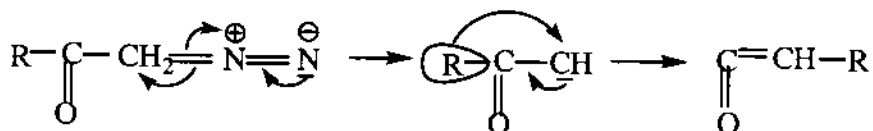
Phản ứng có giai đoạn tách  $\text{N}_2$  tạo thành hợp chất trung gian thiếu electron là xetocacben, không phải là ion, sau đó có sự chuyển vị gốc ankyl hay aryl thành xeten. Phản ứng chuyển vị này gọi là chuyển vị Wolff.

Xeten tạo thành cho axit trong môi trường nước, cho amit trong môi trường amoniac, cho este trong môi trường rượu:



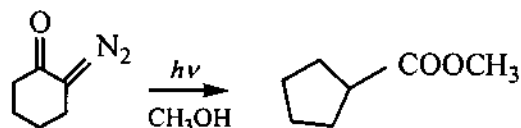
Giai đoạn này xảy ra sau giai đoạn xác định tốc độ là phản ứng chuyển vị.

Cơ chế nói chung là sự hình thành cacben, có cacbon hai hoá trị với 6 electron nên các nhóm chuyển vị chuyển tới bằng cặp electron liên kết:

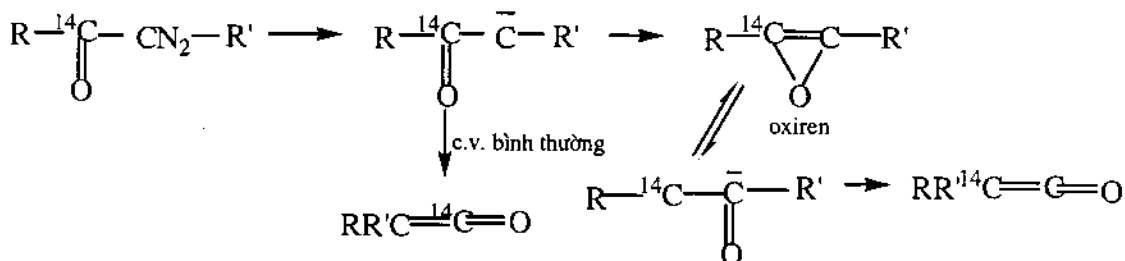


Sản phẩm thực của phản ứng là xeten phản ứng với nước, ancol, amoniac hay amin. Xeten bền như  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ , có thể tách ra được hay nhận biết bằng cách khác (giống  $\beta$ -lactam). Cơ chế trên là có cacben tự do và trong một vài trường hợp cả hai giai đoạn là đồng bộ mà không có cacben tự do.

Phản ứng thường dùng xúc tác platin keo hay đồng nhưng các diazo xeton thường dùng quang phân khi có nước, ancol hay amoniac mà không cần xúc tác. Phương pháp quang phân thường cho kết quả tốt hơn phương pháp xúc tác bạc. Diazo xeton điều chế bằng phương pháp nào khác cũng có phản ứng chuyển vị. Trong phạm vi rộng hơn, R có thể là ankyl hay aryl, có thể chứa nhóm chức nhưng không phải nhóm chức axit. Các diazo xeton vòng thường cho phản ứng rút vòng:

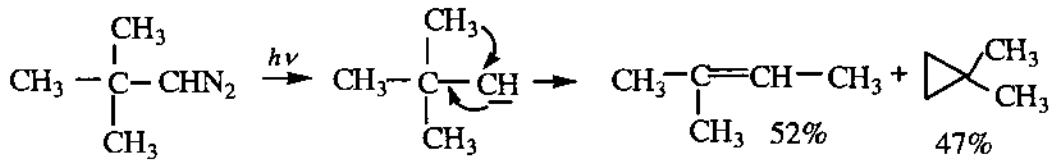


Khi chuyển vị Wolff dùng quang phân, cơ chế cũng tương tự nhưng có khác là xetocacben hình thành có chuyển vị cacben-cacben qua chất trung gian là oxiren. Phản ứng này được nghiên cứu bằng phương pháp đánh dấu đồng vị  $^{14}\text{C}$  ở cacbon cacbonyl:

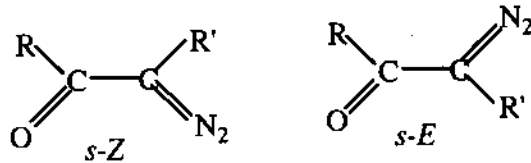


Cơ chế hình thành oxiren không tìm thấy trong phản ứng Wolff bằng nhiệt; chứng tỏ trong quang phân, xeto cacben ở trạng thái triplet cần cho quá trình tạo oxiren, còn trạng

thái singlet không cân cho con đường oxiren. Cũng đã tìm thấy chuyển vị ankyl 1,2 tạo cacben hay cacbenoit:

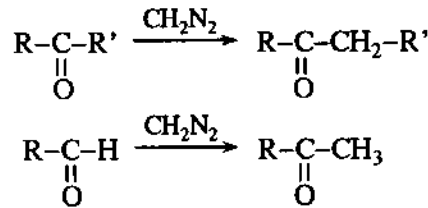


Điazo xeton tồn tại ở hai cấu dạng *s-Z* và *s-E*:



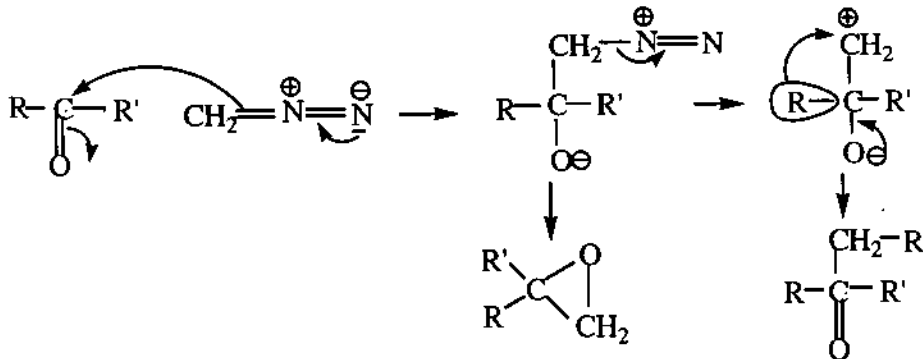
thì phản ứng ưu tiên ở cấu dạng *s-Z*.

Các andehit và xeton cũng phản ứng với diazometan cho xeton hay andehit tăng một cacbon nên gọi là phản ứng đồng đẳng hoá andehit và xeton:



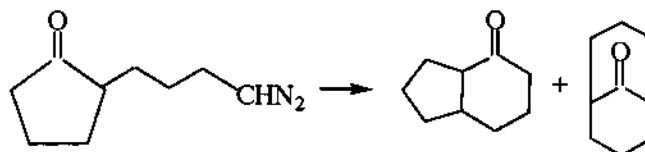
Phản ứng cũng là phản ứng chuyển vị tương tự nhưng gọi là chuyển vị theo Tiffeneau với ion trung gian là ion lưỡng cực.

Sản phẩm như là phản ứng cộng mạch của cacben vào liên kết C-H. Phản ứng có epoxit là sản phẩm phụ. Cơ chế phản ứng không hình thành cacben tự do mà giai đoạn đầu là cộng vào nhóm C=O:



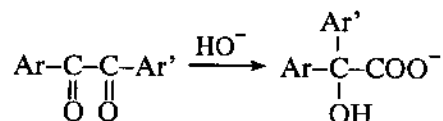
Andehit cho hiệu suất khá nhưng hydro ưu tiên chuyển vị hơn nhóm ankyl, có nhiều sản phẩm phụ không phải là đồng đẳng của andehit mà là epoxit, hiệu suất tăng lên khi thêm metanol. Nếu andehit chứa nhóm hút electron, hiệu suất epoxit tăng và xeton hình thành một

lượng nhỏ. Xeton cho hiệu suất đồng đẳng xeton kém hơn. Hàm lượng epoxit ưu tiên ở đây, đặc biệt khi R chứa nhóm hút electron. Hiệu suất xeton cũng giảm khi tăng chiều dài mạch. Hiệu suất xeton tăng khi dùng  $\text{BF}_3$  hay  $\text{AlCl}_3$ . Các xeton không đối xứng trong phản ứng có  $\text{BF}_3$  thì carbon có ít nhóm thế hơn chuyển vị. Các xeton vòng, ba cạnh và lớn hơn cho hiệu suất xeton mở vòng cao. Các hợp chất bicyclic tạo thành từ các hợp chất alicyclic có nhóm diazo ở mạch nhánh:



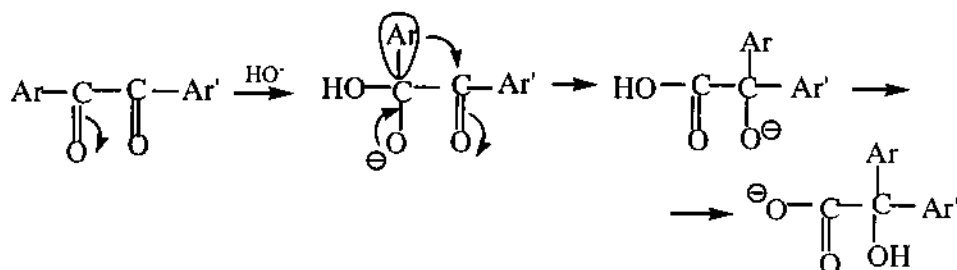
### 6- Phản ứng chuyển vị benzil-benzilic

Các  $\alpha$ -đixeton tác dụng với bazơ chuyển vị cho muối của  $\alpha$ -hydroxy axit và phản ứng gọi là chuyển vị benzil-benzilic axit (benzil là  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCOC}_6\text{H}_5$ , benzilic là  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{COCOOH}$ ):



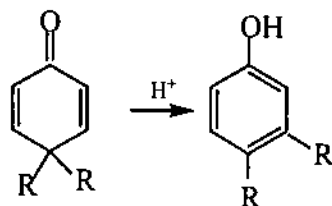
Phản ứng thường dùng nhóm aryl nhưng cũng dùng cho đixeton béo và  $\alpha$ -xeto andehit. Nếu dùng ankoxit thay cho  $\text{HO}^-$  thì thu được este nhưng không dùng ankoxit có tính oxy hoá nhanh, như  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$  và  $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}^-$  vì khử benzil thành benzoin.

Cơ chế gần giống như chuyển vị trên nhưng có khác nhau là nhóm chuyển vị đi tới carbon carbonyl phân cực bởi oxy mà không phải là carbon lục tử. Giai đoạn đầu là cộng nucleophin bình thường vào nhóm  $\text{C}=\text{O}$  rồi chuyển vị. Phản ứng không cân bằng:

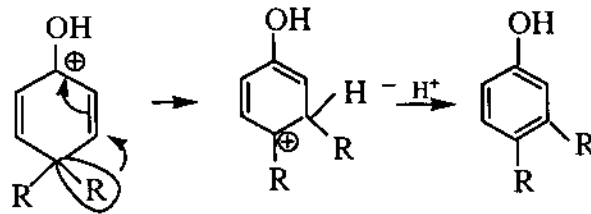


### 7- Phản ứng chuyển vị dienon-phenol

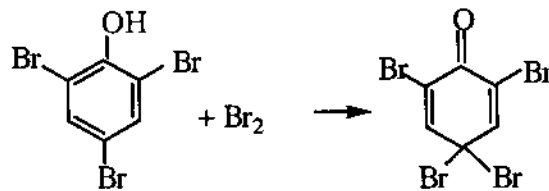
Hợp chất dienon khi có axit sẽ chuyển thành phenol:



Xyclođienon có hai nhóm ankyl ở vị trí 4, khi có axit, một nhóm ankyl chuyển vào vị trí khác theo cơ chế chuyển vị 1,2, gọi là chuyển vị dienon-phenol của hệ thơm có chất trung gian là ion areni. Phản ứng như là tấn công electrophin vào phenol:

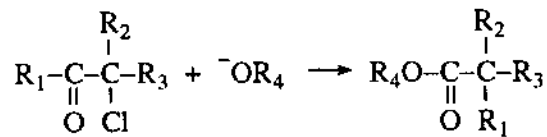


Ngược lại, triankyl phenol cũng có chuyển vị trở lại thành dienon, gọi là chuyển vị phenol-dienon:

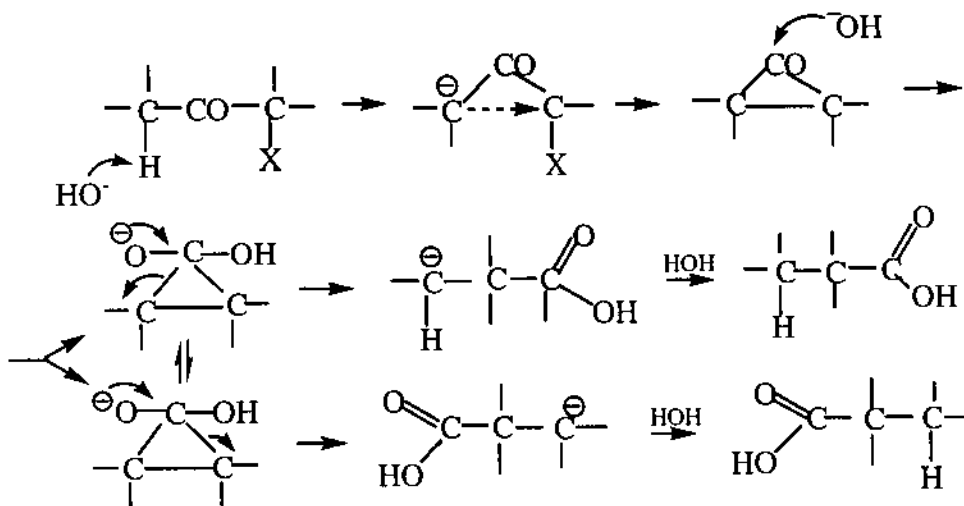


### 8- Phản ứng chuyển vị Favorski

Phản ứng chuyển hoá  $\alpha$ -halogen xeton thành este khi có bazơ là chuyển vị Favorski:



Khi có kiềm tạo thành cacbanion như là phản ứng thế nucleophin nội phân tử tạo thành hợp chất vòng ba cạnh có thể mở vòng theo hai hướng:

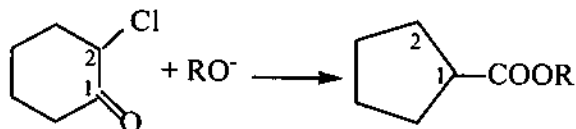


Cơ chế trên cho thấy, cacbanion tạo thành ở vị trí  $\alpha'$  và thực hiện phản ứng thế



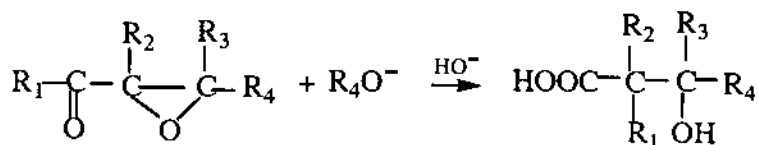
nucleophin ở nguyên tử cacbon  $\alpha$  để tạo trạng thái chuyển vòng ba cạnh mở vòng dễ dàng theo hai hướng trên.

Các  $\alpha$ -halogen xeton vòng cho phản ứng rút vòng:



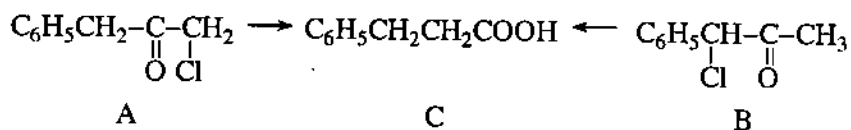
Khi có anion ankoxit thì thu được este chuyển vị hay amin cho amit.

Phản ứng cũng xảy ra tương tự với  $\alpha, \beta$ -epoxy xeton:



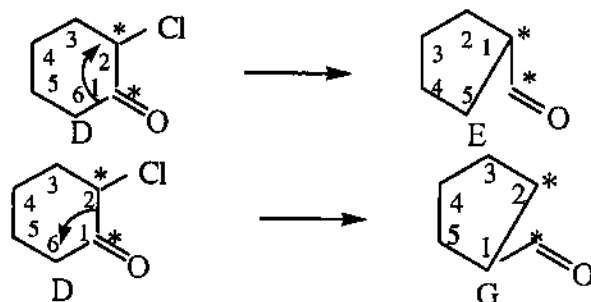
Thực tế, nhóm epoxit cho phản ứng tương tự như halogen, chứng tỏ rằng oxy và halogen là nhóm đi ra trong giai đoạn thế nucleophin.

Cơ chế Favorski được nghiên cứu nhiều, các nhóm chuyển vị khác nhau, như hai chất A và B sau đều cho một sản phẩm C:



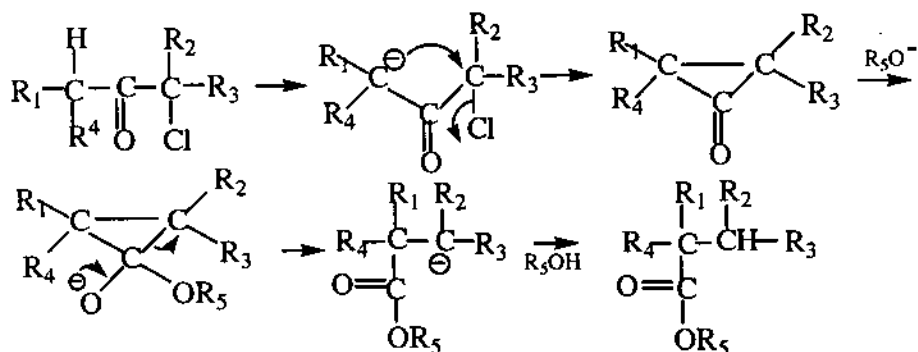
chúng tỏ khi halogen đi ra và  $\text{R}_1$  chiếm chỗ là không căn cứ, thực tế A tìm thấy nhóm  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$  chuyển vị cho C, B nếu  $\text{CH}_3$  chuyển vị cho  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$  không cho C nên nhóm  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$  chuyển vị không phải methyl.

Để chứng minh, người ta dùng phương pháp đánh dấu phóng xạ  $^{14}\text{C}$  sau:

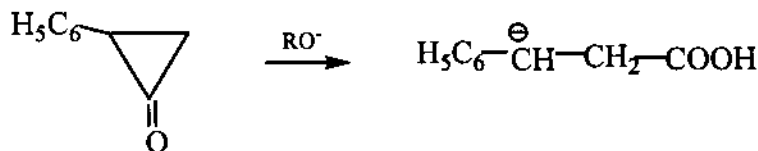


cùng là chất ban đầu D, nếu  $\text{C}_6$  chuyển vị tới  $\text{C}_2$  thì cho E, nếu  $\text{C}_2$  chuyển vị tới  $\text{C}_6$  thì cho G. E và G tương tác  $\text{RO}^-$  cho este như phản ứng trên. Thực tế thu được 50% đánh dấu ở cacbon cacbonyl, 25% đánh dấu ở  $\text{C}_2$  và 25% đánh dấu ở  $\text{C}_1$ . Hai sản phẩm đánh dấu  $\text{C}_1$  và  $\text{C}_2$  bằng nhau thì hai chuyển vị phải có xác suất bằng nhau, nếu không bằng nhau thì chất trung gian tạo thành phải không đối xứng.

Chất trung gian đó là xyclopropan là cơ chế chung cho phản ứng Favorski:

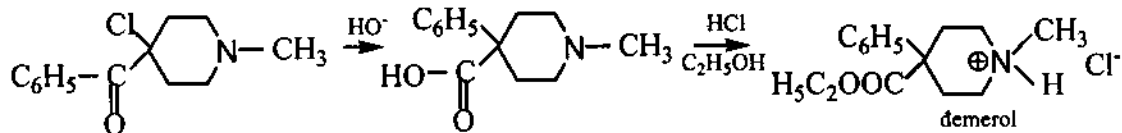


Chất trung gian xyclopropan trên là đối xứng và có hai khả năng mở vòng về hai phía nhóm cacbonyl tương đương. Nếu chất trung gian này không đối xứng thì ưu tiên mở vòng về phía nào tạo được cacbanion bền hơn. Chẳng hạn phản ứng sau:

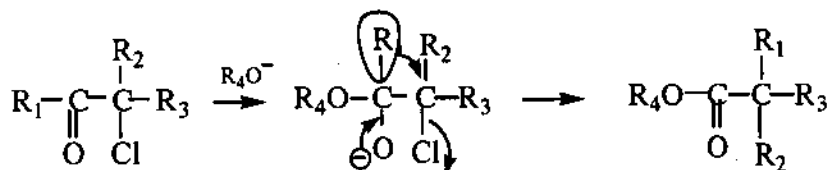


theo hướng cacbanion ổn định bằng cộng hưởng.

Trong trường hợp các  $\alpha$ -halogen xeton có  $H_{\alpha}$  ở về phía khác của nhóm cacbonyl như trên, nếu không có hydro thì cũng chuyển vị cho cùng sản phẩm, thường gọi là chuyển vị quasi-Favorski, chẳng hạn:



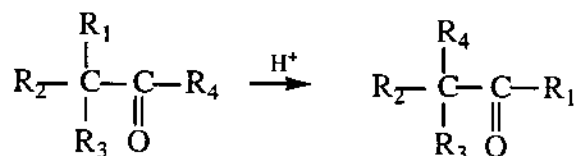
song không theo cơ chế xyclopropan mà giống như cơ chế gọi là cơ chế semibenzylic sau:



Cơ chế này tương tự cơ chế chuyển vị pinacol xúc tác bazơ có nghịch đảo nhóm dời chuyển cuối.

### 9- Phản ứng chuyển vị xúc tác bazơ của andehit- xeton

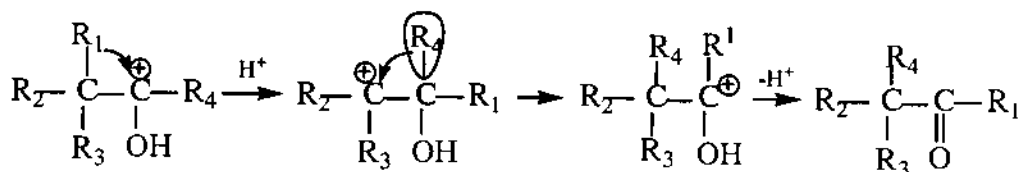
Phản ứng này xảy ra bằng sự chuyển đổi vị trí của nhóm đính carbon  $\alpha$  với nhóm đính với nhóm cacbonyl của xeton hay andehit:



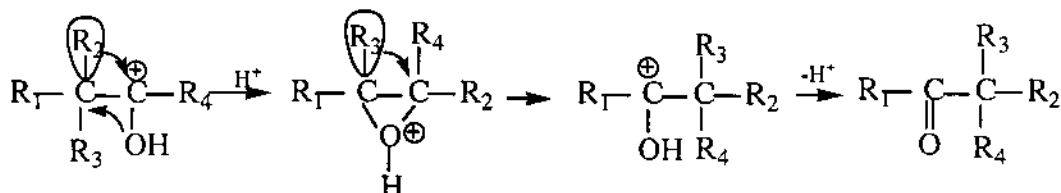
Các gốc  $R_2$ ,  $R_3$ , và  $R_4$  có thể là ankyt hay hydro. Như vậy, các anđehit có thể chuyển thành xeton, còn xeton chuyển thành xeton khác nhưng không có chuyển vị của xeton thành anđehit.

Phản ứng có thể xảy ra theo hai cơ chế:

1- Bắt đầu bằng proton hoá oxy tạo cacbocation rồi có hai chuyển vị tiếp theo hai hướng khác nhau:

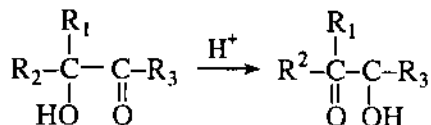


2- Hai chuyển vị cùng hướng qua chất trung gian epoxit:

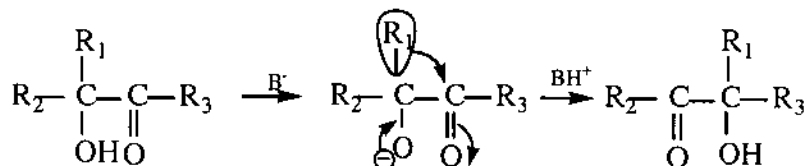


Bằng thực nghiệm đánh dấu  $^{14}C$ , tìm thấy có trường hợp thu được hợp chất có  $^{14}C$  ở nhóm cacbonyl, trường hợp khác có  $^{14}C$  ở cacbon  $\alpha$ , cho nên có thể xảy ra theo hai cơ chế.

Với các anđehit và xeton có nhóm hydroxyl ở cacbon  $\alpha$  thì chỉ có một lần dời chuyển nên gọi là chuyển vị của  $\alpha$ -xetol:

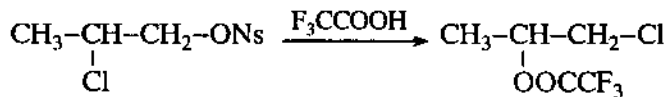


Phản ứng chuyển vị  $\alpha$ -xetol có thể dùng bazơ nhưng chỉ với ancol bậc ba, còn nếu  $R_1$  hay  $R_2$  là hydro thì phản ứng enol hoá ưu tiên hơn là chuyển vị:

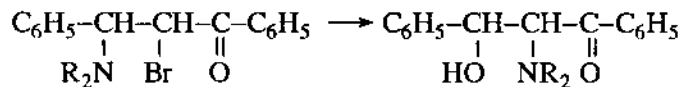


10- Phản ứng chuyển vị của các nhóm halogen, amin, hydroxyl...

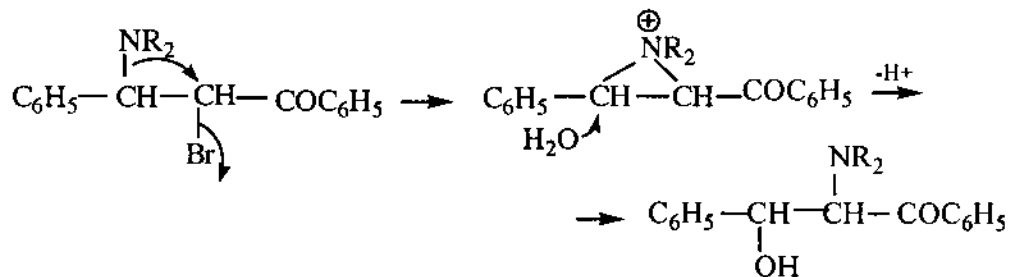
Chẳng hạn một số phản ứng:



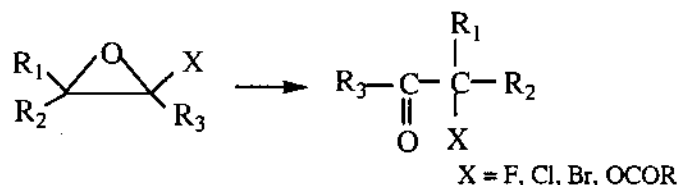
Trong phản ứng này, một nucleophilin đi ra và nhóm kế bên cạnh sẽ tấn công tạo vòng ba cạnh rồi mở vòng:



Phản ứng như là thế nucleophilin mà trong chất ban đầu có nhóm kế ở cacbon bên cạnh tấn công vào vị trí nhóm đi ra tạo vòng ba cạnh, nếu vòng trung gian được mở ra về phía ngược lại là kết quả chuyển vị của nhóm kế:



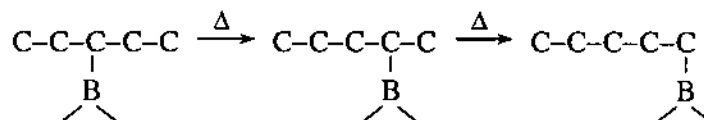
Các  $\alpha$ -halogen và  $\alpha$ -axyloxy cũng chuyển vị nhanh tới  $\alpha$ -halogen và  $\alpha$ -axyloxy xeton, thường mở vòng khi có xúc tác, thường xúc tác axit:



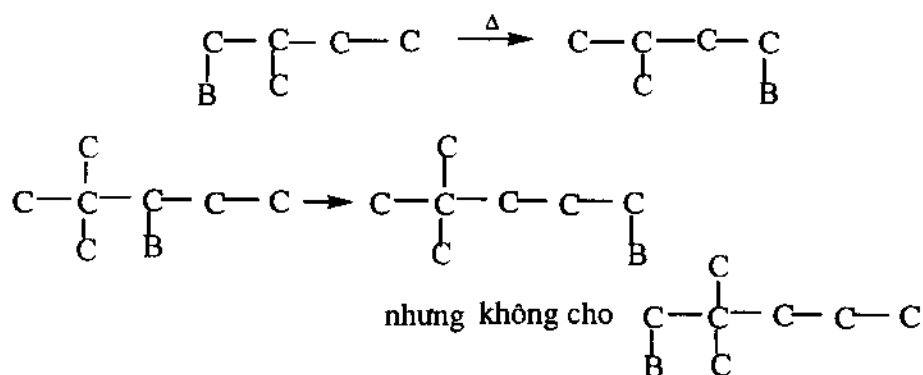
Thực tế, phản ứng là chuyển vị của epoxit, trừ khi halogen hay axyloxy là nhóm rời chuyển.

### 11- Phản ứng chuyển vị của bo

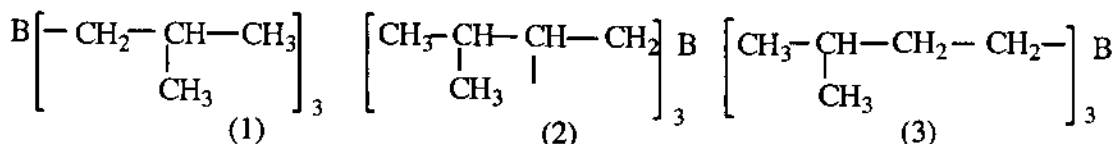
Các dẫn xuất ankyboran ở trong mạch sẽ chuyển vị sang cuối mạch khi đun nóng ở nhiệt độ 100 tới 200°C:



Phản ứng được xúc tác bởi một lượng nhỏ boran hay ankyboran còn có liên kết B-H. Bo có thể đi qua mạch nhánh nhưng không đi qua được hai mạch nhánh và có thể chuyển ở vị trí xa hơn:

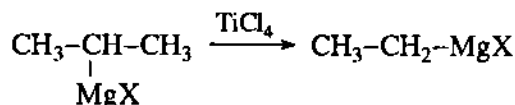


Phản ứng là cân bằng, thường cho hỗn hợp, chẳng hạn có 40% (1), 1% (2) và 59% (3):

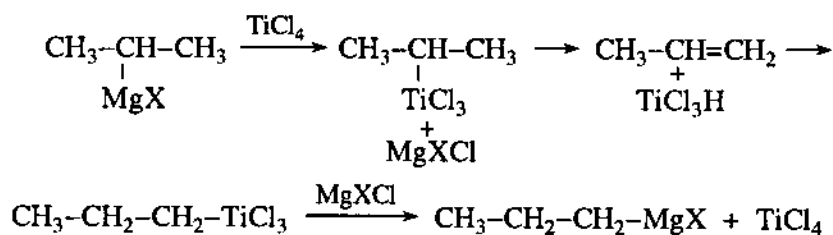


Nếu bo ở trên vòng xycloankyl thì chuyển theo vòng, nếu vòng có mạch nhánh thì bo chuyển sang mạch nhánh.

Magie cũng có khả năng chuyển vị, thường tới vị trí cuối mạch khi có một lượng nhỏ  $\text{TiCl}_4$ :

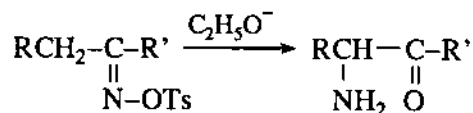


Cơ chế có thể là trao đổi kim loại, tách-cộng và trao đổi kim loại:



## 12- Phản ứng chuyển vị Neber

Các  $\alpha$ -amino xeton có thể tổng hợp khi đun nóng xetoxim tosylat với bazơ như ion etoxit hay pyridin. Phản ứng gọi là chuyển vị Neber:



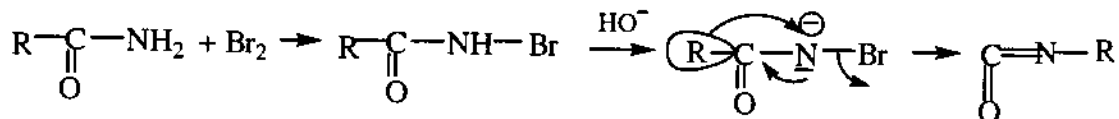
R thường là aryl, có thể R- anky hay hydro, còn R' là aryl hay anky nhưng không thể hydro. Phản ứng cũng xảy ra với N,N-dicloamin cho sản phẩm  $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COR}$ .

Cơ chế như sau:

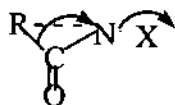


do phản ứng của amin hay amit với isoxyanat.

Trong phản ứng xảy ra sự chuyển vị gốc R cùng với cặp electron sang N thiếu electron nitren. Cơ chế phản ứng như sau:

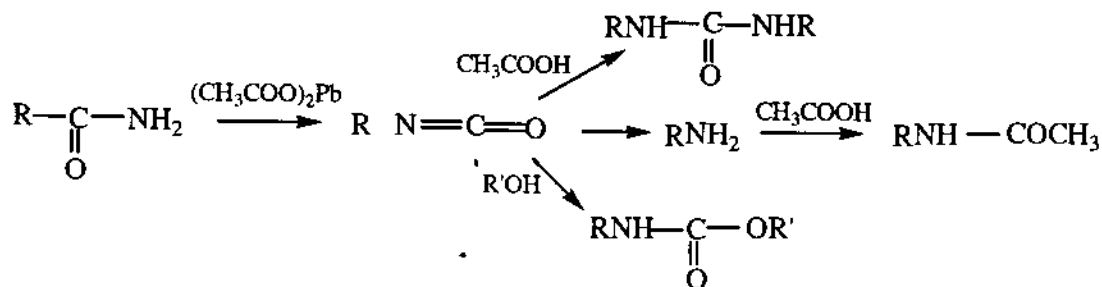


Giai đoạn đầu là tạo N-halogen amit có thể tách ra được. Giai đoạn thứ hai N-halogen amit mất proton với bazơ do có hydro trên nitơ có tính axit cao vì hai nhóm hút electron. Giai đoạn thứ ba có thể là hai giai đoạn: brom đi ra tạo nitren rồi chuyển vị gốc R nhưng thường hai giai đoạn này đồng bộ qua trạng thái chuyển đồng bộ:



Nếu tiến hành trong môi trường khan sẽ thu được isoxyanat như là sản phẩm trung gian. Giai đoạn xác định tốc độ là giai đoạn tách halogen biểu hiện ở khả năng xúc tiến phản ứng của nhóm thế cho electron và giá trị  $\rho = -2,5$ . Amit của axit loại RCONHR không thể loại halogen để hình thành anion nên không tham gia phản ứng chuyển vị này.

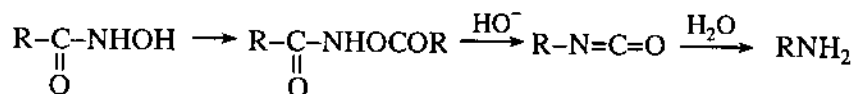
Có thể dùng tetraaxetat chì với amit hình thành isoxyanat phản ứng với axit axetic từ tetraaxetat chì cho ure và amit, nếu có ancol cho cacbamat:



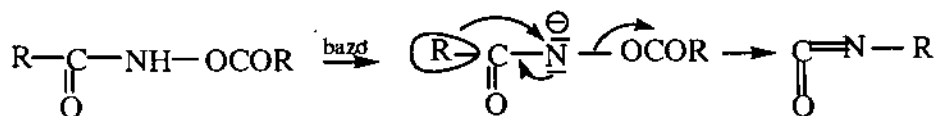
Các tác nhân khác chuyển RCONH<sub>2</sub> thành RNH<sub>2</sub> (R = ankyl không phải aryl) là phenyliodosyl bis(trifloaxetat) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>I(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> và hydroxy(tosyloxy)iotbenzen C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>I(OH)OTs cho hiệu suất tốt. Một hỗn hợp tác nhân gồm N-bromsuxinimit, Hg(OCOCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> và R'OH dùng để chuyển hoá amit RCONH<sub>2</sub> (R = ankyl bậc nhất, hai, ba hay aryl) thành cacbamat cho hiệu suất tốt.

#### 14- Phản ứng chuyển vị Lossen

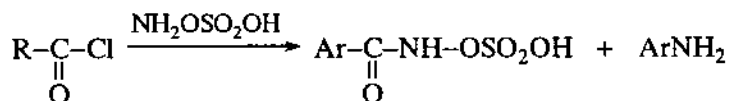
Phản ứng tương tự như Hofmann nhưng đi từ axit hydroxamic:



Dẫn xuất O-axyl của axit hydroxamic phản ứng trong dung dịch kiềm hay đôi khi phân tích nhiệt thuận tuý cho isoxyanat. Trong phản ứng có chuyển vị gọi là chuyển vị Lossen:

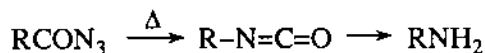


Các axyl halogenua thơm chuyển thành amin khi tác dụng với hydroxylamin-O-sulfonic axit:

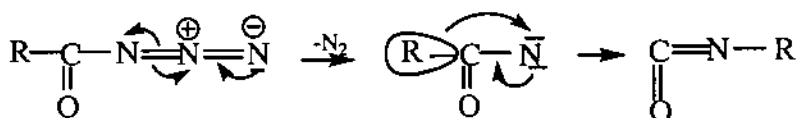


### 15- Phản ứng chuyển vị Curtius

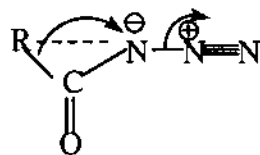
Phản ứng tương tự Hofmann nhưng phản ứng là phân tích azit của axit:



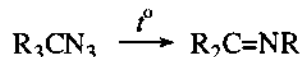
Axyl azit bị nhiệt phân cho isoxyanat với hiệu suất tốt. Phản ứng trong nước hay ancol cho amin, cacbamat hay axylure. Phản ứng áp dụng chung cho các axit: béo, thơm, dị vòng, chưa no và chứa nhóm chức. Cơ chế phản ứng như sau:



Phản ứng có thể xuất hiện nitren hay qua chất trung gian đồng bộ:

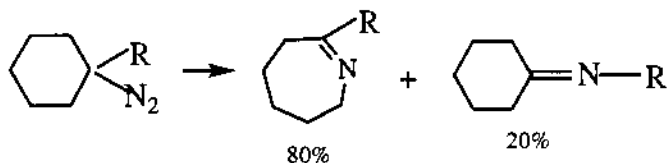


Các ankyl azit cũng nhiệt phân cho phản ứng tương tự:



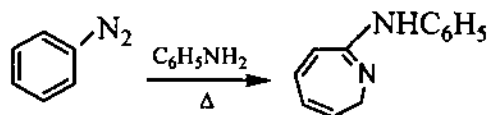
R có thể là ankyl, aryl hay hydro nhưng nếu hydro chuyển vị cho sản phẩm không bền  $\text{R}_2\text{C}=\text{NH}$ . Cơ chế giống như chuyển vị Curtius song khi nhiệt phân ankyl azit bậc ba cho ankyl nitren tự do là chất trung gian.

Các cycloankyl azit cho phản ứng mở vòng:





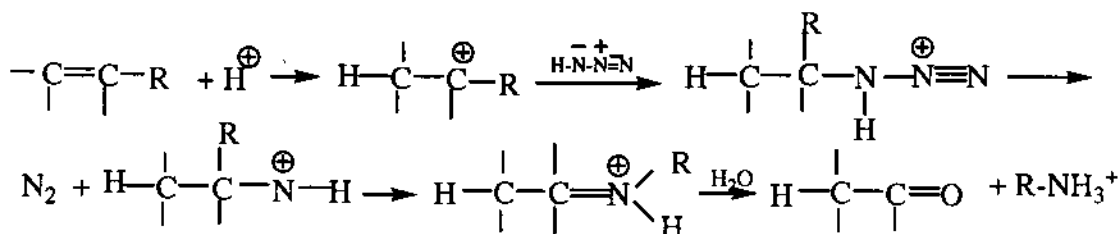
Arylazit cũng cho phản ứng mở vòng khi đun nóng:



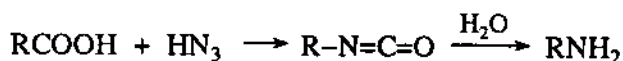
### 16- Phản ứng chuyển vị Schmidt

Phản ứng tương tự Curtius nhưng đi từ sản phẩm cộng của axit, andehit và xeton, ancol và olefin với axit hydroxamic, tách  $\text{N}_2$ , chuyển vị và tách proton tạo thành xetimit-N- thể rồi thủy phân trong môi trường axit cho xeton và amin. Phản ứng chung nhất là phản ứng của axit cacboxylic. Phản ứng gọi là chuyển vị Schmidt. Xúc tác thường dùng là axit sunfuric nhưng cũng dùng axit Lewis. Gốc R là anky, nhất là có mạch dài cho hiệu suất tốt, còn aryl cho hiệu suất thay đổi vì hiệu ứng lập thể.

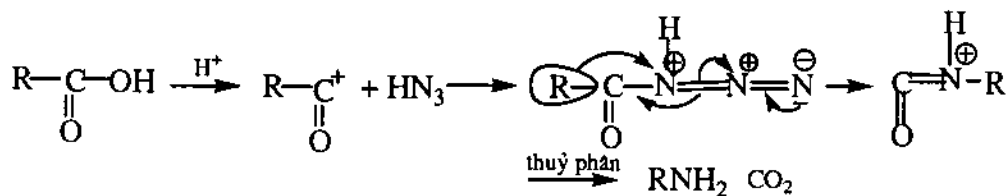
Với olefin cho anky azit và chuyển vị:



Phản ứng của axit:

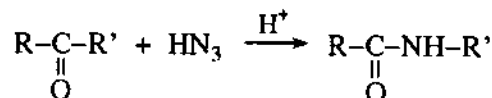


Cơ chế cũng tương tự như Curtius nhưng ở đây azit bị proton hoá rồi chuyển vị:



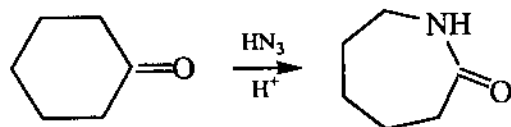
Giai đoạn đầu giống cơ chế AAC1 nên chất ban đầu có khó khăn lập thể cho hiệu suất tốt.

Các xeton cũng phản ứng với axit hydrazoic cho amit thể như là phản ứng cộng mạch vào giữa nhóm carbonyl và gốc R, chuyển xeton tới amit:



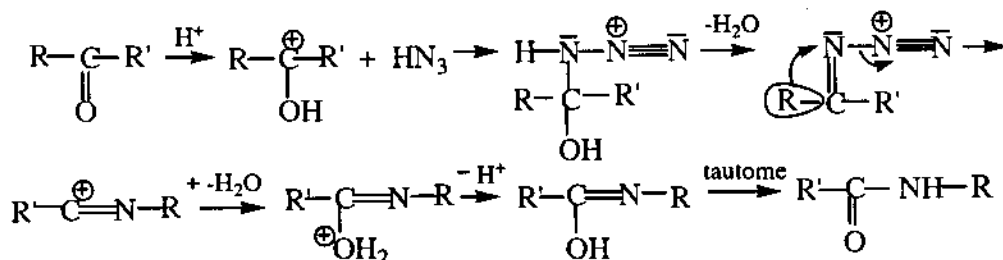
Gốc R có thể là anky hay aryl nhưng nói chung đianky xeton và xeton vòng phản ứng nhanh hơn là anky aryl xeton. Phản ứng dùng axit sunfuric nhưng không phản ứng

trong axit HCl đặc. Diakyl và vòng phản ứng hiệu dụng hơn diaryl hay aryl ankyl xeton hoặc axit cacboxylic và ancol. Xeton vòng cho lactam:



Trong ankyl aryl xeton thì nhóm aryl chuyển vị tới nitơ trừ khi nhóm ankyl lớn. Phản ứng cũng áp dụng cho andehit nhưng hiếm hơn và thường sản phẩm là nitrin còn với xeton thì nitrin chỉ là sản phẩm phụ.

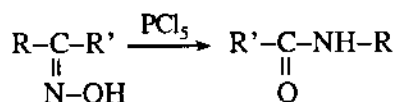
Cơ chế phản ứng từ xeton như sau:



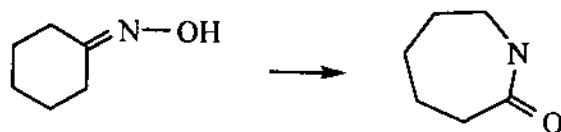
Trong cơ chế trên, sản phẩm azometin hình thành có thể chuyển hoá tiếp trong môi trường khác nhau, chẳng hạn tương tác với axit hydroxamic cho sản phẩm vòng tetrazol.

### 17- Phản ứng chuyển vị Beckmann

Phản ứng chuyển vị từ oxim của andehit hay xeton dưới tác dụng của chất háo nước ( $H_2SO_4$ ,  $P_2O_5$ ,  $PCl_5$ , axit fomic,  $SO_2$  lỏng,  $SOCl_2$ , silicagen, axit photphoric ...) cho sản phẩm amit và amit thế:

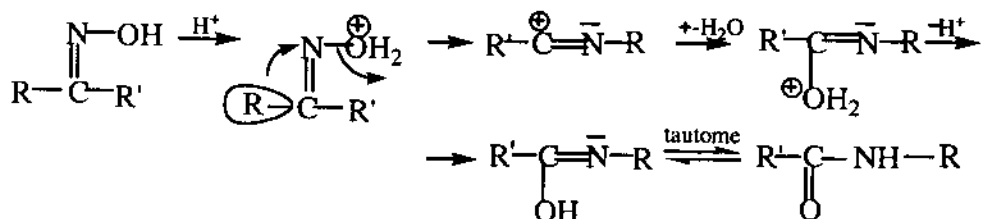


Phản ứng chuyển vị này gọi là chuyển vị Beckmann. Nhóm dời chuyển ở vị trí *anti* đối với nhóm hydroxyl nên thường dùng để xác định cấu hình của oxim. Song cũng tìm thấy khả năng chuyển vị của nhóm *syn*, nhất là khi R và R' đều là ankyl nên thu được hỗn hợp sản phẩm. Điều này cũng chưa chắc chắn vì nhiều oxim đồng phân hoá ở điều kiện thực nghiệm trước khi chuyển vị. Các nhóm R và R' là ankyl, aryl hay hydro nhưng hydro hiếm dời chuyển nên không có phản ứng chuyển hoá andoxim thành amit không thế  $RCONH_2$ . Sự chuyển hoá của andoxim có thể thực hiện được khi có axetat niken trong môi trường trung tính hay đun nóng andoxim ở  $100^\circ C$  trong 60 giờ sau khi đã được hấp phụ trên silicagen. Với các ankyl aryl xeton trong chuyển vị Beckmann thì nhóm aryl ưu tiên chuyển vị còn các xeton vòng có hiệu ứng mở vòng:



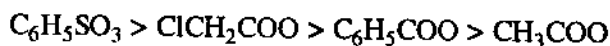
Các este của oxim với nhiều axit cũng có chuyển vị Beckmann. Sản phẩm phụ là nitrin, gọi là chuyển vị Beckmann bất thường. Các xeton vòng có thể trực tiếp chuyển thành lactam khi tác dụng với  $\text{NH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$  và axit fomic.

Cơ chế phản ứng chuyển vị Beckmann như sau:

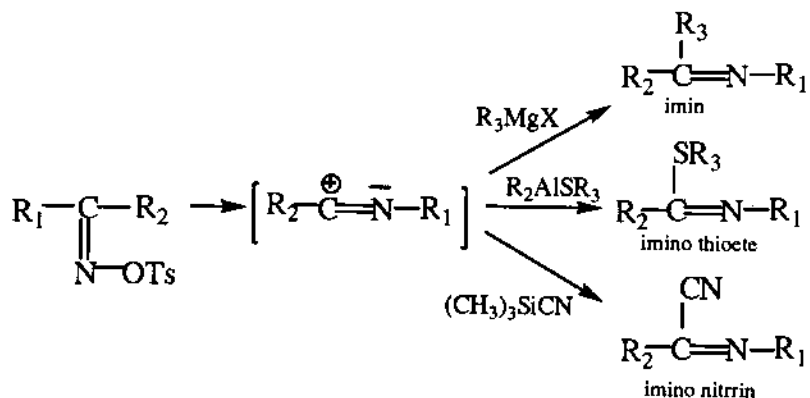


Giai đoạn đầu là chuyển nhóm OH thành nhóm dễ đi ra, sau đó chuyển vị tương tự chuyển vị Schmidt. Phản ứng có thể ở dạng cặp ion, giai đoạn quyết định là giai đoạn chuyển vị và giá trị  $\rho$  âm nhưng phản ứng thiên về hướng chuyển vị đồng bộ hơn.

Các dẫn xuất loại  $\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{X}$  với  $\text{X} = \text{OCOR}$ , OTs tham gia phản ứng chuyển vị dễ hơn do dễ tách anion axit bền hơn:



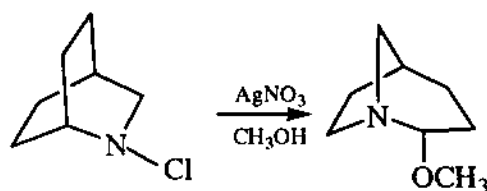
Chẳng hạn oxim sunfonat khi có tác nhân cơ nhôm, chất trung gian có thể nhận nucleophin liên kết với nhôm nên có thể cho các sản phẩm khác nhau:



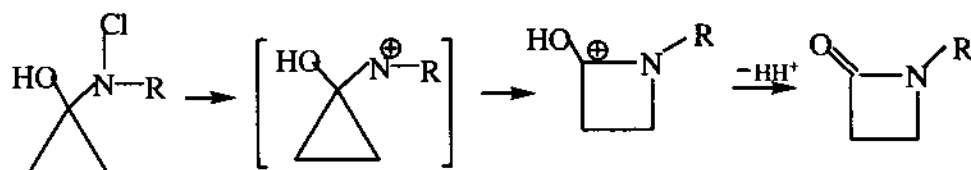
Ngoài ra chuyển vị Beckmann cũng có trong phản ứng quang hoá học.

### 18- Phản ứng chuyển vị Stieglitz

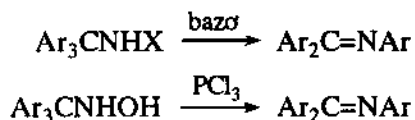
Phản ứng chuyển vị gốc ankyl từ C tới N xảy ra trong các N-halogenamin vòng khi dung môi phản với hiện diện nitrat bạc. Chẳng hạn từ N-clo-2-azabicyclo[2.2.2]octan bị dung môi phản khi có nitrat bạc:



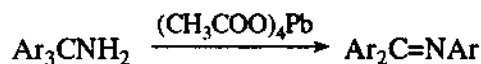
Phản ứng tương tự chuyển vị Wagner-Meerwein khi kích thích bằng xúc tác nitrat bạc với nhóm đi ra là clo. Phản ứng chuyển vị của các hợp chất vòng cũng có sự mở và rút vòng, chẳng hạn chuyển hoá 1-(N-cloamin)xyclopropanol thành  $\beta$ -lactam:



Phản ứng chuyển vị Stieglitz cũng áp dụng cho phản ứng chuyển vị của các hydroxylamin và trityl N-halogenamin:



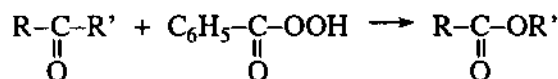
Phản ứng cũng chuyển vị tương tự chuyển vị ankyt của trityl azit. Các trityl amin chuyển vị khi có tetraaxetat chì:



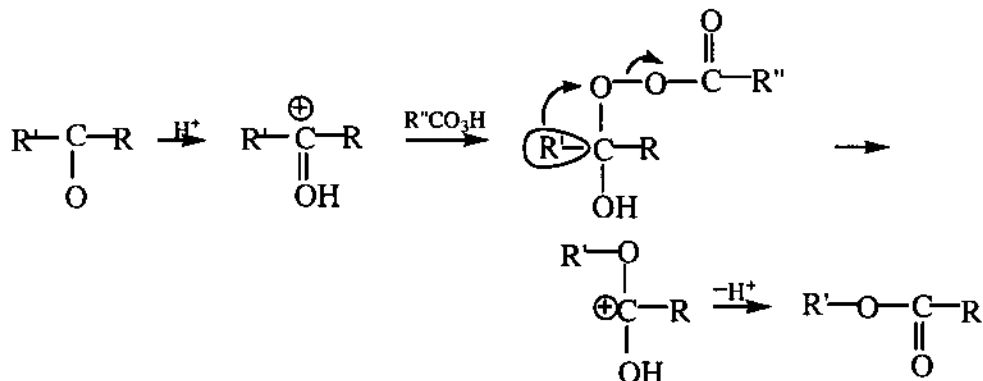
#### 14.3.5. Phản ứng chuyển vị từ cacbon tới oxy

##### 19- Phản ứng chuyển vị Baeyer-Viliger

Phản ứng oxy hoá xeton bằng peaxit như peaxetic hay pebenzoic hay hợp chất peoxy khác khi có xúc tác axit tạo thành este gọi là chuyển vị Baeyer-Viliger:



Cơ chế phản ứng tương tự như phản ứng với axit hydrazoic:

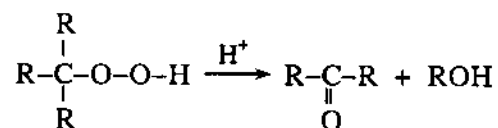


Giai đoạn quyết định tốc độ là giai đoạn hình thành sản phẩm cộng là sản phẩm dễ mất anion để chuyển vị của gốc R tới O thiếu electron. Phản ứng chuyển vị thường đồng thời với sự mất anion mang tính chất đồng bộ như trong phản ứng Hofmann. Nhóm R dời chuyển vẫn giữ nguyên cấu hình.

Phản ứng tốt nhất là trifloaxetic axit, các xeton vòng chuyển vị thành lacton. Các lacton *chiral* có tính chọn lọc lập thể khi dùng enzym. Các xeton không đối xứng thì khả năng chuyển vị: ankyl bậc ba > ankyl bậc hai, aryl > ankyl bậc nhất > metyl. Thường nhóm metyl chuyển vị rất thấp nên các RCOCH<sub>3</sub> thường phân cắt cho ancol hay phenol. Nhóm aryl chuyển vị dễ, tăng khi có nhóm thế cho electron, giảm khi có nhóm thế hút electron. Các β-dixeton enol hoá không cho phản ứng này, còn α-dixeton có thể chuyển thành anhydrit. Đối với andehit, nếu hydro chuyển vị cho axit cacboxylic, còn dời chuyển nhóm khác cho fomat nhưng hiếm, trừ aryl andehit chuyển thành fomat khi có H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

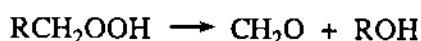
### 20- Phản ứng chuyển vị hydropeoxit

Các hydropeoxit khi có proton hay axit Lewis chuyển thành xeton với giai đoạn chính là chuyển vị gốc ankyl tới O thiếu electron:

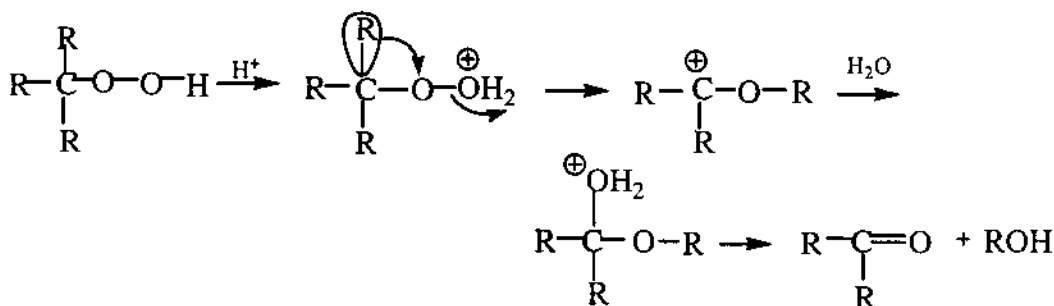


Phản ứng cũng áp dụng cho các peoxy este R<sub>3</sub>COOCOR' nhưng hiếm. Khi trong peoxit có cả ankyl và aryl thì ưu tiên chuyển vị aryl. Phản ứng cũng xảy ra khi ancol tác dụng với H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> và axit.

Sự chuyển vị nhóm ankyl của hydropeoxit bậc nhất cho ancol:

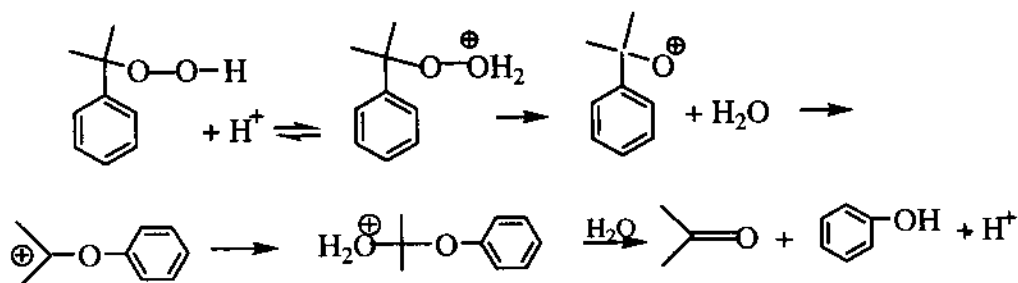


Cơ chế phản ứng chuyển vị như sau:

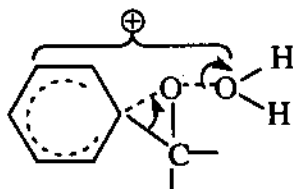


Giai đoạn sau là thủy phân hemiaxeton không bền. Cacbocation ankoxy trung gian có thể tách ra trong dung dịch supeaxit ở nhiệt độ thấp và được xác định bằng NMR.

Phản ứng được nghiên cứu khi oxy hoá cumen thành axeton và phenol, có ứng dụng trong công nghệ:



Phản ứng có sự dời chuyển nhóm aryl cùng cặp electron liên kết xảy ra đồng bộ khi có sự liên hợp giữa nhóm phenyl và trung tâm phản ứng:

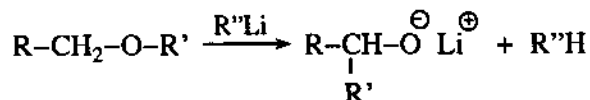


#### 14.3.6. Phản ứng chuyển vị từ dị tố (N, O, S) tới cacbon

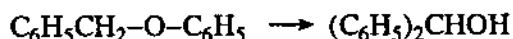
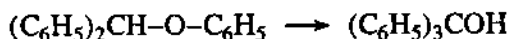
Phản ứng chuyển vị của nhóm thế từ dị tố tới cacbon hiếm hơn, xảy ra với nhóm chuyển vị thiếu electron hay mang điện tích dương tới trung tâm có mật độ electron lớn hay mang điện tích âm. Phản ứng thường có bazơ và theo cơ chế electrophin.

##### 21- Phản ứng chuyển vị Wittig

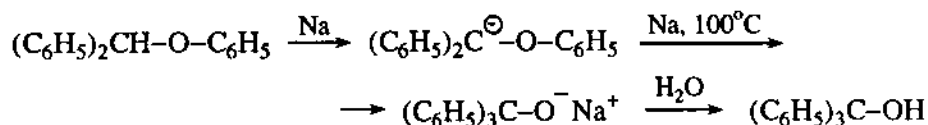
Phản ứng khi đun nóng các ete với kim loại cho ancol:



Chẳng hạn, các phản ứng sau:



Phản ứng chuyển vị có sự hình thành anion hay trung tâm dư electron, nhóm dời chuyển để lại cặp electron để đi tới trung tâm dư electron:

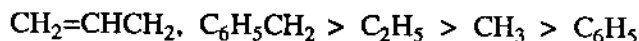


Phản ứng xảy ra khi có Na, Li, amđua kim loại trong amoniac lỏng hay ankyli liti.

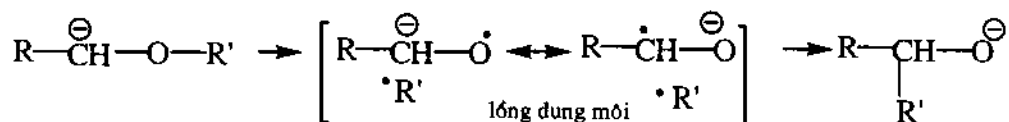
Phản ứng gọi là chuyển vị Wittig (không phải phản ứng Wittig) với bazơ mạnh như phenylliti hay amđua natri, với R và R' có thể là ankyli, aryl hay vinylic, cũng có thể một

hydro thay thế nhóm ankyl hay aryl nhưng trong trường hợp này thu được muối của ancol bậc ba.

Các nhóm dời chuyển giảm theo:



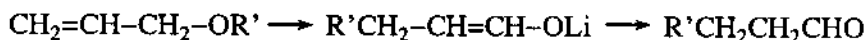
Cơ chế đầu tiên là hình thành cacbanion do bazơ cắt lấy proton rồi cơ chế tiếp theo là cơ chế cặp gốc. Một trong hai gốc đó là gốc xetyl:



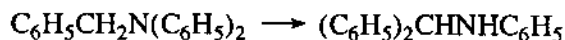
Những chứng minh cho cơ chế này là các đặc tính sau: 1- phản ứng chuyển vị là nội phân tử, 2- khả năng dời chuyển theo thứ tự tính bền của gốc tự do mà không phải theo tính bền của cacbanion, 3- tìm thấy sản phẩm phụ là andehit, 4- quan sát thấy sự raxemic hoá một phần của R', 5- đã tách ra được sản phẩm chéo và 6- khi gốc xetyl và gốc R' từ các tiền tố khác nhau cũng cho sản phẩm tương tự.

Song cũng chứng minh là trong một số trường hợp cơ chế cặp ion chỉ cho một phần sản phẩm còn phần khác là cơ chế đồng bộ. Nhiều kết quả cho thấy, cơ chế cặp ion xảy ra khi gốc R' là ankyl, nhưng cơ chế cặp ion cũng có khi R' là aryl còn khi R' là allyl là cơ chế đồng bộ.

Trong loại vinyl, khi có ankyl liti và *tert*-butylat kali có khả năng dời chuyển tới C<sub>γ</sub> (tốt hơn là C<sub>α</sub>) rồi thủy phân cho andehit:



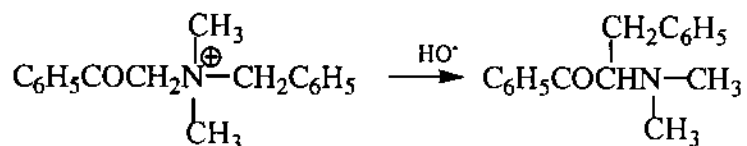
Một số amin benzylic bậc ba khi tác dụng với C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>Li cũng có chuyển vị Wittig:



trong trường hợp này chỉ gốc aryl chuyển vị.

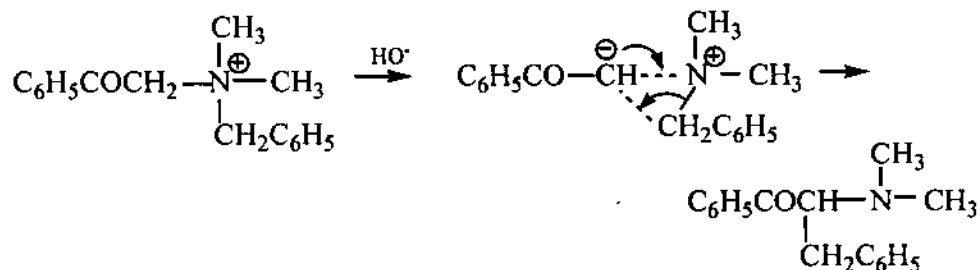
## 22- Phản ứng chuyển vị Stevens

Phản ứng tạo thành amin từ muối benzylamoni với sự dời chuyển nhóm benzyl khi có kiềm hay amđua natri:

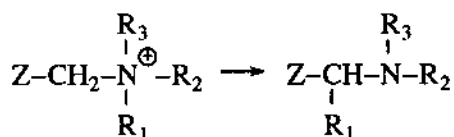


Phản ứng xảy ra như là thế electrophin nội phân tử qua chất trung gian cacbanion, phản ứng xảy ra với sự bảo toàn cấu hình nhóm dời chuyển với sự tạo thành liên kết C-C và phân cắt liên kết C-N xảy ra đồng thời.

Phản ứng cũng có thể xảy ra qua trạng thái chuyển vòng:

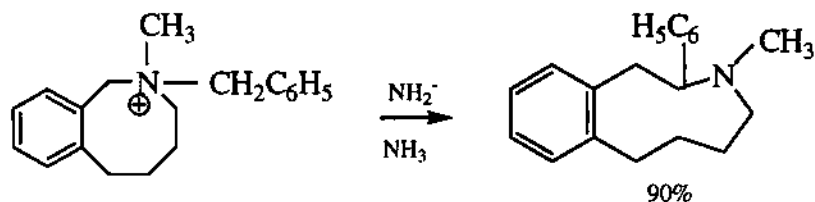


Nói chung, phản ứng xảy ra từ muối amoni bậc bốn có nhóm thế hút electron Z ở trên carbon nối với nitơ khi tác dụng với bazơ mạnh (NaOR, NaNH<sub>2</sub>) cho amin bậc ba chuyển vị:



Z là nhóm hút electron như RCO, ROOC, phenyl... Nhóm rời chuyển thông thường là allyl, benzyl, benhydryl, 3-phenylpropargyl, phenaxyl... còn nhóm methyl chỉ chuyển vị khi trung tâm đủ âm. Đối với nhóm allyl có thể có hay không có chuyển vị allylic phụ thuộc vào chất ban đầu và điều kiện phản ứng.

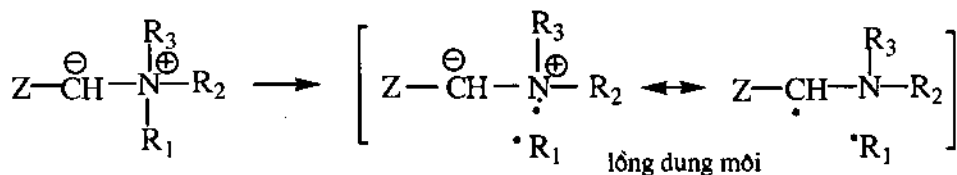
Các muối amoni vòng cũng có phản ứng mở vòng:



Phản ứng có giai đoạn đầu mất proton cho ylit có thể tách ra được, tìm thấy sự chuyển vị là nội phân tử, bằng phương pháp đánh dấu <sup>14</sup>C tìm thấy sự bảo toàn cấu hình của R<sub>1</sub>.

Phổ CIDNP tìm thấy trong nhiều phản ứng là sản phẩm trực tiếp tạo thành từ tiền tố gốc tự do ở giai đoạn sau nên có thể có hai cơ chế:

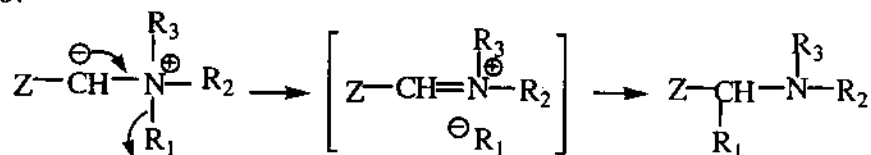
*Cơ chế a:*



Theo cơ chế cặp gốc trong dung môi này, các gốc <sup>•</sup>R<sub>1</sub> kết hợp nhanh vì không có raxemic hoá của R<sub>1</sub> và cũng có chứng minh cho cơ chế này là trong một số trường hợp tìm thấy sản phẩm tổ hợp hai gốc cho R<sub>1</sub>R<sub>1</sub> tách ra được do gốc <sup>•</sup>R<sub>1</sub> lọt ra khỏi lông dung môi.

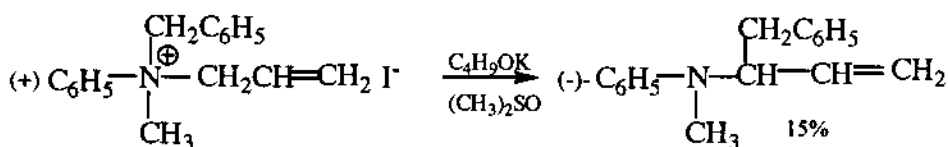


Cơ chế b:



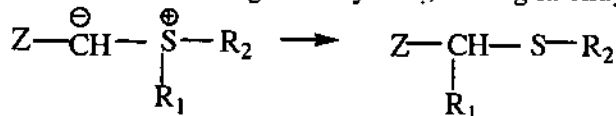
Cơ chế b cũng tương tự như cơ chế a nhưng ở dạng cặp ion trong lồng dung môi.

Ngoài ra có thể có cơ chế chuyển vị 1,2 đồng bộ nhưng theo quy tắc đối xứng obitan thì R<sub>1</sub> phải quay cấu hình, thực tế R<sub>1</sub> được bảo toàn cấu hình nên chỉ trong trường hợp nhóm dôi chuyển allyl thì có thể đồng bộ. Để chứng minh cho các cơ chế, người ta nghiên cứu hợp chất có nitơ bất đối xứng hoạt động quang học như allyl benzyl methyl phenylamoni iodua thu được sản phẩm hoạt động quang học:



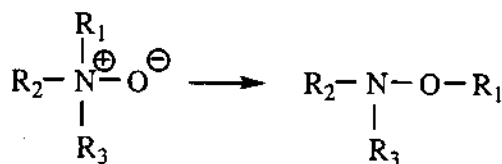
Khi Z là gốc aryl thì có phản ứng Sommelet Hause cạnh tranh và khi gốc R có nguyên tử hydro β thì có phản ứng tách cạnh tranh.

Các sunfua ylit chứa nhóm Z cũng có chuyển vị, thường là chuyển vị Stevens:



Trong trường hợp này, theo CIDNP thì cơ chế là cặp gốc trong lồng dung môi trừ khi gốc dôi chuyển là gốc allyl có thể theo cơ chế khác nhau.

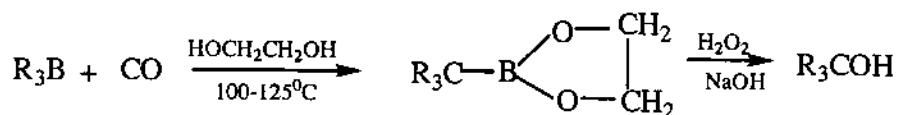
Trường hợp các amin oxit khi đun nóng cũng chuyển thành hydroxylamin thể theo cơ chế tương tự gọi là chuyển vị Meisenheimer:



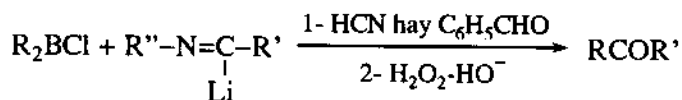
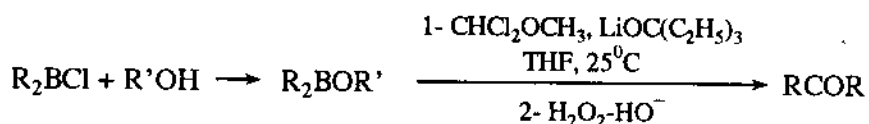
trong đó nhóm dôi chuyển vị R<sub>1</sub> luôn là allyl và benzyl; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> có thể ankyll hay aryl nhưng nếu gốc R chứa H<sub>β</sub> có phản ứng tách Cope cạnh tranh.

### 23- Phản ứng chuyển vị từ bo tới cacbon

Triankyl bo tổng hợp được từ olefin với cacbon monoxit ở 100 + 125°C khi có etylenglycol cho 2-bo-1,3-dioxolan rồi bị oxy hoá cho ancol bậc ba:

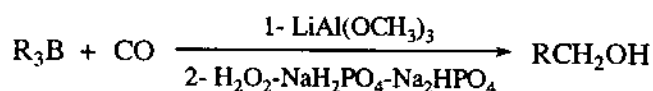
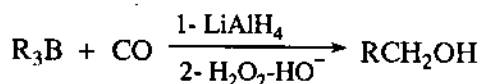




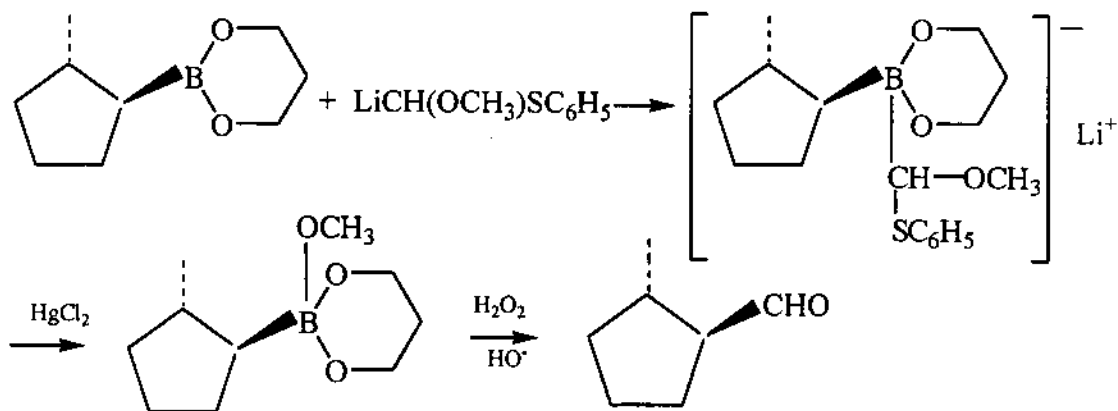


Từ trialkylboran với CO có thể tổng hợp ancol bậc nhất, andehit hay axit cacboxylic.

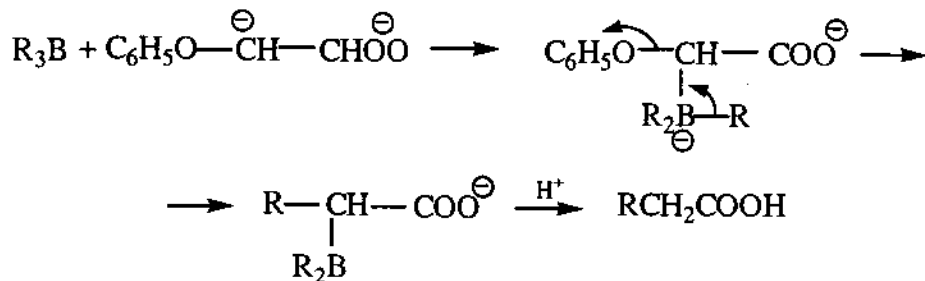
Muốn có ancol bậc nhất cần thêm chất khử: chỉ có một lần chuyển vị rồi thủy phân cho ancol:



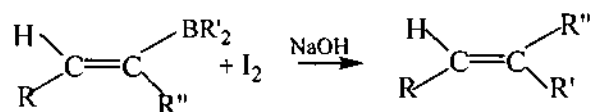
Để tổng hợp andehit có tính chọn lọc lập thể cao (hơn 99%), dùng este boronic  $RB(OR')_2$  tinh khiết quang hoạt tác dụng với metoxy(phenylthio)metyliti  $LiCH(OCH_3)SC_6H_5$  cho muối, tác dụng tiếp với  $HgCl_2$  và rồi với  $H_2O_2$ :



Boran có thể trực tiếp chuyển thành axit khi có axit phenoxyaxetic:

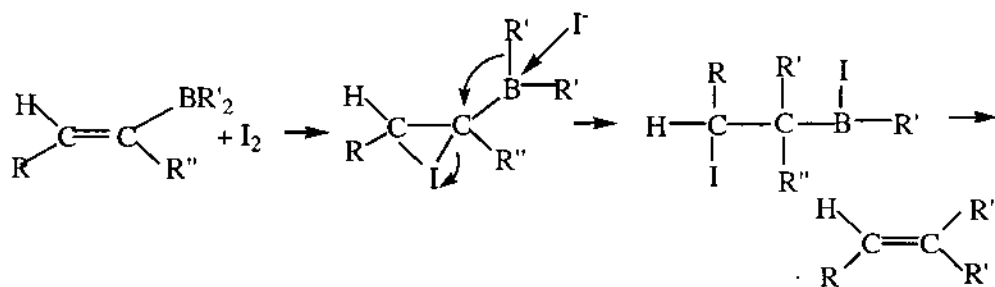


Các vinyl bo cũng chuyển vị cho anken:

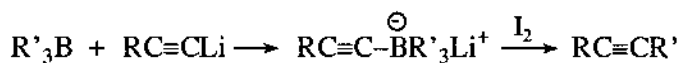


Khi chất ban đầu có nhóm vinyl, phản ứng có chuyển vị gốc R' tới cacbon cho anken. Phản ứng là đặc thù lập thể: 1- nếu nhóm R và R' là *cis* trong chất ban đầu thì thu được sản phẩm *trans*, 2- bảo toàn cấu hình của nhóm chuyển vị. Nếu R' là H thu được *cis*-anken, nếu R' là vinyl thu được dien liên hợp.

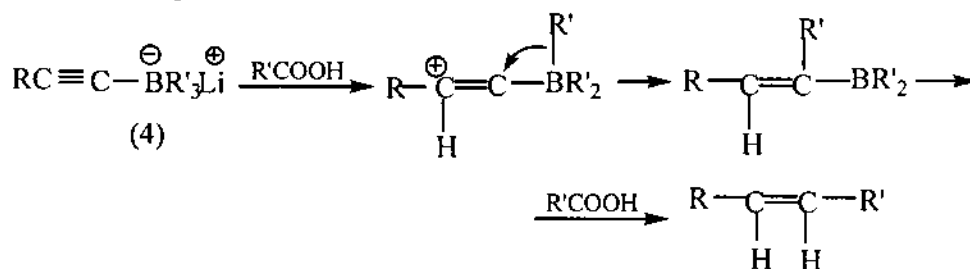
Cơ chế phản ứng như sau:



Trialkyl bor tác dụng với ankynua liti cho ankynyltrialkylborat phản ứng với I<sub>2</sub> cho anken:

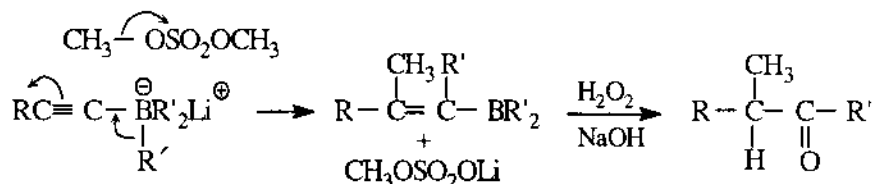


nếu cho tác dụng với tác nhân electrophin như axit propanoic hay tributyl thiếc clorua cho Z-anken chọn lọc lập thể:

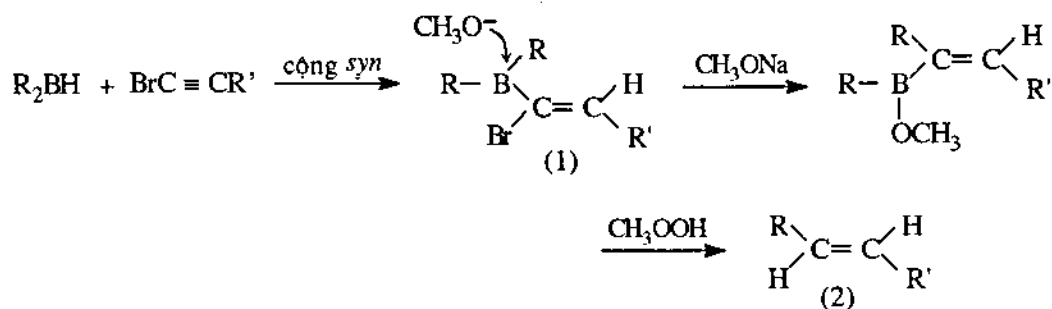


Phản ứng với (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>SnCl cho Z-anken đặc thù lập thể.

Nếu tác dụng (4) với electrophin khác như metyl sunfat, allyl bromua hay trietyloxoni bo florua và oxy hoá vinyl boran cho xeton:



Theo một phương pháp khác, phản ứng cộng dialkylboran và 1-halogenankyn cho α-halogen vinyl boran (1) rồi tác dụng với NaOCH<sub>3</sub> cho sản phẩm chuyển vị và proton phân cho sản phẩm *E*-anken (2):



Nếu R là nhóm vinyl thì sản phẩm là 1,3-dien.

#### 14.3.6. Một số phản ứng chuyển vị xa (không phải 1,2)

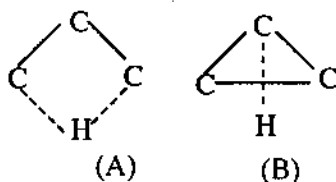
Phản ứng chuyển vị có thể ở vị trí xa hơn 1,3; 1,4; 1,5... gọi chung là chuyển vị xa hay không 1,2. Một số chuyển vị electrocyclic, chuyển vị sigma, chuyển vị Cope, chuyển vị Claisen... đã nói ở chương 12 - phản ứng nhiệt và quang hoá, ở đây nói về một số chuyển vị nucleophilin xa hơn.

Phản ứng chuyển vị của nhóm chuyển vị với cặp electron từ A tới C trong Y-A-B-C hay xa hơn với hydro hay ankyll xảy ra rất hiếm. Thông thường chỉ tìm thấy sự chuyển vị của hydro và brom trong một số trường hợp.

Thực nghiệm chứng minh sự hình thành cation 3,3-đimetyl-1-butyl  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2^+$ .

Nếu chuyển vị 1,3 của nhóm methyl là có thể thì cho cation bậc ba 2-metyl-2-pentyl  $(\text{CH}_3)_2\text{C}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , trong khi đó chỉ có thể chuyển vị 1,2 (chuyển vị hydrua) cho cation bậc hai, thực tế tìm thấy sản phẩm 2-metyl-2-pentyl do chuyển vị 1,2 của hydro. Khả năng chuyển vị 1,3 đồng bộ không có ở methyl và brom nhưng có thể có chuyển vị 1,3 của hydro nhưng ở đây sự chuyển vị là trực tiếp hay theo cơ chế khác. Cũng có thể chuyển vị 1,3 gián tiếp qua chuyển vị liên tục hai lần chuyển vị 1,2 hay đi qua trạng thái chuyển xyclopropan proton hoá.

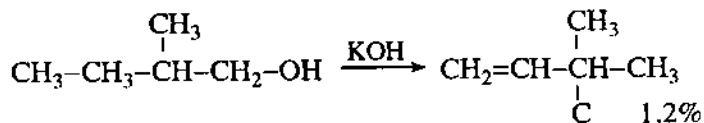
Sự hình thành sản phẩm chuyển vị 1,3 phải trực tiếp đi qua trạng thái chuyển A hay qua chất trung gian xyclopropan proton hoá B:



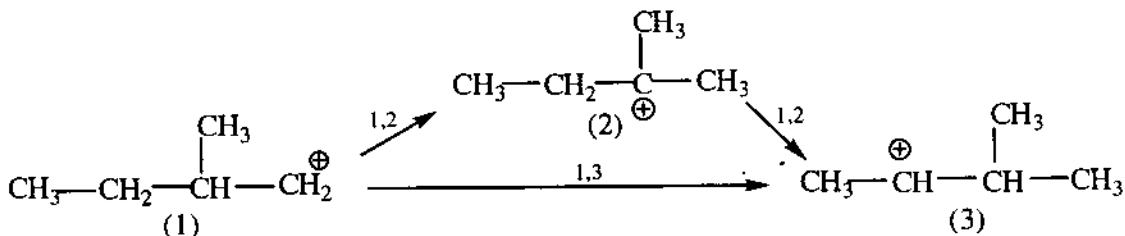
Có chứng minh là thực tế sự chuyển vị hydro 1,3 là kết quả của hai lần chuyển vị 1,2 nhưng trong một số trường hợp không tìm thấy một lượng nhỏ hình thành không bằng con đường này.

Chẳng hạn, phản ứng 2-metyl-1-butanol với KOH và bromofom cho hỗn hợp olefin do

phản ứng tách hay chuyển vị 1,2 của hydro hay anky, song cũng cho 1,2% sản phẩm C sau:

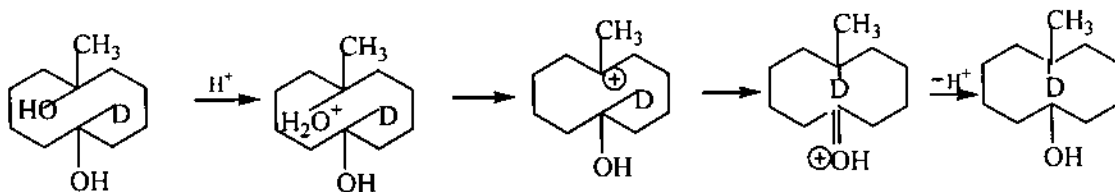


Nếu sản phẩm này hình thành thì đi qua xyclopropan proton hoá hay từ hai lần 1,2:



Sản phẩm (3) không hình thành từ (2) mà có thể hình thành trực tiếp từ (1), chứng tỏ chuyển vị 1,3 đi qua xyclopropan proton hoá trung gian để hình thành.

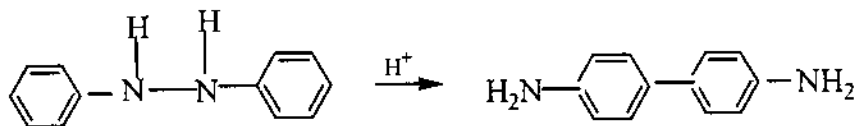
Phản ứng chuyển vị xa hơn thường quan sát thấy trong các vòng lớn từ 8 đến 11 cạnh bằng phản ứng chuyển vị gọi là chuyển vị qua nhân:



Nhóm metyl hay nói chung anky không có chuyển vị qua nhân, nhiều trường hợp là chuyển vị hydro và đôi khi chuyển vị nhóm phenyl.

#### 24- Phản ứng chuyển vị benzidin

Các hydrazobenzen đun nóng trong axit thu được 70% 4,4'-diaminobiphenyl và 30% 2,4'-diaminobiphenyl. Phản ứng gọi là chuyển vị benzidin:

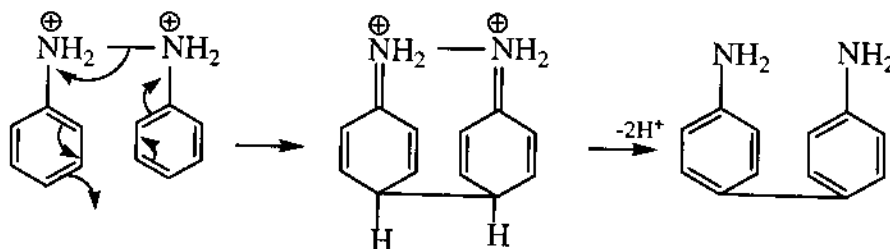


Phản ứng là chung cho loại chất N,N'-diarylhydrazin cho sản phẩm chính là 4,4'-diaminobiphenyl, còn có 2,4'-diaminobiphenyl và 2,2'-diaminobiphenyl, ngoài ra còn có *o*- và *p*-arylaminoanilin gọi chung là semidin.

Trong phản ứng luôn thu được sản phẩm chính là 4,4'-diaminobiphenyl trừ khi vị trí *para* bị thế, nhưng có nhóm SO<sub>3</sub>H, COOH thì bị thế. Đinaphtylhydrazin không cho sản phẩm chính là 4,4'-diaminobinaphtyl mà 2,2'-diaminobinaphtyl.

Nghiên cứu cơ chế cho thấy, sản phẩm thu được luôn có hai nhóm Ar và Ar', không có sản phẩm cùng nhóm Ar hay Ar', phản ứng luôn là bậc nhất của chất ban đầu, bậc nhất với [H<sup>+</sup>] ở nồng độ thấp và bậc hai ở nồng độ cao.

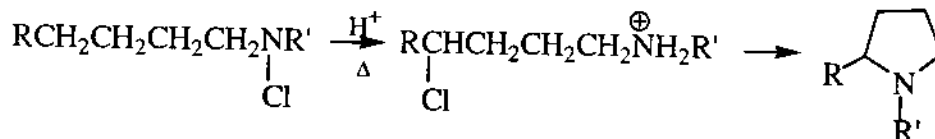
Sự hình thành 4,4'-điaminobiphenyl có sự phân cắt liên kết N-N và hình thành liên kết C-C nằm trong phương trình tốc độ nên cơ chế là đồng bộ, xem như là chuyển vị sigma [5,5]:



Sự hình thành 2,4'-điaminobiphenyl theo cơ chế khác, giai đoạn quyết định tốc độ là phân cắt liên kết N-N, liên kết C-C không hình thành trong giai đoạn này. Sự hình thành sản phẩm semidin là không đồng bộ. Ngoài ra trong điều kiện khác, benzidin cũng chuyển vị theo cơ chế cation-gốc.

#### 25- Phản ứng chuyển vị Hofmann-Löffler

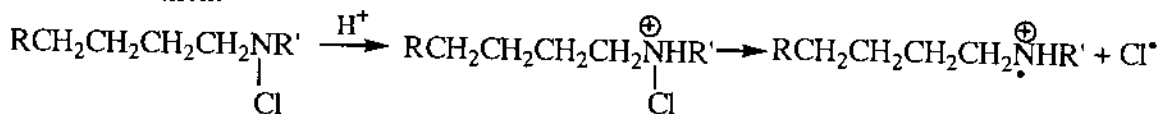
Khi đun nóng N-halogenamin có gốc R ở vị trí 4 hay 5 có hydro trong mạch hydrocacbon R với axit sunfuric sẽ hình thành pyrrolidin hay piperidin:



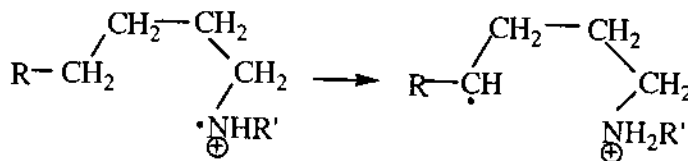
Phản ứng gọi là chuyển vị Hofmann Löffler trong đó R' là ankyl còn R' = H cần trong dung dịch axit sunfuric đặc và muối sắt. Giai đoạn đầu là chuyển vị của halogen từ N tới vị trí 4 hay 5 của nhóm ankyl, giai đoạn hai là đóng vòng.

Phản ứng thường có kích thích bằng ánh sáng hay chất kích thích với nhiệt. Phản ứng theo cơ chế gốc tự do.

Kích thích:



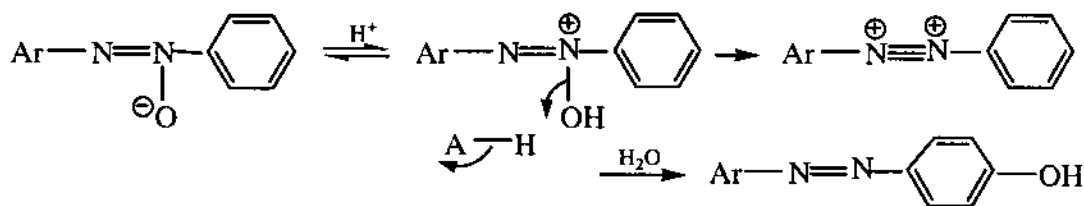
Chuyển mạch:







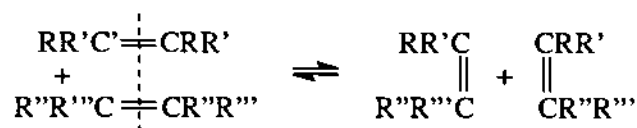
*ipso* vào vị trí *para*, bằng phương pháp đồng vị tìm thấy những nhân tố sau: 1- chuyển vị *para* là nội phân tử, 2- oxy không có chuyển vị ở trong vòng, 3- động học tìm thấy hai proton trong phản ứng nên đưa ra cơ chế như sau:



Cũng có thể có cơ chế khác chỉ có một điện tích dương nhưng thường trong axit thấp. Chuyển vị Wallach cũng có trong phản ứng quang hoá, sản phẩm là *o*-hydroxy azo, nhóm OH tìm thấy ở vòng xa hơn và chuyển vị cũng nội phân tử.

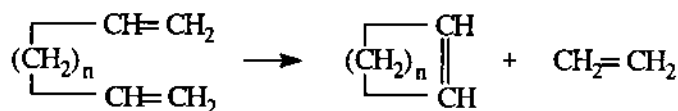
### 28- Phản ứng trao đổi của olefin (phản ứng metathesis của olefin)

Khi olefin tác dụng của một vài xúc tác như phức của tungsten, molipden hay reni thì có phản ứng chuyển nhóm ankyliđen ( $RR'C=$ ) từ olefin này tới olefin khác theo sơ đồ sau:

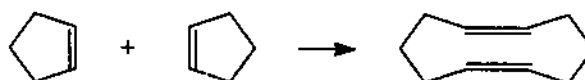


Chẳng hạn như 2-penten hay hỗn hợp *cis*- và *trans*-2-penten chuyển thành hỗn hợp gồm 50% 2-penten, 25% 2-buten và 25% 3-hexen. Phản ứng là cân bằng và hỗn hợp trên cũng có thể tìm thấy khi dùng một hỗn hợp đương lượng 2-buten và 3-hexen. Sản phẩm phụ thuộc vào tính đối xứng hay không đối xứng của olefin, chẳng hạn từ  $RR'C=CRR'$  và  $R''R'''C=CR''R'''$  chỉ cho một olefin mới  $RR'C=CR''R'''$ , còn hỗn hợp  $R_1R_2C=CR_3R_4$  và  $R_5R_6C=R_7R_8$  cho hỗn hợp 10 đồng phân (hai nguyên gốc và tám mới). Tỷ lệ sản phẩm nói chung là thống kê nên hạn chế phương pháp này, trừ khi có một olefin là bền hơn hay kém bền hơn về nhiệt động học thì không có tính thống kê. Chẳng hạn 2-metyl-1-buten cho etylen và 3,4-đimetyl-3-hexen và nếu ở trạng thái khí thì hiệu suất 3,4-đimetyl-3-hexen chiếm đến 95%.

Đien cho phản ứng nội hay ngoại phân tử:



Olefin vòng cho diene dime hoá:



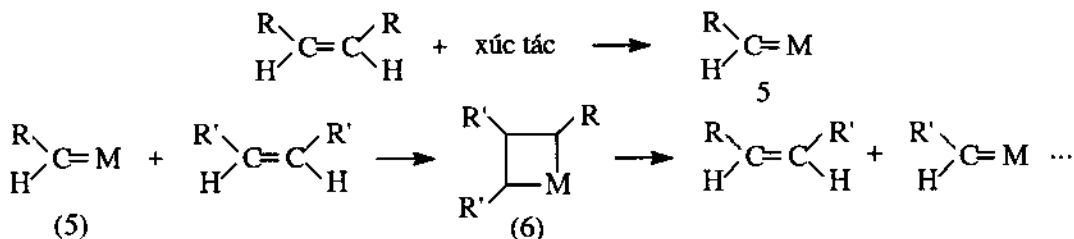
Phản ứng giữa olefin vòng và olefin mạch hở cho dien mở vòng:



Phản ứng cũng áp dụng cho ankyn nhưng không dùng cho ankyn cuối mạch:

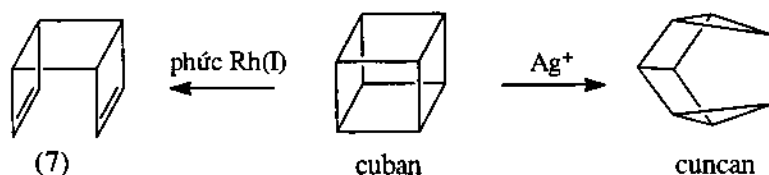


Cơ chế là cơ chế chuỗi: qua phức kim loại (5) và vòng bốn cạnh chứa kim loại (6):



29- Phản ứng chuyển vị  $\sigma$  xúc tác ion kim loại

Khi đun nóng các phân tử có sức căng lớn với xúc tác ion kim loại như  $Ag^+$ , Rh (I) hay Pd (II) sẽ có chuyển vị:



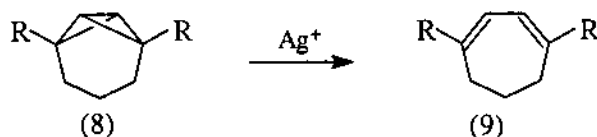
Phản ứng chuyển vị được xem như là hai loại chính (1) là mở vòng 2 + 2 của xyclobutan và chuyển hoá (2) của hệ bixyclo[2.2.0] thành hệ bixyclopropyl:



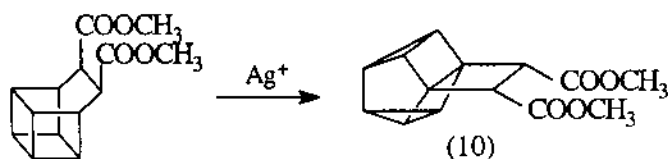
Chẳng hạn ví dụ điển hình của loại này là chuyển hoá cuban thành trixyclo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>]-octa-3,7-dien là thuộc loại (1), còn khi có  $Ag^+$  hay Pd (II) là chuyển hoá loại (2) cho cuncan.

Một số ví dụ khác:

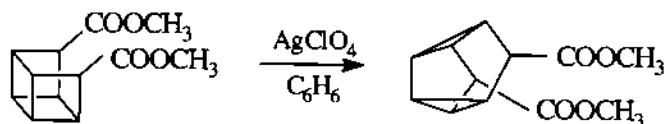
Loại 1:



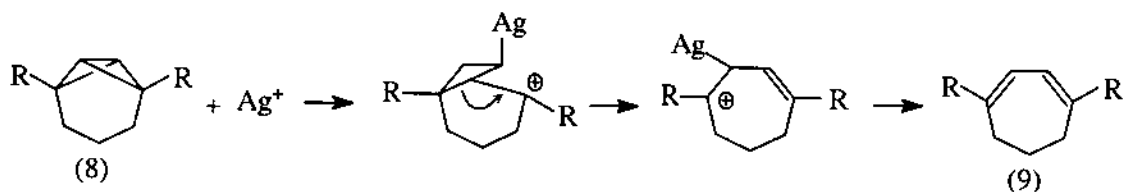
Loại 2:



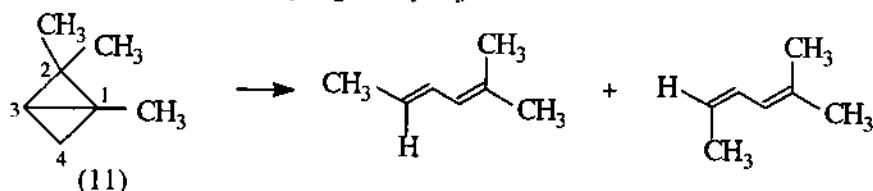
Loại 2:



Cơ chế của các phản ứng này chưa thật rõ nhưng có liên quan tới sức căng phân tử là động lực của phản ứng. Phản ứng bị cấm về nhiệt theo quy tắc đối xứng orbital và vai trò xúc tác là làm giảm năng lượng để phản ứng xảy ra. Phản ứng loại 1 là phản ứng nghịch của phản ứng mở vòng 2 + 2. Cơ chế phản ứng là Ag<sup>+</sup> tấn công vào một liên kết bên để chuyển (8) thành (9):

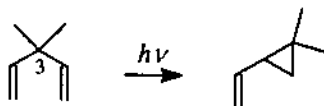


Các xyclobutan đơn giản cũng chuyển thành dien nhưng trong trường hợp này có sự phân cắt một liên kết trung tâm và một liên kết bên. Chẳng hạn, từ (11) tác dụng với AgBF<sub>4</sub> cho hỗn hợp hai dien do phân cắt C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> và C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>:

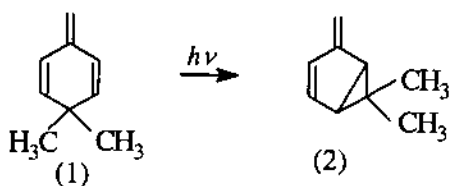


### 30- Phản ứng chuyển vị di-π-metan

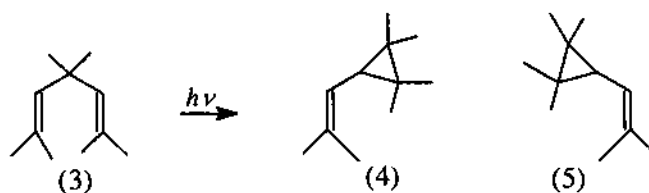
1,4-dien chứa nhóm ankyl hay aryl ở C<sub>3</sub> có thể chuyển vị quang hoá cho vinylxyclopropan, gọi là phản ứng chuyển vị di-π-metan:



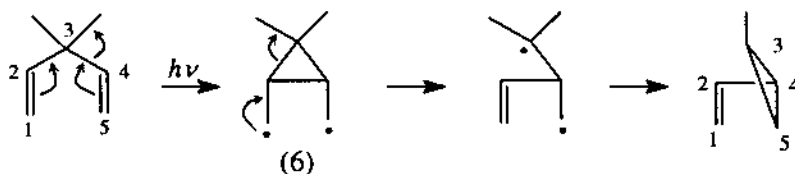
Chẳng hạn như chuyển vị (1) thành (2):



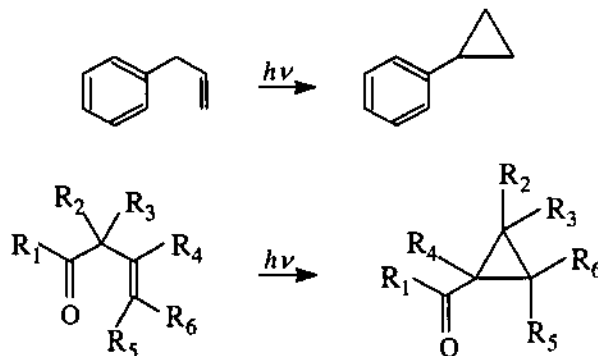
Đối với nhiều 1,4-dien thì chỉ ở trạng thái kích thích singlet cho phản ứng còn ở trạng thái triplet cho phản ứng khác. Đối với dien không đối xứng có chọn lọc vị trí, chẳng hạn từ (3) cho (4) mà không cho (5):



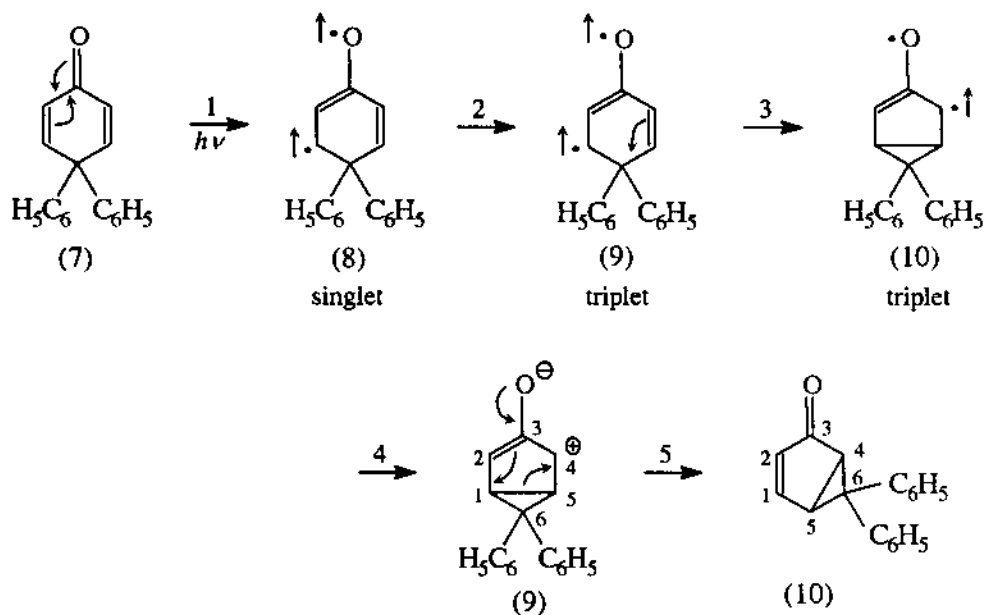
Cơ chế có thể mô tả theo cơ chế gốc kép. Nhóm thế ở C<sub>3</sub> làm ổn định gốc, tìm thấy tiểu phân (6) là trạng thái chuyển mà không phải là chất trung gian và trong nhiều trường hợp chất ban đầu có nhóm thế thì cấu hình ở C<sub>1</sub> và C<sub>5</sub> được bảo toàn, còn cấu hình C<sub>3</sub> là nghịch đảo:



Phản ứng cũng chuyển thành allyl benzen khi C<sub>3</sub> không có nhóm thế, thành xeton β, γ-không no (trong trường hợp này gọi là phản ứng chuyển vị oxa-di-π-metan (chỉ từ trạng thái triplet), thành hệ imin β, γ-không no và thành hệ liên kết ba:



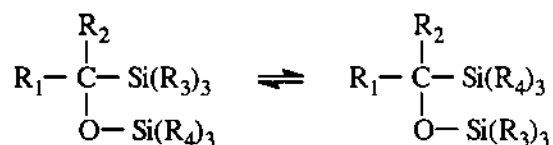
Khi quang phân 2,5-xyclohexadienon có thể cho các phản ứng khác nhau, trong đó về hình thức giống phản ứng chuyển vị di-π-metan. Như khi quang phân hợp chất (7) cho bixyclo[3.1.0]hexenon (12). Mặc dù về hình thức giống phản ứng từ (1) tới (2) ở trên nhưng cơ chế có khác là ở đây do bức xạ xeton gây ra trạng thái kích thích  $n \rightarrow \pi^*$  mà không có trong phản ứng dien không có nhóm cacbonyl. Cơ chế của trường hợp này là hình thành trạng thái kích thích triplet (9) và (10). Trong giai đoạn (1), có sự kích thích  $n \rightarrow \pi^*$  thành trạng thái singlet (8) chuyển sang triplet (9). Giai đoạn (3) là chuyển từ trạng thái kích thích này sang trạng thái kích thích khác. Giai đoạn (4) là chuyển từ  $\pi^* \rightarrow n$  (hệ chuyển chéo từ  $T_1 \rightarrow S_0$ ). Sự chuyển từ (11) sang (12) là chuyển vị ankyl 1,2. Liên kết cũ C<sub>6</sub>-C<sub>5</sub> trở thành liên kết mới C<sub>6</sub>-C<sub>4</sub> và liên kết cũ C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub> trở thành liên kết mới C<sub>6</sub>-C<sub>5</sub>.



Xyclohexadienon-2,4 cũng có chuyển vị quang hoá nhưng cho sản phẩm khác là sản phẩm mở vòng.

### 31- Phản ứng chuyển vị dyotropic

Phản ứng chuyển vị dyotropic là quá trình không xúc tác, trong đó có sự dời chuyển đồng thời hai liên kết  $\sigma$ :



Có hai loại:

Loại 1 là hai liên kết  $\sigma$  trao đổi vị trí cho nhau, như ví dụ trên và vài phản ứng sau, chẳng hạn:

Loại 1:

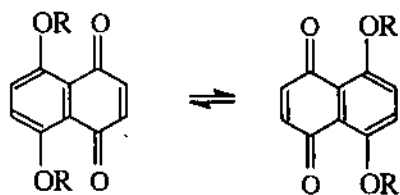


Loại 1:

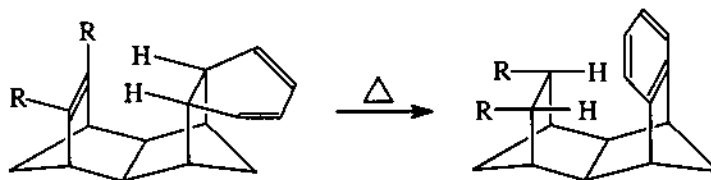


Loại 2 không có sự trao đổi vị trí hai liên kết  $\sigma$ :

Loại 2:



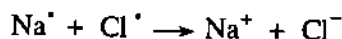
Loại 2:



## PHẢN ỨNG OXY HOÁ - KHỬ

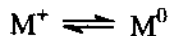
### 15.1. KHÁI NIỆM CHUNG

Trong phản ứng vô cơ, chẳng hạn:



$\text{Na}^\bullet$  là chất cho electron để thành ion dương gọi là chất bị oxy hoá hay chất khử.

$\text{Cl}^\bullet$  là chất nhận thêm electron để thành ion âm, gọi là chất bị khử hay chất oxy hoá.



chất oxy hoá              chất khử

Quá trình nhận electron là quá trình oxy hoá, quá trình cho electron là quá trình khử.

Trong đa số trường hợp, phản ứng oxy hoá - khử là phản ứng cân bằng giữa dạng oxy hoá và khử. Hai dạng này tổ hợp trong một phương trình chung gọi là phản ứng oxy hoá - khử (redox). Như vậy, hoá vô cơ xác định sự oxy hoá bằng hai cách: mất electron và tăng số oxy hoá.

Trong hoá hữu cơ, quan niệm trên không dễ gì áp dụng. Electron trong vài phản ứng oxy hoá và khử không chuyển trực tiếp nên cơ chế không thể dựa vào sự chuyển trực tiếp electron và khó đo được sự chuyển electron đó đồng thời cũng khó giải thích các giá trị đo được. Tuy vậy cũng có thể áp dụng để dàng số oxy hoá trong một số trường hợp như số oxy hoá của cacbon trong  $\text{CH}_4$  là  $-4$ , nhưng trong nhiều trường hợp có các giá trị không nguyên mà bề ngoài xem như là vô lý, chẳng hạn số oxy hoá của cacbon trong propan là  $-2,7$  và trong butan là  $-2,5$  nên người ta cho rằng hai hợp chất này có trạng thái oxy hoá khác nhau. Sự oxy hoá khác nhau của nguyên tử trong phân tử dựa trên số oxy hoá của nguyên tử đó có trạng thái liên kết như thế nào, chẳng hạn axit axetic có hai cacbon có trạng thái oxy hoá khác nhau. Tuy nhiên, trong hoá hữu cơ đã có những dãy nhóm chức được xếp theo thứ tự tăng số oxy hoá nên xác định số oxy hoá là của nhóm chức này chuyển tới nhóm chức cao hơn, còn phản ứng khử ngược lại. Các nhóm chức được sắp xếp trong bảng 15.1.

Sự phân loại trên chỉ áp dụng cho từng cacbon riêng hay cacbon liền nhau, chẳng hạn, số oxy hoá của 1,3-diclopropan giống với clometan nhưng 1,2-diclopropan thì cao hơn clometan. Sự phân biệt này chỉ là tương đối nhưng áp dụng tốt trong hoá hữu cơ. Chú ý là sự chuyển hoá từ chất này sang chất khác theo cùng một loại không phải là oxy hoá và khử.

Trong hoá hữu cơ thường dùng quan niệm sự oxy hoá là nhận oxy hay mất hydro, còn khử thì ngược lại.

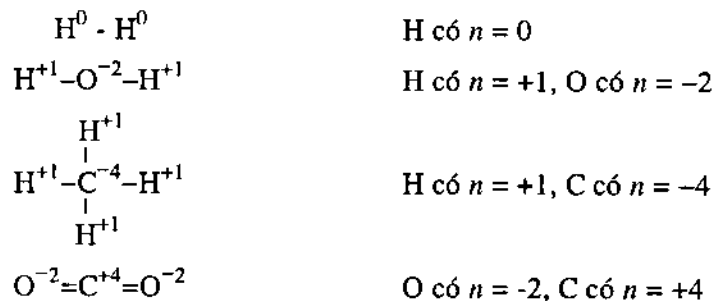
**Bảng 15.1.** Trạng thái oxy hoá của một số nhóm chức

RH	$\begin{array}{c}   \quad   \\ -C=C- \\   \quad   \\ ROH \\ RCl \\ RNH_2 \\ \text{v.v...} \end{array}$	$\begin{array}{c} -C \equiv C- \\ R-C-R \\    \\ O \\ -C-Cl \\   \\ -C-C- \\   \quad   \\ Cl \quad Cl \\ -C-C- \\   \quad   \\ OH \quad OH \\ \text{v.v...} \end{array}$	$\begin{array}{c} R-C-OH \\    \\ O \\ R-C-NH_2 \\    \\ O \\ Cl \\   \\ -C-Cl \\   \\ Cl \end{array}$	$\begin{array}{c} CO_2 \\ CCl_4 \end{array}$
Số oxy hoá				
-4	-2	0	+2	+4

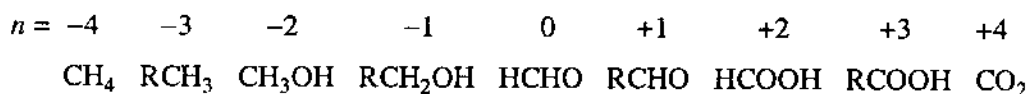
Trong hoá hữu cơ, người ta dùng các khái niệm khác là số oxy hoá và bậc oxy hoá.

*Số oxy hoá:*

Số oxy hoá thường ký hiệu là  $n$ , là số điện tích quy ước khi giả thiết rằng phân tử hữu cơ gồm những ion đơn giản kết hợp với nhau hay là điện tích xuất hiện ở nguyên tử khi có sự dịch chuyển electron liên kết về phía nguyên tử có độ âm điện cao hơn.



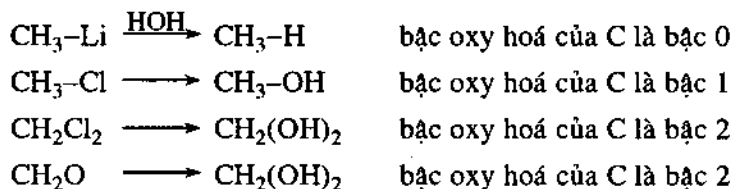
Như vậy, carbon có thể có số oxy hoá từ -4 đến +4.





### Bậc oxy hoá:

Bậc oxy hoá là số liên kết của cacbon đính với oxy khi thuỷ phân hay là số nhóm hydroxyl liên kết với cacbon khi thuỷ phân hoàn toàn:

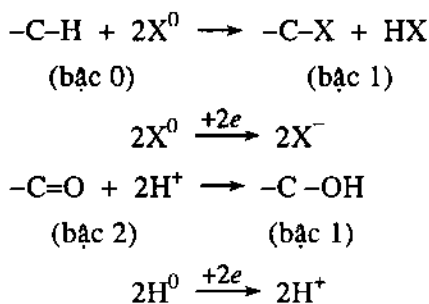


Từ định nghĩa trên và dựa vào khái niệm độ âm điện, có thể thấy rằng bậc oxy hoá của nguyên tử cacbon tương ứng với số liên kết của cacbon đính với các nguyên tử khác có độ âm điện lớn hơn hydro.

C-H	bậc 0
C-Z (C-Cl, C-O, C-S, C-N) và C=C	bậc 1
CZ <sub>2</sub> , C=Z, C-C-Z, C≡C	bậc 2
CZ <sub>3</sub> , C=C=Z, C=C-Z, C≡Z	bậc 3
CZ <sub>4</sub> , Z=C=Z, Z=CZ <sub>2</sub> , Z-C≡Z	bậc 4

Từ khái niệm về bậc và số oxy hoá, có thể thấy rằng quá trình oxy hoá là quá trình làm tăng số oxy hoá của chất phản ứng và làm giảm số oxy hoá của tác nhân phản ứng. Quá trình khử thì ngược lại.

Chẳng hạn:

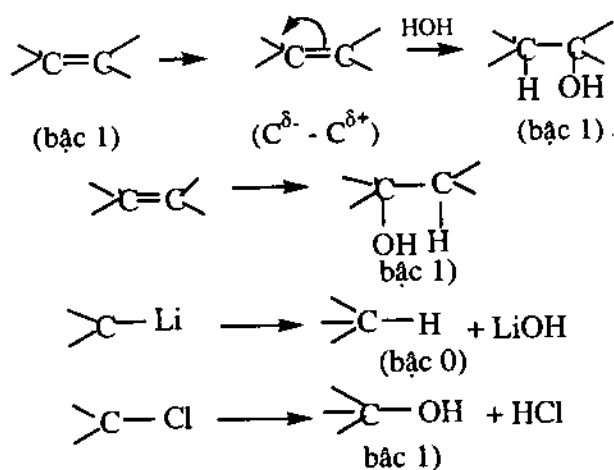


Như vậy bậc oxy hoá được xác định đơn giản bằng độ âm điện, do đó sự thay đổi dạng oxy hoá và khử là do sự chuyển electron liên kết. Chẳng hạn:

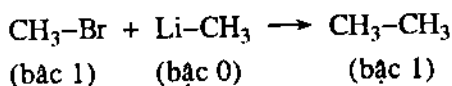
C ← Li	C trở nên giàu electron hơn, là dạng bị khử hay dạng oxy hoá Li nghèo electron hơn, là dạng bị oxy hoá hay dạng khử.
C → Cl	C là dạng nghèo electron, là dạng khử Cl là dạng giàu electron hơn, là dạng oxy hoá.

Sự thay đổi bậc oxy hoá phụ thuộc vào sự thay đổi độ âm điện của nguyên tố liên kết với cacbon.

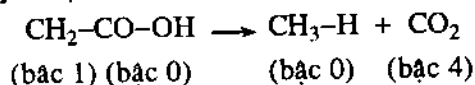
Trong phản ứng không thay đổi mạch cacbon, chẳng hạn:



Cũng như những phản ứng có sự thay đổi mạch cacbon:



và phản ứng tách hay chuyển vị:

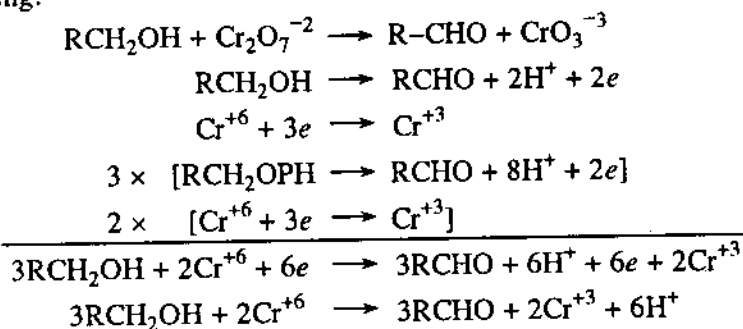


Những khái niệm trên cho thấy, có thể phân loại các phản ứng hữu cơ theo quan niệm oxy hoá khử, song ở đây cũng cần thấy rằng, sự chuyển electron liên kết của phản ứng hữu cơ nằm trong trạng thái chuyển, có nghĩa là phản ứng oxy hoá khử hữu cơ có liên quan tới cơ chế của phản ứng oxy hoá khử. Do đó phản ứng oxy hoá khử có liên quan tới oxy hay hợp chất chứa oxy cũng như phản ứng khử có liên quan tới hydro hay các hợp chất chứa hydro mà cần chú ý ở đây.

Mặt khác, sự thay đổi bậc oxy hoá và số oxy hoá không chỉ có ở cacbon mà cả ở các dị tố như O, S, N.

Trong phản ứng oxy hoá khử, quan trọng là sự cân bằng oxy hoá khử. Sự cân bằng này dễ dàng thực hiện trong hoá học vô cơ, tuy vậy trong hoá học hữu cơ cũng có thể thực hiện được cân bằng cho phản ứng oxy hoá khử giữa chất hữu cơ và tác nhân oxy hoá - khử.

Trong một số phản ứng oxy hoá - khử có thể cân bằng theo cân bằng electron, chẳng hạn phản ứng:



Bão hoà bằng ion của chất ban đầu, ta có phương trình:



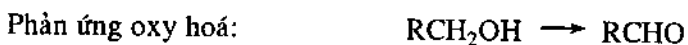
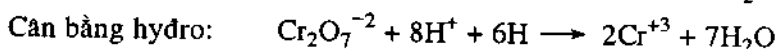
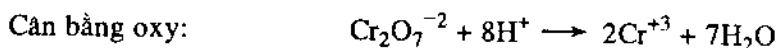
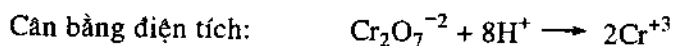
Được phổ biến hơn cả là phương pháp cân bằng theo các nguyên tắc sau:

- Điện tích được cân bằng bằng  $H^+$  trong dung dịch axit và bằng  $HO^-$  trong môi trường kiềm.

- Oxy được cân bằng bằng  $H_2O$ .

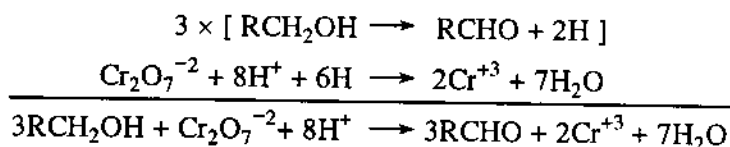
- Hydro được cân bằng bằng H.

Áp dụng nguyên tắc này vào phản ứng trên cho thấy:

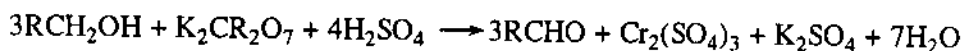


Không cần cân bằng điện tích và O, chỉ cân bằng H:  $RCH_2OH \longrightarrow RCHO + 2H$

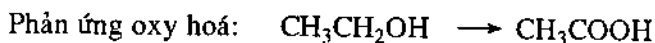
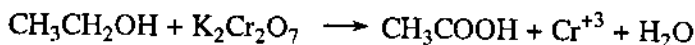
Kết hợp hai phương trình trên, loại bỏ thành phần H bằng nhân hệ số có H giữa hai phản ứng:



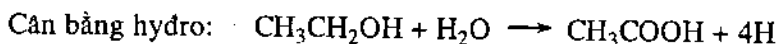
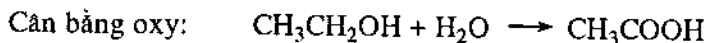
Bão hoà bằng gốc axit và muối ta có phương trình:



Ví dụ phản ứng:

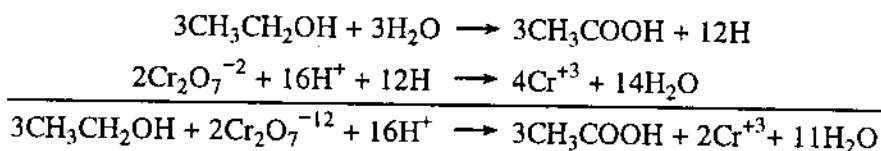


Không cần cân bằng điện tích:

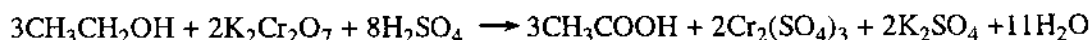


Phản ứng khử như trên.

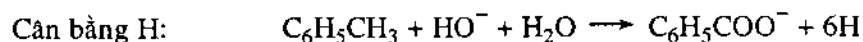
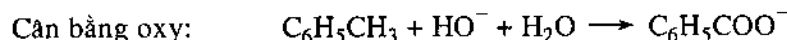
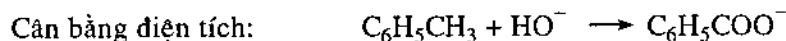
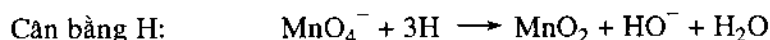
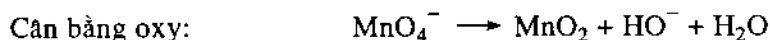
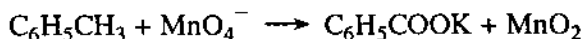
Kết hợp hai phương trình và loại H được:



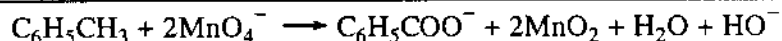
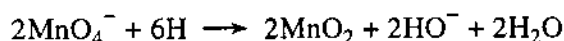
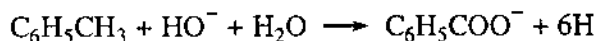
Phương trình tổng quát:



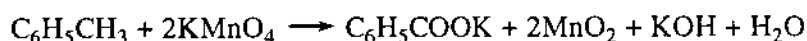
Ví dụ phản ứng xảy ra trong môi trường kiềm:



Kết hợp hai phương trình và loại H:



Phương trình chung:



Phương pháp sau có tính chất chung cho mọi trường hợp.

## 15.2. CƠ CHẾ

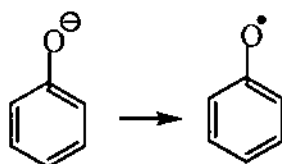
Định nghĩa chung về oxy hoá và khử ở trên hầu như không liên quan tới cơ chế phản ứng. Chẳng hạn, sự chuyển hoá brometan thành metanol bằng KOH và thành metan bằng  $\text{LiAlH}_4$  giống cơ chế  $\text{S}_{\text{N}}2$  nhưng theo định nghĩa trên thì một là phản ứng khử còn phản ứng khác thì không, do đó khi nói về cơ chế oxy hoá và khử, chúng ta đã có những phản ứng từ các chương trước (từ chương 6 đến 13). Do lý do đó nên cơ chế cũng khác nhau và trong đó sự thay đổi liên kết cũng khác nhau, chẳng hạn, tất cả phản ứng làm thay đổi liên kết C=C thành X-C-C-Y thì về cơ chế chung cho thấy các phản ứng thay đổi tương đối không nhiều nhưng phản ứng oxy hoá và khử thì sự thay đổi liên kết rất khác nhau. Mặt khác, cơ chế của phản ứng oxy hoá và khử thay đổi nhiều với các tác nhân dùng mà thường chỉ có thể nghiên cứu cơ chế của một hay vài tác nhân có thể. Do đó không thể có một cơ chế bao trùm chung cho một cách chuyển hoá nào đó, song cũng có thể kể vài khả năng về cơ chế.

### 15.2.1. Cơ chế chuyển trực tiếp electron

Trong một vài phản ứng có sự nhận trực tiếp electron hay cho electron, chẳng hạn như phản ứng Birch có sự chuyển electron trực tiếp từ natri tới vòng thơm hoặc phản ứng khử lưỡng phân tử của xeton là nhận electron từ kim loại. Cơ chế chuyển trực tiếp electron có thể có ba loại:

1- Oxy hoá và khử của gốc tự do (oxy hoá tới điện tích dương hay khử tới điện tích âm);

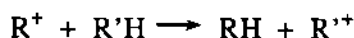
2- Oxy hoá của điện tích âm hay khử của điện tích dương tới gốc tự do, chẳng hạn oxy hoá amin hay anion phenoxit thành gốc phenoxy:



3- Oxy hoá hay khử điện ly như trong phản ứng Kolbe.

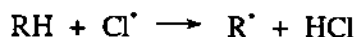
### 15.2.2. Cơ chế chuyển ion hydrua

Một số phản ứng, ion hydrua chuyển đi hay chuyển tới chất ban đầu, chẳng hạn như khử epoxy bằng  $\text{LiAlH}_4$  hoặc phản ứng Cannizzaro. Phản ứng mà cacbocation mất ion hydrua cũng thuộc loại này:



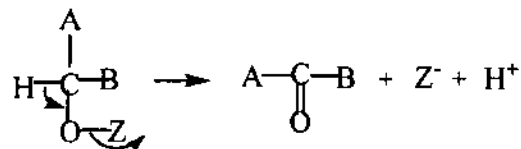
### 15.2.3. Cơ chế chuyển nguyên tử hydro

Phản ứng loại này là các phản ứng gốc tự do có sự chuyển nguyên tử hydro, chẳng hạn trong giai đoạn chuyển mạch của nhiều phản ứng:



### 15.2.4. Cơ chế hình thành este trung gian

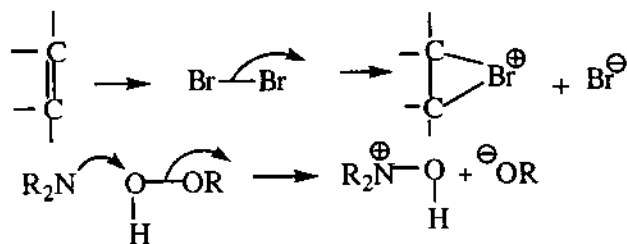
Một số phản ứng oxy hoá hình thành chất trung gian và phân cắt chất trung gian này, chẳng hạn:



với Z thường là  $\text{CrO}_3\text{H}$ ,  $\text{MnO}_3$  hay axit bán vô cơ, chẳng hạn phản ứng oxy hoá andehit bằng axit cromic khi A là ankyll hay aryl; B là OH; Z là  $\text{CrO}_3\text{H}$  hoặc oxy hoá ancol bậc hai tới xeton với A và B là ankyll hay aryl, còn Z là  $\text{CrO}_3\text{H}$ .

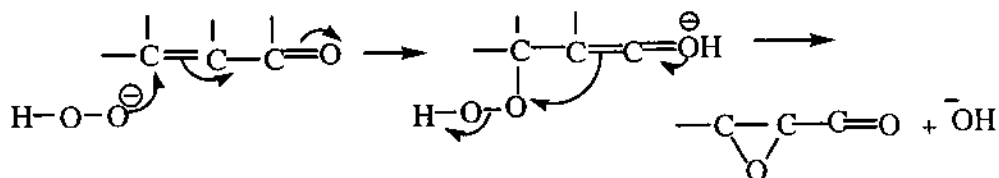
### 15.2.5. Cơ chế thế

Trong phản ứng này, chất hữu cơ ban đầu đã dùng electron của mình thay thế bằng tác nhân electrophin oxy hoá, chẳng hạn hai phản ứng sau:



### 15.2.6. Cơ chế cộng - tách

Phản ứng giữa  $\alpha, \beta$ -xeton chưa no và hydroperoxit, tác nhân oxy hoá cộng vào chất ban đầu rồi đi ra một phân:

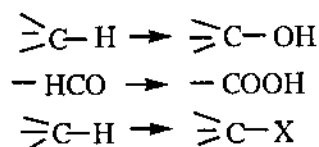


Trong trường hợp này, oxy của tác nhân oxy hoá ở trạng thái  $-1$  và  $\text{HO}^{\ominus}$  đi ra với oxy ở trạng thái  $-2$  nên là chất bị khử, chất ban đầu là bị oxy hoá.

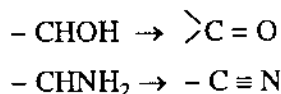
## 15.3. PHẢN ỨNG OXY HOÁ VÀ CƠ CHẾ

Phản ứng oxy hoá xảy ra do sự phân cắt lấy electron từ phân tử có khả năng oxy hoá bởi tác nhân nghèo electron. Phản ứng xảy ra với sự phân cắt cặp electron thì theo cơ chế ion hay một electron thì theo cơ chế gốc tự do. Vị trí có mật độ electron lớn nhất là vị trí nhạy nhất cho sự oxy hoá, do đó các tác nhân tấn công là electrophin hay gốc sẽ tấn công vào cặp electron  $n$  như của O hay cặp electron  $\pi$  của  $\text{C}=\text{C}$  hoặc cặp electron  $\sigma$  của liên kết  $\text{C}-\text{H}$ .

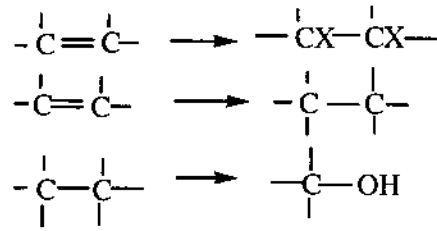
Phản ứng xảy ra khi tăng bậc oxy hoá thường được thực hiện bằng phản ứng thế:



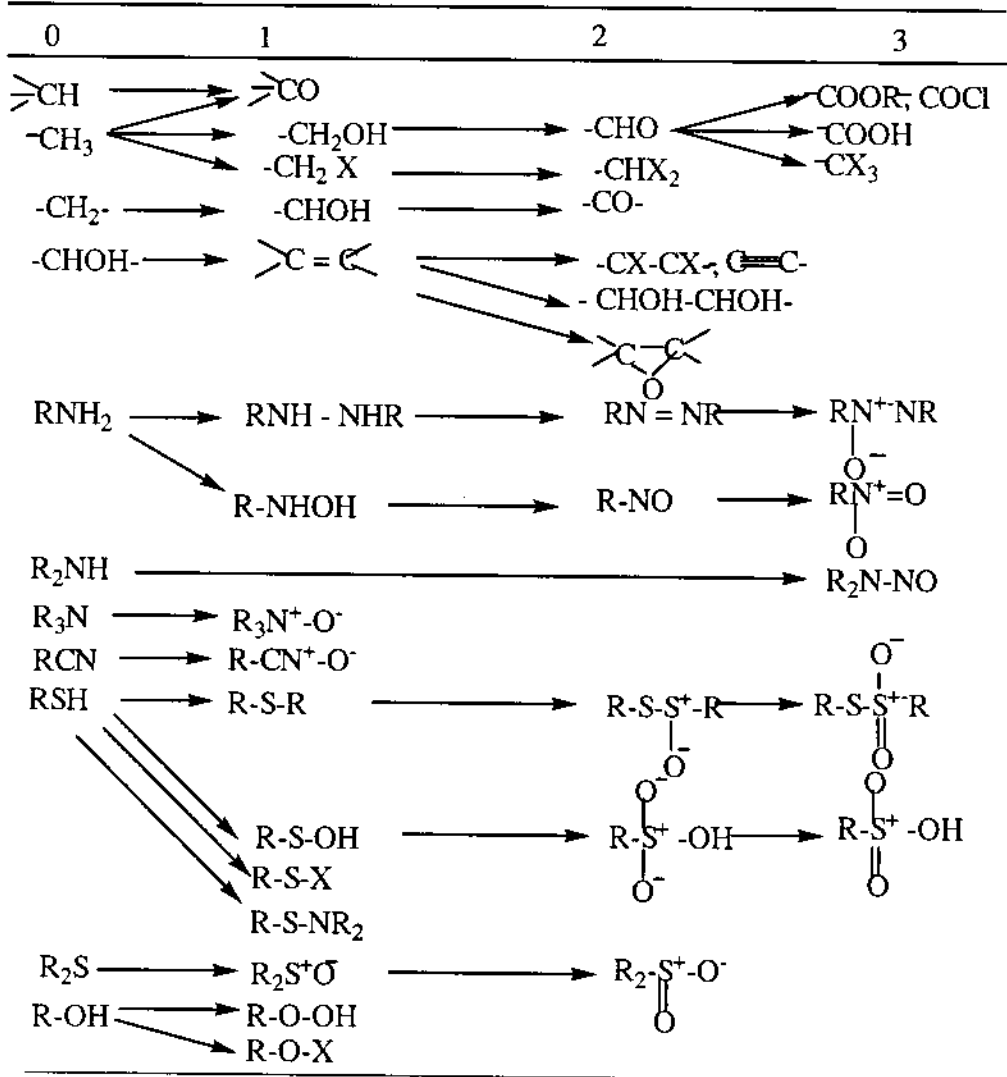
bằng phản ứng tách:



trong trường hợp liên kết  $\text{C}-\text{C}$  cũng có thể bằng phản ứng cộng, phân tích oxy hoá.



**Bảng 15.2.** Sự thay đổi bậc oxy hoá của cacbon và dị tố trong phản ứng oxy hoá

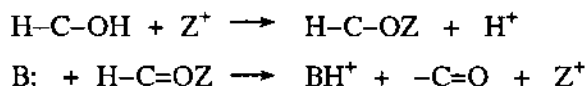


Dưới đây phân loại phản ứng oxy hoá theo sự thay đổi liên kết như a- tách hydro, b- phân cắt liên kết C-C, c- phản ứng thế hydro bằng oxy, d- phản ứng cộng của O vào chất ban đầu, e- phản ứng ghép oxy hoá.

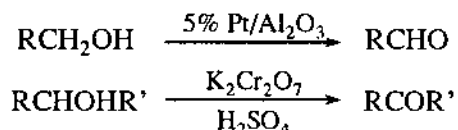
## 15.4. CÁC PHẢN ỨNG OXY HOÁ

### 15.4.1. Phản ứng oxy hoá do tách hydro

Phản ứng xảy ra với sự tấn công electrophin của tác nhân vào cặp electron  $n$  của dị tố tạo este, sau đó tách proton:



1- Phản ứng oxy hoá và dehydro hoá ancol thành andehit và xeton

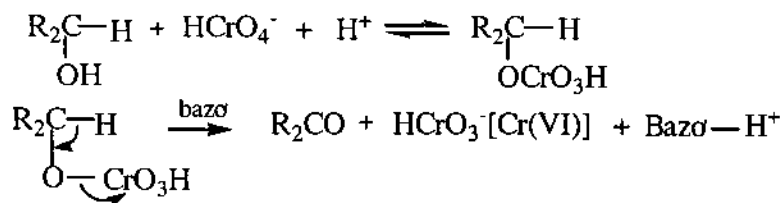


Phản ứng xảy ra theo 4 cách như dưới đây.

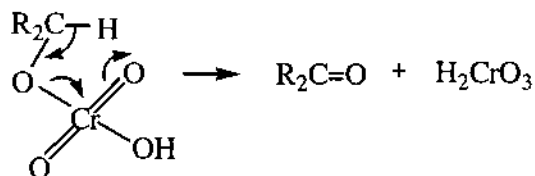
a- Tác nhân oxy hoá mạnh

Ancol bậc hai tạo thành xeton với axit dicromat ở nhiệt độ phòng hay cao hơn một ít. Tác nhân chung là  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{MnO}_2$ , tetraoxit ruthenium, dung dịch axit cromic - axit sunfuric (gọi là tác nhân Jones, oxy hoá mà vẫn giữ được liên kết đôi trong chất ban đầu như oxy hoá ancol allylic tới andehit), các tác nhân Cr (VI), pyridin oxit Cr (VI) (tác nhân Collins), pyridin clocromat (tác nhân Corey) dùng oxy hoá ancol bậc hai đến xeton,  $\text{MnO}_2$  oxy hoá ancol allylic tới andehit  $\alpha$ ,  $\beta$ - chưa no,  $\text{Cl}_2$ - pyridin oxy hoá OH bậc hai khi có OH bậc nhất,  $\text{H}_2\text{O}_2$ -tetraoxit amoni,  $\text{NaOCl}$  trong  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , peoxit 2,2'-bipyridylcronium oxy hoá OH bậc nhất khi có OH bậc hai, đikali nitrozodisunfonat  $(\text{KSO}_3)_2\text{N-O}$  (muối Fremy) oxy hoá ancol benzylic khi có allylic hay ancol no,  $\text{K}_2\text{MnO}_4$  với xúc tác chuyển pha oxy hoá ancol benzylic và allylic thành andehit khi có ancol no,

Cơ chế oxy hoá bằng axit dicromat đã được nghiên cứu kỹ bởi Wesheimer:

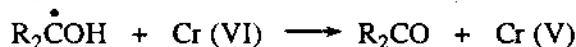
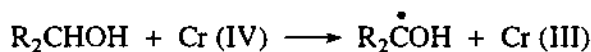


Ở giai đoạn thứ hai, bazơ hay nước sẽ tách lấy proton, nếu không có bazơ thì proton trực tiếp chuyển tới một oxy của  $\text{CrO}_3\text{H}$  và bằng phương pháp đồng vị đã xác định được quá trình tách proton ở giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng:

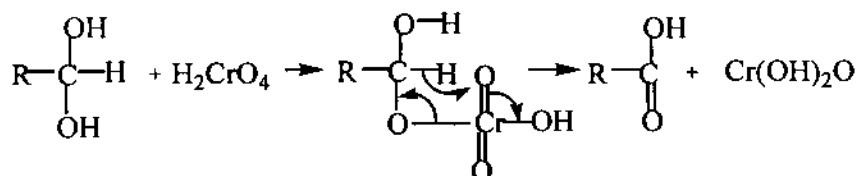




Ngoài quá trình oxy hoá ion, còn có khả năng hình thành ion crom bậc oxy hoá khác nhau theo cơ chế gốc:



Khi oxy hoá andehit, nếu andehit còn ở lại trong môi trường phản ứng sẽ bị oxy hoá tiếp cho axit qua dạng trung gian là *gem*-diol:



Có thể dùng tác nhân là  $CrO_3$  trong axit sunfuric theo tỷ lệ đương lượng gọi là oxy hoá theo Djone hoặc dùng phức của  $CrO_3$  với pyridin  $CrO_3$ -pyridin gọi là thuốc thử Sarett có thể oxy hoá ancol chưa no thành andehit mà vẫn giữ nối đôi tương tự  $MnO_2$ .

#### b- Dehydro hoá xúc tác

Phản ứng chuyển hoá ancol bậc nhất tới andehit với xúc tác đồng cromat, bạc hay đồng. Phương pháp ưu việt hơn là dùng tác nhân oxy hoá mạnh do tránh được chuyển hoá andehit thành axit. Phương pháp dùng trong công nghiệp và phòng thí nghiệm. Trong thí nghiệm thường dùng oxit đồng, nicken Raney hay axetat paladi với xúc tác chuyển pha.

#### c- Phản ứng Oppenauer

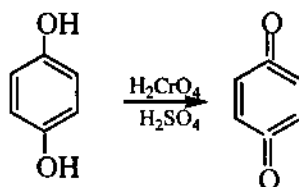
Phản ứng xảy ra khi có bazơ là phản ứng Oppenauer, ngược với phản ứng Meerwein-Pondorf-Verley đã nói trên. Xeton thường dùng là axeton, butanon và xyclohexan, bazơ là *tert*-butoxit nhôm. Phương pháp có tính chọn lọc cao, dùng để điều chế xeton, cũng dùng cho andehit.

#### d- Tác nhân N-Bromsuxinimit và hợp chất tương tự

Tác nhân có tính chọn lọc cao, thường dùng oxy hoá nhóm OH mà tránh được oxy hoá các nhóm khác, thường chỉ oxy hoá một nhóm OH trong phân tử.

N-Bromsuxinimit không oxy hoá ancol mạch hở bậc nhất nhưng dùng được N-closuxinimit nên tổ hợp N-iotsuxinimit với  $(C_4H_9)_4N^+I^-$  cho hiệu suất cao.

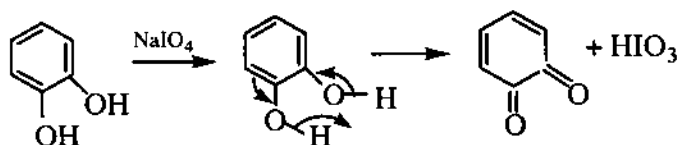
#### 2- Phản ứng oxy hoá phenol và amin thành quinon



Diol ở vị trí *para* và *ortho* của benzen dễ bị oxy hoá thành *ortho*- và *para*-quinon.

Khi hai nhóm OH thay thế bằng NH<sub>2</sub> cũng cho cùng sản phẩm, tác nhân oxy hoá thường dùng là axit bicromic, oxit bạc, cacbonat bạc, tetraaxetat chì, HIO<sub>4</sub>. Cơ chế tương tự như ancol nhưng ít nghiên cứu hơn.

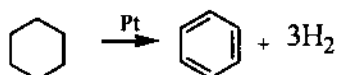
Khi oxy hoá catechol bằng NaIO<sub>4</sub> trong H<sub>2</sub><sup>18</sup>O không thu được quinon đánh dấu nên đưa ra cơ chế sau:



Khi dùng MnO<sub>4</sub><sup>-</sup> trong điều kiện aprotôn hình thành gốc semiquinon là chất trung gian, còn khi tự oxy hoá theo cơ chế gốc tự do.

### 3- Phản ứng chuyển hoá xycloankan thành aren

Vòng xyclohexan có thể thơm hoá tới benzen khi có xúc tác kim loại:

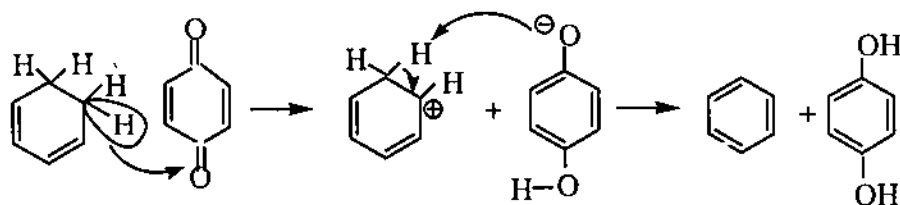


Vòng dễ thơm hoá nếu trong vòng đã có sẵn một hay hai liên kết đôi hay vòng ngưng tụ. Phản ứng cũng áp dụng cho dị vòng 5, 6 cạnh. Nhóm thế ankyl trong vòng thường dời chuyển hay tách, nhóm OH và COOH thường tách ra. Xeton vòng chuyển thành phenol, vòng 7 cạnh hay lớn hơn thường đồng phân hoá thành vòng 6 cạnh thơm hoá.

Có thể dehydro hoá xúc tác như paladi, platin, niken... khi đun nóng đến 300-350°C, là phản ứng ngược với phản ứng hydro hoá liên kết đôi và cơ chế cũng ngược với cơ chế hydro hoá xúc tác liên kết đôi (xem chương phản ứng cộng) qua chất trung gian là xyclohexen tách ra được.

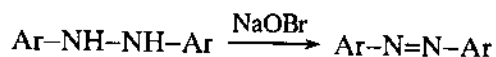
Thường thêm chất nhận hydro như axit maleic, xyclohexen hay benzen. Chất nhận hydro thành hợp chất no. Chẳng hạn dehydro hoá 1-metylxclohexen-1-<sup>13</sup>C trên xúc tác nhôm cho toluen có cacbon đồng vị trong vòng benzen.

Chẳng hạn khi dùng quinon làm chất nhận hydro thành hydroquinon, thường dùng cloranil (2,3,5,6)-tetraclo-1,4-benzoquinon và DDO (2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon). Cơ chế giống cơ chế chuyển hydro tới oxy của quinon và chuyển tiếp tới ion phenolat:

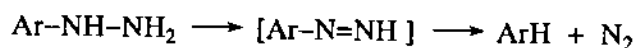


#### 4- Phản ứng oxy hoá hydrazin, hydrazon, hydroxylamin

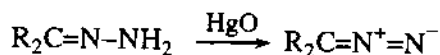
N,N-diarylhiazin (hydrazo) bị oxy hoá tới hợp chất azo:



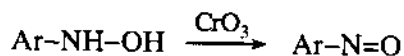
Với tác nhân: NaOBr, HgO, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> với xúc tác chuyển pha, MnO<sub>2</sub> (tác nhân cho *cis*-azobenzen), CuCl<sub>2</sub> và không khí với NaOH. Phản ứng cũng dùng cho N,N'-điankyl và N,N'-điaxylhydrazin. Hydrazin một lần thế cũng cho sản phẩm azo nhưng không bền phân tích cho hydrocacbon và N<sub>2</sub>:



Hydrazon bị oxy hoá bởi HgO, Ag<sub>2</sub>O, MnO<sub>2</sub>, tetraaxetat chỉ cho hợp chất diazo:

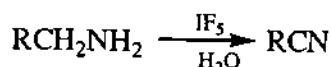


Hydrazon dạng ArCH=NNH<sub>2</sub> với HgO trong etanol cho nitrin ArCN. Hydroxylamin thơm dễ bị oxy hoá cho hợp chất nitroso:



#### 5- Phản ứng dehydro hoá amin:

Amin bậc nhất bị dehydro hoá cho nitrin:

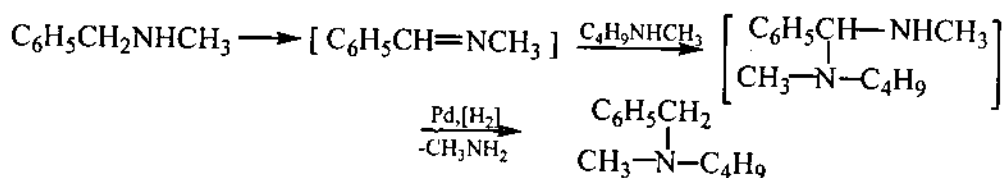


Các tác nhân thường dùng là IF<sub>5</sub>, tetraaxetat chì, niken peoxit, NaOCl trong mixen, K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>-NiSO<sub>4</sub> và CuCl-O<sub>2</sub>-pyridin.

Amin bậc hai cũng phản ứng tương tự cho imin mà thường tác dụng với iodosylbenzen C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>IO hay khi có phức rutheni, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO và oxalyl clorua, *tert*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OH và xúc tác reni.

Phản ứng dehydro hoá có hình thành imin thường có phản ứng tiếp với amin bậc nhất hay hai với paladi đen. Imin hình thành ban đầu phản ứng tiếp với phân tử imin khác cùng loại hay khác loại cho aminal rồi tách NH<sub>3</sub> hay RNH<sub>2</sub> cho amin bậc hai hay ba.

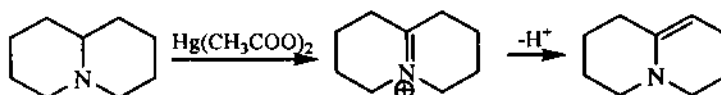
Chẳng hạn phản ứng giữa N-metylbenzylamin và butylmetylamin cho 95% N-metyl-butylbenzylamin:



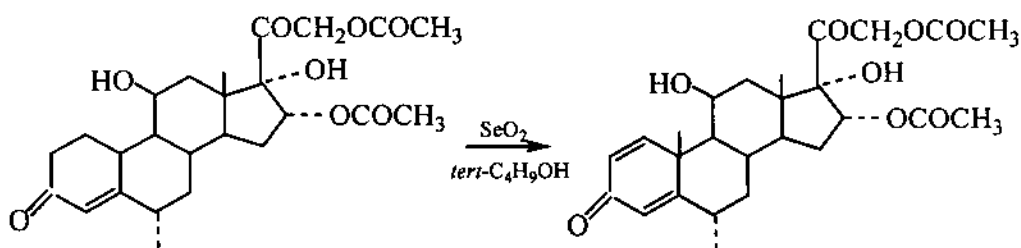
Phương pháp khác chuyển 2RNH<sub>2</sub> → R<sub>2</sub>NH là dùng một lượng xúc tác của hydrua natri.

### 6- Phản ứng dehydro hoá tạo liên kết đôi cacbon-cacbon

Phản ứng dehydro hoá hydrocacbon aliphatic tạo thành liên kết đôi ở một vị trí đặc biệt nào đó là một quá trình thường không khả thi, thường trong công nghiệp thu được hỗn hợp các olefin như khi đun nóng ankan với xúc tác crom-nhôm. Trường hợp ngoại lệ là trường hợp tạo liên kết đôi ở trạng thái liên hợp với liên kết đôi hay cặp electron  $n$  có trong mạch. Như phản ứng của Leonard từ amin bậc ba tạo thành enamin khi đun nóng với axetat thủy ngân:



hay oxy hoá bằng  $\text{SeO}_2$  chuyển hợp chất cacbonyl thành hợp chất cacbonyl  $\alpha, \beta$ -không no bằng cách loại  $\text{H}_2$  thường được dùng nhiều trong tổng hợp các steroid:

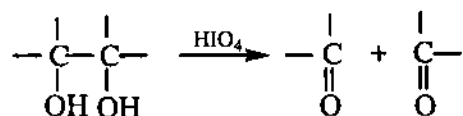


$\text{SeO}_2$  là tác nhân dehydro hoá như dehydro hoá 1,4-đixeton  $\text{RCOCH}_2\text{CH}_2\text{COR} \rightarrow \text{RCOCH}=\text{CHCOR}$ , 1,2-diarylankan  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Ar} \rightarrow \text{ArCH}=\text{CHAr}$ . Các andehit và xeton bị dehydro hoá bằng  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$  hay anhydrit benzenseleninic như xyclopentanon  $\rightarrow$  xyclopentenon...

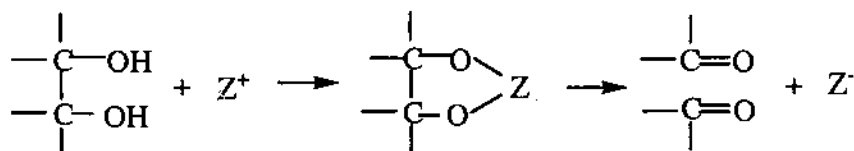
Breslow và Badvin đã tổng hợp liên kết đôi không có nhóm chức bên cạnh bằng phương pháp bức xạ hay UV đi qua chất trung gian là gốc kép được dùng nhiều trong tổng hợp steroid như chuyển hoá  $3\alpha$ -cholestanol thành  $5\alpha$ -cholest-14-en- $3\alpha$ -ol...

### 15.4.2. Phản ứng oxy hoá phân cắt liên kết C-C

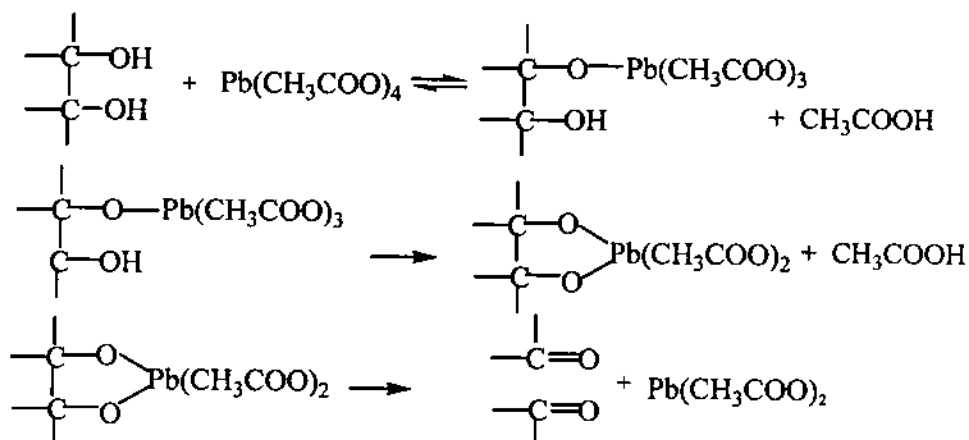
#### 7- Phản ứng oxy hoá của diol thành hợp chất cacbonyl



1,2-Glycol dễ bị phân cắt liên kết C-C ở điều kiện nhẹ cho hiệu suất tốt, là phản ứng cộng electrophin vào diol thành sản phẩm vòng rồi phân tích cấu tạo lại obitan:

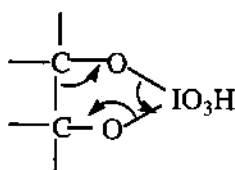


Phản ứng cho hai mol andehit hay hai mol xeton. Tác nhân thường dùng là tetraaxetat chì:

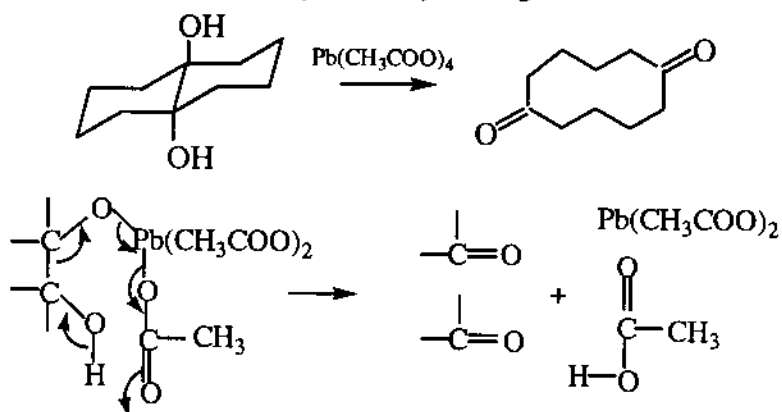


Cơ chế có các đặc tính: 1) phản ứng là bậc hai (bậc một cho mỗi tác nhân); 2) thêm axit axetic làm chậm phản ứng; 3) *cis*-glycol phản ứng nhanh hơn *trans*-glycol.

Với  $\text{HIO}_4$  cho trạng thái chuyển vòng:



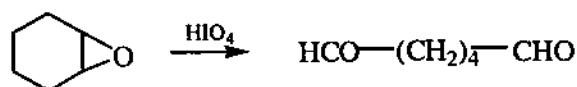
Hợp chất trung gian là chất trung gian vòng, tuy nhiên một vài glycol không thể hình thành este mà vẫn bị phân cắt qua trạng thái chuyển vòng:



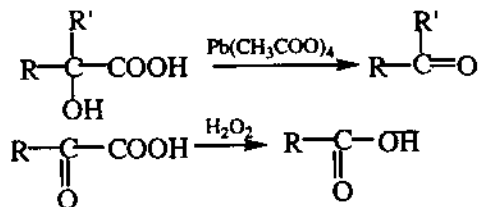
Các hợp chất chứa oxy hay nitơ ở hai carbon cạnh nhau cũng bị phân cắt:



Các  $\alpha$ -dixeton và  $\alpha$ -hydroxyxeton bị phân cắt bởi  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HIO}_4$  phân cắt hợp chất epoxy cho andehit:

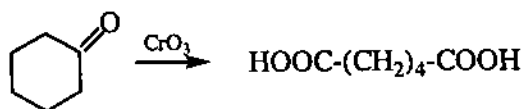


Các  $\alpha$ -hydroxy axit và  $\alpha$ -xeto axit không bị phân cắt bằng  $\text{HIO}_4$  nhưng bị phân cắt bởi  $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$  và  $\text{H}_2\text{O}_2$  kiềm.  $\alpha$ -Hydroxy axit cho andehit hay xeton,  $\alpha$ -xeto axit cho axit cacboxylic:

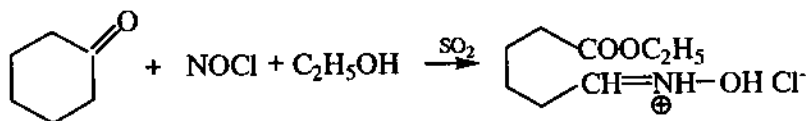


### 8- Phản ứng phân cắt oxy hoá andehit, xeton hay ancol

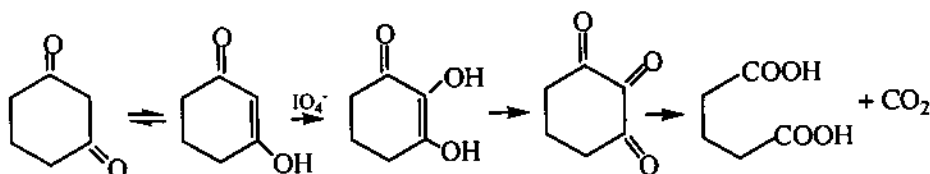
Các andehit, xeton hay ancol mạch hở khó oxy hoá phân cắt mạch trừ loại diaryl xeton nhưng dùng nhiều cho các xeton vòng hay ancol bậc hai và axit dicarboxylic, trong đó phản ứng tổng hợp axit adipic từ cyclohexanon có ý nghĩa công nghiệp. Tác nhân thường dùng là axit crôm và pemanganat:



Nếu dùng  $\text{NOCl}$  và ancol trong  $\text{SO}_2$  lỏng cho este  $\omega$ -oximinocacboxylic este:

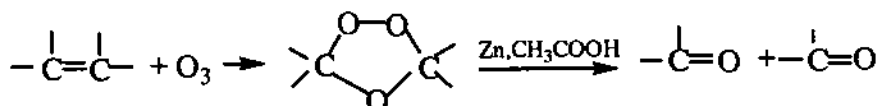


1,3-Đioxeton vòng bị phân cắt vòng bằng  $\text{NaIO}_4$  cho điaxit kém một carbon:



### 9- Phản ứng ozon phân

Tác dụng của ozon ở nhiệt độ thấp với anken có phân cắt liên kết đôi cho hợp chất cacbonyl qua chất trung gian ozonit có thể tách ra được nhưng dễ bị nổ nên phân tích khi có kẽm và axit axetic hay xúc tác hydro hoá cho 2 mol chất cacbonyl:

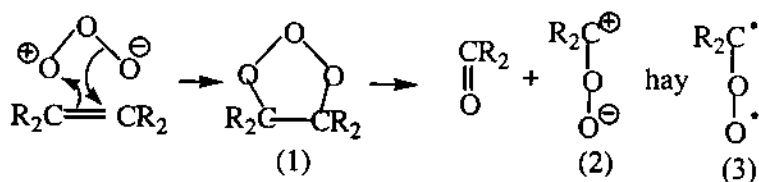


Ozonit có thể phân tích bằng trimetyl photphat, thioure và dimetyl sunfit hay với oxy, peaxit hay  $\text{H}_2\text{O}_2$  cho xeton hay axit cacboxylic hoặc khử với  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{BH}_3$  hay

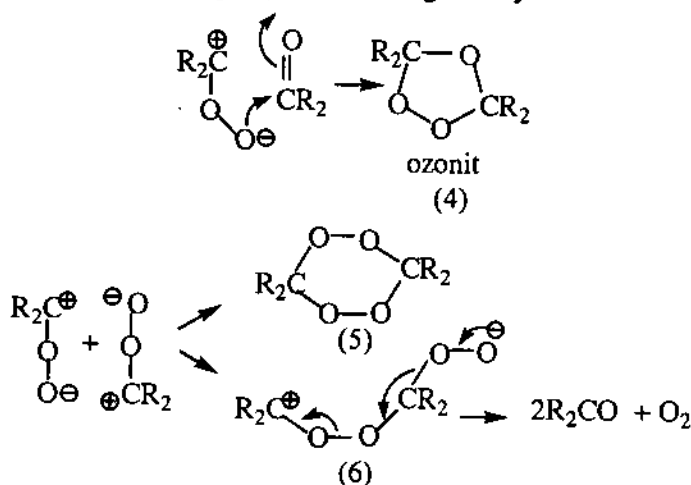
hydro hoá xúc tác dư H<sub>2</sub> cho 2 mol ancol. Tác dụng ozonit với amoniac, hydro và xúc tác cho amin, với ancol và HCl khan cho este cacboxylic.

Nối đôi của các olefin đều bị ozon hoá phân cắt cho sản phẩm hai chức. Olefin có nhóm cho electron phản ứng nhanh hơn nhóm thế hút electron, nếu có nhiều nối đôi thì đều bị phân cắt. Ozon phân nối ba kém hơn nối đôi vì ozon là tác nhân electrophin nhưng phân cắt cho axit cacboxylic. Hợp chất thơm tương tác chậm hơn olefin như benzen ozon hoá cho 3 mol glyoxan, với nhân benzen thế thì sản phẩm phân tích có tính chất thống kê như *o*-xylen cho tỷ lệ glyoxal / CH<sub>3</sub>COCHO / CH<sub>3</sub>COCOCH<sub>3</sub> là 3: 2: 1.

Cơ chế ozon hoá của Criegee như sau:

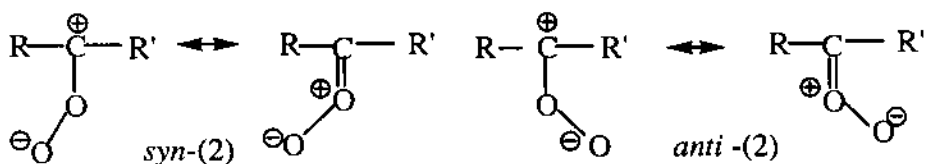


Giai đoạn đầu là phản ứng cộng lưỡng cực 1,3 của ozon vào chất ban đầu cho molozonit (1) có cấu trúc 1,2,3-trioxolan đã tìm thấy bằng phương pháp phổ, nhưng không bền phân tích cho andehit hay xeton và chất trung gian (2) ở dạng lưỡng ion hay gốc kép (3). Ion (2) tổ hợp với andehit hay xeton cho ozonit (4) hay dime hoá cho bipeoxit (5) và (6). Ozonit thuỷ phân cho sản phẩm bình thường, còn (5) thuỷ phân cho một trong các sản phẩm như xeton và (6) phân huỷ cho sản phẩm bình thường và oxy:



Đối với olefin đối xứng cho một ozonit, olefin không đối xứng cho 3 ozonit nhưng ozonit có thể tồn tại đồng phân *cis* và *trans* nên cho 6 đồng phân và tỷ lệ đồng phân *cis* và *trans* của ozonit của *cis* và *trans* olefin không đối xứng không giống nhau.

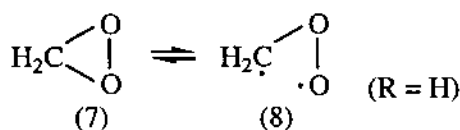
Cơ chế Criegee có đặc tính: 1- Sự hình thành molozonit (1) là đặc thù lập thể vì cộng lưỡng cực 1,3; 2- hợp chất xeton và lưỡng ion (2) ở dạng cặp ion; 3- ion lưỡng cực tồn tại dạng *syn* và *anti*; 4- sự tổ hợp giữa ion lưỡng cực (2) và xeton cũng là cộng vòng lưỡng cực 1,3.



Cơ chế Criegee được chứng minh bằng thực nghiệm nguyên tố đánh dấu  $^{18}\text{O}$ , nếu dùng andehit đánh dấu  $^{18}\text{O}$  thêm vào hỗn hợp ozonit thì nguyên tố đánh dấu xuất hiện trong ete và oxy đã chứng minh rằng phức *anti*-(2) phản ứng nhanh hơn *syn*-(2) nhiều.

Khi ozon phân etylen trong pha lỏng cũng tìm thấy phản ứng theo cơ chế Criegee và dùng phản ứng này để nghiên cứu cấu trúc chất trung gian (2) hay (3).

Trong phản ứng này có sự tạo thành (7) ở trạng thái cân bằng với gốc kép (8):

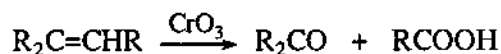


Tác nhân thường dùng là  $\text{KMnO}_4$  và dicromat hay  $\text{HIO}_4$  có vết  $\text{MnO}_4^-$  (tác nhân Lemieux-von Rudloff).  $\text{MnO}_4^-$  là tác nhân oxy hoá thực bị khử thành trạng thái manganat và  $\text{HIO}_4^-$  tái oxy hoá manganat thành  $\text{MnO}_4^-$ . Tác nhân khác cũng hay dùng là  $\text{NaI}_4$ -tetraoxit ruteni.

Phản ứng ozon phân trong pha khí không áp dụng trong phòng thí nghiệm nhưng rất quan trọng trong môi trường khí quyển. Phản ứng cũng dựa trên cơ chế Criegee nhưng có sản phẩm phức tạp hơn do cũng có nhiều phản ứng khác kèm theo.

#### 10- Phản ứng phân cắt oxy hoá liên kết đôi và nhân thơm

Liên kết đôi của olefin và trong nhân thơm bị phân cắt bằng tác nhân oxy hoá cho 2 mol xeton, 2 mol axit cacboxylic hay một nhóm mỗi loại phụ thuộc vào nhóm thế ở olefin.



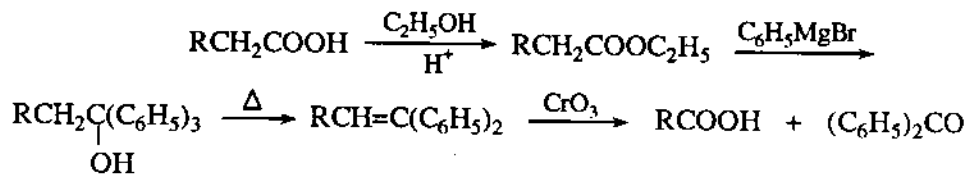
Tác nhân thường dùng là  $\text{KMnO}_4$  và dicromat hay  $\text{HIO}_4$  có vết  $\text{MnO}_4^-$  (tác nhân Lemieux- von Rudloff). Dung dịch  $\text{KMnO}_4$  hay dicromat thường cho hiệu suất thấp nhưng có hiệu suất cao khi dùng  $\text{KMnO}_4$  tan trong benzen có thêm ete crown như đixyclohexano-1,8-crown-6. Ete crown phối trí với  $\text{K}^+$  cho phép  $\text{KMnO}_4$  tan trong benzen.

Tác nhân cromyl tricloaxetat, *tert*-butyl iotbenzen,  $\text{KMnO}_4$  trong  $\text{THF-H}_2\text{O}$  và  $\text{NaIO}_4\text{-OsO}_4$  cho phản ứng dừng lại ở sản phẩm andehit.

Cơ chế oxy hoá là giai đoạn đầu hình thành glycol hay ete vòng rồi oxy hoá tiếp cho sản phẩm phân cắt nối đôi. Sự oxy hoá liên kết đôi dừng lại ở giai đoạn tạo andehit tương tự như sản phẩm ozon phân. Enol ete  $\text{RC}(\text{OR}')=\text{CH}_2$  phân cắt thành este cacboxylic  $\text{RC}(\text{OR}')=\text{O}$  bằng oxy khí quyển.

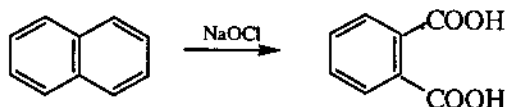


Phương pháp của Barbier-Wieland oxy hoá axit giảm một cacbon khi dùng axit dicromic nhưng đối với 1,1-diphenyl olefin cho hiệu suất thấp:

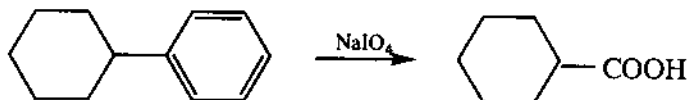


Hợp chất có nối ba bền hơn liên kết đôi với các tác nhân oxy hoá. Hợp chất ankyn cuối mạch bị phân cắt cho axit cacboxylic ( $\text{RCH}=\text{CH} \rightarrow \text{RCOOH}$ ) khi dùng nitrat tali (III) hay [bis(trifloaxetoxyl)pentaflobenzen  $\text{C}_6\text{F}_5\text{I}(\text{OCOCF}_3)_2$ ].

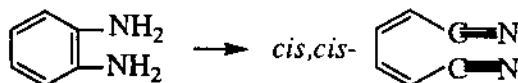
Vòng thơm bị phân cắt khó hơn, cần tác nhân mạnh như tetraoxit ruten,  $\text{NaIO}_4$  hay  $\text{NaOCl}$ , chẳng hạn oxy hoá naphtalen bằng  $\text{NaOCl}$  hay  $\text{V}_2\text{O}_5$  cho anhydrit phtalic, benzen cho anhydrit maleic:



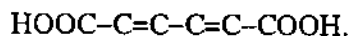
Oxy hoá xyclohexylbenzen cho axit xyclohexanacacboxylic:



*o*-Điamin bị oxy hoá bởi peoxit niken, tetraaxetat chì và  $\text{O}_2$  xúc tác  $\text{CuCl}$ :

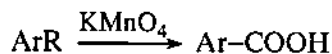


Catechol (*o*-đihydroxybenzen) với tác nhân oxy hoá trên khi có  $\text{CH}_3\text{OH}$  cho este:



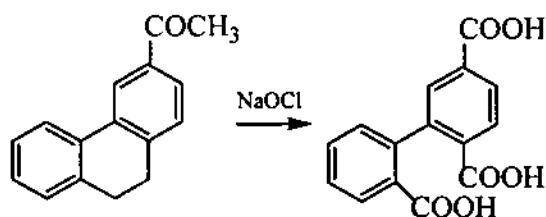
### 11- Phản ứng oxy hoá mạch nhánh của ankyl benzen

Mạch nhánh ở nhân benzen có thể bị oxy hoá thành  $\text{COOH}$  bởi nhiều tác nhân như pemanganat, axit nitric, axit dicromic:

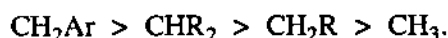


Phương pháp thường áp dụng cho nhóm metyl và ankyl benzen mạch dài. Nhóm ankyl bậc ba bền với chất oxy hoá và khi bị oxy hoá thường thấy sự phân cắt vòng.

Các gốc ankyl có thể chứa mạch nhánh phụ, nhưng nếu ở vị trí  $\alpha$  thì tăng tốc độ oxy hoá trừ nhóm phenyl. Trong nhiều trường hợp, phản ứng dừng ở giai đoạn tạo thành diaryl xeton. Nếu phân tử chứa nhóm aryl ở trên cacbon khác nhau thì phân cắt để cho mỗi vòng có một cacbon:

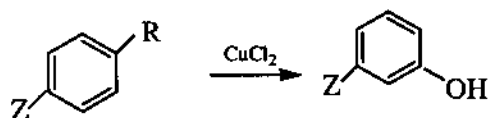


Hoạt tính của các gốc trên vòng bị oxy hoá theo thứ tự:



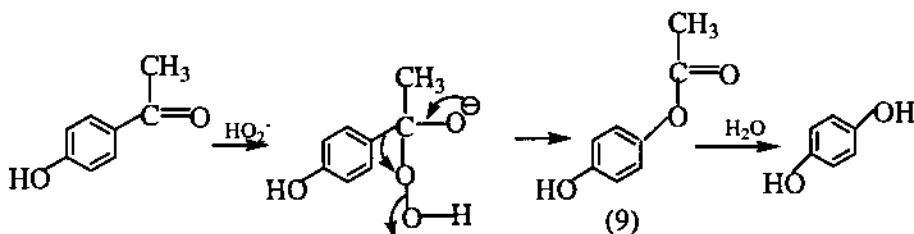
Phản ứng với oxy gọi là quá trình tự oxy hoá theo cơ chế gốc với chất trung gian là hydroperoxit và chủ yếu oxy hoá ở  $\text{C}_\alpha$  chứa hydro. Bằng phương pháp đánh dấu, khi oxy hoá  $\text{Ar}_2\text{CH}_2 + \text{CrO}_3 \rightarrow \text{Ar}_2\text{CO}$  có hiệu ứng đồng vị 6,4 cho thấy giai đoạn quyết định tốc độ là hình thành gốc  $\text{Ar}_2\text{CH}^\cdot$  hay  $\text{Ar}_2\text{CH}^+$ . Điều đó cũng giải thích tại sao gốc bậc ba không chuyển thành nhóm COOH và tại sao hoạt tính  $\text{CHR}_2 > \text{CH}_2\text{R} > \text{CH}_3$ . Hai cơ chế ion và gốc đều tuân theo quy tắc gốc hay cation bền.

### 12- Phản ứng phân cắt oxy hoá nhóm ankyl khỏi vòng thơm



Phản ứng có thể thay chỗ nhóm ankyl bằng OH. Khi nhóm ankyl bị oxy hoá thành COOH, muối đồng là tác nhân oxy hoá và nhóm OH tìm thấy ở vị trí *ortho* đối với vị trí nhóm ankyl.

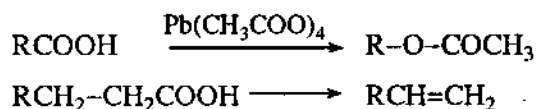
Các andehit thơm và xeton thơm cũng chuyển tới phenol  $\text{ArOH}$  khi tác dụng với  $\text{H}_2\text{O}_2$  kiềm nhưng phải có nhóm OH hay  $\text{NH}_2$  ở vị trí *ortho* hay *para*. Phản ứng gọi là phản ứng Dakin với cơ chế giống cơ chế Baeyer-Villiger:



Chất trung gian (9) đã tìm thấy. Phản ứng dùng cho andehit thơm và nhóm ankoxi trên vòng nhưng không phải là OH hay  $\text{NH}_2$ .

### 13- Phản ứng decarboxyl oxy hoá và bis-decarboxyl hoá

Axit cacboxylic tác dụng với tetraacetat chì thu được sản phẩm este và olefin:



Sản phẩm este là sản phẩm thế nhóm COOH bằng nhóm axetoxy, olefin là sản phẩm tách của H<sub>β</sub> và nhóm COOH, ngoài ra còn có sản phẩm chuyển vị, vòng hoá nội phân tử và tương tác với dung môi. Khi R là bậc ba chủ yếu cho anken, còn R là bậc nhất hay hai thì tạo anken khi có Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> cùng với Pb(CH<sub>3</sub>COO)<sub>4</sub>, nếu không có Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> thì axit bậc nhất cho ankan (hiệu suất thấp), axit bậc hai cho este hay anken. Hiệu suất este cũng cao ở một vài axit bậc hai hay axit β, γ- chưa no và R là nhóm benzylic. Các tác nhân khác có thể dùng là Co (III), Ag (II), Mn (III) và Ce (IV).

Cơ chế phản ứng là cơ chế gốc tự do với giai đoạn đầu trao đổi nhóm este:

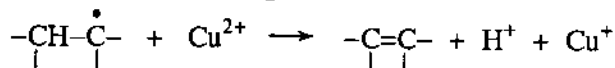


Sau đó là cơ chế gốc chuỗi:

- kích thích:  $\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_3\text{OCOR} \rightarrow \cdot\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_3 + \cdot\text{R} + \text{CO}_2$
- lớn mạch:  $\cdot\text{R} + \text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_3\text{OCOR} \rightarrow \text{R}^+ + \cdot\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_2\text{OCOR} + \text{CH}_3\text{COO}^-$
- $\cdot\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_2\text{OCOR} \rightarrow \text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_2 + \cdot\text{R} + \text{CO}_2$

Các sản phẩm hình thành từ R<sup>•</sup> và R<sup>+</sup>. Gốc R<sup>•</sup> lấy H bởi dung môi cho RH hay dime hoá cho RR, R<sup>+</sup> loại H<sup>+</sup> cho anken và phản ứng với CH<sub>3</sub>COOH cho este hay phản ứng với dung môi hay nhóm chức khác cho sản phẩm tương ứng hoặc chuyển vị.

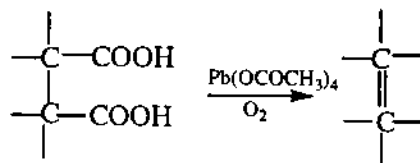
Tác dụng của ion Cu<sup>2+</sup> là ion hoá gốc tới anken:



chúng tỏ chỉ có chất ban đầu bậc nhất hay hai cho hiệu suất anken tốt, còn bậc ba thì không.

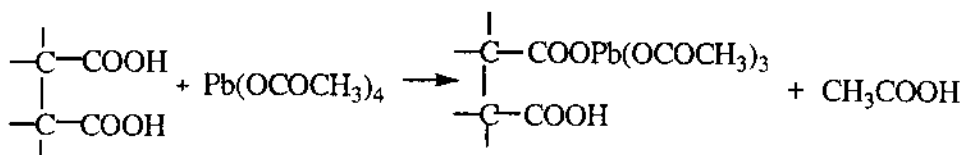
Các arylaxetic bị oxy hoá bằng tetraankylamoni periodat cho andehit kém một cacbon (ArCH<sub>2</sub>COOH → ArCHO). Các axit béo tác dụng với anhydrit trifloaxetic và NaNO<sub>2</sub> trong trifloaxetic cho nitrin (RCH<sub>2</sub>COOH → RC≡N).

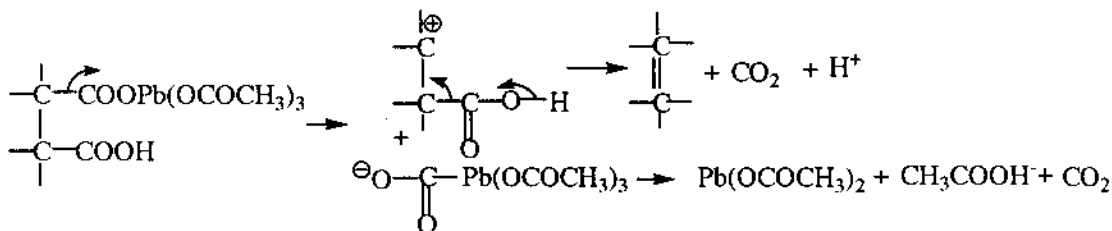
Các điaxit chứa hai nhóm cacboxyl liền nhau như axit suxinic với tetraaxetat chì khi có O<sub>2</sub> có hai lần decacboxyl hoá cho anken gọi là phản ứng *bis*-decacboxyl hoá:



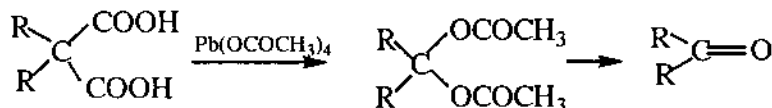
Phản ứng có tính chọn lọc lập thể nhưng không có tính đặc thù lập thể, chẳng hạn từ *meso*- và *d,l*-2,3-diphenylsuxinic cho *trans*-stylben.

Cơ chế như sau:



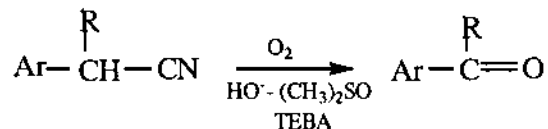


Hợp chất geminal dicarboxylic có hai nhóm cacboxyl ở một cacbon như dẫn xuất của axit malonic cũng decarboxyl hoá khi có tetraaxetat chì, khi có O<sub>2</sub> cho *gem*-diacetat (axylal) dễ thuỷ phân cho xeton:



#### 14- Phản ứng decyan oxy hóa

Các nitrin thế α có H<sub>α</sub> đủ tính axit có thể chuyển thành xeton bằng phản ứng oxy hoá với không khí và chất chuyển pha:

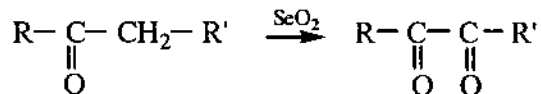


Nitrin cộng bởi NaOH trong benzen hay (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO chứa một lượng xúc tác của clorua triethylbenzylamoni (TEBA). Phản ứng này không áp dụng cho nitrin béo nên phải làm gián tiếp, còn α-diankylamino nitrin chuyển thành xeton (R<sub>2</sub>C[N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]CN → R<sub>2</sub>C=O) khi thuỷ phân với CuSO<sub>4</sub> trong dung dịch metanol hay tự oxy hoá khi có *tert*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OK.

#### 15.4.3. Phản ứng oxy hoá do thế hydro bằng oxy

##### 15- Phản ứng oxy hoá metylen thành cacbonyl

Các nhóm metyl hay metylen ở vị trí α của nhóm cacbonyl bị oxy hoá bởi tác nhân oxy hoá như dioxit selen:

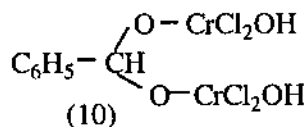


Sản phẩm là α-xeto andehit hay α-dixeton. Tác nhân khác là N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Các monoaryl-ankan bị oxy hóa thành xeton khi dùng CrO<sub>3</sub>-axit axetic và tác nhân Jones, pyridin cloric. Anken ở dạng -C=C-CH<sub>2</sub>- oxy hoá thành xeton α, β-chưa no bằng natri dicromat trong CH<sub>3</sub>COOH-(CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O. Ankin dạng C≡C-CH- chuyển thành α-xeto axetylen khi dùng CrO<sub>3</sub>-pyridin. Metyl xeton RCOCH<sub>3</sub> phản ứng với peoxydisunfat (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> và xúc tác diphenyl diselen trong metanol cho α-xetoaxetan RCOCH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Cơ chế được nghiên cứu với SeO<sub>2</sub>, có thể có hai cơ chế khác nhau về chất trung gian. Cơ chế với chất trung gian là este selenat của enol:



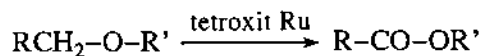
ArCH<sub>2</sub>Cl vì phản ứng rất chậm với cromyl clorua mà tạo phức từ toluen theo Etard có cấu trúc (10):



Phản ứng dừng sau khi hai hydro đã bị thế vì phức này không tan Theo Nenitzescu khi nghiên cứu bằng ESR cho là C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O-CrCl<sub>2</sub>O-CrCl<sub>2</sub>OH (11) như là đồng phân của (10) còn theo Wiberg và Eisenthal dùng ESR cho là có cấu trúc như (10).

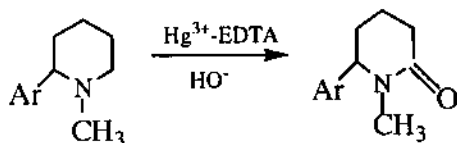
### 17- Phản ứng oxy hoá ete thành este

Ete có một nhóm ankylic bậc nhất bị oxy hoá cho este tương ứng:

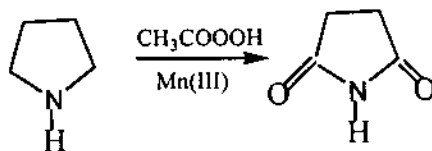


Các ete vòng cho lacton với tác nhân có thể dùng là CrO<sub>3</sub> trong axit sunfuric, benzyl-trietylamonium pemanganat khi có dư nước.

Các amin bậc ba vòng chuyển thành lactam khi có chất oxy hoá phức Hg(II)-EDTA trong dung dịch kiềm:



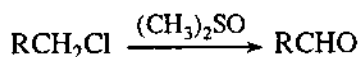
Các lactam không thể ở N chuyển thành imit vòng khi có hydroperoxit hay peaxit và muối Mn (II) hay Mn (III):



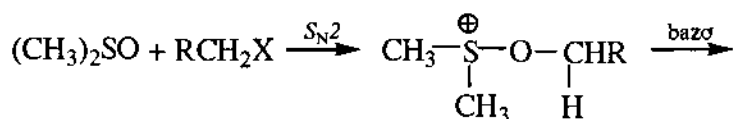
Một số amin bậc ba oxy hoá nhóm metyl bằng MnO<sub>2</sub>, CrO<sub>3</sub>-pyridin.

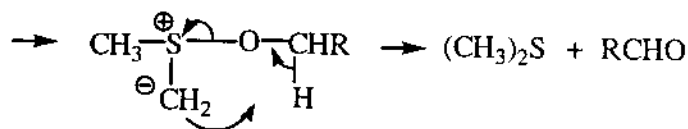
### 18- Phản ứng oxy hoá halogenua bậc nhất thành andehit

Các dẫn xuất halogen bậc nhất RCH<sub>2</sub>X (X = Cl, Br, I) dễ bị oxy hoá cho andehit với dimethylsunfoxit:



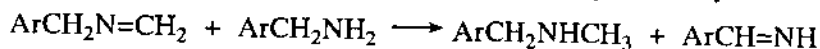
Cơ chế phản ứng:





Trong cơ chế trên, bazơ lấy proton cho chất trung gian lưỡng ion, cũng cho thấy dẫn xuất bậc hai cũng cho phản ứng này cho xeton.

Tosyl este của ancol bậc nhất cũng cho anđehit còn epoxit cho  $\alpha$ -hydroxy xeton hay anđehit. Phản ứng oxy hoá halogenua ankyl bậc nhất bằng hexametylentetramin khi có nước cho anđehit gọi là phản ứng Sommelet nhưng giới hạn cho halogenua benzylic và áp dụng để chuyển hoá amin  $\text{ArCH}_2\text{NH}_2$  thành anđehit. Quá trình này xảy ra do amin và fomandehit hình thành imin tác dụng với amin cho sản phẩm chuyển hydro từ arylamin tới imin:

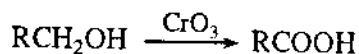


rồi thuỷ phân cho anđehit. Sự chuyển hoá halogenua benzylic thành benzandehit khi có 2-nitro propan- $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  trong etanol hay nitrat thuỷ ngân (II) và ancolat kiềm, gọi là phản ứng Krohnke.

Nói chung, halogenua bậc nhất bị oxy hoá cho anđehit bởi trimetylamin oxit, 4-dimetylaminopyridin-N-oxit hay amin oxit khác bằng  $\text{K}_2\text{CrO}_3$  trong HMPA khi có ete crown.

#### 19- Phản ứng oxy hoá ancol bậc nhất thành axit

Ancol tác dụng với chất oxy hoá mạnh cho axit:



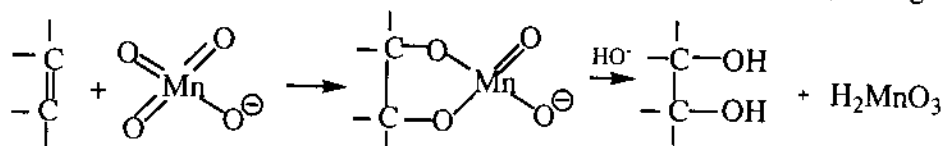
Phản ứng có thể coi như là gồm hai phản ứng oxy hóa tới anđehit rồi oxy hoá tiếp thành axit như trên. Sản phẩm phụ là este, có thể do axit tác dụng với ancol dư hay anđehit tác dụng với ancol cho axetal và hemiaxetal rồi oxy hoá tiếp cho este.

Ancol bậc nhất bị oxy hoá thành axyl florua ( $\text{RCH}_2\text{OH} \rightarrow \text{RCOF}$ ) bằng cesi flooxysunfat. Ete ankyl bậc nhất phân cắt chọn lọc cho axit cacboxylic bằng dùng dịch  $\text{Br}_2$  ( $\text{RCH}_2\text{OR}' \rightarrow \text{RCOOH}$ ). Anđehit chuyển thành este cacboxylic ( $\text{RCHO} \rightarrow \text{RCOOR}'$ ) bằng  $\text{Br}_2$  khi có ancol.

#### 20- Phản ứng oxy hoá olefin

Phản ứng oxy hoá olefin như là phản ứng cộng electrophin vào nối đôi hay là cộng electrophin vào liên kết  $\pi$ .

Phản ứng oxy hoá olefin bằng  $\text{KMnO}_4$  trong môi trường kiềm cho diol (chương 10):







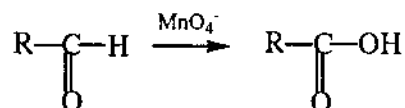
Bằng phương pháp đồng vị cho thấy tất cả hydro trong andehit đều là của etylen không lấy từ dung môi. Phản ứng tương tự cũng xảy ra với các tác nhân oxy hoá khác. Chẳng hạn như oxy hoá  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$  thành  $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$  bằng axit peoxyfloaxetic-triflorua bo qua phản ứng epoxy hoá và chuyển vị pinacol của epoxit cũng như chuyển hoá  $\text{ArCH}=\text{CHCH}_3$  thành  $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$  khi tác dụng với  $\text{I}_2\text{-AgO}$  trong đioxan. Dùng clorua cromyl để chuyển hoá  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$  thành  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ , dùng  $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4\text{-F}_3\text{CCOOH}$  chuyển  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}_2$  thành  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCHO}$ , dùng tali (III) nitrat metanol chuyển xyclohexen thành xyclopentancacboxandehit.

Anken có thể chuyển hoá thành sản phẩm oxy hoá cao hơn như: 1- Tác dụng với  $\text{KMnO}_4$  trong axeton nước chứa axit axetic cho  $\alpha$ -hydroxy xeton, 2- anken hai lần thế 1,2 hay ba lần thế oxy hoá bằng cromyl clorua trong axeton cho  $\alpha$ -clo xeton, 3-  $\alpha$ -iot xeton tạo thành khi đun nóng anken với bis-(sym-collidin)iot(I) tetraflororat, 4-  $\text{KMnO}_4$  trong anhydrit axetic oxy hoá các xycloanken vòng lớn cho 1,2-dixeton.

Enol ete bị oxy hoá thành este cacboxylic ( $\text{RCH}=\text{CHOR}' \rightarrow \text{RCH}_2\text{COOR}'$  bằng pyridin clocromat, enamín chuyển thành  $\alpha$ -amino xeton ( $\text{RCH}=\text{CR}'\text{NR}_2'' \rightarrow \text{RCOR}'\text{NR}''$ ) bằng N-sufonyloxaziridin (nhưng enamín  $\text{RR}'\text{C}=\text{CR}''\text{NR}_2'''$  ( $\text{R}_2''' \neq \text{H}$ ) cho  $\alpha$ -hydroxy xeton  $\text{RR}'\text{C}(\text{OH})\text{COR}''$ ). Muốn chuyển hoá ankyn cuối mạch thành axit cacboxylic tương ứng thì chuyển  $\text{RC}\equiv\text{CH}$  thành  $\text{RC}\equiv\text{CSC}_6\text{H}_5$  rồi tác dụng với  $\text{HgSO}_4$  trong  $\text{CH}_3\text{COOH-H}_2\text{SO}_4$  thu được  $\text{RCH}_2\text{COOH}$ .

### 21- Phản ứng oxy hoá andehit thành axit

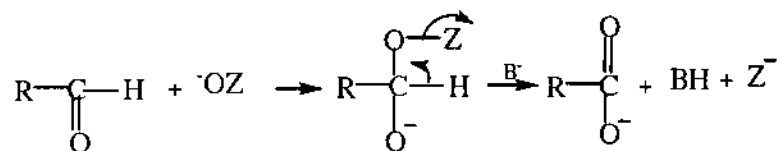
Andehit dễ bị oxy hoá thành axit là phản ứng chung nhất trong hoá hữu cơ:



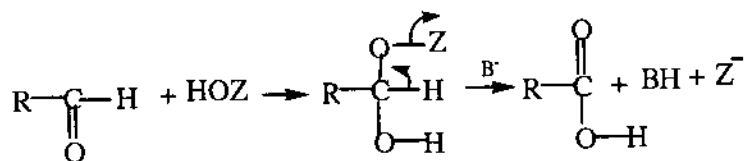
Tác nhân thường dùng nhất là pemanganat trong môi trường axit, bazơ hay trung tính. Thường dùng axit cromic và brom, oxit bạc là tác nhân oxy hoá andehit mà không ảnh hưởng tới nhóm chức khác.

Phản ứng có thể xảy ra theo cơ chế ion hay gốc tự do.

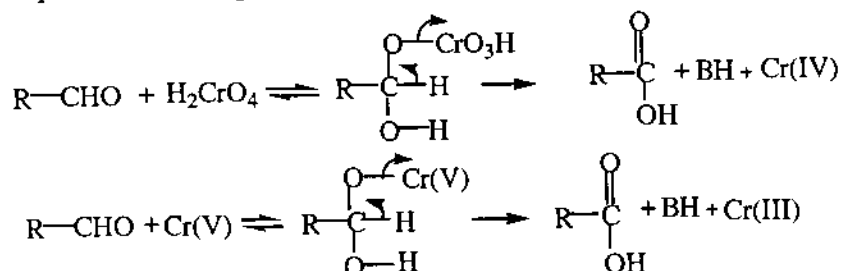
Trong cơ chế ion trong môi trường kiềm, giai đoạn đầu là tấn công nucleophin  $\text{OZ}^-$  tới liên kết carbonyl cho sản phẩm cộng rồi mất proton bởi bazơ với Z đi ra cùng với cặp electron liên kết:



Trong môi trường axit hay trung tính, cơ chế như sau:

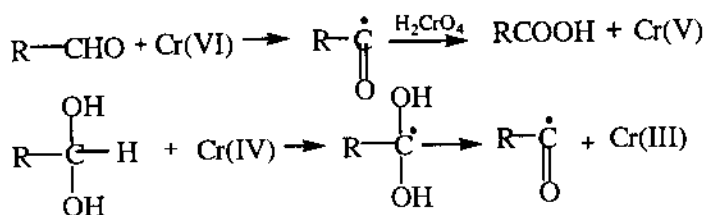


Thực tế, cơ chế oxy hoá andehit thành axit rất phức tạp, chẳng hạn với axit dicromic thường có cả hai quá trình ion và gốc:



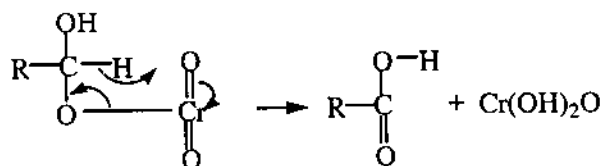
Hai quá trình trên, ion hoá bằng Cr (VI) và Cr (V) với quá trình chuyển electron.

Song Cr (VI) hay Cr (IV) sinh ra ở giai đoạn này có thể cho hydro để tạo thành gốc axyl chuyển thành axit cacboxylic như sau:



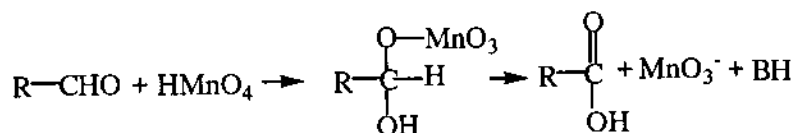
Hai quá trình này theo cơ chế gốc tự do.

Ngoài ra còn một khả năng khác là este axit cromic phân huỷ tiếp cho axit:

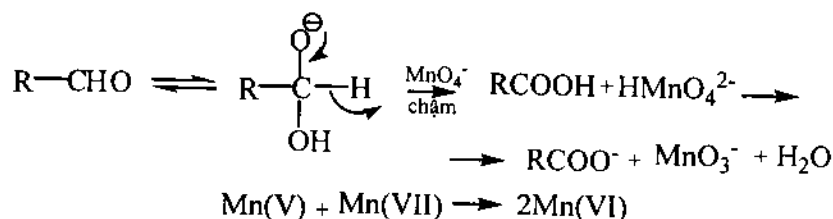


Phản ứng của pemanganat cũng tương tự tuy ít được chú ý hơn nhưng cũng có cơ chế ion trong môi trường trung tính hay axit.

Trong môi trường trung tính hay axit:

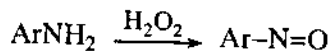


Trong môi trường kiềm:



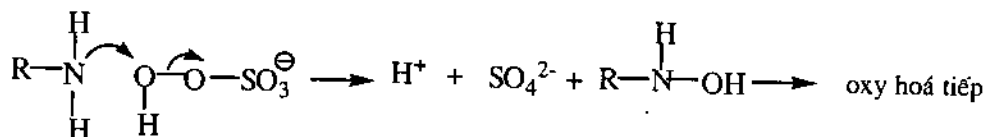
22- Phản ứng oxy hoá amin, oxim, azit, isoxyanat, nitrozo

Amin thơm bậc nhất bị oxy hoá thành hợp chất nitrozo, thường dùng axit Caro  $\text{H}_2\text{SO}_5$  hay  $\text{H}_2\text{O}_2$  trong  $\text{CH}_3\text{COOH}$ :



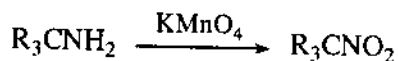
Phản ứng thường đi qua giai đoạn hình thành hydroxylamin.

Amin béo bậc nhất cũng bị oxy hoá như trên nhưng hợp chất nitrozo chỉ bền khi không có  $\text{H}_\alpha$ , còn nếu có  $\text{H}_\alpha$  thì chuyển thành oxim:



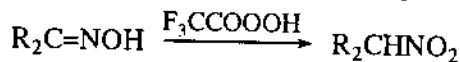
Amin bậc hai oxy hoá cho hydroxylamin  $\text{R}_2\text{NHOH}$  bằng dimetyloxiran và bằng benzoyl peoxit và  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .

Các amin bị oxy hoá đến hợp chất nitro bằng tác nhân mạnh như  $\text{KMnO}_4$  cho hiệu suất tốt:



Tất cả các loại amin ankyt bậc 1, 2, 3 cũng như aryl cho hợp chất nitro hiệu suất tốt hơn khi dùng dimetyloxiran.

Hydroxylamin bị oxy hoá bằng peoxytrifloaxetic cho hợp chất nitro:

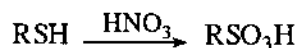


Dimetyldioxiran trong axeton oxy hoá isoxyanat tới hợp chất nitro. Oxim bị oxy hoá tới hợp chất nitro bằng peoxytrifloaxetic axit.

Các ankyt azit bậc nhất và hai chuyển thành hợp chất nitro khi tác dụng với  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$  và tác dụng tiếp với ozon. Các nitrozo thơm dễ bị oxy hoá thành nitro bởi nhiều tác nhân oxy hoá bình thường.

23- Phản ứng oxy hoá thiol, sunfua thành axit sunfonic

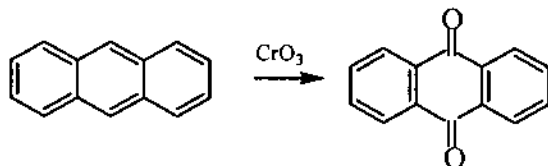
Thiol, sunfoxit, sunfon, disunfua và sunfua có thể bị oxy hoá thành axit sunfonic với nhiều tác nhân, chẳng hạn axit nitric sôi, bari pemanganat. Phản ứng có thể kèm theo phản ứng tự oxy hoá bằng oxy không khí:



Thiol bị oxy hoá bằng clo và nước cho sunfonyl clorua. Thiol cũng có thể oxy hoá thành disulfua

#### 24- Phản ứng oxy hoá hydrocacbon thơm thành quinon

Hệ hydrocacbon thơm, kể các naphthalen, có thể trực tiếp oxy hoá thành quinon với các tác nhân khác nhau:



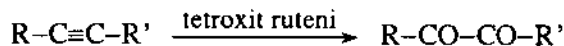
Phản ứng nói chung cho hiệu suất không cao, hiệu suất tốt nhất khi dùng sunfat amoni ceric. Benzen không thể bị oxy hoá bằng tác nhân oxy hoá mạnh nhưng có thể oxy hoá bằng điện phân cho quinon.

#### 15.4.4. Phản ứng oxy hoá bằng phản ứng cộng oxy vào chất ban đầu

Loại phản ứng này là đưa thêm oxy vào mạch cacbon của chất ban đầu.

#### 25- Phản ứng oxy hoá ankyn cho $\alpha$ -dixeton

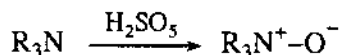
Các ankyn có nối ba trong mạch tác dụng với chất oxy hoá cho  $\alpha$ -dixeton:



Tác nhân oxy hoá thường dùng là tetroxit ruteni,  $\text{KMnO}_4$  trung tính,  $\text{SeO}_3$  với một lượng nhỏ axit sunfuric,  $\text{NaIO}_4$ - $\text{RuO}_2$ ,  $\text{I}_2$ - $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ,  $\text{SeO}_2$  với một lượng nhỏ  $\text{H}_2\text{SO}_4$  oxy hoá arylaxetylen cho  $\alpha$ -xetoaxit ( $\text{ArC}\equiv\text{CH} \rightarrow \text{ArCOCOOH}$ ). Ozon oxy hoá ankyn cho axit.

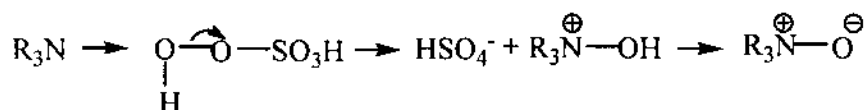
#### 26- Phản ứng oxy hoá amin bậc ba thành amin oxit

Amin bậc ba chuyển thành oxit amin bằng phương pháp oxy hoá:



Phản ứng xảy ra đầu tiên bằng hình thành peoxit triankylamoni, một phức liên kết hydro  $\text{R}_3\text{N}-\text{H}_2\text{O}_2$  bị phân tách bằng  $\text{HO}^-$  của  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

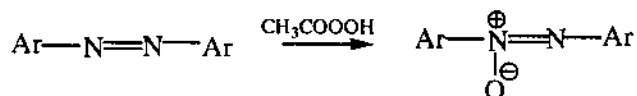
Oxy hoá bằng axit Caro xảy ra theo cơ chế sau:



Cơ chế với peaxit cũng tương tự phản ứng (8), chỉ khác là oxit amin bậc ba không cho oxy hoá tiếp. Amin  $\beta$ -hydroxy bậc ba raxemic phân giải được khi tác dụng với *tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$

và xúc tác *chiral* thì một *enantiome* sẽ phản ứng nhanh hơn *enantiome* kia. Sự phân giải động học này cho ưu tiên một *enantiome* đến > 90%.

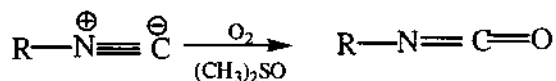
### 27- Phản ứng oxy hoá azobenzen thành azoxybenzen



Tác nhân thường dùng là peaxit hay hydropeoxit và phức molipđen. Cơ chế tương tự cơ chế oxy hoá amin (phản ứng 2).

### 28- Phản ứng oxy hoá isoxyanua thành isoxyanat

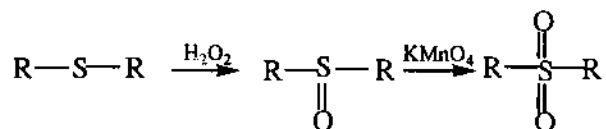
Phản ứng oxy hoá bằng O<sub>2</sub> khi có HgO:



Có thể dùng clo và dimetylsunfoxit với tác nhân oxy hoá là clo chuyển isoxyanua thành R-N=CCl<sub>2</sub> rồi thuỷ phân cho isoxyanat.

Isoxyanua có thể chuyển thành isothioxyanat (RNC → RNCS) bằng tác dụng với đisunfua như C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COSSCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> và axetat chì (II) hay tali (I).

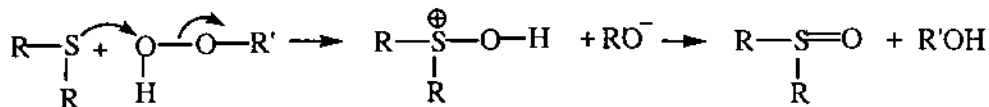
### 29- Phản ứng oxy hoá thioete thành sunfoxit và sunfon



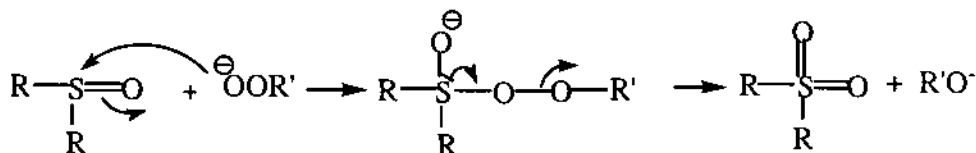
Thioete bị oxy hoá thành sunfoxit bằng H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% hay tác nhân khác như NaIO<sub>4</sub>, *tert*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OCl, Ca(OCl)<sub>2</sub>, NaOCl, NClO<sub>2</sub>, peaxit, O<sub>2</sub> và xúc tác nitrat ceric amoni.

Sunfoxit bị oxy hoá xa hơn đến sunfon bằng H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, KMnO<sub>4</sub>, natri peborat, KHSO<sub>4</sub>. Khi có chất oxy hoá này, thioete có thể oxy hoá thành sunfon.

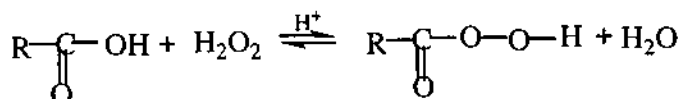
Cơ chế tương tự như oxy hoá amin trên, chẳng hạn với peoxit:



Phản ứng sau chậm hơn phản ứng trước. Cơ chế trong môi trường axit hay trung tính như nhau nhưng trong môi trường bazơ thì bazơ liên hợp của hợp chất peoxy ROO<sup>-</sup> tấn công vào nhóm SO như là một nucleophin:



30- Phản ứng oxy hoá axit cacboxylic bằng hydropeoxit

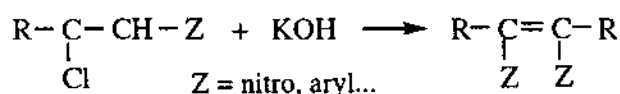


Phản ứng thường dùng  $\text{H}_2\text{O}_2$  với xúc tác axit, thường  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Phản ứng cân bằng và chuyển về bên phải bằng loại nước hay dùng dư tác nhân oxy hoá. Chẳng hạn R là gốc thơm thì dùng metansunfonic axit là tốt nhất cũng như là dung môi.

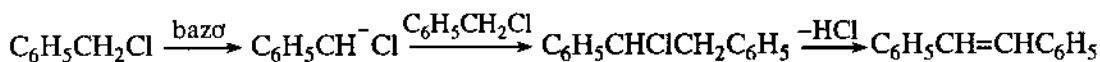
15.4.5. Phản ứng ghép oxy hoá

31- Phản ứng tổ hợp hay dime hoá cacbanion

Các ankyt halogenua có nhóm thế hút electron ở cacbon chứa halogen có thể dime hoá cho olefin khi có bazơ:

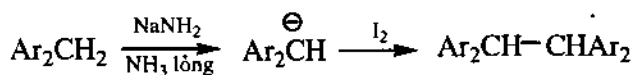


Cơ chế như là thế nucleophin ở giai đoạn đầu sau đó là tách, chẳng hạn benzyl clorua:



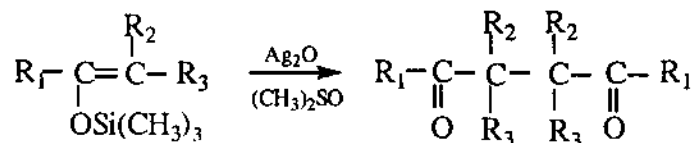
$\alpha, \alpha$ -Đibromtoluen  $\text{ArCHBr}_2$  cho tolan  $\text{ArC}=\text{CAr}$  do debrom hoá  $\text{ArCBr}=\text{CBrAr}$ , tương tự diarylmetan  $\text{Ar}_2\text{CX}_2$  dime hoá cho tetraaryl anken  $\text{Ar}_2\text{C}=\text{CAr}_2$  bằng natri selenua, đồng, sắt (II), dihydrat oxalat và pentacacbonyl sắt.

Các  $\beta$ -xetoeste, aryl axetonitrin,  $\text{ArCH}_2\text{CN}$  và hợp chất loại  $\text{ZCH}_2\text{Z}$  sẽ cho sản phẩm ghép khi có tác nhân oxy hoá như  $\text{I}_2$ ,  $\text{AgO}$ , muối  $\text{Cu}$  (II),  $\text{PbO}_2$ :



32- Phản ứng dime hoá silyl enol ete hay enolat liti

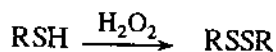
Silyl enol ete dime hoá khi có  $\text{AgO}$  thành 1,4-dixeton:



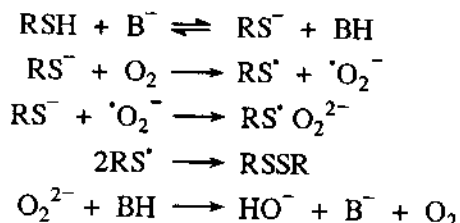
Phản ứng thực hiện trong dimetyl sunfoxit hay dung môi aprotôn phân cực. Phản ứng cho hiệu suất tốt khi  $\text{R}_2, \text{R}_1$  là hydro hay ankyt, tốt nhất là  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$ . Có thể dùng hỗn hợp hai silyl enol ete để tổng hợp 1,4-dixeton không đối xứng, thường dùng iotbenzen- $\text{BF}_3$ - $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ , nitrat amoni ceric và tetraaxetat chl. Nếu  $\text{R}_1=\text{RO}$  (xeten silyl axetal) dime hoá bằng  $\text{TiCl}_4$  cho diankyt suxinat  $\text{ROCOCR}_2\text{R}_3\text{CR}_2\text{R}_3\text{COOR}$ .

### 33- Phản ứng oxy hoá thiol tới disulfua

Thiol dễ bị oxy hoá thành disulfua:



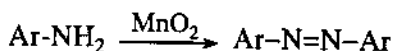
Hydroperoxit là tác nhân chung nhất, có thể dùng axetat tali (III),  $(\text{CH}_3)_2\text{SO-I}_2, \text{Br}_2$  với xúc tác chuyển pha, natri peborat, NO và  $\text{NO}_2$ . Nếu dùng tác nhân oxy hoá mạnh cho sunfoxit hay sunfon. Oxy không khí oxy hoá thiol khi có kiềm theo cơ chế sau:



Cơ chế oxy hoá là gốc tự do và tổ hợp hai gốc.

Các disulfua không đối xứng có thể tổng hợp khi tác dụng RSH với dietyl diazocacboxylat  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCN}=\text{NCOOC}_2\text{H}_5$  cho sản phẩm cộng rồi tác dụng sản phẩm cộng với  $\text{R}'\text{SH}$  khác cho disulfua  $\text{RSSR}'$ .

### 34- Phản ứng oxy hoá amin đến hợp chất azo hay azoxy



Amin thơm bậc nhất bị oxy hoá tới hợp chất azo với các tác nhân oxy hoá khác nhau như  $\text{MnO}$ ,  $\text{O}_2$  và bazơ, tetraaxetat chì, bari pemanganat và natri peborat trong axit axetic. Một số amin bậc nhất oxy hoá thành hợp chất azoxy bằng *tert*-butyl hydroperoxit.

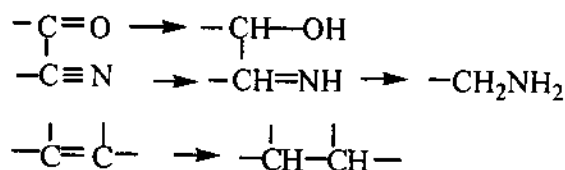
## 15.5. PHẢN ỨNG KHỬ VÀ CƠ CHẾ

Phản ứng khử xảy ra do sự chuyển electron từ tác nhân giàu electron – chất khử tới chất nghèo electron – chất oxy hoá.

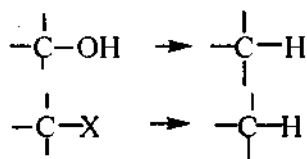
Phản ứng có thể xảy ra bằng sự chuyển trực tiếp cặp electron theo cơ chế ion như khử bằng ion  $\text{H}^-$ , bằng cách chuyển cặp electron theo cơ chế electron như khử bằng kim loại hoặc bằng cách liên kết với hydro phân tử.

Các trung tâm nhạy với tác nhân khử là trung tâm có mật độ electron thấp, nghĩa là nhạy với tác nhân nucleophin.

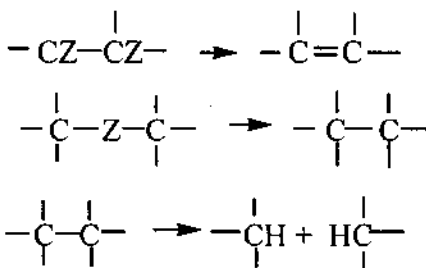
Phản ứng khử xảy ra ở cacbon làm giảm bậc oxy hoá của nó bằng phản ứng cộng như:



bằng phản ứng thế:



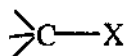
hoặc bằng phản ứng tách:



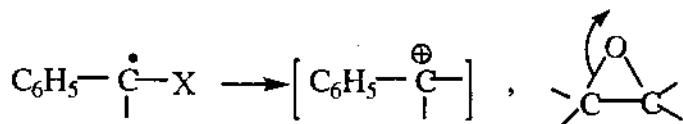
Từ những thay đổi trên trong các chuyển hoá, những trung tâm nhạy với tác nhân khử ion hay gốc là các liên kết đôi phân cực C=C hay liên kết đôi liên hợp với nó:



những trung tâm liên kết với dị tố:



và phản ứng khử xảy ra khi tạo được trạng thái chuyển ổn định như cacbocation trong  $S_N1$  hay vòng có sức căng lớn:



hoặc những trung tâm kèm theo phản ứng tách.

Các tác nhân thường dùng là hydro trên xúc tác kim loại với nhiều hệ khác nhau và các hydrua kim loại.

### 35- Phản ứng khử bằng $H_2$

Phản ứng dùng để khử các hợp chất chưa no trong xúc tác dị thể hay đồng thể như khử olefin và hợp chất chưa no có nhóm chức C=C, C≡C, C=O, C≡N.

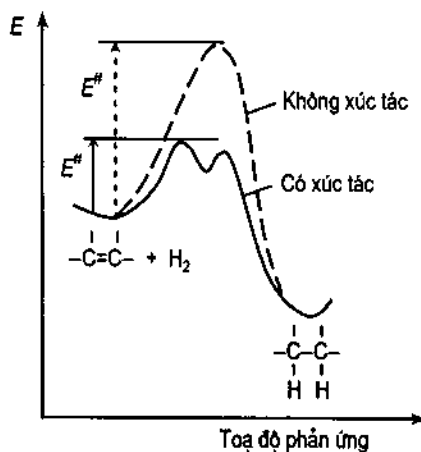
Khi khử bằng xúc tác, thường dùng Pt, Pd, Rh, Th hay phức xúc tác của kim loại  $\text{CuCr}_2\text{O}_4$ ... nhưng hay dùng nhất là xúc tác của Adams và Raney.

Phản ứng xảy ra trên bề mặt xúc tác, trong đó khi có xúc tác làm giảm năng lượng hoạt hoá của phản ứng thiết lập cân bằng giữa chất đầu và chất cuối, phản ứng là cộng *cis*.



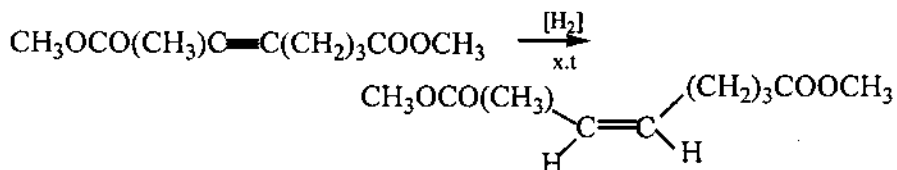
Bảng 15.2. Sự thay đổi bậc oxy hoá của cacbon và dị tố khi khử

3	2	1	0
-COOH	-CHO	-CHOH-	-CH <sub>3</sub>
-COOH			
-COCl			
-CN	-CH=NH	-CHNH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
-CONH <sub>2</sub>	-C=NOH		
	-CO-	-CHOH	-CH <sub>3</sub>
		-CHX	-CH-
		-CHOTs	-CH-
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CZ} \quad \text{CX} \end{array}$	-C=C-	
	-C=C-	-CH=CH-	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
-N=N <sup>+</sup> O <sup>-</sup>	-N=N-	-N-N-	-NH <sub>2</sub>
-N <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-NX <sub>2</sub>	-NX-	-NH <sub>2</sub>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-NO	-NOH	-NH-
-S-S <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-S-S <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-S-S-	-SH
-SO <sub>3</sub> H	-SO <sub>2</sub> H	-SX	-S-
-SO <sub>2</sub> N-	-S <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	-SN	
-SO <sub>2</sub> X	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	-SOH	
		-S <sup>+</sup> -O <sup>-</sup>	
		-O-O-	OH
		-O-X	-OR



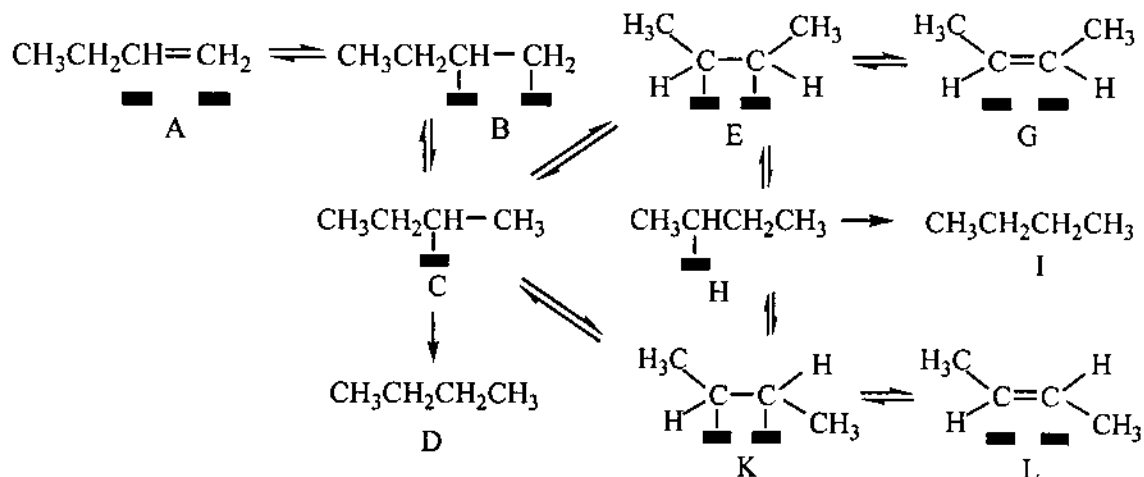
Hình 15.1. Ảnh hưởng của xúc tác đến thế năng

Khi cộng hydro vào nối ba cho *cis*-anken, chẳng hạn:



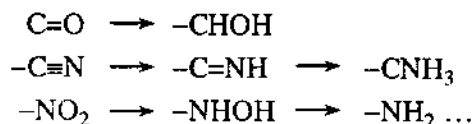
Cơ chế phản ứng hydro hoá xúc tác rất phức tạp, còn nhiều chỗ chưa giải thích được song có thể có các quá trình theo cơ chế đề ra năm 1934: olefin được hấp thụ trên bề mặt kim loại (chỉ bằng dấu hình đậm trong sơ đồ) ở phía ít khó khăn lập thể hơn và phân tử hydro cũng được hấp phụ như vậy. Phân tử hydro phân tích ra nguyên tử hydro ở dạng hấp thụ. Giai đoạn thứ hai là nguyên tử hydro nối với cacbon tạo nên gốc ankyl (còn một liên kết trên bề mặt kim loại) và hai chỗ trống trên bề mặt đó. Cuối cùng là nguyên tử hydro tổ hợp với gốc ankyl cho sản phẩm đi ra khỏi bề mặt xúc tác và để lại hai chỗ trống trên kim loại. Song trong thực tế, ngoài phản ứng cộng trên còn có phản ứng chuyển vị nối đôi, đồng phân hoá *cis-trans* và trao đổi hydro.

Chẳng hạn hydro hoá 1-buten cho butan, còn cho *cis*- 2-buten do dời chuyển nối đôi, cho *trans*-2-buten do đồng phân hoá *cis-trans*:



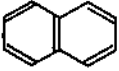
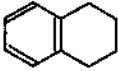


Theo sơ đồ trên, phản ứng cộng bình thường là từ A → B → C → D, phản ứng dời chuyển nối đôi là từ A → B → C → E → G, phản ứng đồng phân hoá *cis-trans* là từ L → K → C → E và phản ứng trao đổi hydro là từ A → B → C → E → H → I. Sơ đồ trên cho thấy khá đầy đủ quá trình nhưng cũng còn những vấn đề chưa trả lời được như bản chất của các vị trí bề mặt xúc tác, bản chất của liên kết và sự khác nhau gây ra bởi bản chất khác nhau của mỗi xúc tác.

Phản ứng hydro hoá xúc tác cũng dùng khử các nhóm chức chưa no khác:



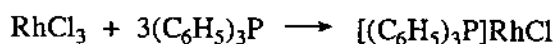
cũng như khử các hợp chất thơm, dị vòng, các nhóm chức khác như O (epoxy), OH như CH<sub>2</sub>OH, COOH, COOR...

**Bảng 15.3.** Khả năng khử các nhóm chức bằng hydro xúc tác

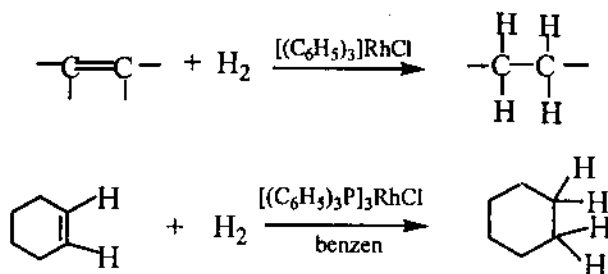
Chất ban đầu	Sản phẩm	Khả năng bị khử
RCOCl	RCHO	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 20px;">dễ nhất</div> <div style="text-align: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; height: 100px; margin: 0 auto;"></div> <div style="margin: 0 auto;">giảm khả năng khử</div> </div> </div>
RNO <sub>2</sub>	RNH <sub>2</sub>	
RC≡CR	RCH=CHR	
RCHO	RCH <sub>2</sub> OH	
RCH=CHR	RCH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> R	
RCOR	RCHOHR	
ArCH <sub>2</sub> OR	ArCH <sub>3</sub> + ROH	
RC≡N	RCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
		
RCOOR'	RCH <sub>2</sub> OH + R'OH	
RCONHR'	RCH <sub>2</sub> NHR'	
		rất khó trở
RCOO <sup>-</sup>		

Phản ứng có thể dùng xúc tác đồng thể. Phản ứng này không xảy ra hiện tượng đồng phân hoá hay phân tích liên kết như trong xúc tác dị thể.

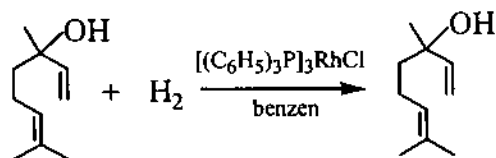
Thường dùng RhCl[(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P]<sub>3</sub> vì dễ điều chế:



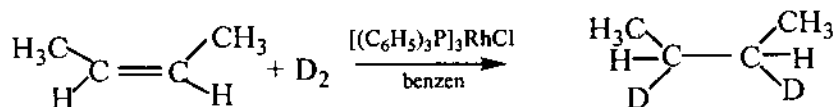
Xúc tác dùng để hydro hoá các liên kết đôi riêng rẽ ở áp suất và nhiệt độ thường:



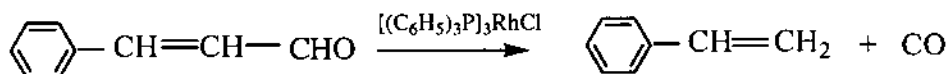
Tính khử phụ thuộc vào mức độ thế ở liên kết đôi, liên kết đôi có ba hay bốn nhóm thế hydro hoá chậm hơn là một hay hai lần thế, do đó có thể khử chọn lọc khi chất có chứa hai hay nhiều nối đôi khác nhau. Chẳng hạn:



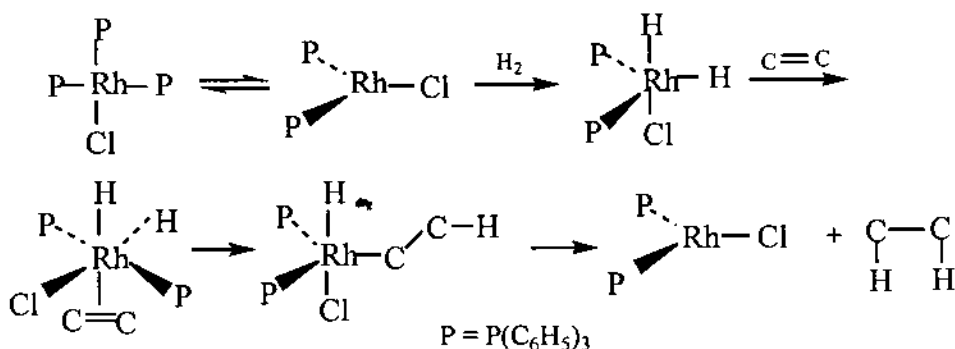
Phản ứng cũng là cộng *cis*:



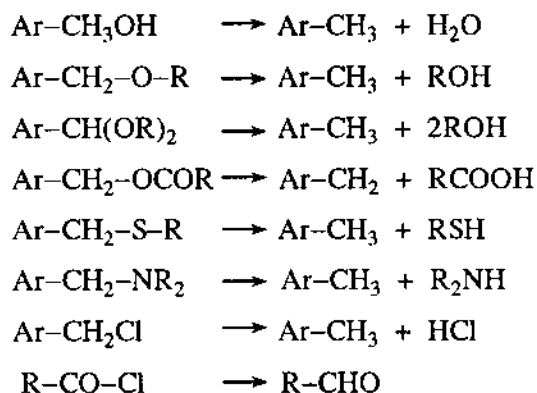
Khi trong anken có nhóm anđehit thì có sự decacboxyl hoá nhóm anđehit:



Cơ chế hydro hoá xúc tác đồng thể như sau:



Phản ứng cũng dùng để khử một số nhóm chức, khử phân tích liên kết C- dị tố (C-Z với Z = O, N, S). Thường dùng xúc tác Pd và hợp chất có nhóm chức ở vị trí allyl hay benzyl: ancol, ete, este, thioete:



### 36- Phản ứng khử bằng hydrua $\text{H}^-$

Tác nhân khử quan trọng và thông dụng là các hydrua kim loại của nhôm và bo, nhất là  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{KBH}_4$  trong đó khả năng khử giảm  $\text{LiAlH}_4 > \text{KBH}_4 > \text{NaBH}_4$ , nếu thay

hydro bằng các gốc ancol thì tính chất khử giảm nhưng lại tăng tính chất chọn lọc hơn như  $\text{LiAl}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ ,  $\text{LiAl}(\text{tert-OC}_4\text{H}_9)_2$ .

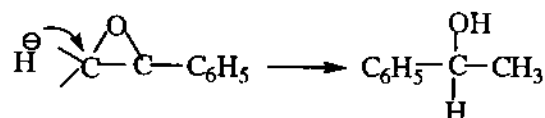
$\text{LiAlH}_4$  là chất bột và khử không chọn lọc, còn các hydrua kim loại khác có chọn lọc hoá học, là tác nhân nucleophin cho ion hydrua  $\text{H}^-$ .

Phản ứng xảy ra bằng cách thế hay cộng nucleophin phụ thuộc vào chất phản ứng nhưng không dùng với chất có tính chất enol hoá và trong đa số trường hợp có dùng thêm axit Lewis.

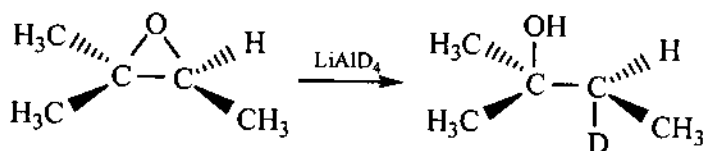
Các tác nhân này cung cấp nucleophin hydrua  $\text{H}^-$  trong các phản ứng thế nucleophin  $\text{S}_{\text{N}}2$ , như khử tất cả các loại anky halogenua kể các dẫn xuất vinylic đầu cấu và xyclopropyl:



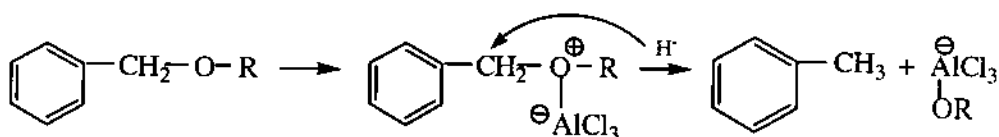
Khử oxit etylen:



Phản ứng thu được ancol bậc cao hơn, nghĩa là ion  $\text{H}^-$  tấn công vào cacbon ít án ngữ không gian nhất theo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , chẳng hạn:

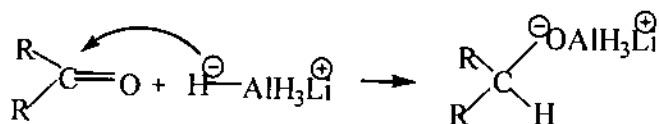


Ete bị khử bằng  $\text{LiAlH}_4$  khi có xúc tác axit Lewis, chẳng hạn  $\text{AlCl}_3$ , làm tăng sự phân cực của nó để dễ phân cắt anionit:

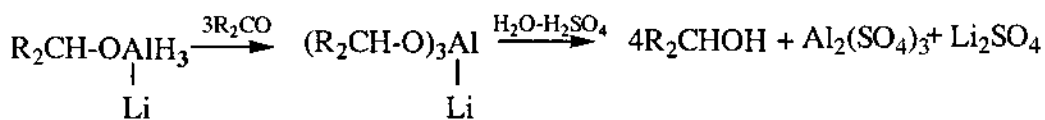


Ete khó bị khử nhưng dễ khử là các ete loại benzyl và allyl.

Phản ứng khử andehit, xeton bằng tác nhân  $\text{LiAlH}_4$  là phản ứng cộng hydrua vào các liên kết cacbon-dị tố như là phản ứng cộng nucleophin. Chẳng hạn khử andehit và xeton cho ancol:



Sự chuyển  $\text{H}^-$  tương tự như chuyển  $\text{R}^-$  từ hợp chất cơ kim vào nhóm cacbonyl. Hợp chất trên thủy phân cho  $\text{R} \text{---} \text{CHOH} \text{---} \text{R}$  nếu dư  $\text{RCOR}$  sẽ có sản phẩm:

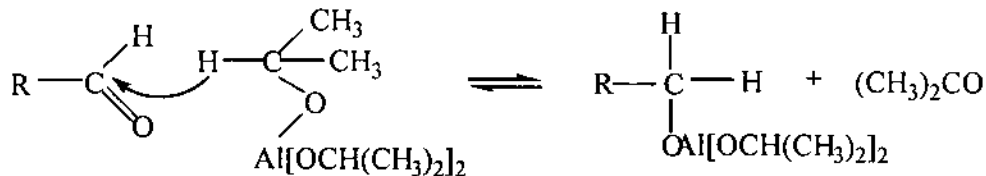


NaAlH<sub>4</sub> là tác nhân yếu hơn, có thể khử andehit và xeton nhưng không khử được axit và este nhưng nó bền với nước hơn.

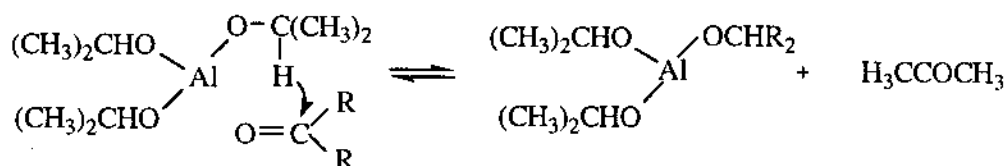
Nguồn cho hydrua có thể là các ancolat. Các andehit và xeton có khả năng bị khử bởi các ancolat, đặc biệt là andehit và sản phẩm thu được là các andehit khác nhau và andehit và xeton khác nhau:



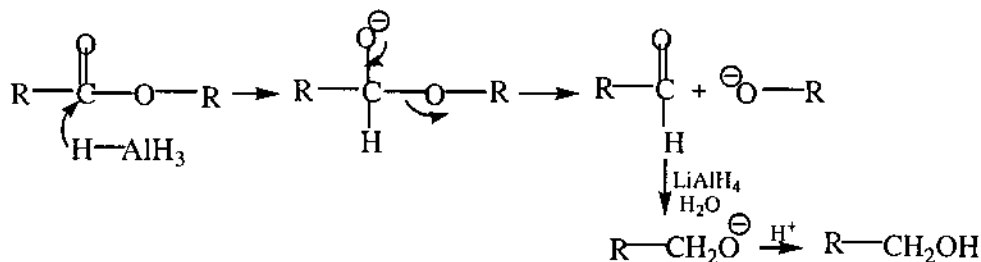
Tác nhân thường dùng nhất là isopropylat nhôm, là chất rắn, nóng chảy ở nhiệt độ thấp ( $t_{nc}^0 = 140 + 180^\circ\text{C}$ ) cho khả năng chuyển dịch cân bằng đến sản phẩm khử hoàn toàn. Phản ứng gọi là phản ứng Meerwein-Ponndorf-Openauer:



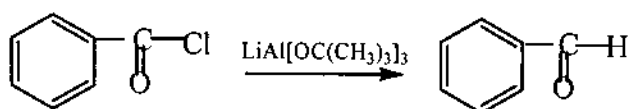
Tốt nhất là R chứa liên kết đôi hay gốc chứa halogen:



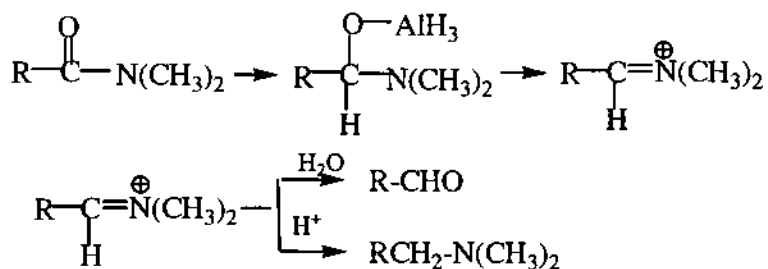
Khi khử các este hay dẫn xuất axit, phản ứng xảy ra qua giai đoạn cộng H<sup>+</sup> vào cacbonyl rồi tách:



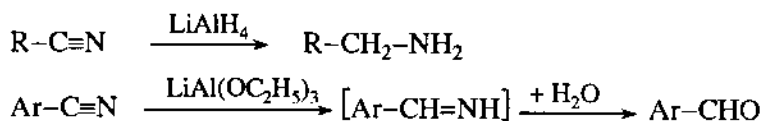
Khi dùng các tác nhân có khó khăn không gian lớn hơn như LiAl[OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub>, có thể dùng lại ở giai đoạn đầu, chẳng hạn:



Amit cũng bị khử bằng  $H^-$ :



Nitrin cũng bị khử:



Khi dùng tác nhân yếu hơn có thể dừng lại ở giai đoạn imin và thủy phân cho anđehit.

Khả năng khử bằng  $LiAlH_4$  giảm từ anđehit đến ankan như trong bảng 15.4.

**Bảng 15.4.** Khả năng khử của các nhóm chức bằng  $LiAlH_4$

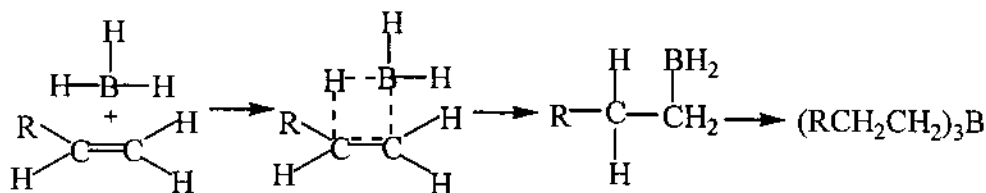
Chất ban đầu	Sản phẩm	Khả năng
RCHO	RCH <sub>2</sub> OH	dễ nhất
RCOR	RCHOHR	giảm khả năng
RCOCl	RCH <sub>2</sub> OH	
Lacton	Điol	
$RCH-\overset{\overset{O}{ }}{C}-CHR$	RCH <sub>2</sub> CHOHR	
RCOOR'	RCH <sub>2</sub> OH + R'OH	
RCOOH	RCH <sub>2</sub> OH	
RCOO <sup>-</sup>	RCH <sub>2</sub> OH	
RCONR' <sub>2</sub>	RCH <sub>2</sub> NR' <sub>2</sub>	
RC≡N	RCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
RNO <sub>2</sub>	RNH <sub>2</sub>	
ArNO <sub>2</sub>	ArN=NAr	rất khó
RCH=CHR		trơ

Các tác nhân  $BH_3$  và  $AlH_3$  là tác nhân electrophin, thường dùng  $BH_3$ .

Các hydrua của bo là  $BH_3$ , gọi là boran, thường tồn tại ở dạng  $B_2H_6$  nhưng trong cơ chế có thể viết  $BH_3$  vì trong dung môi có tính bazơ Lewis như ete, điboran có thể tồn tại ở dạng  $B_2H_6$ . Boran là tác nhân cho ion hydrua nhưng vì bo có 6 electron ngoài cùng, nghĩa là thiếu electron, cho nên có sự tấn công ban đầu là electrophin.

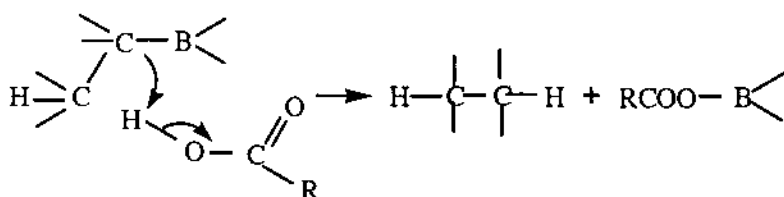
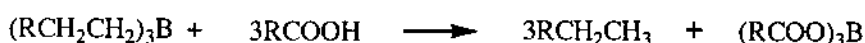
Phản ứng khử của boran là phản ứng cộng electrophin vào liên kết đôi C=C hay C=Z.

Đối với anken, boran có thể cộng trực tiếp bằng tấn công electrophin:

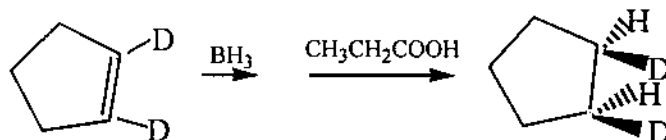


Phản ứng qua ba giai đoạn tạo thành mono, di và trialkylboran.

Trialkyl boran trong môi trường axit RCOOH sẽ cho ankan (axit RCOOH hoạt động hơn axit vô cơ):

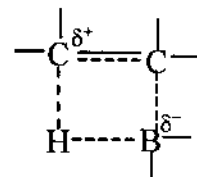


Phản ứng cộng cũng là cộng *cis*, do đó sự chuyển hoá liên kết C-B thành C-H bảo toàn cấu hình nên sản phẩm ưu tiên là sản phẩm *cis*:



Trong trường hợp anken không đối xứng, bo kết hợp vào cacbon ít thế hơn ở nối đôi. Điều này có thể giải thích bằng hiệu ứng lập thể do thể tích của bo lớn hơn hydro.

Mặt khác, liên kết C-B tạo thành dễ hơn liên kết C-H, cacbon cần mang phần điện tích dương và B hình thành một phần điện tích âm, do đó phản ứng giống carbocation nên cacbon có nhiều nhóm thế hơn sẽ ổn định hơn, phức hoạt hoá bền hơn, đòi hỏi năng lượng thấp hơn. Boran cũng còn cộng hợp với nối ba cho *cis*-olefin:

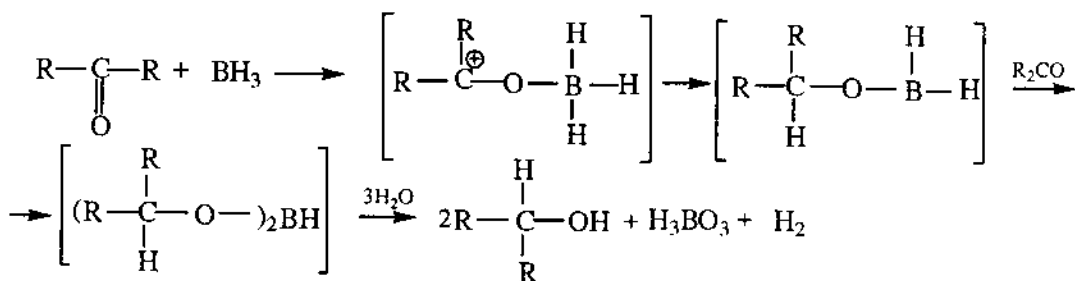


đặc biệt khi dùng  $(\text{iso-C}_4\text{H}_9)_2\text{AlH}$  thì phản ứng chọn lọc hơn, chỉ cho *cis*-olefin.

Boran cũng cộng hợp vào liên kết C=Z, đặc biệt vào C=O.

Trong phản ứng của boran với hợp chất cacbonyl, boran khử andehit và xeton tạo thành ancol tương ứng, chỉ có sản phẩm phụ là axit boric dễ tách ra bằng kiềm:





Boran cũng khử nitrin thành amin, axit thành ancol, este thành ancol, etyloxit thành ancol bậc hai, trong khi đó NaBH<sub>4</sub> không khử được axit.

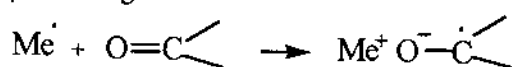
**Bảng 15.5.** Khả năng khử của boran

Chất ban đầu	Sản phẩm	Khả năng
RCOOH	RCH <sub>2</sub> OH	dễ nhất
RCH=CHR	(RCH <sub>2</sub> CHR) <sub>3</sub> B	↓ giảm khả năng khử
RCOR'	RCHOHR'	
RCN	RCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
RCH-CHR'   \ / O	RCH <sub>2</sub> CHOHR'	
RCOOR'	RCH <sub>2</sub> OH + R'OH	khó
RCOCl	-	trở

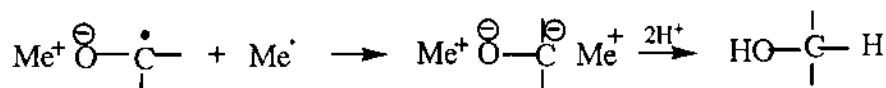
Phản ứng khử bằng sự chuyển electron từ các kim loại như Na, K, Li, Zn, Sn, Fe là chất cho electron tấn công hướng vào các dị tố.

Cơ chế phản ứng qua nhiều giai đoạn:

- Chuyển electron tạo thành gốc- ion:

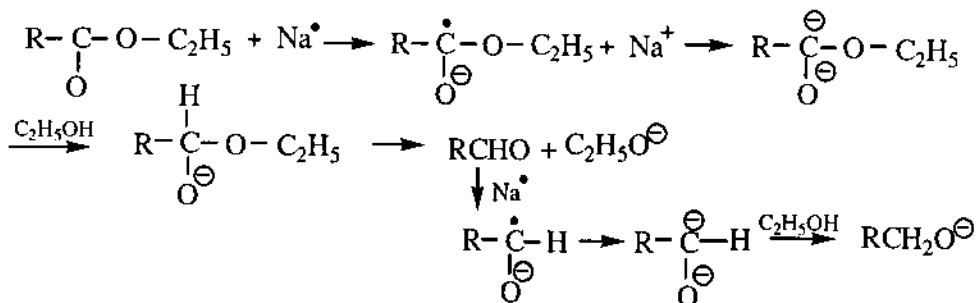


Gốc này có thể dime hoá hay lấy electron thứ hai để cho dianion kết hợp với H<sup>+</sup>:



H<sup>+</sup> lấy từ dung môi chẳng hạn NH<sub>3</sub>, ancol, nước, phụ thuộc vào kim loại dùng.

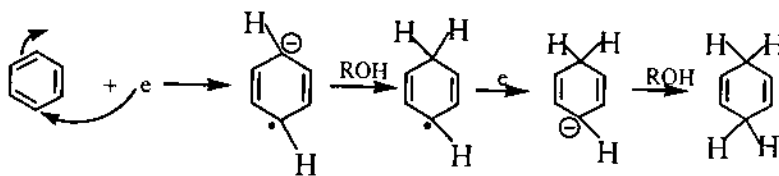
Chẳng hạn phản ứng Bouveault - Blanc:



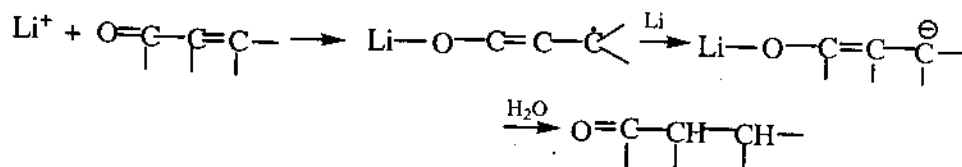
Bảng 15.6. Hoạt tính chọn lọc của nhóm chức với hydrua kim loại và hydro hoá xúc tác

	Kim loại trong etanol	NaBH <sub>4</sub> + LiCl trong diglim	NaBH <sub>4</sub> + AlCl <sub>3</sub> trong diglim	BH <sub>3</sub> -THF	Bis-3-methyl-2-butyboran trong THF (disiamylboran)	9-BBN	LiAl(O- <i>tert</i> -butyl) <sub>3</sub> trong THF	LiAl(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> trong ete	LiAlH <sub>2</sub> trong ete	AlH <sub>3</sub> trong THF	LiBH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	( <i>isobutyl</i> ) <sub>2</sub> AlH(DIBALH)	NaAlH <sub>2</sub> (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Hydro hoá xúc tác
RCHO → RCH <sub>2</sub> OH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCOR → RCHOHR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCOCl → RCHO	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
→ RCH <sub>2</sub> OH														
Lacton → diol	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Epoxit → ancol	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCOOR' → RCH <sub>2</sub> OH + R'OH	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCOOH → RCH <sub>2</sub> OH	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-
RCOO → RCH <sub>2</sub> OH	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
RCONR' <sub>2</sub> → RCH <sub>2</sub> NR' <sub>2</sub>	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
→ RCHO														
RC≡N → RCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+
RNO <sub>2</sub> → RNH <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
→ RN=NR														
RCH=CHR → RCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> R	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+

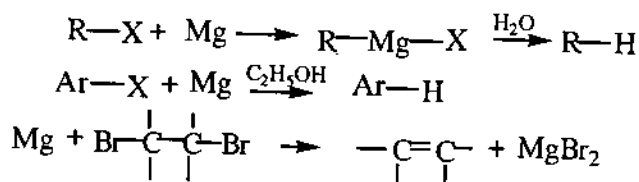
Các olefin, aren, dien, ankyn cũng có thể khử bằng kim loại:



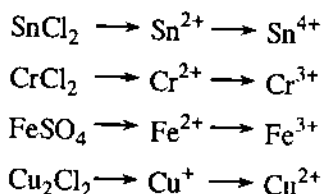
Khử xeton  $\alpha$ ,  $\beta$ -chưa no:



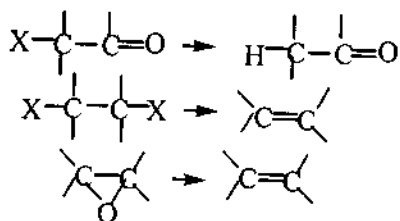
Kim loại có thể dùng khử phân tích các liên kết của cacbon với dị tố:



Các muối kim loại là chất khử sẽ cho electron chuyển thành kim loại có bậc oxy hoá cao hơn:



Phản ứng tấn công theo hướng vào dị tố, muối chuyển electron tới dị tố. Thường dùng để khử các  $\alpha$ -halogenxeton, dẫn xuất thế  $\alpha$ ,  $\beta$ -oxit etylen:



Từ cơ chế trên sản phẩm thu được trong phản ứng khử, có thể chia ra các loại sau:

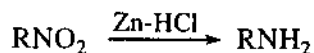
- 1- khử thế oxy bằng hydro;
- 2- khử loại oxy ra khỏi chất ban đầu;
- 3- khử phân cắt mạch;
- 4- khử tổ hợp.

## 15.6. CÁC PHẢN ỨNG KHỬ

### 15.6.1. Phản ứng khử do thể oxy bằng hydro

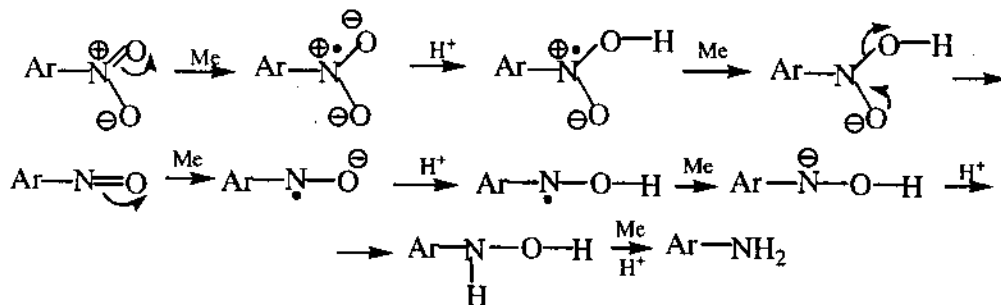
#### 37- Phản ứng khử hợp chất nitro thành amin

Các amin béo và thơm đều bị khử bằng kim loại trong axit nhưng thường dùng cho amin thơm hơn:



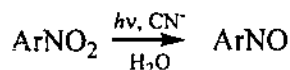
Tác nhân thường dùng là Zn, Se, Fe và axit và hydro hoá xúc tác, ngoài ra còn dùng  $\text{AlH}_3\text{-AlCl}_3$ , hydrazin và xúc tác,  $\text{TiCl}_4$ , axit fomic và  $\text{Pd-C}$ ,  $\text{NaHS}$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  (phản ứng dùng sunfua và polysunfua gọi là phản ứng khử Zinin),  $\text{LiAlH}_4$  chỉ dùng khử amin béo cho amin còn nitro thơm chỉ cho hợp chất azo,  $\text{NaBH}_4$  và  $\text{BH}_3$  thường không dùng khử hợp chất nitro mặc dù có thể khử amin béo và thơm đến amin bằng  $\text{NaBH}_4$  và xúc tác  $\text{NiCl}_4$ ,  $\text{CoCl}_2$ . Hợp chất nitro thơm khử bằng  $\text{NaBH}_4$  sẽ khử vòng thơm cho cyclohexan, còn lại nhóm nitro hay phân tích nhóm nitro ra ra khỏi vòng,  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  khử một trong hai hay ba nhóm nitro trên một vòng thơm hay trên hai vòng của một phân tử.

Cơ chế khử ít được nghiên cứu, thường đi qua các chất trung gian khác nhau. Cơ chế khử bằng kim loại (Me) và axit có thể như sau:

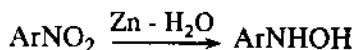


Phản ứng khử trong axit luôn thu được amin, không tách được các chất trung gian và nếu ankyl là quang hoạt thì vẫn được bảo toàn cấu hình.

Một số hợp chất nitroso thơm thu được khi bức xạ hợp chất nitro với dung dịch KCN bằng UV:

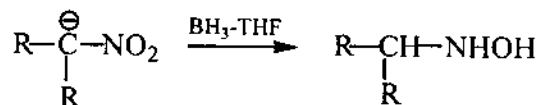


Hợp chất nitro bị khử đến hydroxylamin:



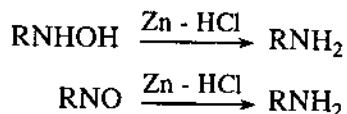
Khi hợp chất nitro thơm bị khử bằng kẽm trong nước dưới điều kiện trung tính sẽ hình thành hydroxylamin. Cũng dùng tác nhân khác như  $\text{SmI}_2$ ,  $\text{N}_2\text{H}_2\text{-Rh-C}$  và  $\text{NaBH}_4\text{-Se}$ .

Boran trong THF khử hợp chất nitro aliphatic ở dạng muối cho hydroxylamin:

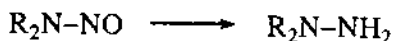


38- Phản ứng khử hợp chất nitroso và hydroxylamin thành amin

Hydroxylamin và nitroso khử đến amin cùng một tác nhân như khử nitro:



Hợp chất N-nitroso bị khử đến hydrazin:



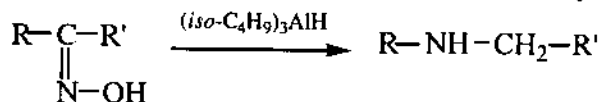
39- Phản ứng khử các oxim thành amin

Các oxim, andoxim và xetoxim cũng bị khử đến amin, thường dùng  $\text{LiAlH}_4$ :

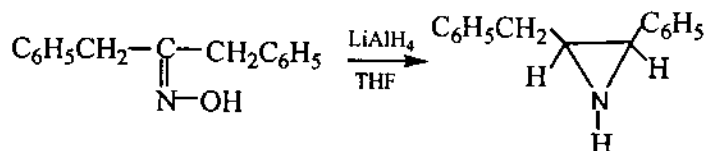


Phản ứng của xetoxim có chậm hơn, chẳng hạn  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}=\text{NHOH}$  cho 34%  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOHCH}=\text{NOH}$ . Có thể dùng tác nhân khác như kẽm và axit axetic, natri etoxit,  $\text{BH}_3$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN-TiCl}_3$ , natri và ancol.

Khi khử xetoxim bằng  $\text{DIBALH}$ , thu được amin bậc hai do chuyển vị:



Oxim loại  $\text{ArCH}_2\text{CR}=\text{NOH}$  tác dụng với  $\text{LiAlH}_4$  cho aziridin:

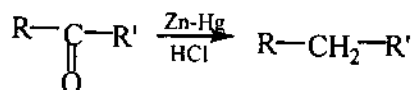


Các hydrazon, arylhydrazon và semicacbazon bị khử đến amin với các tác nhân khác nhau kể cả  $\text{Zn-HCl}$ ,  $\text{H}_2$  và  $\text{Ni Raney}$ .

Oxim bị khử đến imin  $\text{RR}'\text{C}=\text{NOH} \rightarrow \text{RR}'\text{C}=\text{NH}$  bằng  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ ,  $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{P-S}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  nhưng nói chung không bền.

40- Phản ứng khử xeton thành ankan

Phương pháp cổ điển để chuyển nhóm  $\text{CO}$  thành  $\text{CH}_2$  là phương pháp Clemmensen:



Phản ứng Clemmensen khử andehit hay xeton khi dùng hỗn hống Zn trong dung dịch HCl. Xeton thường bị khử nhiều hơn andehit, ít dùng với chất nhạy với axit hay có khối lượng phân tử cao. Phản ứng dùng cho các andehit hay xeton có nhóm chức khác như  $\alpha$ -hydroxy xeton cho xeton hay olefin, 1,3-dion (nhưng thường có chuyển vị).

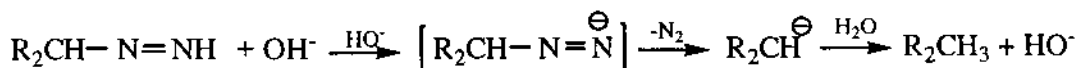
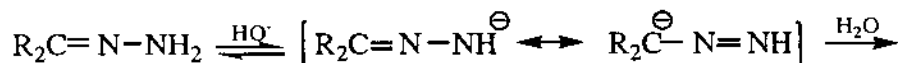
Cơ chế khử Clemmensen là cơ chế khử trên bề mặt kim loại đi qua chất trung gian kẽm-cacben mà ancol không phải là chất trung gian vì ancol không bị khử bằng Clemmensen và có sản phẩm phụ là pinacol.

Một phương pháp khác là khử Wolff-Kishner với tác nhân khử là hydrazin hydrat và bazơ, (thường dùng NaOH hay KOH) và phương pháp cải tiến của Huang-Minlon khi đun hồi lưu với diethylenglycol hay trong điều kiện nhẹ hơn là trong dimetylsunfoxit với bazơ là *tert*-butoxit.

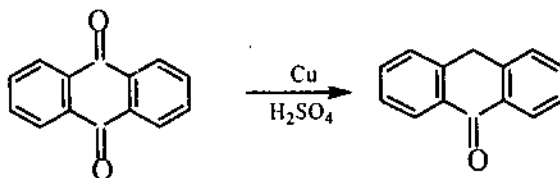
Cơ chế của Wolff-Kishner đi qua chất trung gian là hydrazon:



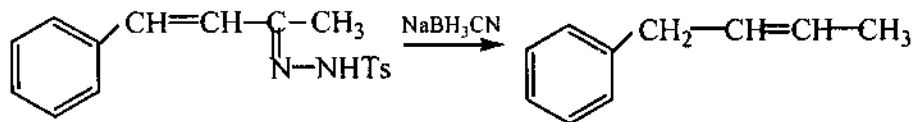
Chất trung gian này tiếp tục phản ứng khử khi có bazơ:



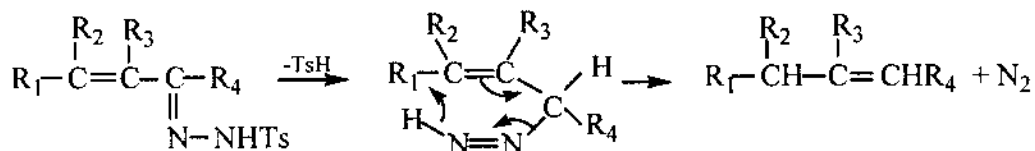
Andehit  $ArCHO$  bị khử đến  $ArCH_3$  bằng  $NaBH_4-AlCl_3$ ,  $LiAlH_4-P_2I_4$ . Andehit béo bị khử thành  $RCH_3$  bằng titanoxen điclorua  $(C_5H_5)_2TiCl_2$ . 1,2-Dioxeton khử chọn lọc bằng  $H_2S$  với xúc tác amin, khử một nhóm cacbonyl trong quinon bằng Cu và axit sunfuric:



Phương pháp gián tiếp khử tosylhydrazon  $R_2C=N-NHTs$  thành  $R_2CH_2$  bằng  $NaBH_4$ ,  $BH_3$ , catecholboran... Phản ứng khử tosylhydrazon  $\alpha$ ,  $\beta$ -không no bằng  $NaBH_3CN$ ,  $NaBH_4-CH_3COOH$ , có sự chuyển vị liên kết đôi mất tính liên hợp với nhân benzen:



do phản ứng xảy ra theo cơ chế vòng:



#### 41- Phản ứng khử axit thành ancol

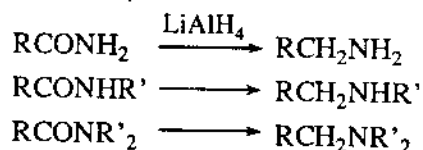
Axit cacboxylic bị khử thành ancol bằng  $\text{LiAlH}_4$ :



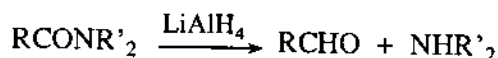
Phản ứng không dừng lại ở giai đoạn andehit nên cần điều kiện êm dịu ở nhiệt độ phòng. Có thể dùng các hydrua khác nhưng không dùng  $\text{NaBH}_4$ , hydro hoá xúc tác không hiệu dụng còn boran có thể khử chọn lọc khi có nhóm chức khác.

#### 42- Phản ứng khử amit thành amin

Amit bị khử tới amin bằng  $\text{LiAlH}_4$ :



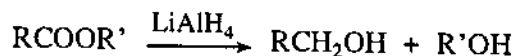
Phản ứng khử khó hơn các nhóm chức khác,  $\text{NaBH}_4$  không khử được amit. Boran và natri trong 1-propanol khử tốt tất cả các loại amit. Trong trường hợp  $\text{RCONR}'_2$ ,  $\text{LiAlH}_4$  phân cắt liên kết và cho andehit hay ancol:



Các lactam cũng bị khử bằng  $\text{LiAlH}_4$  cho amin vòng hiệu suất tốt mặc dù cũng có phân cắt liên kết.

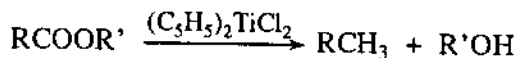
#### 43- Phản ứng khử este thành ancol, ete và ankan

$\text{LiAlH}_4$  khử este của axit cacboxylic cho hai mol ancol:

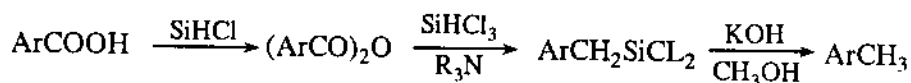


Este cacboxylic cũng bị khử bằng hydro hoá trên cromat đồng ở nhiệt độ và áp suất cao.

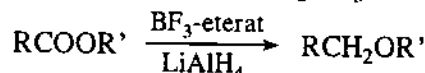
Muốn khử đến ankan và ancol dùng tác nhân titanoxen điclorua:



Cơ chế phản ứng đi qua chất trung gian anken. Axit thơm bị khử đến metylbenzen khi dùng triclosilan trong  $\text{CH}_3\text{CN}$  rồi cộng với tripropylamin và cuối cùng bằng  $\text{KOH}$  trong  $\text{CH}_3\text{OH}$ :



Este cacboxylic và lacton bị khử tới ete bằng  $\text{BF}_3$ -eterat và  $\text{LiAlH}_4$ :



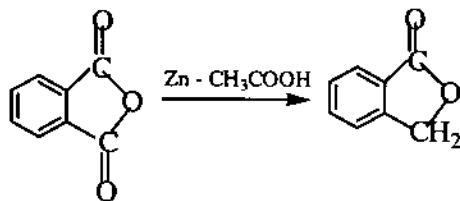
Phản ứng khử lacton bằng  $\text{BF}_3$ -eterat và  $\text{LiAlH}_4$  hay  $\text{NaBH}_4$  với triclosilan và ánh sáng cho ete vòng. Thioeste cho ete  $\text{RCH}_2\text{OR}'$  bằng Ni Raney.





45- Phản ứng khử anhydrit vòng thành lacton

Anhydrit vòng cho lacton khi khử bằng Zn-CH<sub>3</sub>COOH hay với hydro và platin:

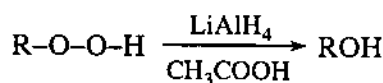


Phản ứng có tính chọn lọc vị trí, nghĩa là chỉ một trong hai nhóm C=O bị khử.

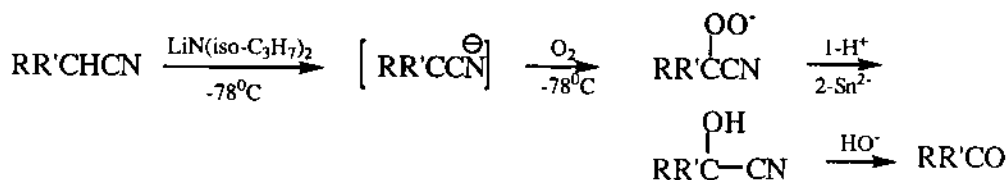
15.6.2. Phản ứng khử loại oxy

46- Phản ứng khử hydropeoxit

Hydropeoxit bị khử tới ancol bằng LiAlH<sub>4</sub>, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P hay hydro xúc tác:



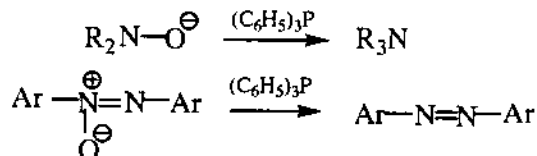
Phản ứng này là một giai đoạn quan trọng trong phản ứng loại nhóm xyan của nitrin có H<sub>α</sub>:



Nitrin đầu tiên chuyển thành α-hydroxypeoxy nitrin do tác dụng với bazơ ở -78<sup>o</sup>C rồi phản ứng tiếp với O<sub>2</sub>. Hydroxy nitrin bị khử tới xanohydrin phân cắt cho xeton. Phương pháp này cũng dùng tổng hợp andehit nếu R' = H.

47- Phản ứng khử amin oxit và azoxy

Các amin oxit và hợp chất azoxy là ankyl hay aryl đều bị khử loại oxy:



Tác nhân thường dùng là triphenylphosphin, cũng dùng LiAlH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>/Ni, PCl<sub>5</sub>, CS<sub>2</sub>, NaHTe, TiCl<sub>4</sub> với LiAlH<sub>4</sub>.

Nitrin oxit R-C≡N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup> có thể bị khử đến nitrin bằng trialkylphosphin và isoxyanat RNCO thành RNC với Cl<sub>2</sub>SiH-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N.

48- Phản ứng khử hợp chất nitro thành oxim và nitrin

Hợp chất nitro chứa H<sub>α</sub> bị khử bằng kẽm trong CH<sub>3</sub>COOH hay CS<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>:

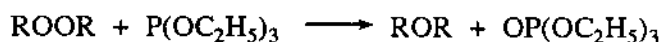


### 51- Phản ứng khử peoxit

Khi khử bằng LiAlH<sub>4</sub>, peoxit bị phân cắt thành hai ancol:



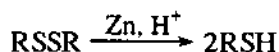
Nếu dùng tác nhân P(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> khử peoxit chỉ cho ete:



RSSR cũng có phản ứng tương tự cho RSR khi tác dụng với tris(dietylamin)photphin [(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N]<sub>3</sub>P.

### 52- Phản ứng khử disulfua tới thiol

Muốn khử disulfua tới thiol thì dùng tác nhân khử nhẹ như kẽm trong axit loãng hay P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> và H<sub>2</sub>O:

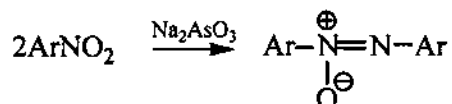


Phản ứng có thể thực hiện đơn giản khi đun nóng với kiềm. Tác nhân khác có thể dùng là LiAlH<sub>4</sub>, KBH(O-*iso*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>3</sub> và hydrazin hay hydrazin thế.

## 15.6.4. Phản ứng khử ghép

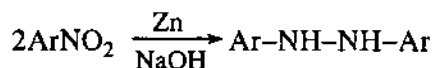
### 53- Phản ứng khử nitro thành azoxy, hydrazo và azo

Hợp chất azoxy thu được khi khử hợp chất nitro bằng tác nhân khử như natri asenit, natri etoxit, NaTeH, chì, và glucozơ:



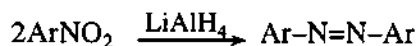
Cơ chế phản ứng là một phân tử nitro bị khử đến nitroso và phân tử khác tới hydroxylamin rồi tổ hợp lại với nhau cho azoxy. Giai đoạn tổ hợp này nhanh hơn quá trình khử. Hợp chất nitroso bị khử đến azoxy bằng trietyl photphit hay triphenyl photphit hay dung dịch kiềm nước của ancol.

Hợp chất nitro bị khử tới hợp chất hydrazo bằng kẽm và hydroxit natri:



Có thể dùng hydrazin hydrat và nicken Raney hay kim loại với TiCl<sub>4</sub> hay VCl<sub>4</sub>.

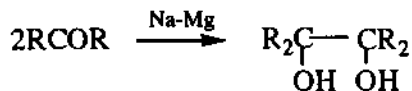
Muốn khử đến hợp chất azo cũng dùng kẽm trong kiềm hay LiAlH<sub>4</sub>:



Sản phẩm là tổ hợp của ArN=O và ArNH<sub>2</sub> trong phản ứng khử. Nếu dùng tác nhân NaBH<sub>4</sub> hay HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ONa thu được chất trung gian azoxy. Hợp chất nitroso cũng bị khử bằng LiAlH<sub>4</sub> đến azo.

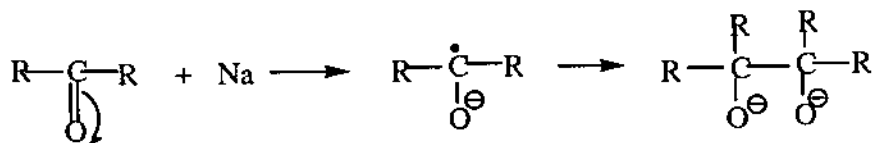
54- Phản ứng khử hai phân tử andehit hay xeton thành 1,2-diol

Pinacol hay 1,2-diol tạo thành bằng cách khử andehit hay xeton bằng kim loại hoạt động như Na, Mg, Al:



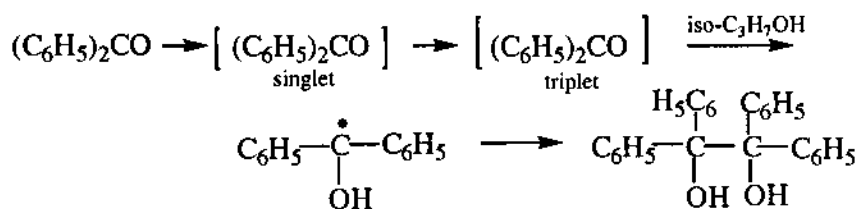
Xeton thơm cho hiệu suất tốt hơn xeton mạch hở. Phản ứng dùng Mg-MgI gọi là phản ứng Gomberg-Bachmann.

Chẳng hạn khi dùng Na, phản ứng có sự chuyển electron để chuyển xeton thành xetyl rồi dime hoá:

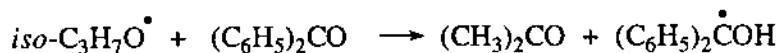


Cũng dùng tác nhân khác: Ce-I<sub>2</sub>, Yb, TiCl<sub>4</sub> và hỗn hống Mg. Các diandehit với TiCl<sub>3</sub> cho 1,2-diol vòng hoá với hiệu suất cao. Phản ứng ghép không đối xứng của hai andehit khác nhau khi dùng phức vanadi hay còn dùng TiCl<sub>3</sub> trong dung dịch nước để tổ hợp hai xeton khác nhau.

Phản ứng dime hoá xeton thành 1,2-diol này có thể thực hiện bằng quang hoá, nhất là đối với loại diaryl xeton hay ankyl aryl xeton. Chẳng hạn benzophenon khi chiếu UV có thêm chất cho proton như ancol 2-propanol sẽ dime hoá với hiệu suất tốt. Khi có bức xạ, phân tử xeton ban đầu ở trạng thái kích thích  $n \rightarrow \pi^*$  chuyển qua trạng thái singlet rồi chuyển chéo tới trạng thái triplet  $T_1$  với hiệu suất rất cao. Trạng thái triplet  $T_1$  lấy hydro từ ancol rồi dime hoá:

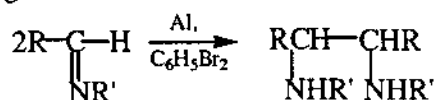


Khi có ánh sáng, gốc  $iso-(CH_3)_2CHO^\bullet$  hình thành cho  $H^\bullet$  tới phân tử benzophenon ban đầu khác để cho axeton và gốc benzophenon:

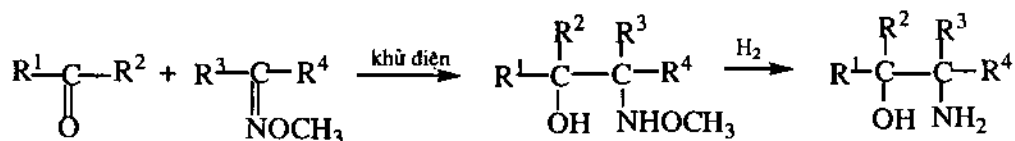


Hiệu suất lượng tử bằng 2 vì một lượng tử chuyển hoá được 2 mol benzophenon.

Tương tự các imin cũng dime hoá cho 1,2-diamin với Al-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>-Mg:

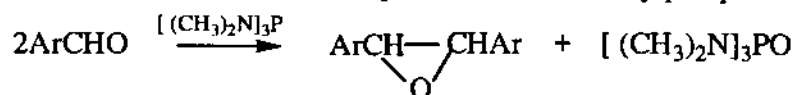


Khi khử điện ly cũng tìm thấy sản phẩm ngưng tụ chéo của xeton thành O-metyl oxim:



55- Phản ứng khử hai phân tử andehit hay xeton cho epoxit

Andehit thơm có thể dime hoá thành epoxit khi có hexametylphospho triamit:

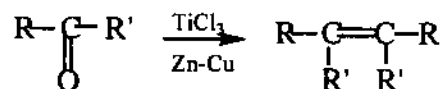


Tác nhân chuyển thành hexametylphosphoric triamit (HMPA). Phản ứng có thể dùng tổng hợp epoxit hỗn tạp khi dùng hai andehit nhưng andehit kém hoạt động ưu tiên hơn.

Epoxit cũng tổng hợp được từ andehit thơm hay xeton với anion  $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{P}^-\text{O}$  và  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}^-\text{O}$ .

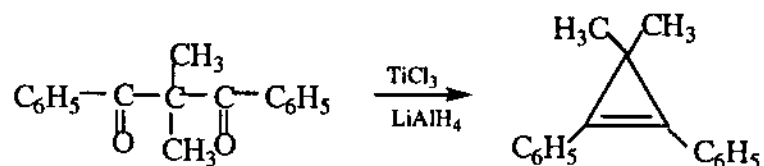
56- Phản ứng khử hai phân tử andehit hay xeton thành anken

Andehit và xeton thơm hay béo có thể chuyển thành dime anken khi có  $\text{TiCl}_3$  và kẽm-đồng, gọi là phản ứng McMurry:

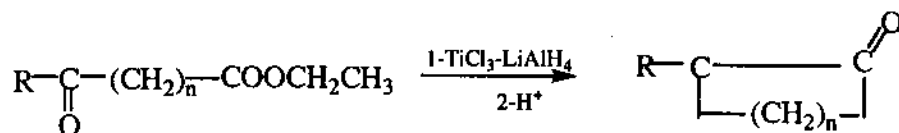


Tác nhân khử dùng ở đây thường gọi là tác nhân titan hoá trị thấp thường đi từ Mg và phức  $\text{TiCl}_3\text{-THF}$ , từ  $\text{TiCl}_4$  và Zn hay Mg, từ  $\text{TiCl}_3$  và  $\text{LiAlH}_4$ ...

Bằng phương pháp này, khi dùng diandehit và dixeton sẽ cho xycloanken, có thể thu được vòng 3 tới 16 hay 22 cạnh:



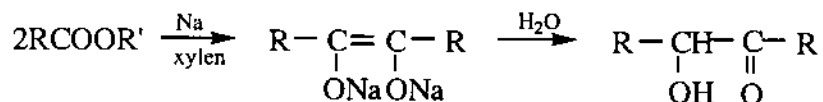
Các xeto este cũng cho xycloankanon:



Phản ứng là cơ chế gốc, tổ hợp hai gốc cho hợp chất 1,2-đioxy (hợp chất titan pinacolat) rồi loại oxy.

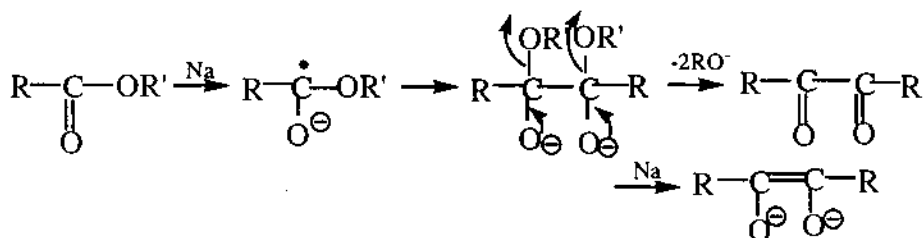
### 57- Phản ứng ngưng tụ axyloin

Khi đun nóng este axit cacboxylic với natri trong ete hay benzen hồi lưu có phản ứng khử hai phân tử cho sản phẩm  $\alpha$ -hydroxy xeton (gọi là axyloin):



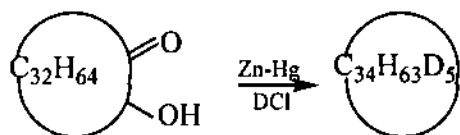
Phản ứng ngưng tụ axyloin thuận lợi khi R = ankyll, đặc biệt dùng để ngưng tụ vòng rộng. Phản ứng thực hiện trong xylen sôi khi tổng hợp các axyloin vòng từ dieste. Hiệu suất đóng vòng 6 ÷ 7 cạnh đạt 50 ÷ 60%, 8 ÷ 9 cạnh đạt 30 ÷ 40%, 10 ÷ 20 cạnh đạt 60 ÷ 95%. Phản ứng đóng vòng 4 cạnh nói chung không đạt kết quả tốt nhưng có thể dùng  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  đóng vòng 4,5 và 6 cạnh tốt,

Cơ chế phản ứng đã biết chắc chắn với dixeton là chất trung gian:

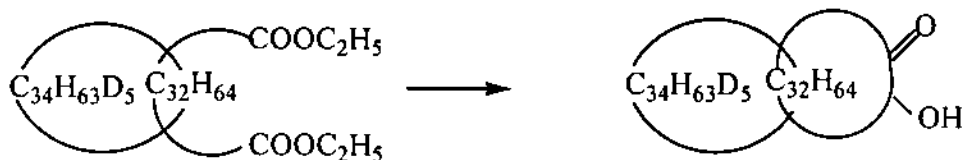


Các axit cacboxylic thơm ngưng tụ cho  $\alpha$ -dixeton ( $2\text{ArCOOH} \rightarrow \text{ArCOCOAr}$ ) khi tác dụng với Li trong THF khan khi có siêu âm.

Phương pháp này cũng dùng để tổng hợp catenan, chẳng hạn este dietyl của axit dicarboxylic  $\text{C}_{34}$  (tetratricontandioic axit) cho axyloin vòng rồi khử bằng Clemmensen với DCl trong  $\text{D}_2\text{O}$  trong  $\text{H}_2\text{O}$  cho xycloankan, chứa deuteri:



Phản ứng phải lặp lại với tỷ lệ 1:1 của xylen để tiếp tục đóng vòng:



Bằng phương pháp gián tiếp để tổng hợp các catenan là dùng sự phối trí của các phối tử ion kim loại, chẳng hạn như chuyển hoá 2,9-bis(*p*-hydroxyphenyl)-1,10-phenanthrolin với polyete thành phân tử lớn theo phản ứng Williamson.

## 15.7. PHẢN ỨNG OXY HOÁ - KHỬ

Trong hoá hữu cơ, phản ứng xảy ra đồng thời quá trình oxy hoá và khử, chẳng hạn một số phản ứng như ngưng tụ Tollens, chuyển vị benzil-benzylic axit, chuyển vị Wallach đã nói ở các chương trước thuộc loại này, ở đây cần nói thêm một số phản ứng thường gặp sau:

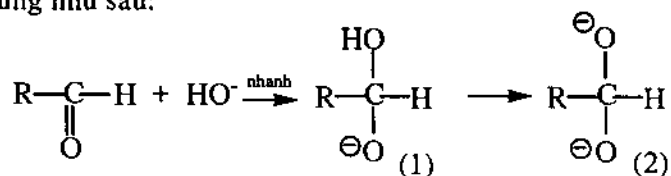
### 58- Phản ứng Cannizzaro

Phản ứng của andehit không có H<sub>α</sub> khi tác dụng với NaOH hay kiềm mạnh khác tạo thành ancol và axit tương ứng:

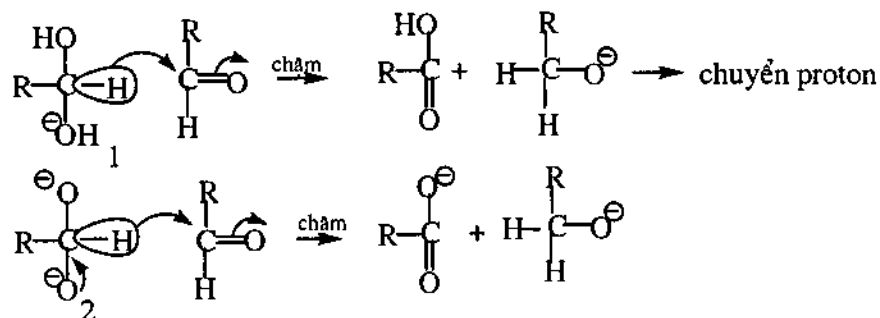


Trong phân tử này, một phân tử andehit bị oxy hoá thành axit, phân tử khác bị khử thành ancol.

Cơ chế phản ứng như sau:



Phản ứng Cannizzaro có giai đoạn đầu là HO<sup>-</sup> cộng vào C=O cho chất trung gian (1) và trong môi trường bazơ (1) có thể mất proton cho (2):



Giai đoạn này là tính chất cho electron của O<sup>-</sup> làm dễ dàng cho H đi ra cùng với cặp electron của mình từ (1) và từ (2) sang andehit. Sự chuyển ion hydrua này ở (2) có hiệu ứng mạnh hơn (1). Nếu sự chuyển ion hydrua từ (1) thì giai đoạn cuối là chuyển proton rất nhanh cho sản phẩm cuối cùng, nếu từ (2) thì trực tiếp tạo thành muối axit và anion ankoxy lấy proton từ dung môi cho sản phẩm cuối cùng.

Cơ chế trên xác nhận bởi:

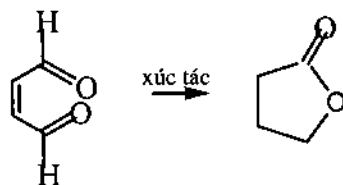
1- Phản ứng là bậc nhất đối với bazơ và bậc hai đối với chất ban đầu (từ (1)) còn ở môi trường bazơ cao thì bậc hai cho mỗi tác nhân (từ (2));

2- Khi phản ứng có D<sub>2</sub>O thì ancol thu được không có deuteri chứng tỏ hydro từ phân tử andehit mà không đi từ môi trường.

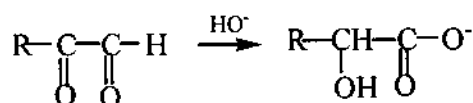
Andehit có H $_{\alpha}$  không cho phản ứng này vì phản ứng enol hoá xảy ra nhanh hơn.

Khi andehit có nhóm OH trong vòng thì bazơ dư oxy hoá ancol tạo thành và thu được axit hiệu suất cao.

Đối với 1,4-điandehit khi có xúc tác phức photphin rodi cho lacton vòng:



Còn  $\alpha$ -xetoandehit cho phản ứng Cannizzaro nội phân tử ;



### 59- Phản ứng Tischenko

Khi andehit không có H $_{\alpha}$  có nhóm etoxit thì một phân tử bị oxy hoá còn phân tử kia bị khử như phản ứng trên, nhưng ở đây thu được este gọi là phản ứng Tischenko:

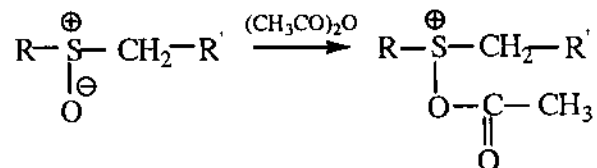


Các andehit có H $_{\alpha}$  khi có bazơ mạnh như etoxit magie hay natri cho phản ứng andol.

Cơ chế giống phản ứng Cannizzaro với giai đoạn chuyển ion hydrua. Có thể dùng xúc tác phức rodi, axit boric, andehit thơm hay dùng đinatri tetracacbonylferat Na $_2$ Fe(CO) $_6$ .

### 60- Phản ứng Pummerer

Các sunfoxit có H $_{\alpha}$  khi có anhydrit axetic cho sản phẩm  $\alpha$ -axetoxy sunfua:



Trong phản ứng, sunfua bị khử và cacbon bên cạnh bị oxy hoá. Anhydrit axetic hay các anhydrit khác hay axyl halogenua cho phản ứng tương tự. Có thể dùng axit HCl cho phản ứng và RSOCH $_2$ R' cho RSCH $_2$ R'. Sunfoxit cũng chuyển thành  $\alpha$ -halogen sunfua với tác nhân sunfuryl clorua, N-bromsuxinimit và N-closuxinimit.

Cơ chế gồm bốn giai đoạn như phản ứng của anhydrit axetic và dimetylsunfoxit:





## 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. Матъе, 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
<b>Chương 11. PHẢN ỨNG CỘNG NUCLEOPHIN <math>A_N</math></b>	<b>5</b>
11.1. Phản ứng cộng $A_N$ của anken	5
11.2. Phản ứng cộng $A_N$ của ankyn	10
11.3. Phản ứng cộng $A_N$ của anken-ankyn	12
11.4. Phản ứng cộng $A_N$ vào liên kết cacbon - dị tố	20
11.5. Phản ứng cộng của liên kết C=S	85
11.6. Phản ứng este hoá và thủy phân	86
11.7. Phản ứng của axit sunfonic và dẫn xuất	109
11.8. Phản ứng cộng nucleophin vào liên kết C=N	111
11.9. Phản ứng cộng vào liên kết C=N	116
11.10. Phản ứng cộng của isoxyanua	122
11.11. Phản ứng của isoxyanat	124
11.12. Phản ứng cộng nucleophin của ion diazoni	126
11.13. Phản ứng cộng nucleophin vào nhóm N=O và $NO_2$	127
<b>Chương 12. PHẢN ỨNG CỦA GỐC TỰ DO</b>	<b>131</b>
12.1. Phản ứng thế gốc $S_R$	132
12.2. Phản ứng thế gốc vào nhân thơm	161
12.3. Phản ứng cộng gốc $A_R$	171
12.4. Phản ứng của ion gốc	186
<b>Chương 13. PHẢN ỨNG NHIỆT VÀ QUANG HOÁ</b>	<b>191</b>
13.1. Phản ứng quang hoá	191
13.2. Phản ứng vòng hoá nhiệt và quang hoá	203
13.3. Phản ứng cộng vòng	218
13.4. Phản ứng cộng lưỡng cực 1,3	243
13.5. Phản ứng chuyển vị sigma	247
13.6. Phản ứng chelat (chelate tropic)	266

<b>Chương 14. PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ</b>	<b>269</b>
14.1. Cơ chế chuyển vị	270
14.2. Phản ứng chuyển vị proton	283
14.3. Các phản ứng chuyển vị nucleophilin 1,2	290
<b>Chương 15. PHẢN ỨNG OXY HOÁ KHỬ</b>	<b>332</b>
15.1. Khái niệm chung	332
15.2. Cơ chế	337
15.3. Phản ứng oxy hoá và cơ chế	339
15.4. Các phản ứng oxy hoá	341
15.5. Phản ứng khử và cơ chế	364
15.6. Các phản ứng khử	377
15.7. Phản ứng oxy hoá - khử	388
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	<b>391</b>

# **CƠ CHẾ VÀ PHẢN ỨNG HOÁ HỌC HỮU CƠ**

## **TẬP 3**

**Tác giả: PGS. TS. THÁI DOÃN TÍNH**

*Chịu trách nhiệm xuất bản:*

*Biên tập và sửa bài:*

*Trình bày bìa:*

**PGS. TS. TÔ ĐĂNG HẢI  
ThS. NGUYỄN HUY TIẾN  
NGỌC LINH  
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/101.3-02/KHKT-21/2/2008  
In xong và nộp lưu chiểu Quý II năm 2008.

2 0 8 0 5 6



**Giá: 98.000<sup>d</sup>**