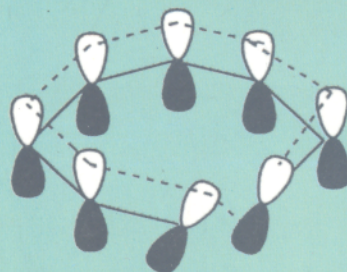
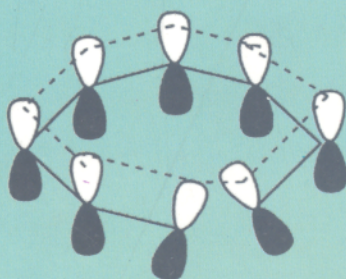
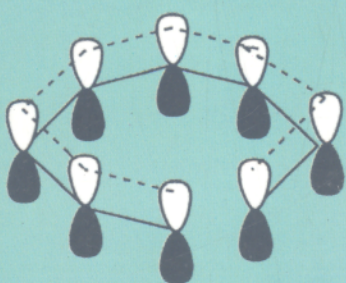


PGS. TS. THÁI DOÃN TỈNH

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:

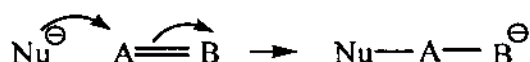
THF	Tetrahydrofuran
DMF	Dimethylformamid
HMPA	Hexamethylphosphoric triamid
DBN	1,5-Diazabicyclo[3.4.0] nonen-5
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-7
DDQ	2,3-Diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
LDA	Liti diisopropylamid
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan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

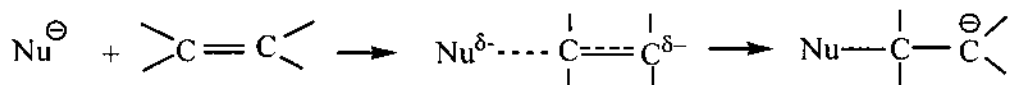


Hợp chất trung gian của phản ứng này là anion bền quyết định hướng của phản ứng cộng. Anion có thể là cacbanion hay anion dị tố.

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, 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

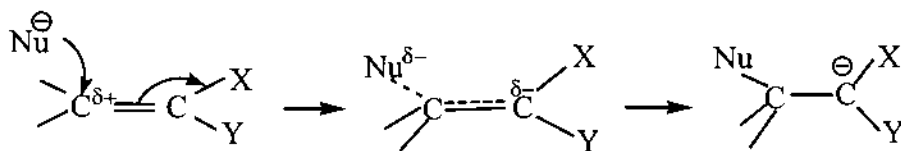
Phản ứng xảy ra bằng sự tấn công của Nu^- vào cacbon để hình thành cacbanion:



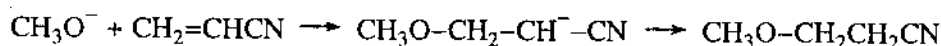
Sự tấn công hướng vào olefin π^* phản liên kết có năng lượng thấp nhất (LUO) nằm thẳng góc với mặt phẳng của liên kết π . Sự tương tác này là tương tác của obitan p của tác nhân (HOO) với obitan phản liên kết để hình thành liên kết $\text{C}-\text{Nu}$, đồng thời giải phóng obitan p chứa một cặp electron 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 Cl_2 hay HF vào $\text{C}(\text{CN})_2=\text{C}(\text{CN})_2$ tìm thấy tác nhân tấn công ban đầu là Cl^- hay F^- .

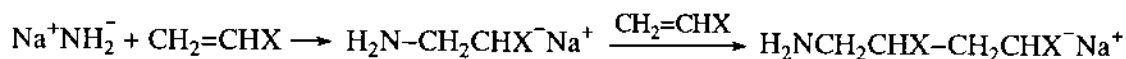
Các nhóm thế này làm giảm mật độ electron ở liên kết đôi, gây ra một phần điện tích dương ở cacbon β đối với nhóm thế để ổn định cacbanion:



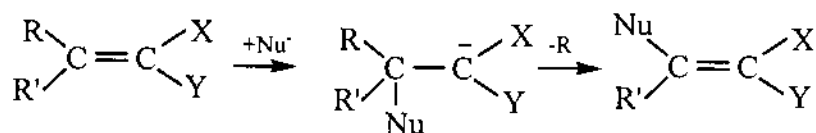
Cacbanion được ổn định bằng nhiều cách khác nhau. Thông thường là kết hợp với proton từ môi trường để hình thành sản phẩm cộng:



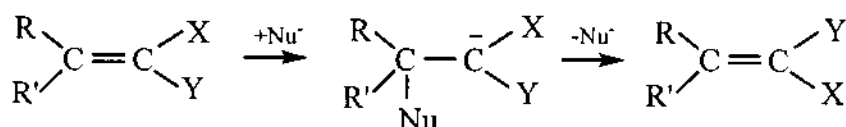
Cacbanion có thể kết hợp với olefin tạo thành polyme theo cơ chế trùng hợp anion, nhất là khi có xúc tác kim loại kiềm, chẳng hạn:



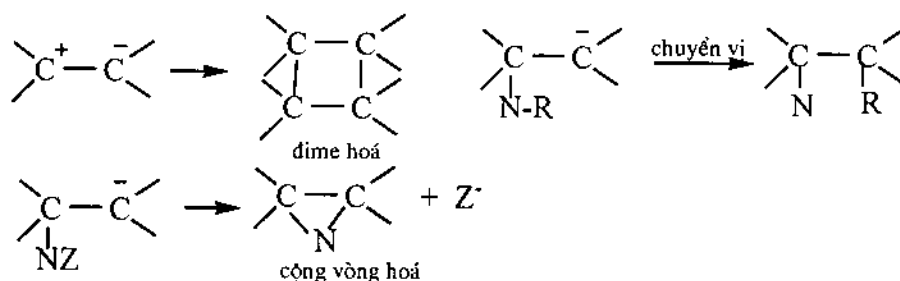
Cacbanion có thể ổn định bằng phản ứng tách để hình thành olefin mới:



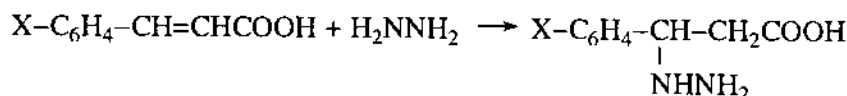
hoặc bằng phản ứng tách lại Nu^- để hình thành olefin đồng phân hoá:



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:

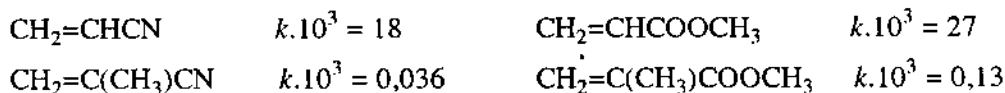


Tốc độ phản ứng giảm theo: $\text{X} = p\text{-NO}_2 > m\text{-NO}_2 > \text{H} > p\text{-CH}_3\text{O} > p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$.

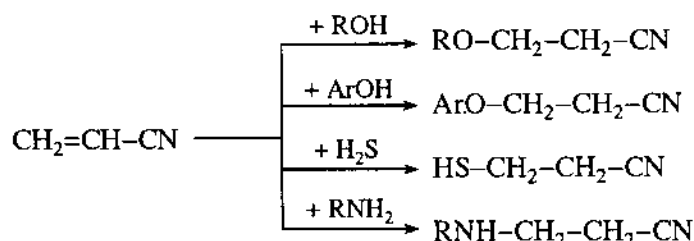
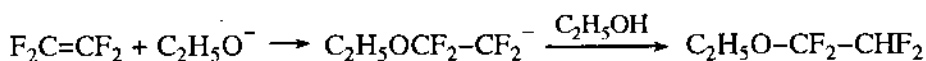
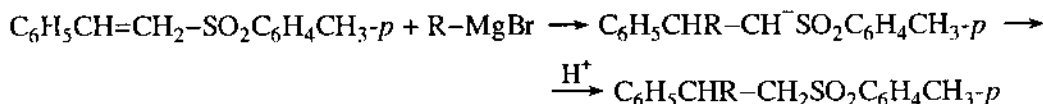
Các nhóm thế ankyl ở nối đôi làm giảm tốc độ phản ứng do hiệu ứng không gian trong trạng thái chuyển. Chẳng hạn, cộng este malonat với etylcrotonat cho hiệu suất 60%, với

axit β,β -dimethylacrylic cho 30%, còn axit α,β,β -trimethylacrylic không phản ứng.

Tốc độ càng giảm khi có nhóm ankyl ở vị trí α của nối đôi, chẳng hạn cộng ion sunfat vào các dẫn xuất sau:



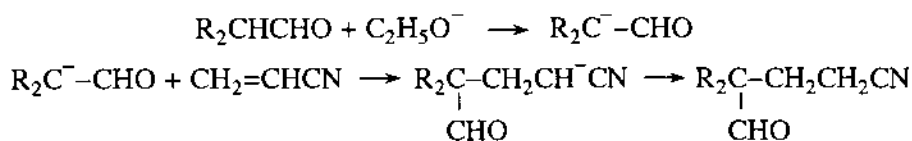
Đại đa số phản ứng là cacbanion kết hợp với proton để cho sản phẩm cộng:



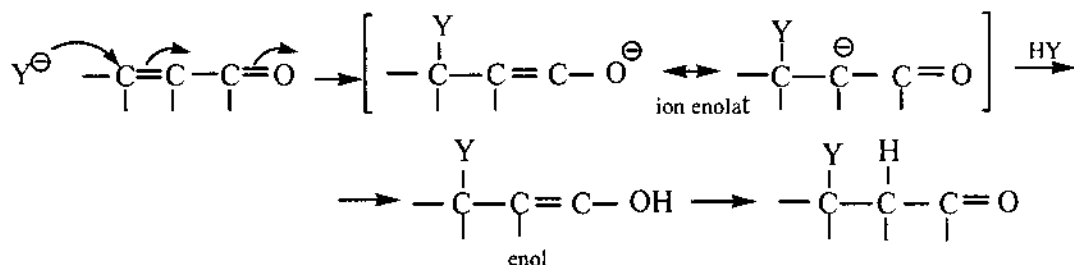
Khi tính bazơ của Nu tăng, tốc độ phản ứng tăng. Chẳng hạn khả năng phản ứng của các nucleophin giảm khi phản ứng với acrylonitrin như este malonic > este axetoaxetic > axetylaxeton.

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.

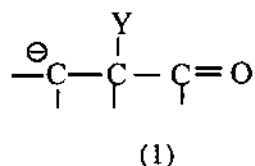
Thông thường phản ứng cần có bazơ để tạo anion tấn công. Chẳng hạn:



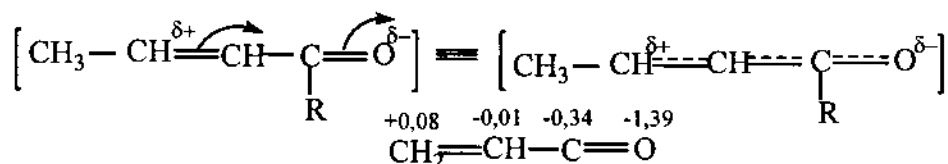
Trong trường hợp cộng YE vào hợp chất có cấu trúc $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ khi $\text{Z} = \text{CHO}, \text{COR}, \text{COOR}, \text{CONH}_2, \text{CN}, \text{NO}_2, \text{SO}_2\text{R} \dots$ cũng theo cơ chế cộng nucleophin, trong đó tác nhân Y^- tấn công vào cacbon ở xa nhóm Z:



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:

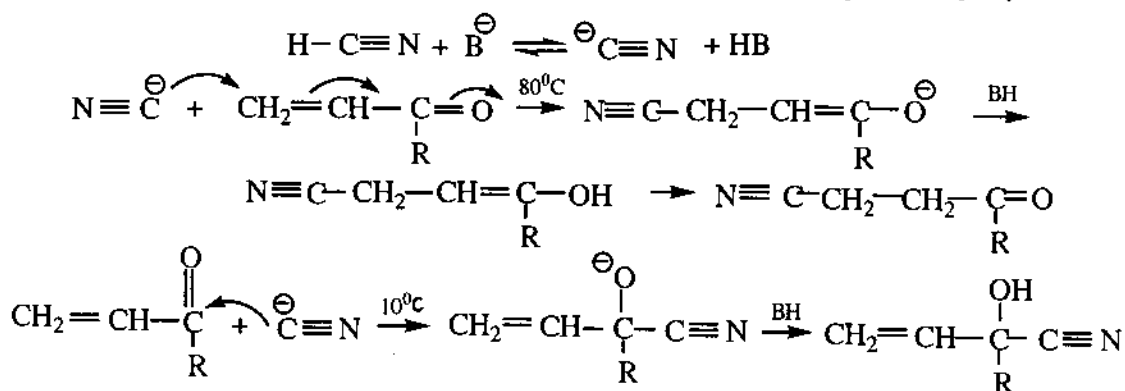


Các hợp chất andehit và xeton α, β -không no có sự liên hợp với sự phân bố electron theo cơ học lượng tử:



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.

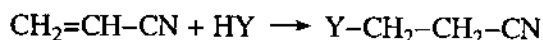
Khi tác dụng với tác nhân nucleophin, chẳng hạn CN^- , phản ứng với metyletylxeton:



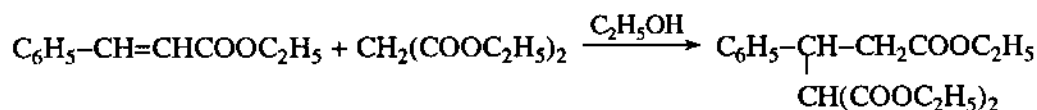
Hai phản ứng cạnh tranh nhau, phản ứng sau có năng lượng hoạt hoá cao hơn một ít.

Đối với xeton, phản ứng xảy ra ở cacbon β (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.

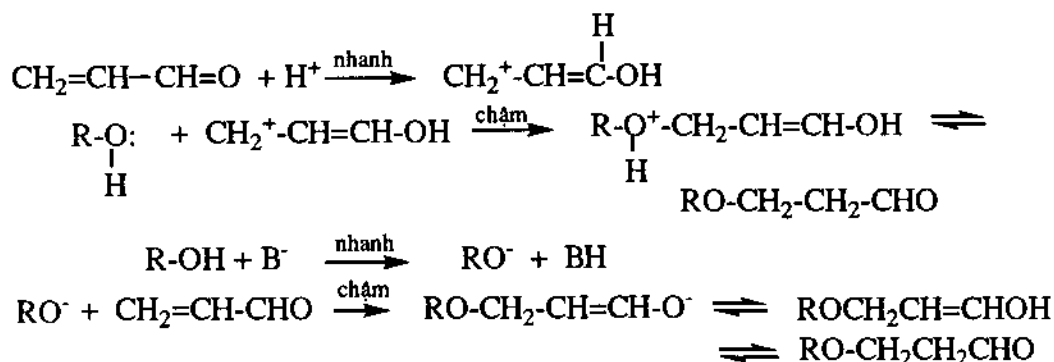
Phản ứng quan trọng loại này là cộng của acrylonitrin là cộng 1,4, gọi là phản ứng xyanoetyl hoá vì Y được xyanoetyl hoá:



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:

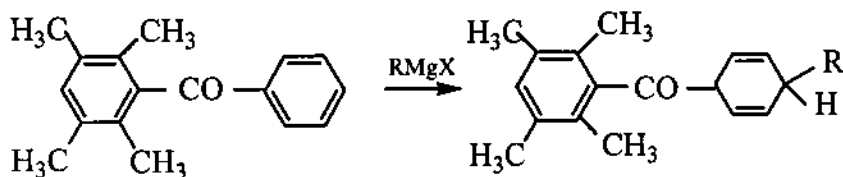


Phản ứng được xúc tác bằng axit hoặc bazơ. Nếu xúc tác là axit H^+ kết hợp vào O, nếu xúc tác là bazơ thì bazơ tác dụng với tác nhân hình thành anion làm tác nhân Nu^- :

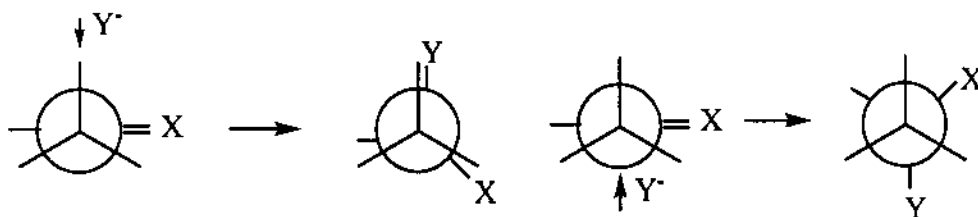


Các tác nhân có thể dùng là amin, mecaptan, nitrin, HO^- và hợp chất khác, song phản ứng quan trọng nhất là phản ứng với tác nhân tạo thành liên kết C-C như este malonat, este axetoaxetat, este xyanoaxetat gọi chung là phản ứng Michael.

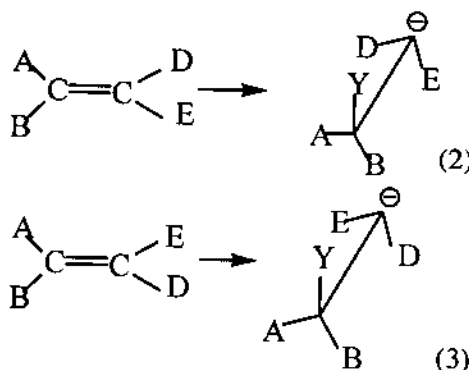
Các hợp chất thơm phản ứng với Nu theo phản ứng cộng A_N xảy ra rất hiếm, chỉ có vài trường hợp khi có tác nhân Nu mạnh và hợp chất có sự liên hợp mạnh trong phân tử. Chẳng hạn:



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 bền 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.

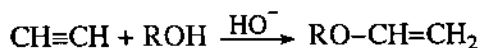
Sự định hướng của cộng nucleophin ít được nghiên cứu trừ phản ứng loại Michael $C=C-Z$, ở đây phần âm luôn luôn tấn công chọn lọc vị trí ở cacbon mà không đánh với Z.

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:

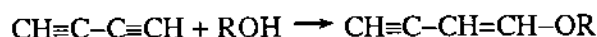


Phản ứng xảy ra qua cacbanion vinyl:

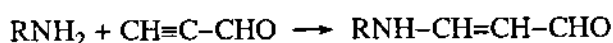


Tuy RO^- là bazơ yếu hơn, cacbanion vinyl có tính bazơ mạnh hơn và kém bền hơn nhưng lại tạo được liên kết C–O bền hơn nên bù trừ cho nhau.

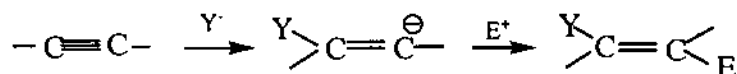
Điaxetylen phản ứng dễ hơn:



Khả năng phản ứng càng cao khi phân tử ankyn có nhóm thế có hiệu ứng $-I$ và $-C$, chẳng hạn amin dễ phản ứng với các andehit, xeton hay axit axetylenic:



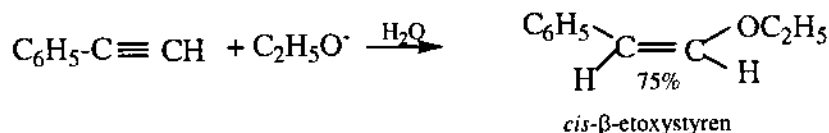
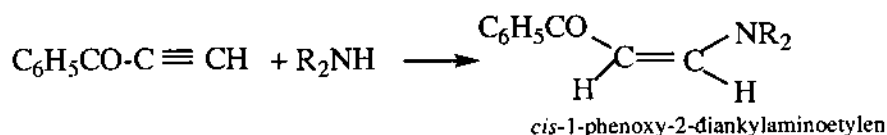
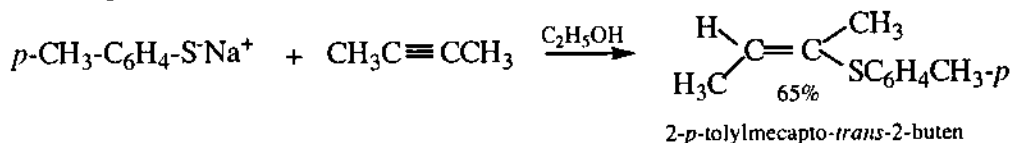
Về mặt hoá học lập thể, phản ứng A_N vào ankyn cũng là phản ứng cộng *anti* và được định hướng theo sự hình thành vinyl cacbanion ổn định hơn:



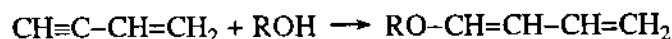
và thường sản phẩm có cấu hình *cis*.

Phản ứng cộng vào nối ba cũng không có thể đặc thù lập thể. Tác nhân nucleophin cộng vào nối ba thường là chọn lọc lập thể và *anti*, tuy cũng có cộng *syn* và không chọn lọc lập thể.

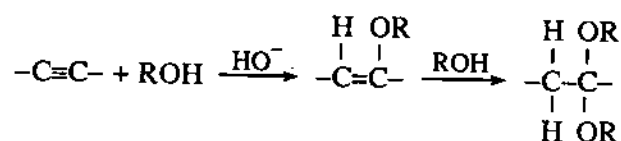
Phản ứng thường dùng điều chế các vinyl ete hay vinyl thioete:



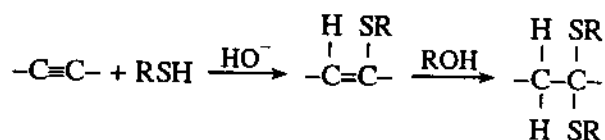
Khả năng phản ứng A_N của nối ba cao hơn nối đôi nên trong các hợp chất enyn tác nhân Nu có khả năng cộng chọn lọc vào nối ba:



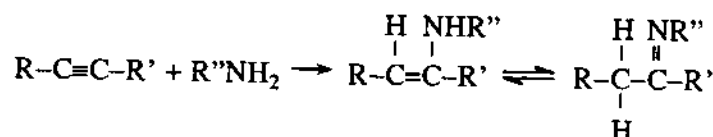
Ankyn khi tác dụng với ROH có kiểm cộng hợp theo cơ chế nucleophin:



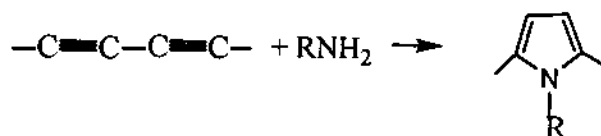
cũng như với thiol:



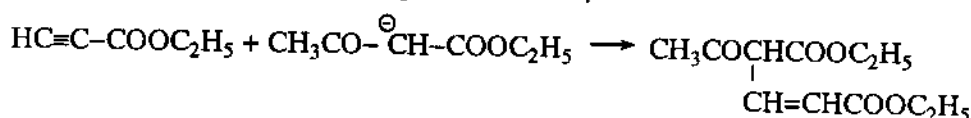
Nối ba trong ankyn cũng tác dụng với amoniac, amin bậc nhất, hai hay ba với sự tấn công nucleophin cho enamin rồi tautome hoá cho imin bền hơn:



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 $C\equiv C-Z$:

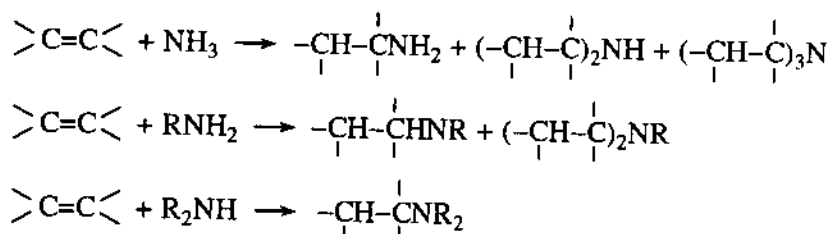


Vì độ nhạy lớn của nối ba nên dễ tấn công nucleophin, các ankyn không cần hoạt hoá cũng tham gia phản ứng được, chẳng hạn như axetylen.

11.3. PHẢN ỨNG CỘNG A_N CỦA ANKEN-ANKYN

1- Phản ứng cộng amin

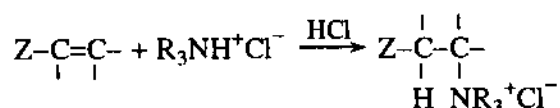
Amoniac cũng như amin bậc nhất và hai là tác nhân nucleophin cộng hợp vào nối đôi:



Amoniac cho ba sản phẩm với sản phẩm đầu là amin bậc nhất rồi cộng hợp tiếp với

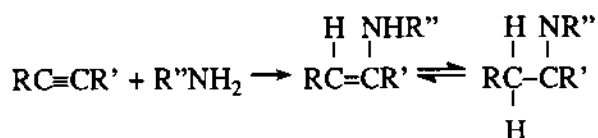
olefin cho amin bậc hai và ba. Trên thực tế có thể khống chế sản phẩm để có một sản phẩm ưu tiên. Bản thân amoniac hay amin đều có tính axit yếu hơn ancol, thiol và axit nên không tìm thấy phản ứng electrophin, chỉ ở điều kiện khắc nghiệt như ở $170 + 200^{\circ}\text{C}$, $800 + 1000$ atm khi có Na 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(RCONH_2 và 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 RCONH^- . Các RNH^- , R_2N^- 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.

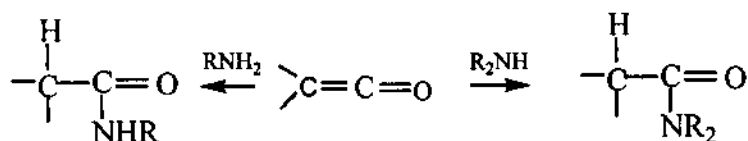
Ankyn tác dụng với amin bậc nhất cho enamin để tautome hoá thành imin bền hơn:



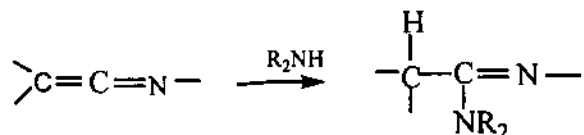
Amoniac cho sản phẩm không bền $\text{RCH}_2-\text{CR}'=\text{NH}$ để polyme hoá.

NH_3 cộng hợp vào nối đôi bằng phương pháp gián tiếp qua phản ứng hydro bo hoá rồi phản ứng tiếp với NH_2Cl 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:



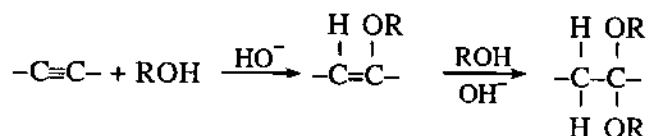
Xetimin cũng cộng hợp amin cho amidin:



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*.

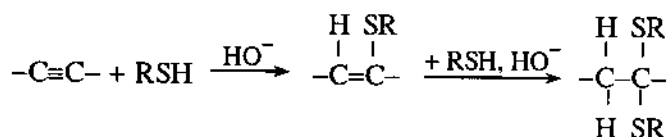
2- Phản ứng cộng ROH của ankyn

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.

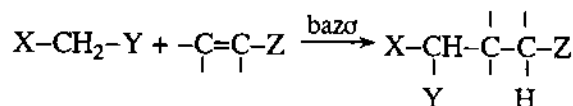
3- Phản ứng cộng thiol của ankyn



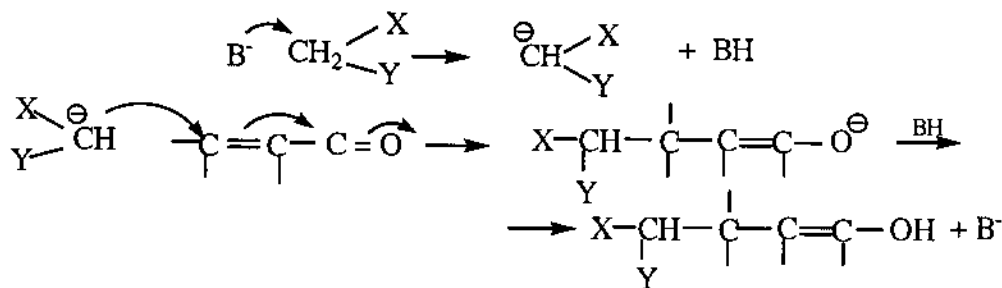
Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng nucleophin xúc tác bazơ với tác nhân là RS^- .

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:



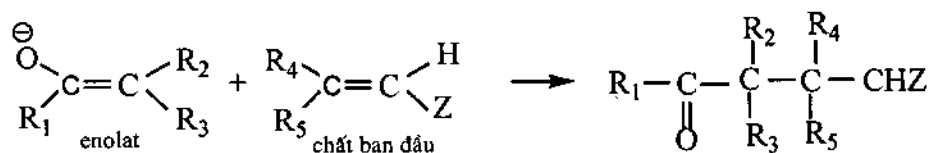
Phản ứng xảy ra khi có kiềm tách lấy proton tạo cacbanion hay bazơ tấn công vào nối đôi cacbon-cacbon:



Phản ứng xảy ra với malonat, xyanoaxetat, axetoaxetat, các β -xeto este và các hợp chất thuộc dạng ZCH_3 , $\text{ZCH}_2\text{Z}'$, ZCHR_2 , và $\text{XCHZ}'\text{R}$ bao gồm cả este cacboxylic, xeton, andehit, 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 andehit α , β -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:

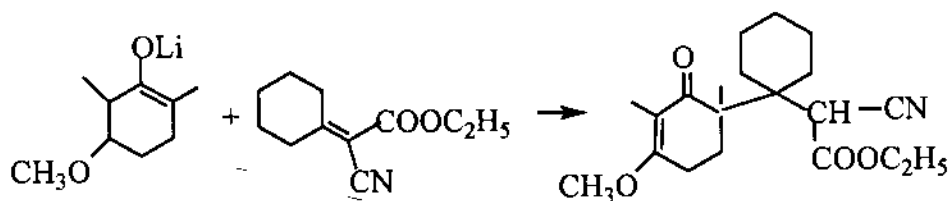


Các hợp chất này có thể tồn tại ở dạng cặp *enantiome*. Trong quá trình thì một trong hai cặp ưu tiên hay hỗn hợp *racemic*. Trong nhiều trường hợp cả hai enolat và chất ban đầu có thể có đồng phân *E* và *Z*. Với enolat tạo ra từ xeton hay este cacboxylic, enolat *E* cho cặp *syn enantiome*, còn enolat *Z* cho cặp *anti*.

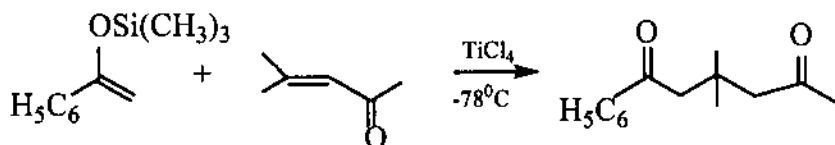
Khi một hay cả hai cấu tử phản ứng là nhóm thế có trung tâm quang hoạt, phản ứng có chọn lọc đối quang (chỉ một trong bốn đồng phân *diastereoisomer*). Phản ứng cộng chọn lọc đối quang cũng đạt được khi dùng xúc tác quang hoạt, thường dùng enamin quang hoạt thay cho enolat.

Bazơ Mannich và hợp chất carbonyl β -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 enamin cũng được coi là phản ứng Michael. Phản ứng Michael là thuận nghịch.

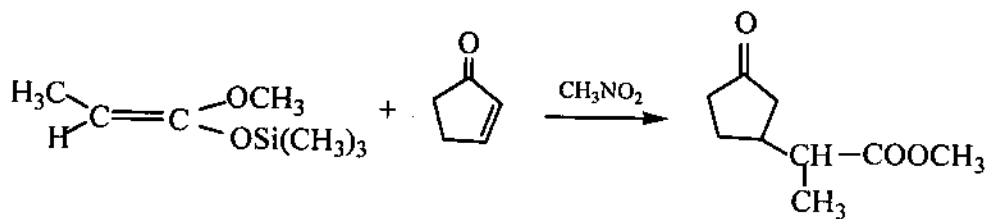
Khi chất ban đầu chứa hai nhóm thế *gem-Z* vẫn có thể cộng với nhóm thế tích lớn nếu dùng điều kiện aprotôn. Chẳng hạn phản ứng sau:



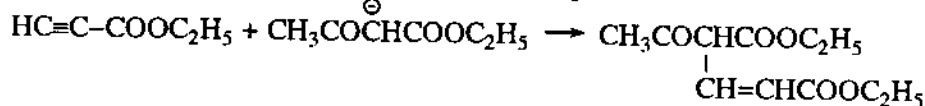
Các silyl enol ete cũng cộng hợp vào xeton và este α, β -không no, tuy chậm hơn, khi có xúc tác TiCl_4 . Phản ứng có tính chọn lọc lập thể *diastereoisomer*:



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 xeton axetal cho δ -xeto este trong dung môi CH_3NO_2 , chẳng hạn:



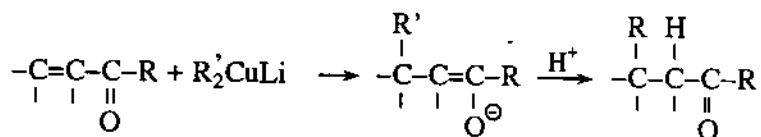
Các ankyn loại $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Z}$ cũng tham gia phản ứng Michael:



Vì ankyn có nối ba rất nhạy với tấn công nucleophin nên ngay ankyn không hoạt hoá cũng tham gia phản ứng này.

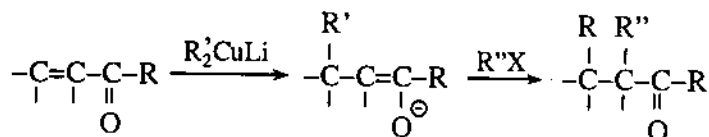
5- Phản ứng cộng hợp chất cơ kim

Tác nhân liti diankyl đồng cộng hợp vào andehit hay xeton α, β -không no tương tự như phản ứng Michael:



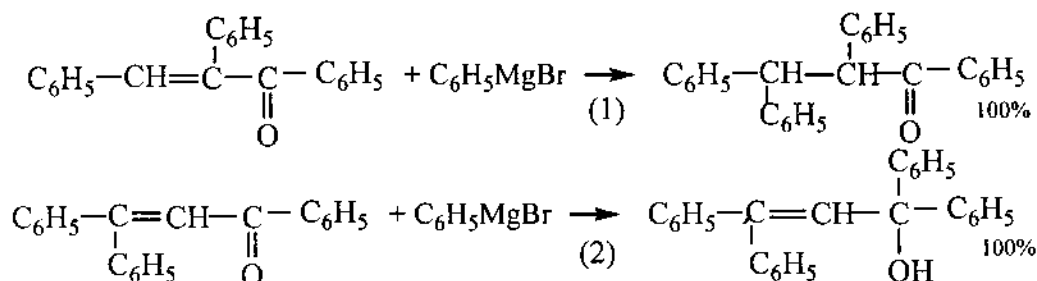
Gốc R' có thể là anky bậc nhất, vinyl hay aryl. Các este α, β -không no phản ứng chậm hơn, còn $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ phản ứng nhanh và hiệu suất cao hơn. Phản ứng chỉ chuyển một nhóm ankyl. Thường tác nhân điều chế từ RLi với RCu , $\text{R}'\text{C}\equiv\text{CCu}$. Phản ứng cũng có sự cạnh tranh của cộng 1,2. Tác nhân $\text{R}_2'\text{CuLi}$ cũng cộng vào sunfon α, β -không no nhưng không cộng vào nitrin α, β -không no.

Thông thường thì sau khi tạo enolat, từ xeton α, β -không no, chuyển tới β -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 α và β 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:

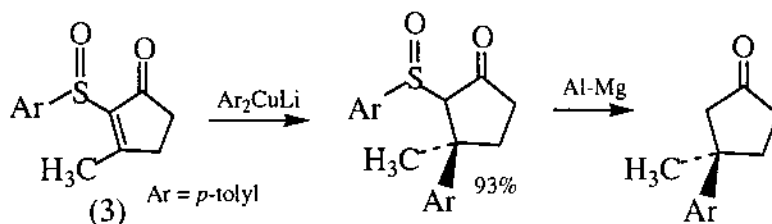


Phản ứng (1) cho 100% sản phẩm cộng 1,4, còn (2) lại cho 100% cộng 1,2. Các nhóm thế ở cacbon cacbonyl làm tăng khả năng cộng 1,4, nhóm thế ở liên kết đôi tăng khả năng cộng 1,2. Cả hai sản phẩm đều tìm thấy nhưng với andehit thì chỉ có cộng 1,2 với tác nhân Grignard.

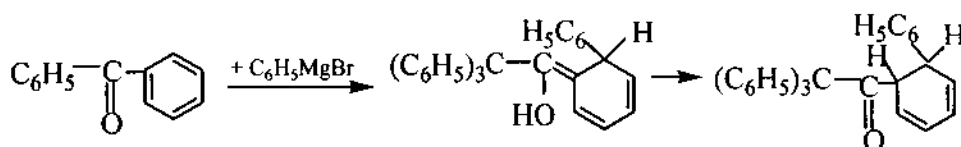
Tác nhân Grignard cũng như liti diankyl đồng không cộng hợp vào nối đôi thường, chỉ cộng hợp vào nối đôi nhạy với tấn công nucleophin như với floolefin, xynoolefin. Tuy nhiên tác nhân Grignard cộng hợp được với nối đôi của allyl amin, allyl ancol và homoallyl cũng như cộng vào liên kết ba của ancol propargyl 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, NR₂, 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-dimetylxyclopentan.

Nhóm ankynyl cũng cộng hợp vào nối đôi của xeton α,β-không no khi dùng tác nhân dietyl-ankynylalan (C₂H₅)₂AlC≡CR.

Phản ứng cộng 1,4 của hợp chất cơ kim cũng chọn lọc lập thể *đĩa* 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%:

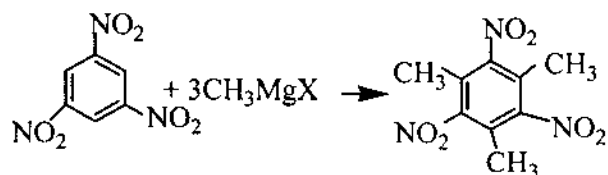


Tác nhân Grignard cũng cộng 1,4 với hệ thơm đi qua chất trung gian xyclohexadien dễ bị oxy hoá cho benzen:

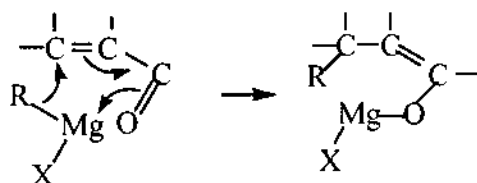


Phản ứng dùng để ankyl hoá và aryl hoá các xeton có khó khăn không gian. Một số xyclohexadien dễ bị oxy hoá cho benzen.

Cũng có thể ankylation các hợp chất nitro thơm có khó khăn lập thể:

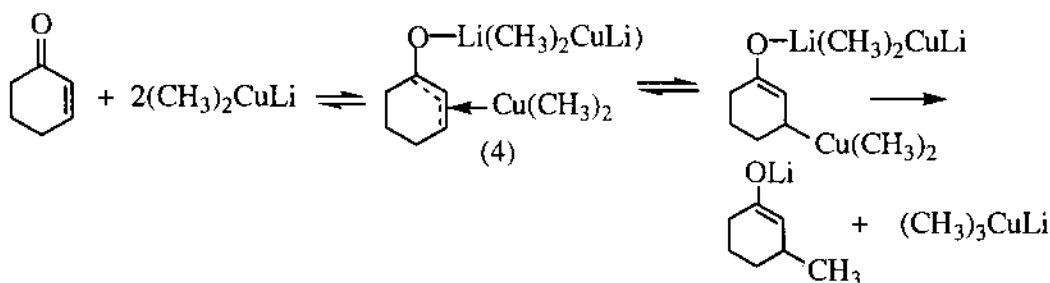


Song chú ý rằng phản ứng có thể có những cơ chế rất khác nhau như phản ứng cộng 1,4 của Grignard không có xúc tác có thể là cơ chế cộng vòng:



Phản ứng của R_2CuLi và tác nhân Grignard có xúc.tác đồng theo cơ chế gốc tự do và bảo toàn gốc R.

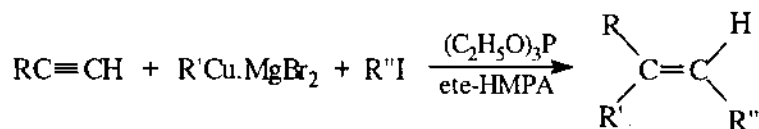
Để làm rõ phản ứng này, người ta đã nghiên cứu phản ứng của xeton α, β -không no như 2-xyclohexenon với $(CH_3)_2CuLi$:



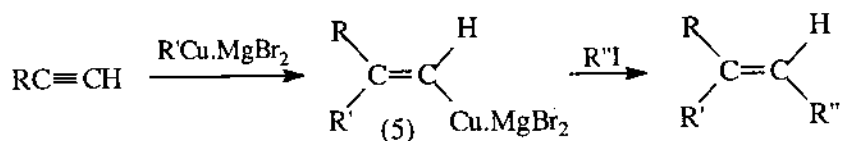
Các xeton α, β -không no như 2-xyclohexenon trên phản ứng với $(CH_3)_2CuLi$ theo cơ chế qua phức $d-\pi^*$ (4) với liên kết giữa đồng như là một bazơ có cặp electron d và enon là axit Lewis có obitan π^* của hệ allyl. Phức này đã được chứng minh bằng ^{13}C . Phản ứng cộng với R_3Al theo cơ chế gốc tự do.

6- Phản ứng cộng hai nhóm ankylation vào ankyn

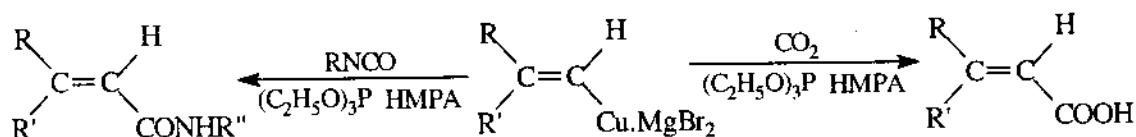
Hai nhóm ankylation có thể cộng vào ankyn cuối mạch:



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 R' bậc nhất, và R'' bậc nhất, allyl, benzyl, vinyl và α -ancoxyankyl với giai đoạn đầu là cộng tác nhân ankylation đồng rồi tiếp theo là phản ứng ghép:

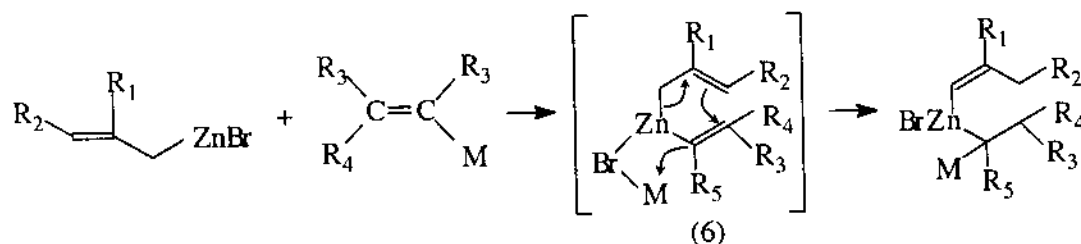


Bản thân axetylen ($\text{R} = \text{H}$) cũng phản ứng với R_2CuLi thay cho tác nhân Normant. R' có thể có nhóm chức. Nếu không dùng ankyl iodua thì chất trung gian vinyl đồng (5) chuyển thành axit cacboxylic khi cộng với CO_2 hay tạo amit khi cộng với isoxyanat khi có HMPA và xúc tác trietyl photphit:



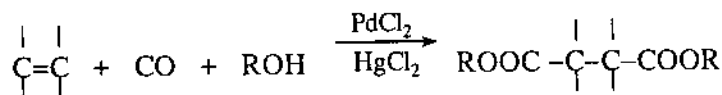
Nếu dùng I_2 cho iodua vinyl. Phản ứng cũng tương tự khi cộng hai gốc ankyl vào liên kết ba khi có phức zirconium làm xúc tác.

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

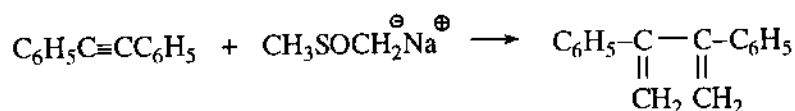
Anken có thể chuyển thành este suxinic bằng phản ứng với cacbon monooxit, ancol và clorua paladi khi có đồng:



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

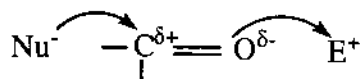
Phản ứng cộng nucleophin vào liên kết cacbon-dị tố như cacbon-oxy, cacbon-nitơ, cacbon-lưu huỳnh có những cơ chế và đặc tính chung. Các liên kết $C=O$, $C=N$, $C\equiv N$ đều là những liên kết phân cực cao, trong đó cacbon là đầu dương của liên kết (trừ isoxyanua), còn dị tố mang điện tích âm. Do đó, 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 litơ và thủy phân lại cho benhydrolphenyl sunfua.

Phản ứng được nghiên cứu nhiều là phản ứng cộng vào $C=O$.

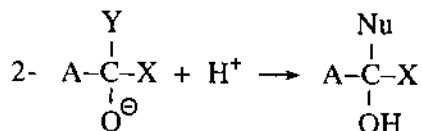
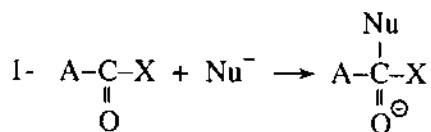
Nhóm cacbonyl là nhóm phân cực mạnh có độ phân cực hoá cao, do có liên kết giữa cacbon và dị tố âm điện cao:



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:



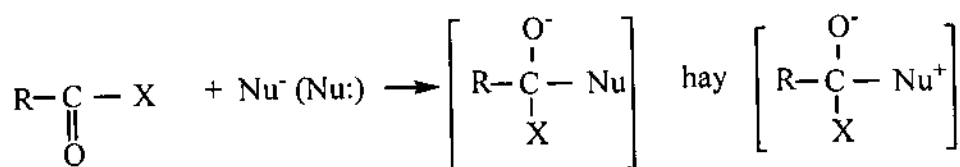
Giai đoạn 1 là sự tấn công của nucleophin cho chất trung gian có cấu trúc tứ diện là giai đoạn chậm nên còn gọi là cơ chế tứ diện; giai đoạn 2 ở đây là kết hợp với proton cho sản phẩm là giai đoạn nhanh.

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 Nu^- tạo thành hợp chất trung gian có cấu trúc tứ diện:



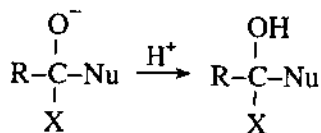
$\text{X} = \text{H}, \text{R}, \text{Hal}, \text{OH}, \text{OR}, \text{NR}_2, \text{OCOR}$

$\text{Nu} = \text{H}_2\text{O}, \text{ROH}, \text{RNH}_2, \text{RNHNH}_2, \text{NH}_2\text{OH}, \text{HO}^-, \text{RO}^-, \text{CN}^-$

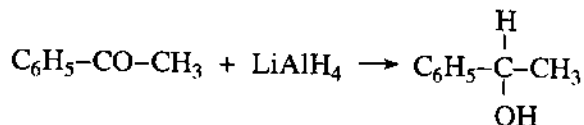
Hợp chất trung gian là hợp chất bền thuộc loại anion ankoxi. Phản ứng ở giai đoạn này có sự chuyển trạng thái lai hoá của cacbon từ sp^2 sang sp^3 .

Sự chuyển hoá tiếp theo của anion ankoxi trung gian phụ thuộc vào các yếu tố sau:

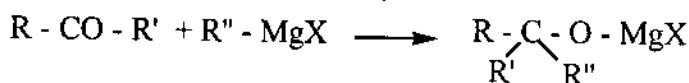
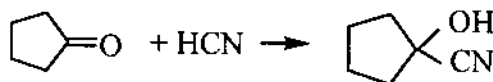
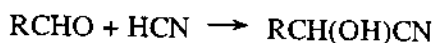
1- Nếu X trong chất ban đầu hay trạng thái trung gian không có vai trò của nhóm đi ra, nghĩa là liên kết C-X là liên kết bền, thì anion chỉ kết hợp với proton để cho sản phẩm cuối cùng:



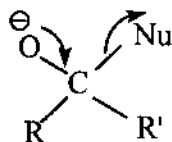
Phản ứng thường xảy ra khi X là H như trong các andehit và xeton, chẳng hạn phản ứng của LiAlH_4 với cacbonyl:



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 andehit hay xeton cộng hợp với CN^- , bisunfit natri, hợp chất cơ kim:

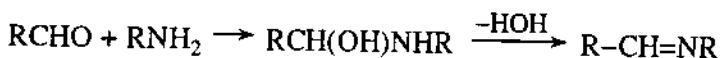


Hai trường hợp trên đây là phản ứng cộng đơn giản hình thành anion bền, anion chỉ có thể phân tích trở lại chất ban đầu:

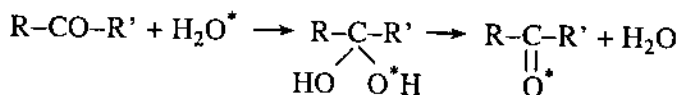


3- Trong trường hợp X cũng là nhóm đi ra khó do khó phân cắt liên kết C-C, nhưng nếu Nu có hydro linh động ở vị trí α hay Nu có cặp electron n thì phản ứng không dừng lại ở giai đoạn này mà xảy ra phản ứng tách tiếp theo cho sản phẩm không no.

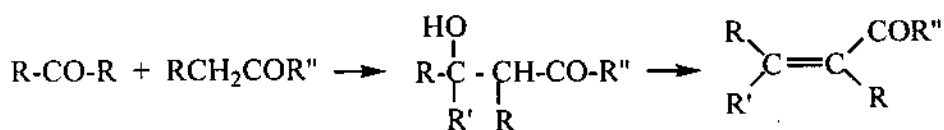
Chẳng hạn, khi dùng tác nhân là RNH_2 , NH_2OH ... có H dính với N có cặp electron n để proton hoá để tách ra với nhóm OH bên cạnh hoặc là tác nhân có hydro linh động như $\text{RCH}_2\text{COR}'$:



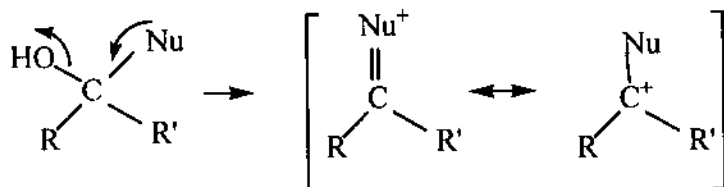
Ngay khi cộng H_2O đồng vị vào nhóm cacbonyl cũng cho thấy:



hoặc:

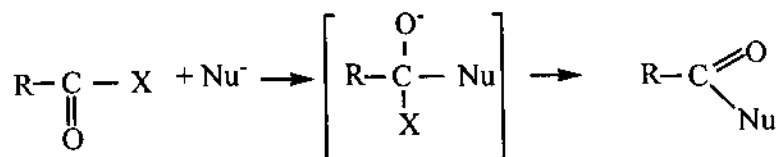


Phản ứng này thường gọi là phản ứng cộng - tách: giai đoạn đầu là cộng nucleophin, giai đoạn sau là tách theo cơ chế E:

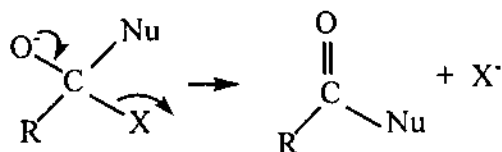


Hợp chất này có thể bền hoặc có thể cộng hợp với Nu thứ hai.

4- Nếu X là nhóm đi ra dễ, nghĩa là dễ tách ra thành anion bền thì phản ứng tiếp theo được xem như là phản ứng thế nội phân tử, trong đó X là nhóm đi ra, O⁻ là tác nhân nucleophin:

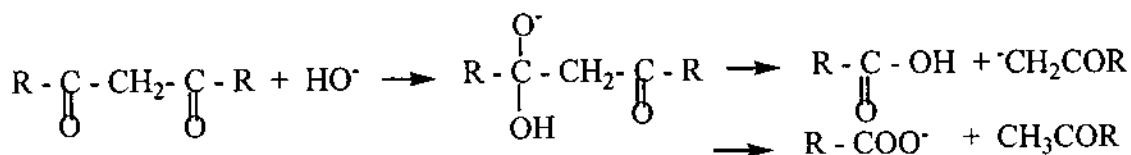


Phản ứng này gọi là phản ứng thế nội:

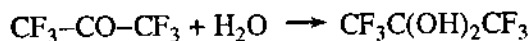


và trong trường hợp này người ta có thể xếp phản ứng này vào phản ứng thế nucleophin S_N2, như trong trường hợp các dẫn xuất của axit có nhóm X = OH, OCOR, NH₂... là những nhóm đi ra dễ có thể cho là phản ứng thế hay cộng.

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 bền cũng xảy ra theo cơ chế này. Chẳng hạn:



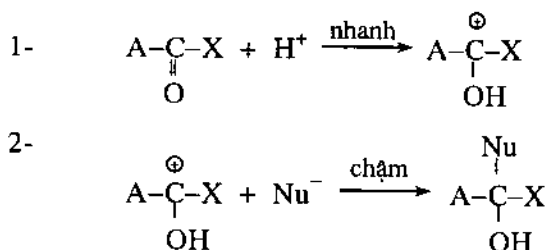
Những phản ứng trên đều qua trạng thái hình thành sản phẩm cộng trung gian chứa điện tích không bền trong điều kiện phản ứng và không tách ra được, song cũng có một số trường hợp cho sản phẩm bền như hydrat của hexafluoraxeton:



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:

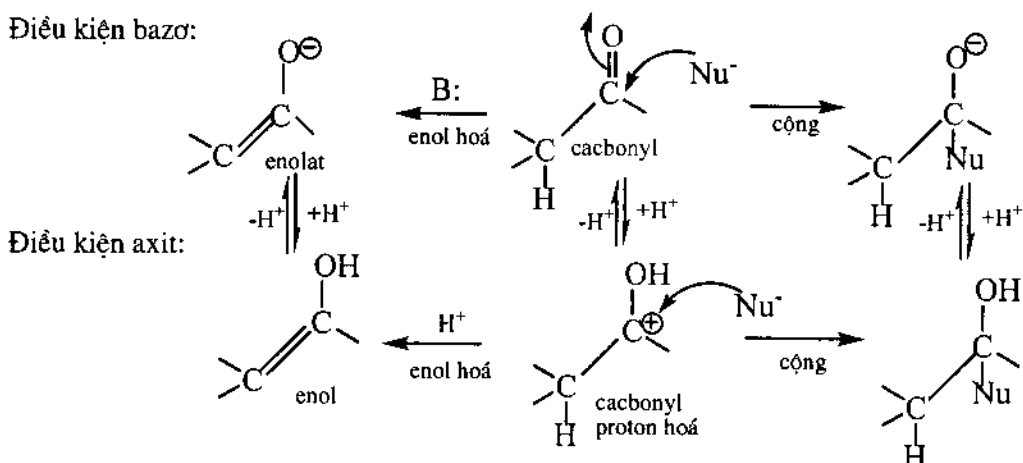


Trong môi trường axit, axit xúc tác bằng cộng hợp vào O để tạo cacbon dương là giai đoạn nhanh, nghĩa là axit đã hoạt hoá nhóm cacbonyl tạo cacbocation để kết hợp với nucleophin là giai đoạn chậm cho sản phẩm tứ điện.

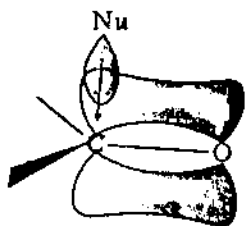
Phản ứng cân xúc tác bazơ, khi tác nhân có hydro linh động cần có bazơ để tạo nucleophin, nghĩa là bazơ hoạt hoá tác nhân nucleophin.

Các hợp chất cacbonyl có H_α 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.

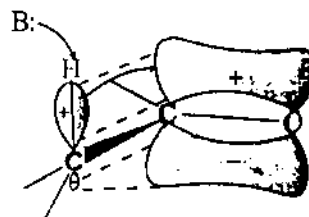
Điều kiện bazơ:



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:



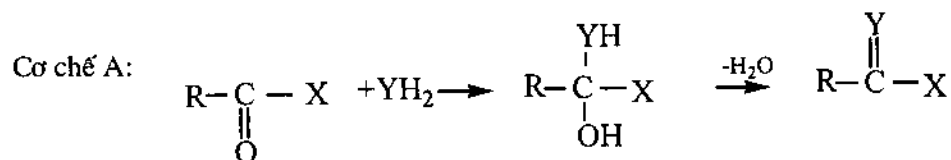
Hình 11.1. Cấu trúc obitan của A_N vào C=O



Hình 11.2. Cấu trúc obitan enol hoá

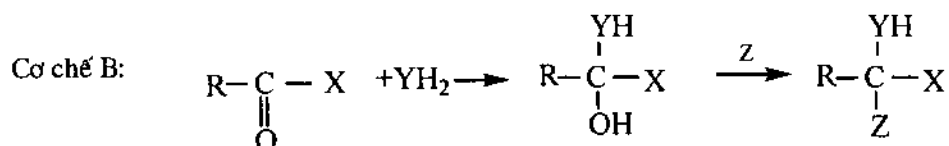
Phản ứng A_N thường nhiều giai đoạn với tốc độ thay đổi phụ thuộc nhiều vào điều kiện phản ứng và cấu trúc chất ban đầu, làm khó khăn cho quá trình nghiên cứu động học của phản ứng nên thường dừng lại ở giai đoạn hình thành sản phẩm cộng.

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:

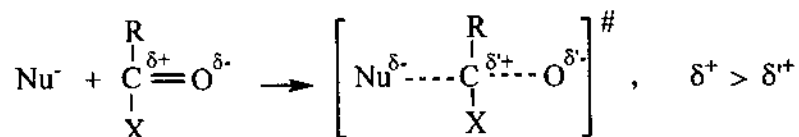


Phản ứng thế này xảy ra nhanh và thường xảy ra trong trường hợp Y có cặp electron n theo hướng tạo cation tương tự S_N1 .

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:

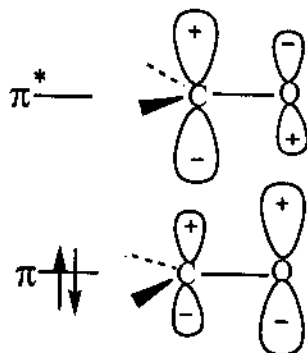


Điện tích dương ở chất ban đầu lớn hơn ở trạng thái chuyển, do đó các nhóm thế cho electron làm ổn định chất ban đầu hơn trạng thái chuyển, nghĩa là làm giảm tốc độ phản ứng.

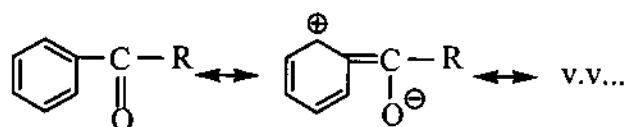
Nếu nhóm thế là gốc ankyl như trong xeton so với andehit, tốc độ phản ứng không chỉ

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 ankyl ở C_α 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 π^* phản liên kết của liên kết $C=O$. Liên kết π 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 π^* 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 π^* 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 ankyl, 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 hexametylxeton và dioneopentyl không cho phản ứng cộng hay đòi hỏi điều kiện rất khắc 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.).

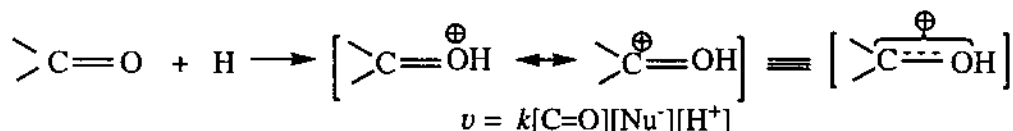
Đặc biệt là các hợp chất vòng, chẳng hạn xyclobutanon có khả năng phản ứng cao vì giảm được sức căng về góc khi chuyển từ chất ban đầu sang trạng thái chuyển. Các xyclopentanon và xyclohexanon thì xyclohexanon phản ứng nhanh hơn xyclopentanon vì khi chuyển tới trạng thái chuyển, sức căng Pitzer của xyclopentanon 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 kìm 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 khổng 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.

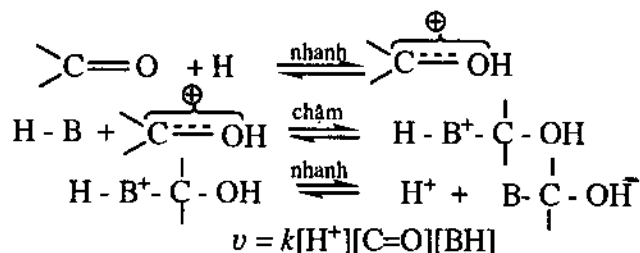
Phản ứng của hợp chất cacbonyl rất hoạt động và nucleophin cũng rất hoạt động thì phản ứng không cần xúc tác axit hay bazơ. Nếu hoạt tính của tác nhân nhỏ thì cần xúc tác axit hay bazơ.

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^+ :

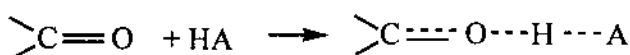


Tốc độ cực đại đạt được khi tất cả nhóm cacbonyl được proton hoá. Vì nhóm cacbonyl có tính bazơ yếu nên tốc độ phản ứng tăng lên đến giá trị pH rất thấp, chẳng hạn khi Nu là HOH. Nhưng khi dùng tác nhân có khả năng bị proton hoá như amin thì pH có giá trị cực đại phụ thuộc vào bản chất của nhóm cacbonyl 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:

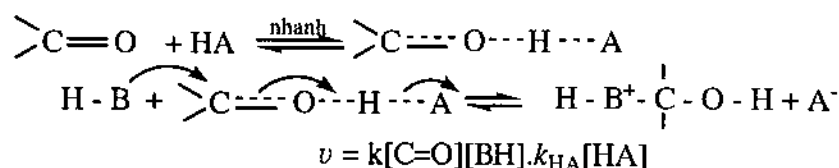


Trong nhiều trường hợp, nhóm cacbonyl được hoạt hoá bằng cách tạo liên kết hydro với oxy của C=O để tăng tính electrophin của C:



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:

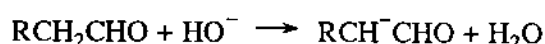


Trong xúc tác chung thường tốc độ tạo thành liên kết hydro với C=O gần với tốc độ cộng nucleophin và quá trình xảy ra hầu như đồng thời và phản ứng có bậc ba. Tác dụng xúc tác chung tuân theo định luật xúc tác của Bronsted.

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 HO^- , CN^- , RNH_2 , SO_3^- , NH_2OH thường không cần xúc tác axit, còn $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, $\text{H}_2\text{NNHCONH}_2$, H_2O , ROH , 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 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:

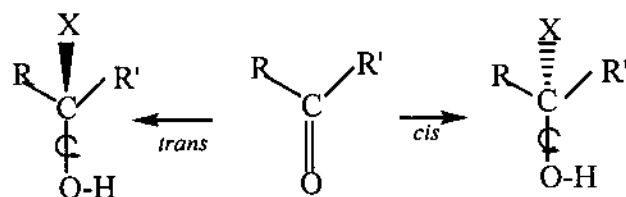


Phân biệt hai trường hợp này cũng như hai trường hợp axit trên.

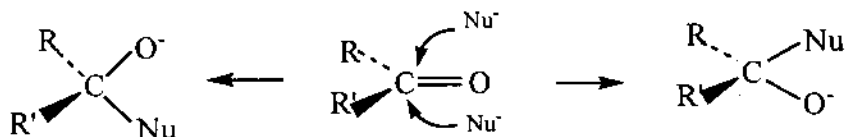
Tính chất xúc tác cũng phụ thuộc vào điều kiện phản ứng.

11.4.3. Hoá học lập thể

Phản ứng cộng A_N vào nhóm cacbonyl do sự tấn công của Nu vào liên kết π 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:

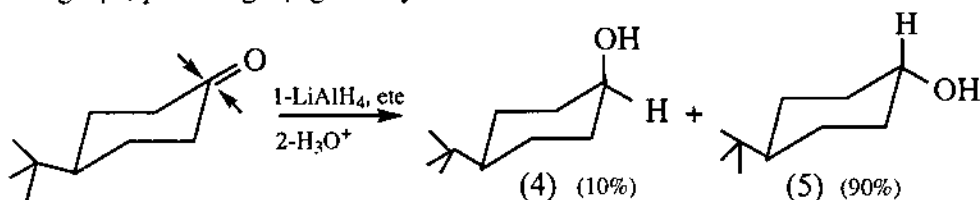


Song sản phẩm cộng vào nhóm C=O tạo nên một trung tâm bất đối nên cho hai sản phẩm *R* và *S* hay *D* và *L*:



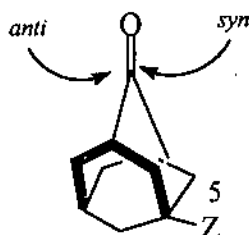
Nếu án ngữ không gian ở hai phía của mặt phẳng phân tử như nhau sẽ thu được hai đồng phân với lượng như nhau nên thu được hỗn hợp *racemic* hoá. Nếu án ngữ không gian đó khác nhau, tác nhân nucleophin sẽ ưu tiên vào phía nào có ít khó khăn không gian hơn. Tuy nhiên chiều hướng phản ứng còn phụ thuộc vào tính bền của sản phẩm.

Chẳng hạn, phản ứng cộng vào xyclohexanon:



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.

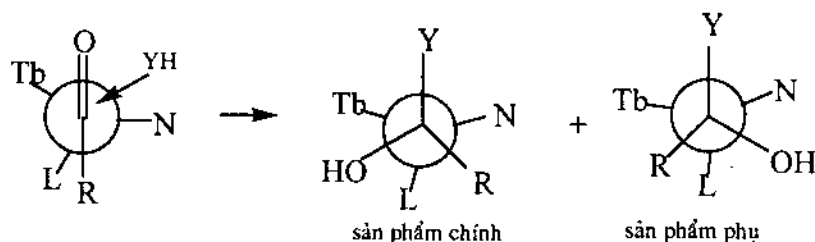
Hiệu ứng electron cũng có vai trò định hướng trong phản ứng cộng *anti* hay *syn*. Chẳng hạn khi cộng vào C=O của adamantanon như 5-Z-adamantanon:



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 obitan σ^* của liên kết mới tạo thành khi cộng vào nhóm CO và các liên kết σ của $C_{\alpha}-C_{\beta}$ chất đầy.

Trong trường hợp khi R hay R' là một trung tâm bất đối thì hỗn hợp *racemic* không

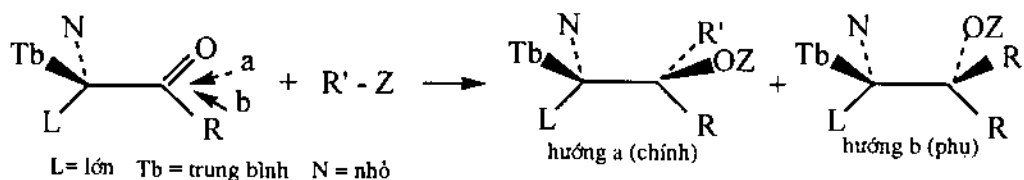
phải luôn luôn xảy ra mà hoá học lập thể ở đây đã được nghiên cứu nhiều, cho thấy trong nhiều trường hợp hướng cộng này tuân theo quy tắc Cram, song theo loại này thì hướng tấn công của Y và H không được xác định mà là hướng tấn công của Y đối với góc của phân tử chất ban đầu. Nếu quan sát phân tử theo 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:



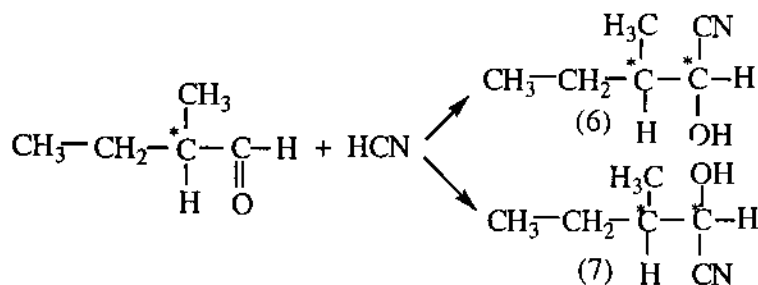
Trường hợp hợp chất cacbonyl đã có trung tâm bất đối để sản phẩm có hai trung tâm *chiral* thì tỷ lệ sản phẩm *erythro* và *threo* sẽ khác nhau, trong đó sản phẩm ưu tiên là sản phẩm có trạng thái ít khó khăn lập thể nhất.

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_α là cacbon bất đối có cấu dạng bền 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:

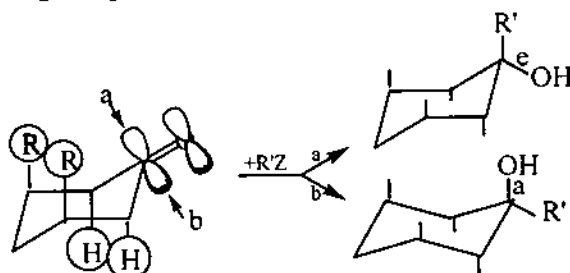


Phản ứng ưu tiên cho một trong hai đồng phân *dia*. Như phản ứng trên, trạng thái chuyển giống với cấu trúc chất ban đầu nên hướng lập thể xác định bằng hướng tiếp cận của nucleophin, song thực tế rất khó đạt được theo quy tắc trên vì rất khó xác định tỷ lệ thể tích của các nhóm thế để có cấu dạng xác 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 không 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 $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$ với tác nhân H^- cho sản phẩm chính là *erythro* với tỷ lệ *erythro*/*threo* = 4, nhưng khi phản ứng của $\text{CH}_3\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CHO}$ với $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ cho đồng phân *threo* là chính với tỷ lệ *threo*/*erythro* = 4.

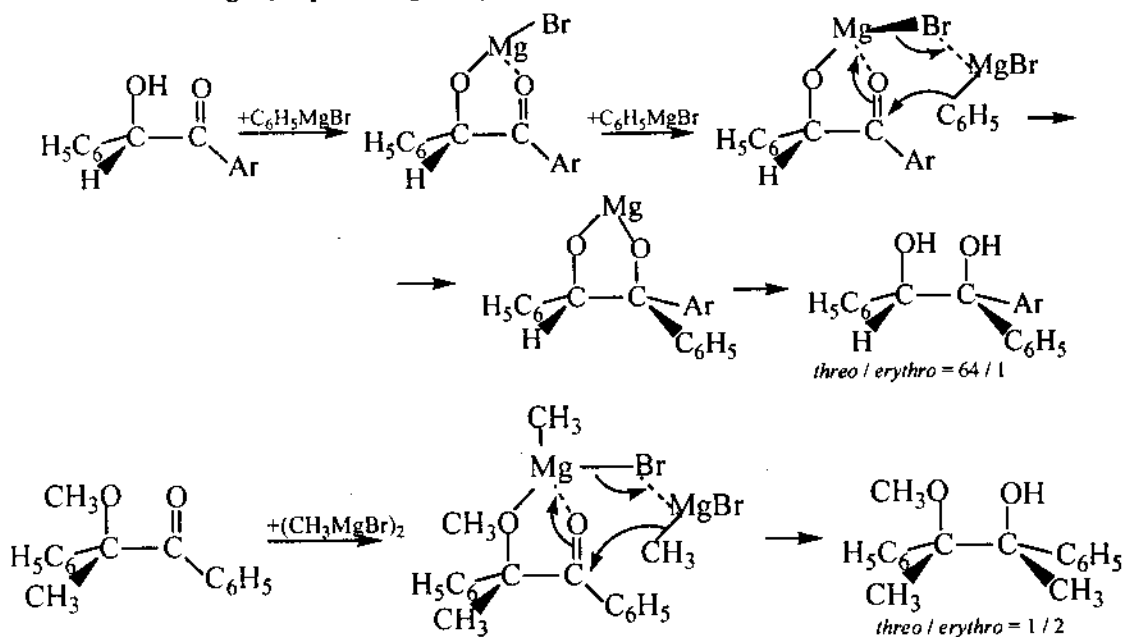
Ngay trong phản ứng cộng vào xyclohexanon ở trên, khi có nhóm thế 3,5-diankyl:



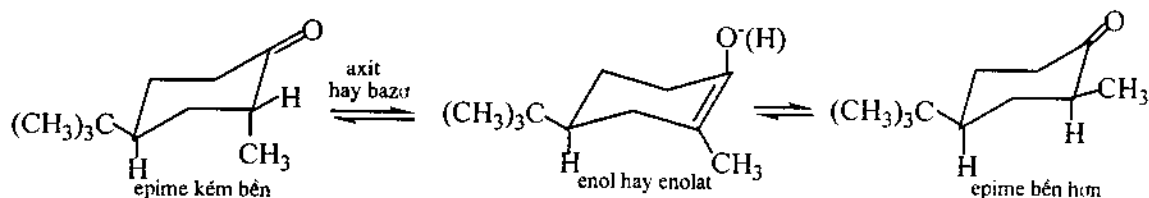
hướng tấn công vào xyclohexanon là tạo thành sản phẩm có cấu dạng OH ở liên kết *e*, song hiệu ứng không gian của hai gốc 3,5-diankyl cản trở hướng tấn công tạo sản phẩm *e* này. Nếu tác nhân Nu có thể tích nhỏ thì vẫn có thể tấn công theo hướng *a* để hình thành sản phẩm bên hơn. Nếu Nu có thể tích 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*:



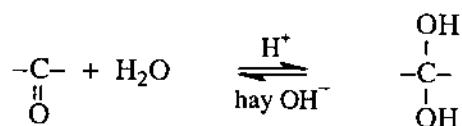
Trong những phản ứng có xúc tác axit hay bazơ, thường có sự enol hoá của H_α với nhóm $C=O$. Sự hình thành enol hay enolat chỉ xảy ra khi obitan của liên kết $C-H$ song song với obitan π của nhóm $C=O$ để có sự xen phủ cực đại và luôn ở trạng thái cân bằng của hai cấu dạng enol hoá:



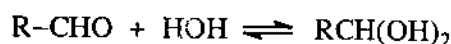
11.4.4. Các phản ứng A_N của nhóm $C=O$

9- Phản ứng hydrat hoá

Sản phẩm tạo thành giữa andehit hay xeton với nước gọi là hydrat hay *gem*-diol:

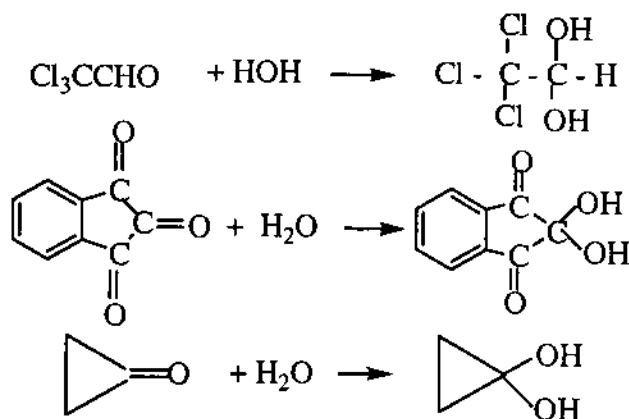


Sản phẩm này thường tồn tại trong dung dịch nước và phân huỷ khi chưng cất. Đa số các hợp chất cacbonyl trong nước tồn tại ở trạng thái cân bằng không thuận lợi:



trừ các andehit đơn giản và andehit có nhóm thế hút electron tạo được *gem*-diol bền có thể tách ra được ở $20^\circ C$. 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 α -xetoandehit cho hydrat bền, kể cả xyclopropanon, liên quan tới sức căng I :



Hằng số cân bằng giảm khi tăng thể tích nhóm ankyt:

$$K = [\text{dạng hydrat}] / [\text{dạng cacbonyl}]$$

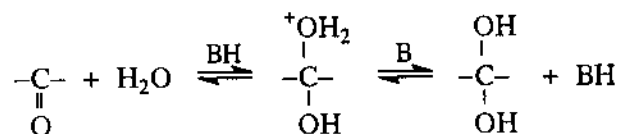
Bảng 11.2. Hằng số cân bằng hydrat hoá nhóm cacbonyl

Hợp chất cacbonyl	K.(H ₂ O, 25 ^o C)	Hợp chất cacbonyl	K.(H ₂ O, 25 ^o C)
CH ₂ O	2280	CH ₃ COCH ₃	1,8.10 ⁻³
CH ₃ CHO	1,06	ClCH ₂ COCH ₃	0,1
CH ₃ CH ₂ CHO	0,85	CF ₃ COCH ₃	35
(CH ₃) ₂ CHCHO	0,61	CF ₃ COCF ₃	1,2.10 ⁴
CF ₃ CHO	2,8.10 ⁴	C ₆ H ₅ COCF ₃	78

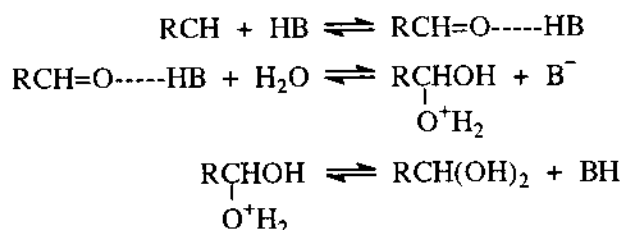
Khuynh hướng hydrat hoá giảm: CH₂O > RCHO > R₂CO (R = ankyll).

Phản ứng hydrat hoá được xúc tiến bằng axit hay bazơ, cả hai đều là axit chung và bazơ chung.

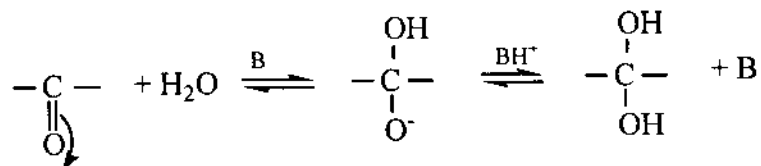
Cơ chế xúc tác axit:



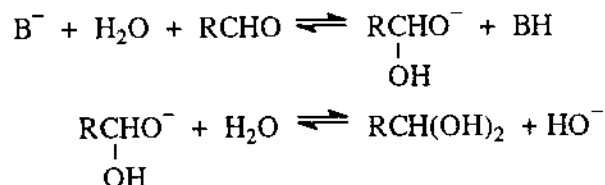
Trong cơ chế này, HB luôn ở trạng thái liên kết hydro với O của C=O nên cho proton tới oxy cũng có thể tới nước tấn công:



Cơ chế xúc tác bazơ:



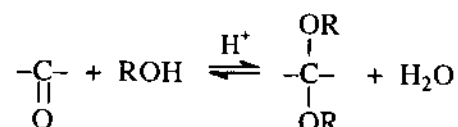
Trong cơ chế này, H₂O tấn công, bazơ đẩy proton ra và kết quả là cộng HO⁻, ở đây bazơ cũng luôn ở trạng thái liên kết hydro với H₂O:



Trong các phản ứng này, B và BH đều xúc tiến phản ứng để đi tới hình thành HO^- và H_3O^+ 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 .

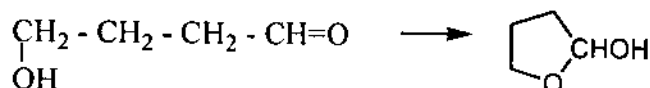
10- Phản ứng cộng ROH

Andehit và xeton cộng hợp cân bằng với 1 mol ancol khi có xúc tác axit cho axetan hay xetan theo sơ đồ chung:

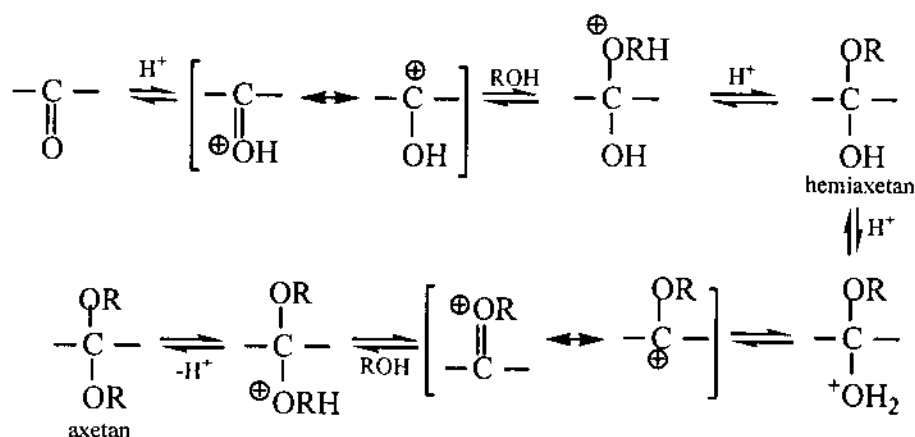


Phản ứng là cân bằng vì axetan và xetan có thể bị thủy phân bằng nước.

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:

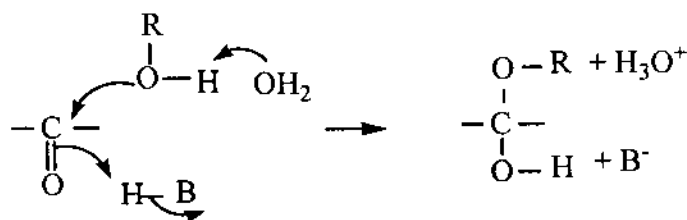


Hằng số cân bằng khi cộng hợp ancol nhỏ hơn khi hydrat hoá một ít, chẳng hạn hằng số cân bằng tạo thành axetan là 0,03.

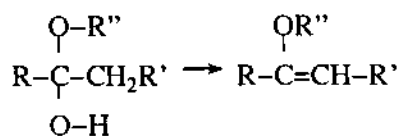
Phản ứng là cân bằng, axetan và xetan có thể thủy phân khi có axit. Với các anđehit có mạch nhánh nhỏ thì cân bằng chuyển sang trái, nếu muốn điều chế axetan hay xetan có phân tử lớn, để tránh cân bằng cần phải chưng cất loại nước bằng chưng cất thường hay đẳng phí hoặc dùng tác nhân làm khô như Al_2O_3 .

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:

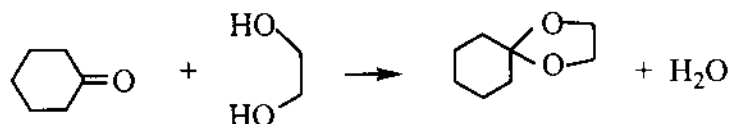


Nếu trong anđehit hay xeton ban đầu có H_α thì có thể loại nước cho ete enol:

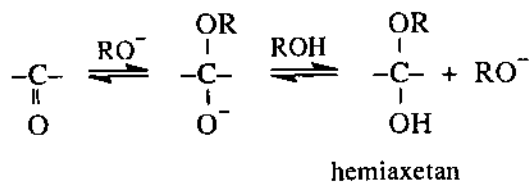


Hemiaxetan thường không bền cũng như hydrat, các hemiaxetan của xyclopropanon, của anđehit hay xeton polyclo hay polyflo bền hơn.

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:



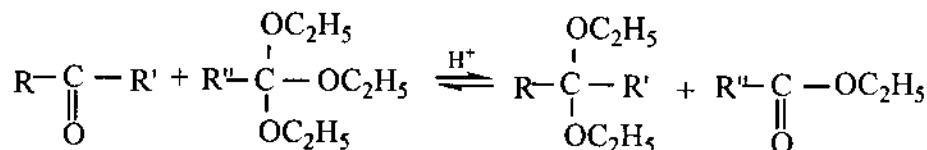
Phản ứng dừng lại ở giai đoạn này vì bền trong môi trường kiềm nhưng không đủ bền

để tách ra thành sản phẩm và không có khả năng chuyển hoá tiếp thành axetan hay xetan.

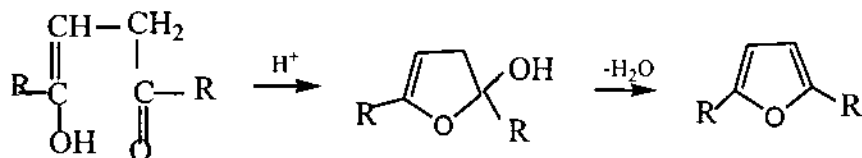
Nhiều andehit dễ chuyển thành axetan còn xeton có khó khăn hơn vì lý do lập thể, đặc biệt thường dùng tổng hợp các xetan vòng từ hợp chất cacbonyl với 1,2-glycol và 1,3-glycol:



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 xetan khác, nhất là khi tác dụng xeton với orthoeste khi có xúc tác axit:

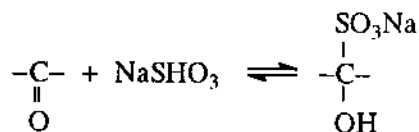


Các 1,4-dixeton khi tác dụng với axit cho furan như là phản ứng cộng nội phân tử của ancol tới xeton ở dạng enol:



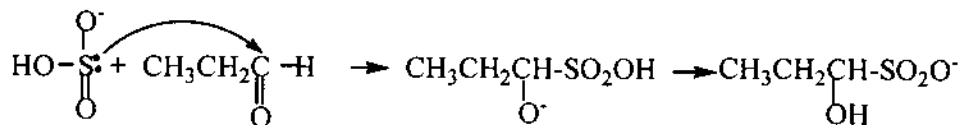
11- Phản ứng cộng bisunfit

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 α -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 α -hydroxysunfonat kết tinh ở dạng muối sunfonat natri:



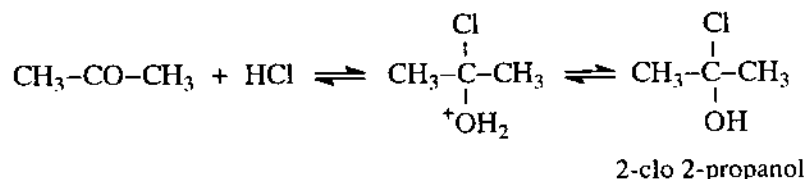
Các dữ liệu xác nhận rằng nucleophin SO_3^{2-} mạnh hơn tác nhân HSO_3^- ngay trong điều kiện nồng độ rất nhỏ và tác nhân sử dụng cặp electron n để tấn công vào nhóm $C=O$.

Phản ứng được dùng để nghiên cứu ảnh hưởng lập thể vào hợp chất cacbonyl. Hợp

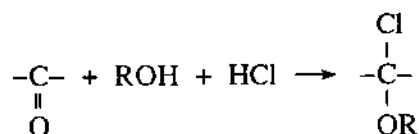
chất bisunfit dễ thủy phân trở lại chất ban đầu.

12- Phản ứng cộng HCl

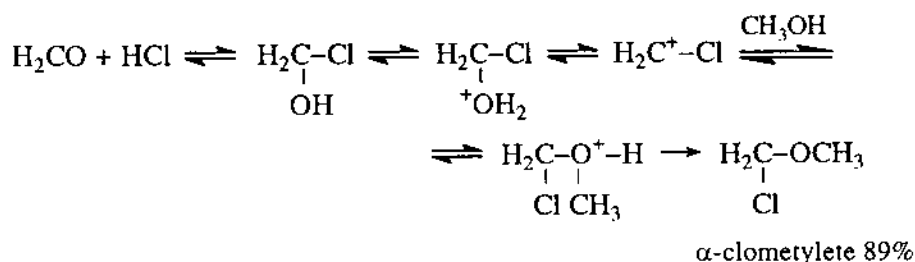
Ion halogen như Cl^- có thể cộng vào nhóm $\text{C}=\text{O}$ khi có mặt axit cho sản phẩm cuối cùng là 1,1-halogenhydrin, song phản ứng dễ thuận nghịch đến nỗi sản phẩm không thể tách ra được vì cân bằng nhanh và không bền:



Song nếu tiến hành trong ancol sẽ có phản ứng thế nucleophin của 1,1-halogenhydrin với ancol cho α -cloete bền:



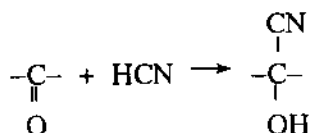
Phản ứng áp dụng cho các andehit và xeton béo với ancol bậc nhất và hai:



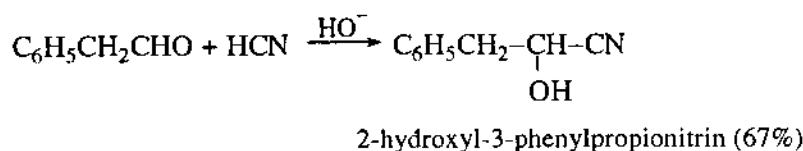
Andehit thơm phản ứng rất kém. Phản ứng cộng HX vào andehit hay xeton cho α -halogen ancol thường không bền trừ vài trường hợp như các chất peclo hay peflo. Các hợp chất này thường trở thành bền bằng cách dime hoá: $2\text{XCR}_2\text{OH} \rightarrow \text{XCR}_2\text{OCR}_2\text{X}$.

13- Phản ứng cộng xyanua

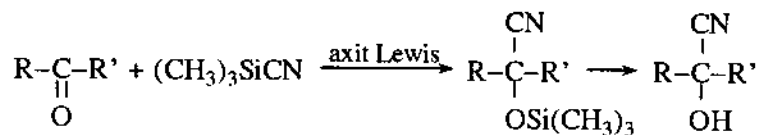
Phản ứng xảy ra khi có xúc tác bazơ tạo thành xyanhydrin:



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:



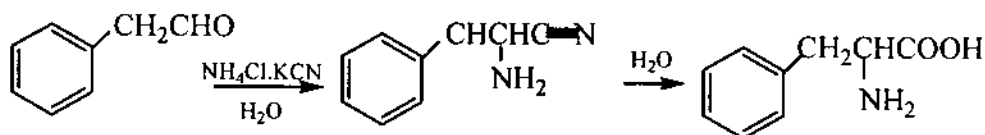
Các xeton ArCOR cho hiệu suất kém và có khi không thực hiện được vì cân bằng chuyển sang trái. Với andehit thơm có cạnh tranh của phản ứng ngưng tụ benzoin, các andehit và xeton α,β -không no thì có phản ứng cạnh tranh 1,4. Các xeton kém hoạt tính hơn như ArCOR cho thể chuyển thành xyanhydrin khi có diethyl xyanua nhôm $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AlCN}$ hay gián tiếp với $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$ khi có axit Lewis hay bazơ rồi thủy phân:



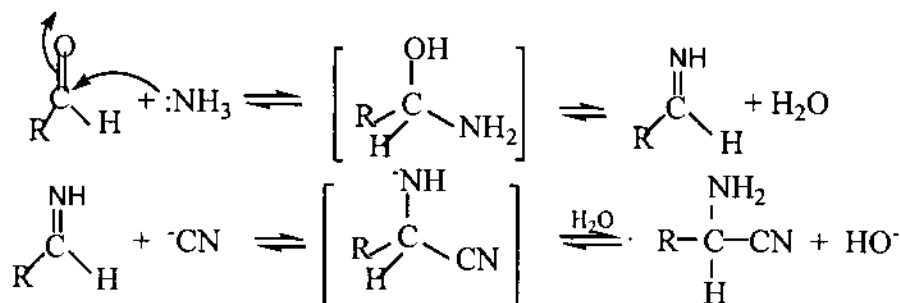
Phản ứng là cộng nucleophin với tác nhân là CN^- và tốc độ tăng khi thêm bazơ. Phản ứng cũng có tính chọn lọc lập thể đối quang, xyanhydrin quang hoạt thu được khi dùng xúc tác quang hoạt.

14- Phản ứng Strecker

Andehit hay xeton tác dụng với NaCN và NH_4Cl cho α -amino nitrin gọi là phản ứng Strecker là trường hợp riêng của phản ứng Mannich. Phương pháp thường dùng trong tổng hợp amino axit:



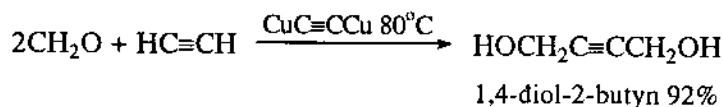
Phản ứng có thể dùng $\text{NH}_3\text{--HCN}$ hay với NH_4CN theo cơ chế sau:

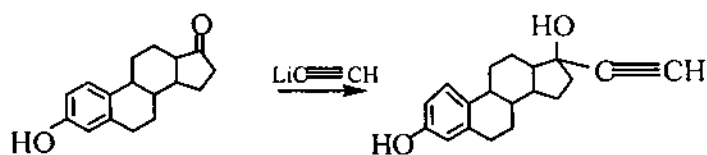


Phản ứng dùng tốt cho xeton béo cũng như thơm.

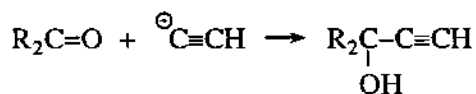
15- Phản ứng cộng anion axetylua

Muối axetylua natri $\text{R}-\text{C}\equiv\text{CNa}^+$ 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:



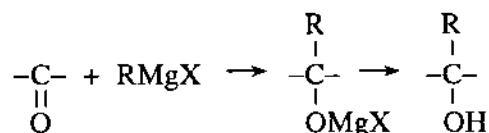


Phản ứng thường tiến hành trong amoniac lỏng và amidua natri:

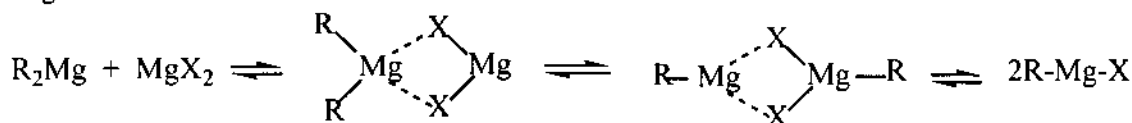


Phản ứng gọi là phản ứng Nef.

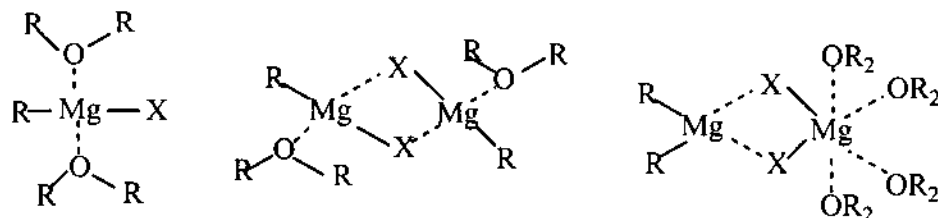
16- Phản ứng cộng hợp RMgX



Cấu trúc của thuốc thử Grignard phụ thuộc vào dung môi, thường là hỗn hợp của cân bằng:

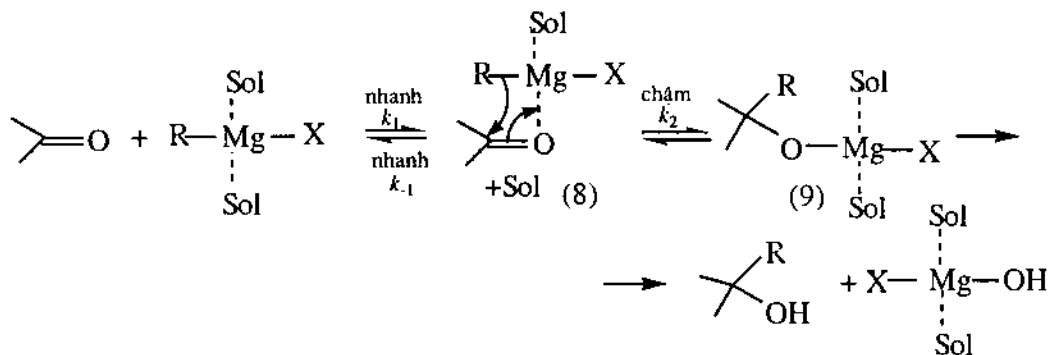


Trong dung môi có tính bazơ mạnh như ete, thuốc thử Grignard bị solvat hoá:



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 A_N vào nhóm carbonyl.

Cơ chế của phản ứng này như sau:



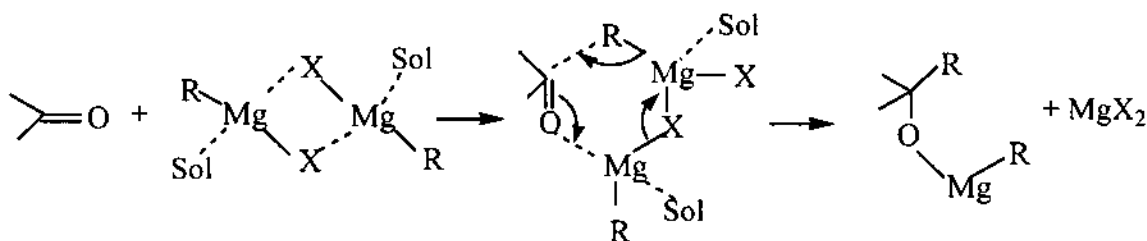
$$v = (k_1 k_2 [\text{C=O}] [\text{RMgX}]) / k_{-1} = K_{\text{cb}}, k_2 [\text{C=O}] [\text{RMgX}]$$

Giai đoạn chuyển sản phẩm (8) thành (9) là giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng. Phản ứng có động học chung: $k = K_{\text{cb}}, k_2$, 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 ρ 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:

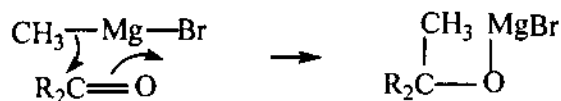


Cơ chế này dễ khi có nồng độ cao của Grignard. Thuốc thử dạng dime có khả năng phản ứng tương tự RMgX , còn R_2Mg kém khả năng phản ứng nên khi thêm MgX_2 làm giảm khả năng phản ứng của RMgX .

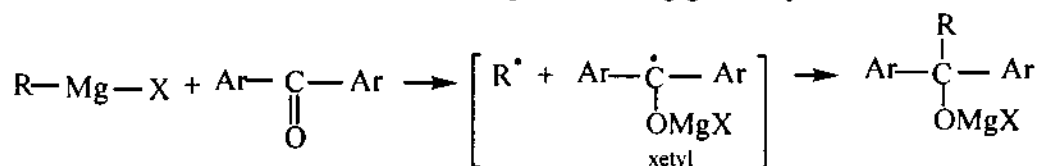
Trạng thái chuyển (8)) là trạng thái chuyển vòng, có tính đối xứng, tạo nên chỉ khi không có ngăn cản không gian do có nhóm thế lớn trong hợp chất cacbonyl hay thuốc thử Grignard thì phản ứng xảy ra theo cơ chế với RMgX .

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 CH_3MgBr hay $(\text{CH}_3)_2\text{Mg}$ tạo trạng thái chuyển vòng bốn cạnh:



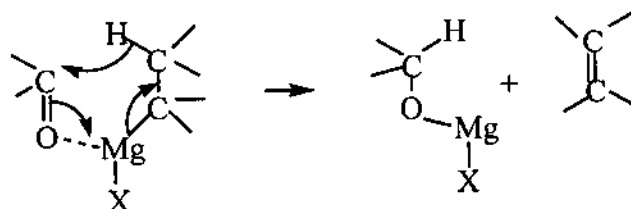
và cơ chế chuyển đơn electron (cơ chế SET) qua chất trung gian xetyl:



Cơ chế này đã được nghiên cứu với hợp chất diaryl xeton bằng phổ ESR quan sát thấy gốc xetyl và có sản phẩm $\text{Ar}_2\text{C}(\text{OH})-\text{C}(\text{OH})\text{Ar}_2$ do dimer hoá gốc xetyl và bằng cacbon đồng vị cho thấy giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng là sự hình thành liên kết cacbon-cacbon.

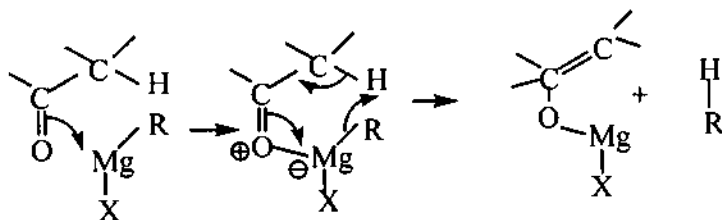
Trong phản ứng cộng này thường có những sản phẩm phụ khác.

Khi trong thuốc thử Grignard có H ở C_β có phản ứng chuyển H^- vào cacbon cacbonyl cho sản phẩm khử:



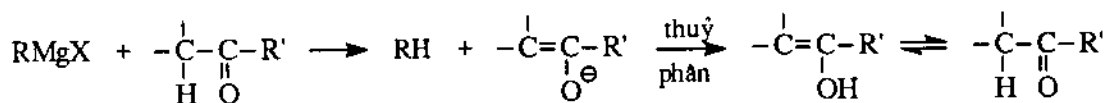
Phản ứng chuyển này có hiệu ứng đồng vị $k_{\text{H}} / k_{\text{D}} = 2$, chứng tỏ là trạng thái chuyển vòng, đồng thời cũng phù hợp với hoá học lập thể cho sản phẩm *cis-trans*.

Nếu trạng thái chuyển vòng tạo thành nhưng thuốc thử Grignard không có H_β thì sẽ có phản ứng enol hoá của hợp chất cacbonyl có H_α :

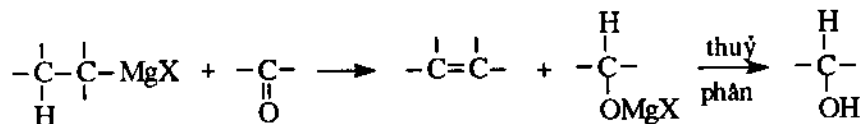


Nói chung, các phản ứng phụ trong phản ứng của tác nhân Grignard với andehit hay xeton thường có ở các xeton và tác nhân Grignard có nhóm thế thể tích lớn, trong đó có hai phản ứng phụ quan trọng là phản ứng enol hoá và khử. Phản ứng enol hoá xảy ra khi andehit có H_α và phản ứng khử khi tác nhân Grignard có H_β .

Phản ứng enol hoá:



Phản ứng khử:



Phản ứng enol hoá là phản ứng axit-bazơ, trong đó proton chuyển từ cacbon α tới tác nhân Grignard. Hợp chất cacbonyl chuyển thành dạng ion enolat mà nếu thủy phân cho trở lại xeton hay andehit ban đầu.

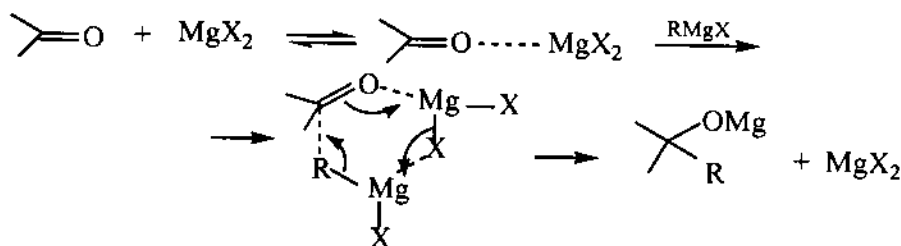
Phản ứng khử là hợp chất cacbonyl bị khử thành ancol bởi tác nhân Grignard, còn tác nhân Grignard bị tách thành olefin.

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 triisopropylcacbinol, tri-*tert*-butylcacbinol và diisopropylneopentylcacbinol 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 ankyl liti ở -80°C .

Nếu phản ứng với $(\text{RMgX})_2$ khi có dư 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 MgX_2 phản ứng chỉ có trạng thái chuyển với một phân tử 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:

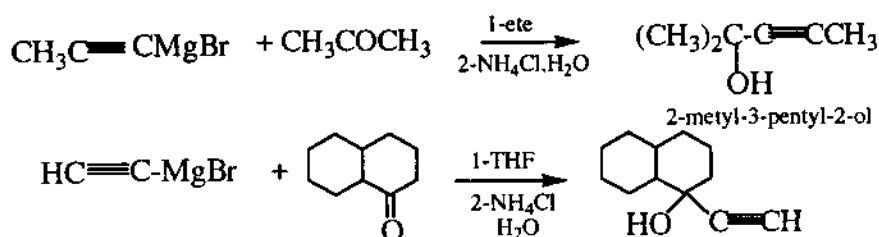


Bảng 11.3. Ảnh hưởng của cấu trúc hợp chất Grignard đến hướng phản ứng cộng vào diisopropylxeton

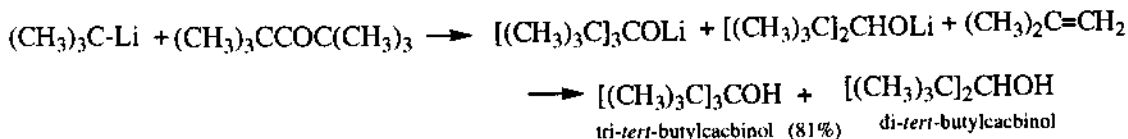
Hợp chất Grignard	% hiệu suất	% sản phẩm cộng	% sản phẩm khử	% enol
CH_3MgBr	95	95	0	0
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$	100	77	21	2
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$	98	36	60	2
$\text{iso-C}_3\text{H}_7\text{MgBr}$	94	0	65	29
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{MgBr}$	97	8	78	11
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{MgBr}$	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 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:



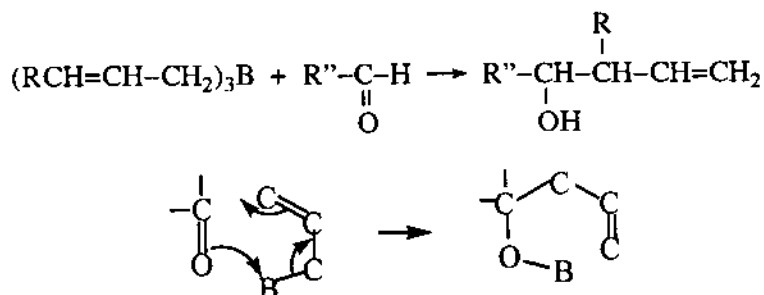
Có thể dùng hợp chất cơ Li thay thế cho hợp chất cơ Mg song phản ứng có nhiều sản phẩm enol hoá và khử hơn:



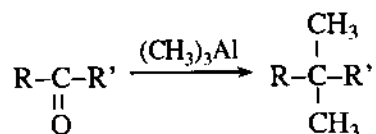
Phản ứng của RMgX với fomandehit cho ancol bậc nhất, andehit cao cho ancol bậc hai và xeton cho ancol bậc ba sau khi thuỷ phân trong HCl hay H_2SO_4 loãng cho sản phẩm cộng, nhưng không dùng cho ancol bậc ba vì dễ dehydrat hoá trong môi trường axit. Có thể dùng dung dịch clorua amoni thay cho axit mạnh.

Có thể dùng tác nhân cơ kim khác, nhưng ankyl thuỷ ngân không phản ứng, thực tế dùng cơ Mg, ankyl và aryl liti, ankyl kẽm có tính chất chọn lọc đối quang.

Các hợp chất allyltri ankyl thiếc khi có BF_3 -eterat, allyltri ankyl 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:

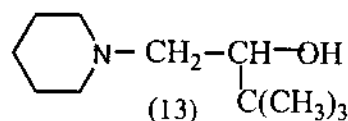
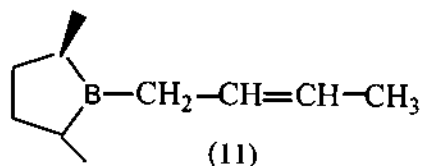
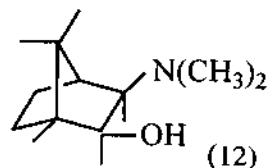
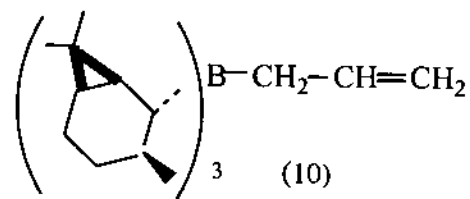


Các tác nhân $\text{RSn}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, cộng được với andehit. Các ankyl và aryl liti tác dụng với hợp chất cacbonyl ở dạng huyền phù trong THF cho hiệu suất tốt gọi là phản ứng Barbier. Liti đimetyl đồng $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ phản ứng với andehit và vài xeton cho ancol, $\text{RCu}(\text{CN})\text{ZnI}$ khi có BF_3 -eterat phản ứng với andehit cho ancol bậc hai. Trimetyl nhôm và đimetyltitan diclorua dùng để methyl hoá xeton cho *gem*-đimetyl:

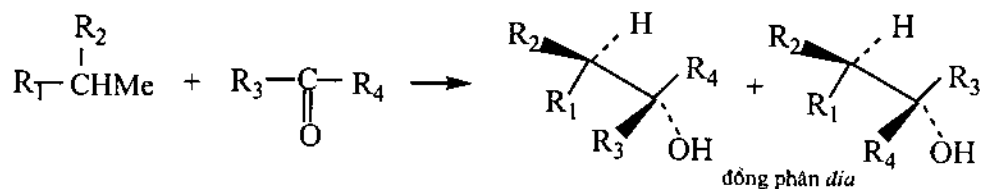


Các anđehit và xeton α,β -không no cộng hợp với Grignard theo 1,4 hay 1,2, trong đó ankyli lit cộng 1,4 kém hơn Grignard. Trong hợp chất chứa nhóm anđehit và xeton có cộng hợp chọn lọc hoá học tới nhóm anđehit hơn là xeton, và có thể phản ứng với xeton nếu đã khóa nhóm anđehit bằng titan tetrakis(di-*n*-alkylamit).

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 cần một lượng nhỏ xúc tác như dẫn xuất borneol DAIB (-)-3-exo-(dimethylamino)isoborneol (12), 1-piperidino-3,3-dimetyl-2-butanol (13):

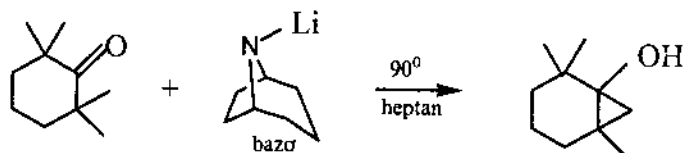
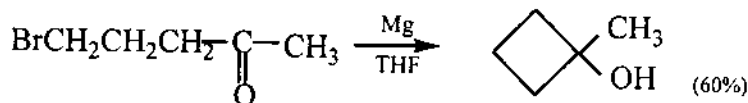


Phản ứng cũng có cộng chọn lọc lập thể *đĩa* với tác nhân không quang hoạt và chất ban đầu quang hoạt, nhưng thường cộng chọn lọc lập thể của chất ban đầu không quang hoạt với tác nhân quang hoạt. Khi phản ứng tạo nên hai trung tâm *chiral* có hai cặp đối quang:



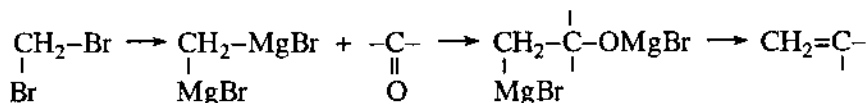
Nếu hợp chất cơ kim là *racemic* thì có thể thu được một cặp *enantiome* lớn hơn đồng phân khác trong phản ứng chọn lọc lập thể này.

Phản ứng Grignard cũng có phản ứng nội phân tử cho sản phẩm vòng hoá:

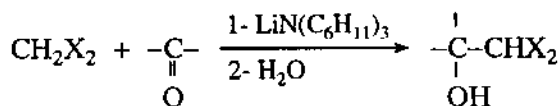


Phản ứng sau xeton không có H_α sẽ lấy H_β để vòng hoá.

Các hợp chất cơ magie *gem*- hai lần thế hình thành từ CH₂Br₂ hay CH₂I₂ phản ứng với andehit và xeton cho olefin với hiệu suất tốt:

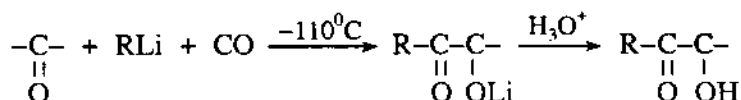


Trong trường hợp dùng các *gem*-đihalogen, andehit hay xeton cộng với nhóm CH₂I (R₂CO → R₂C(OH)CH₂I) khi tác dụng với CH₂I₂ có mặt SmI₂ và cộng với nhóm CHX₂ khi có metylen clorua và dicyclohexylamit ở nhiệt độ thấp:

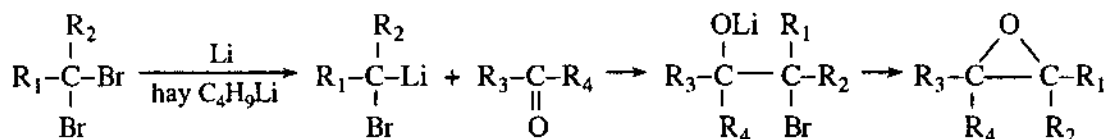


X = Cl, Br, I

Nếu muốn đưa nhóm axyl vào xeton, cho tác dụng RLi và CO ở -110°C và thủy phân thu được α-hydroxyxeton:

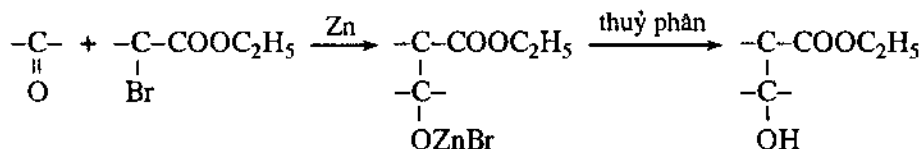


Cũng như khi tác dụng *gem*-đihalogen với hợp chất cacbonyl có Li hay RLi cho epoxit:



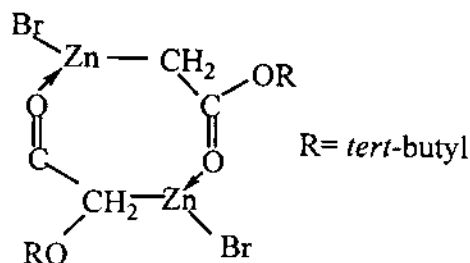
17- Phản ứng Reformatsky

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=CHCOOC₂H₅, 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.

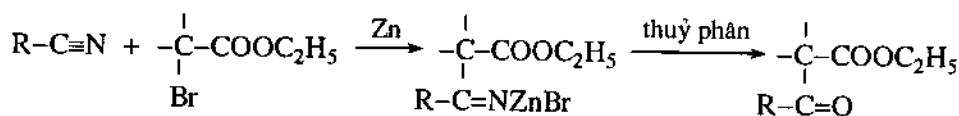
Phản ứng được xem như giống phản ứng Grignard với $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\overset{|}{\text{C}}-\text{ZnBr}$ là chất trung gian hình thành từ kẽm và este mà cấu trúc đã xác định bằng tinh thể học tia X từ chất trung gian rắn của *tert*-butyl-OCOCH₂Br và kẽm:



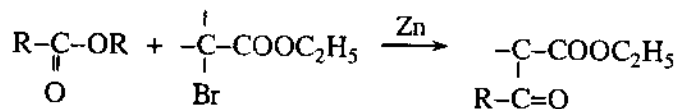
Sau khi thủy phân ancol là sản phẩm, nhưng thỉnh thoảng có sản phẩm tách cho olefin là sản phẩm phụ, nếu dùng $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{P}$ với kẽm cho olefin là chính.

Phản ứng Grignard không thể đi từ α -halogen este nên thường dùng phương pháp này trừ khi có sản phẩm cạnh tranh lớn và hiệu suất thấp.

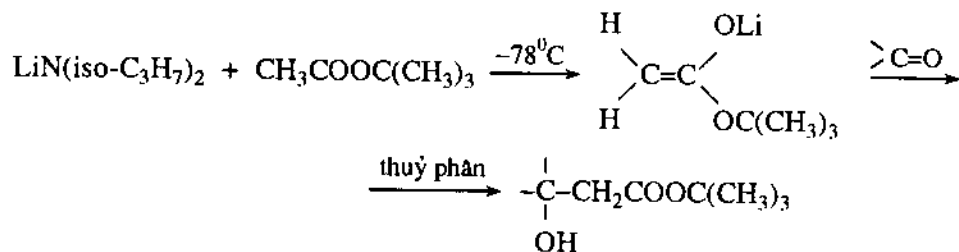
Chất ban đầu có thể là nitrin, gọi là phản ứng Blaise:



hay este cacboxylic:



Và nếu tác dụng *tert*-butylaxetat với cơ liti diisopropylamit (LDA) trong hexan ở -78°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 β -hydroxy-*tert*-butyl este:

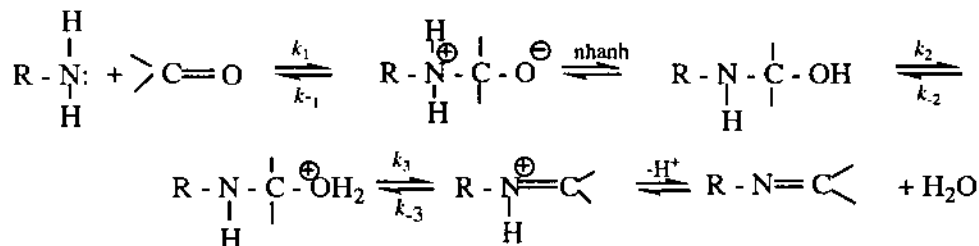


Phản ứng tương tự có thể xảy ra khi dùng silyl ete axetan $\text{R}_2\text{C}=\text{C}([\text{OSi}(\text{CH}_3)_3]\text{OR}'$ khi có TiCl_4 .

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

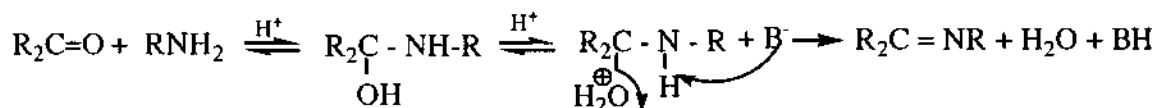
nucleophin với nucleophin là N có cặp electron n vào cacbon cacbonyl theo cơ chế hai giai đoạn để cho sản phẩm cuối cùng:



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.

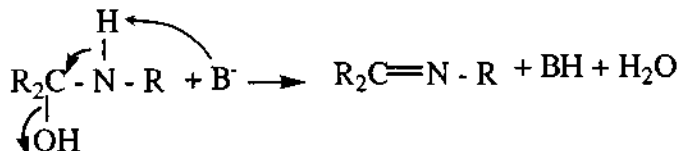
Phản ứng thường dùng xúc tác axit hay bazơ.

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:



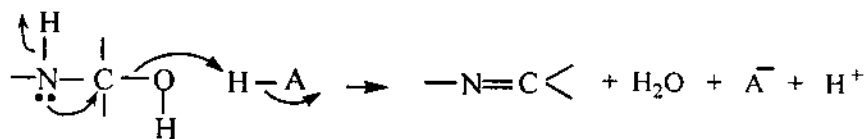
Đặc trưng của phản ứng là thay đổi cơ chế theo sự thay đổi pH của phản ứng.

Ở pH = 7, tương tác amin với cacbonyl làm giảm nhanh pic hấp thụ của C=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 C-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.

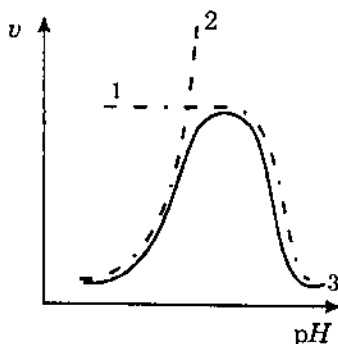
Trong môi trường bazơ, phản ứng tách nước cũng xảy ra.

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.

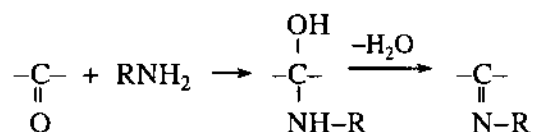
Khi tăng tiếp tính axit của môi trường, sự proton hoá amin bắt đầu xảy ra, nồng độ amin tự do giảm, giảm nồng độ của hợp chất cộng. Như vậy ở đây có sự tăng nồng độ H^+ và giảm nồng độ sản phẩm cộng bù trừ cho nhau nên trong vùng giới hạn pH thấp, tốc độ tách nước ít phụ thuộc vào tính axit của môi trường 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).

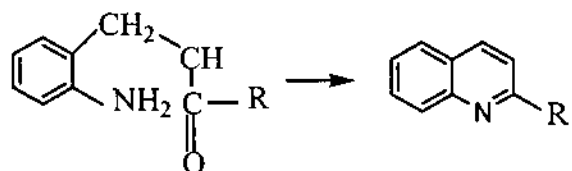
Amin bậc nhất, hai và ba cộng hợp với andehit hay xeton cho sản phẩm khác nhau:



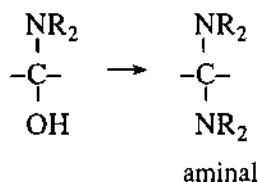
Amin bậc nhất cho imin, các imin còn có hydro ở nitơ đủ bền để có thể tách ra, tuy nhiên trong nhiều trường hợp các nhóm R đơn giản thì phân huỷ hay trùng hợp nhanh, chỉ nhóm aryl ở nitơ hay cacbon đủ bền thường gọi là bazơ Schiff, các hemiaminal N- thế mất nước cho bazơ Schiff đủ bền.

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 TiCl_4 ...

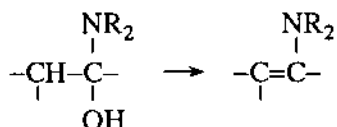
Phản ứng thường dùng để điều chế các hợp chất vòng như tổng hợp quinolin Friedlander:



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 H_α chuyển thành aminal bền hơn:

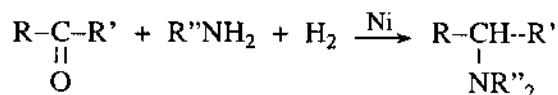


nếu có H_α tách nước hay amin cho enamin:

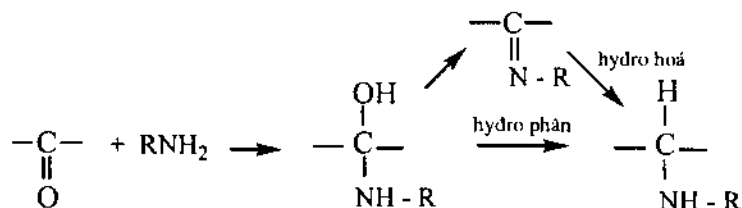


Peclorat của amin bậc hai tác dụng với andehit hay xeton cho muối iminium. Amin bậc ba chỉ cho muối.

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 ankyli hoá khử của amoniac hay amin hay là phản ứng amin hoá khử các hợp chất cacbonyl:

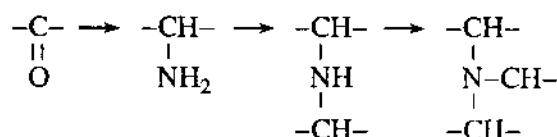


Chẳng hạn, nhóm cacbonyl với RNH_2 hay amin tạo hemiaminal rồi khử bằng hai cách: hydro phân và hydro hoá:



còn amin bậc hai chỉ có hydro phân. Có thể thay hydro và xúc tác bằng kẽm và HCl, natri xyanbohđrua NaBH_2CN , 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.

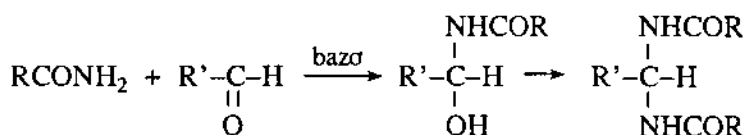
Khi tác nhân là amoniac thì cho sản phẩm ban đầu rồi phản ứng tiếp cho amin bậc hai và bậc ba là sản phẩm phụ:



Thường amin bậc nhất cho amin bậc ba để hơn bậc hai.

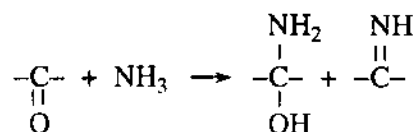
Sự chuyển hoá amin bậc khác nhau có thể dùng tỷ lệ đương lượng của tác nhân.

Amin cũng phản ứng được với andehit hay xeton khi có bazơ với nucleophin, thường là RCONH^- hay khi có axit cho amino ancol axyl hoá rồi phản ứng tiếp cho ankyliđen hay arylidenbisamit:

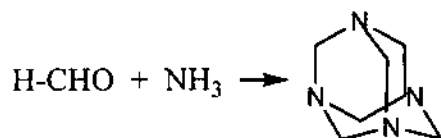


19- Phản ứng cộng NH_3

Amoniacle cộng hợp với andehit hay xeton không cho sản phẩm chung của phản ứng cộng nhưng theo cơ chế chung như sau:



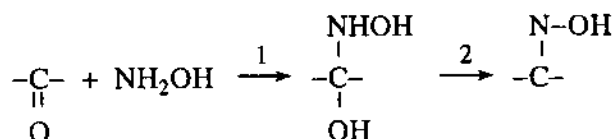
Sản phẩm ban đầu là hemiaminal cũng gọi là andehit amoniac hay imin. Các sản phẩm này đều không bền. Nhiều imin có hydro ở nitơ trùng hợp tức thời. Các hemiaminal bền được điều chế từ andehit hay xeton polyclo hay polyflo hoá hay loại diaryl xeton cho imin bền loại $\text{Ar}_2\text{C}=\text{NH}$ hoặc cho sản phẩm bền khác như fomandehit cho hexametylentetramin:



Benzandehit với hai phân tử amoniac cho hydrobenzamid $\text{ArCH}(\text{N}=\text{CHAr})$ 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:



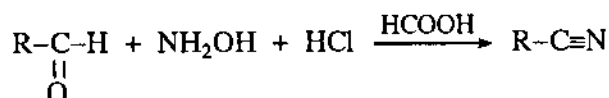
Các dẫn xuất thường dùng là $\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$, $\text{HON}(\text{SO}_3\text{Na})_2$ còn xeton có khó khăn lập thể thì cần áp suất cao, có khi đến 10.000 atm.

Tốc độ hình thành oxim cực đại ở giá trị pH phụ thuộc vào chất ban đầu nhưng thường $\text{pH} = 4$. 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 $\text{pH} = 4$. 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.

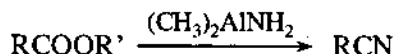
Các oxim có thể thu được khi cho hơi axeton, NH_3 và O_2 đi qua silicagel.

Trong trường hợp dùng hydroxylamin clohydrat và axit fomic, HCl đặc, SeO_2 , pyridin-toluen với andehit sẽ cho nitrin:



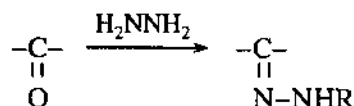
Phản ứng đi qua chất trung gian oxim rồi tách. Nitrin trực tiếp tạo thành khi dùng N,O-bis(trifluoromethyl)hydroxylamin $F_3CCONHOCOCF_3$ và NH_3OSO_2OH .

Este cacboxylic chuyển thành nitrin bằng dimethyl nhôm amit:

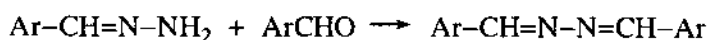


21- Phản ứng cộng hydrazin và dẫn xuất

Sản phẩm ngưng tụ của hydrazin với andehit và xeton gọi là hydrazon:



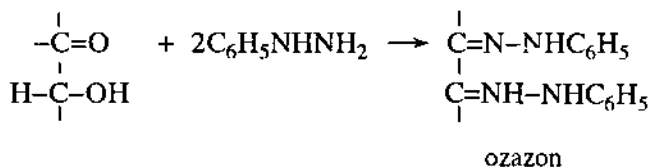
Hydrazin chỉ phản ứng với xeton thơm, với các andehit hay xeton khác cho sản phẩm không tách được. Sản phẩm ngưng tụ nhóm amin thứ hai gọi là azin. Sản phẩm quan trọng là của hợp chất thơm:



Trong vài trường hợp có thể chuyển azin thành hydrazon bằng dùng dư hydrazin và kiềm.

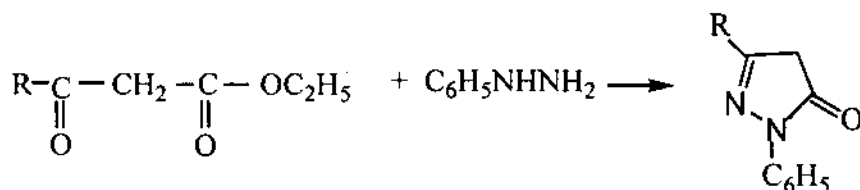
Các dẫn xuất arylhydrazin như phenylhydrazin, *p*-nitrophenyl- và 2,4-dinitrophenyl được dùng nhiều cho hydrazon tương ứng với nhiều andehit và xeton. Các sản phẩm này thường là chất rắn nên là phương pháp để tách hợp chất cacbonyl.

Các α -hydroxy andehit và xeton và α -dicarbonyl cho ozazon có hai cacbon cạnh nhau chứa nitơ:

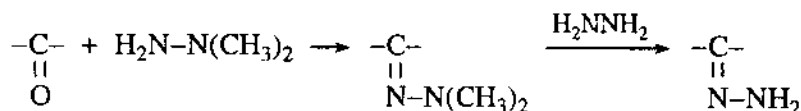


đặc biệt dùng nhiều trong hoá học cacbohyđrat.

Các β -dixeton và β -xeto este cho pyrazol và pyrazolon:

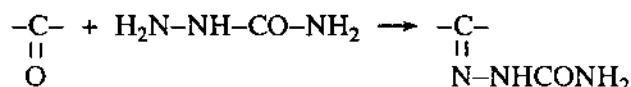


Các hydrazon đơn giản có thể dùng phản ứng trao đổi hydrazin thế với hydrazin:



22- Phản ứng với semicacbazit

Semicacbazit $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2$ phản ứng với andehit hay xeton cho semicacbazon:



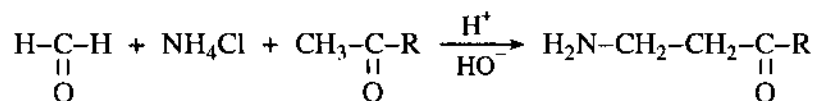
Phản ứng chủ yếu với nhóm NH_2 xa nhóm cacbonyl, còn thiosemicacbazit cũng phản ứng tương tự. Thực tế phản ứng cũng phụ thuộc pH theo quy luật chung của phản ứng cộng với amin ở trên nên cũng có khi như nucleophin 2-metylthiosemicacbazit có sự thay đổi thứ hai về giai đoạn quyết định tốc độ: pH trên 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:



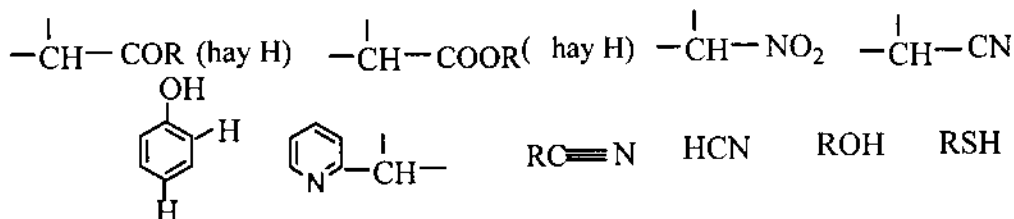
23- Phản ứng Mannich

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 , R_2 hay RCO tương ứng, còn arylamin không cho phản ứng này.

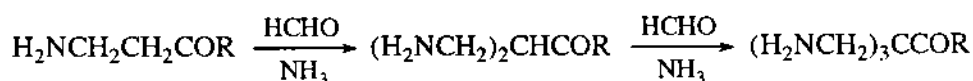
Các hợp chất có hydro linh động thường dùng như:



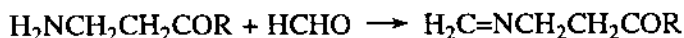
Phản ứng Mannich thường có xúc tác axit hay bazơ với cơ chế như sau:

Phản ứng xúc tác axit:



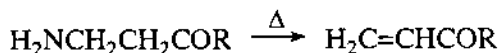


Và phản ứng khác là ngưng tụ bazơ Mannich với dư fomandehit:

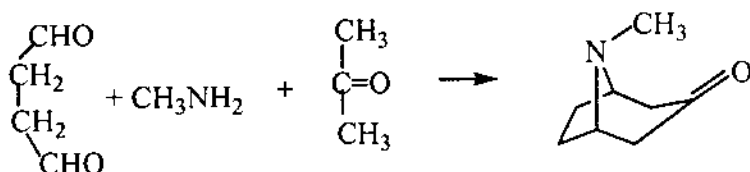


Do đó có trường hợp thu được các sản phẩm đó là sản phẩm chính, cũng có khi lại là sản phẩm phụ.

Khi bazơ Mannich chứa nhóm amin β đối với nhóm cacbonyl thì dễ tách amoniac ra cho andehit, xeton, este α , β -không no:



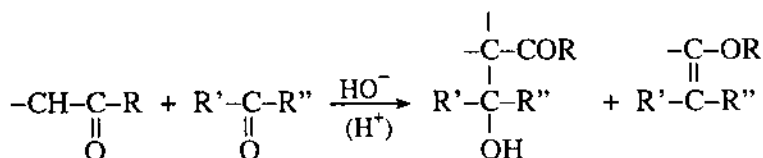
Phản ứng Mannich rất quan trọng trong sinh hoá để tổng hợp các hợp chất tự nhiên như alcaloit, chẳng hạn như tropinon của Robinson bằng bazơ Mannich với suxindiandehit, metylamin và axeton:



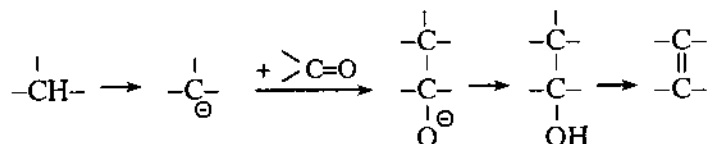
24- Phản ứng ngưng tụ andol

1- Cơ chế andol hoá:

Phản ứng ngưng tụ andol xảy ra do nguyên tử cacbon α của phân tử andehit hay xeton này cộng với cacbonyl của phân tử andehit hay xeton khác:



Sản phẩm là hợp chất β -hydroxyandehit hay β -hydroxylxeton, 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:

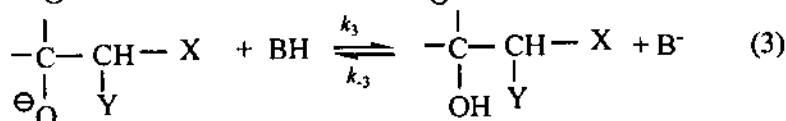
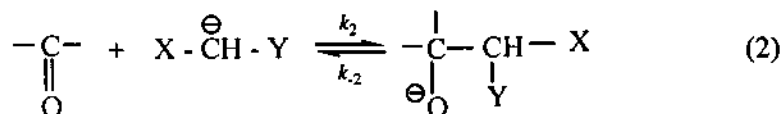
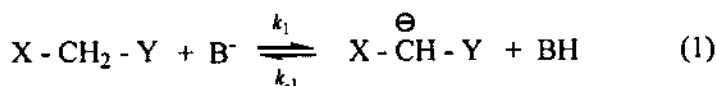


Phản ứng thường xảy ra khi có xúc tác axit hay bazơ. Ngoài ra có những phản ứng giống hay thuộc loại andol như phản ứng ngưng tụ Claisen, Knoevenagel, Peterson, Perkin, Darzen, Tollens, Wittig, đều tuân theo quy tắc chung của andol.

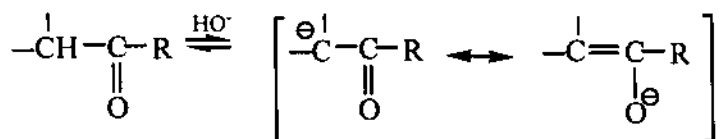
Bảng 11.4. Phản ứng ngưng tụ xúc tác bazơ của hợp chất có H linh động

Phản ứng	Hợp chất chứa H linh động	Hợp chất cacbonyl	Phản ứng tiếp sau
Phản ứng andol	Andehit —CH—CHO $\quad $ Xeton —CH—COR $\quad $ Este —CH—COOR $\quad $	Andehit, axeton Andehit, xeton (thường không có H _α)	Dehydrat hoá Dehydrat hoá
Phản ứng Knoevenagel	$\text{Z—CH}_2\text{—Z,}$ Z—CHR—Z'	Andehit, xeton (thường không có H _α)	Dehydrat hoá
Phản ứng Peterson	$(\text{CH}_3)_3\text{Si—CH}^\ominus$ $\quad $ —CH—Z $\quad $ Z = COR COOR, NO_2	Andehit, xeton CO_2, CS_2	
Phản ứng Perkin	Anhydrit —CH—COOCOR $\quad $	Andehit thơm	
Phản ứng Darzen	$\alpha\text{-Halogen este}$ XCH—COOR $\quad $	Andehit, xeton	Epoxy hoá, (SN)
Phản ứng Tollens	Andehit —CH—CHO $\quad $ Xeton —CH—COR $\quad $	Fomandehit	Phản ứng Cannizzaro chéo
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 —CH—CN $\quad $	Nitrin	

Cơ chế xúc tác bazơ là cơ chế chung cho phản ứng ngưng tụ andol và phản ứng tương tự andol:

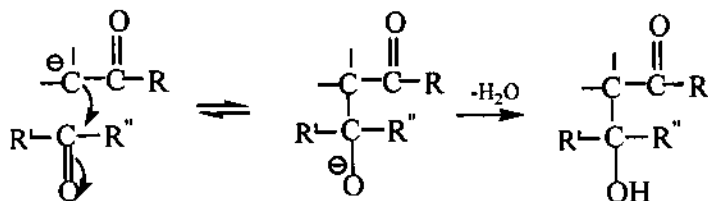


Tính axit của C-H yếu nên để tạo cacbanion cần có kiềm mạnh, như HO^- , đôi khi dùng nhôm *tert*-butoxit. Bazơ chỉ cần đủ mạnh nhưng không quá mạnh để chuyển tất cả andehit hay xeton thành enolat, nghĩa là để cân bằng sang trái cho cả andehit và xeton, tuy nhiên có đủ ion enolat cho phản ứng:



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_α linh động, andehit phản ứng với bazơ tạo thành cacbanion được ổn định bằng hiệu ứng $-C$ của nhóm cacbonyl:



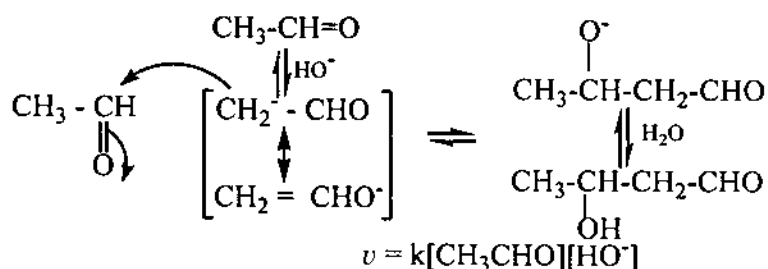
Trong các phương trình tốc độ trên, giai đoạn (3) xảy ra rất nhanh và bỏ qua k_2 thì phương trình tốc độ chung:

$$\frac{d[\text{andol}]}{dt} = \frac{k_1 k_2 [XCH_2Y][B^-][C=O]}{k_{-1}[BH] + k_2[C=O]}$$

Có hai trường hợp giới hạn:

1- Nếu $k_2[C=O]$ lớn hơn $k_{-1}[BH]$ nhiều, nghĩa là giai đoạn cộng k_2 rất nhanh thì $v = k_1[XCH_2Y][B^-]$ 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 cacbonyl.

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 cacbonyl 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 D₂O thì D đi vào nhóm methyl, sản phẩm không chứa D.

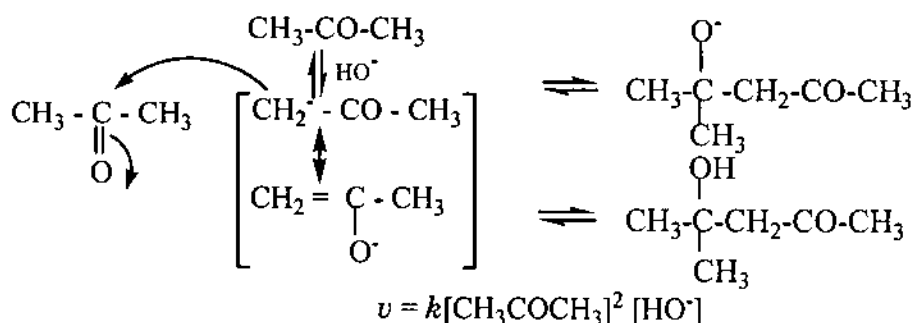
Tốc độ phản ứng tỷ lệ với nồng độ cấu tử metylen (hay còn gọi là cấu tử giả axit) nồng độ này tăng tỷ lệ với nồng độ kiềm nhưng chỉ đến điểm mà $pK_{\text{HA}} = \text{pH}$. Chẳng hạn, cực đại phản ứng cộng bisunfit khi $\text{pH} = 7$ (pK_a của bisunfit là 6,99), phản ứng hydroxymetyl hoá phenol ở $\text{pH} = 10$ (pK_a của phenol là 9,9).

Khi $\text{pH} = 14$, 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 $\text{pH} = 14$), đặc biệt dùng ancolat kim loại trong DFME 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:

$$\frac{d[\text{andol}]}{dt} = k_2[\text{XCH}_2\text{Y}][\text{C=O}] = \frac{K_{\text{ch}}k_2[\text{XCH}_2\text{Y}][\text{B}^-][\text{C=O}]}{[\text{BH}]}$$

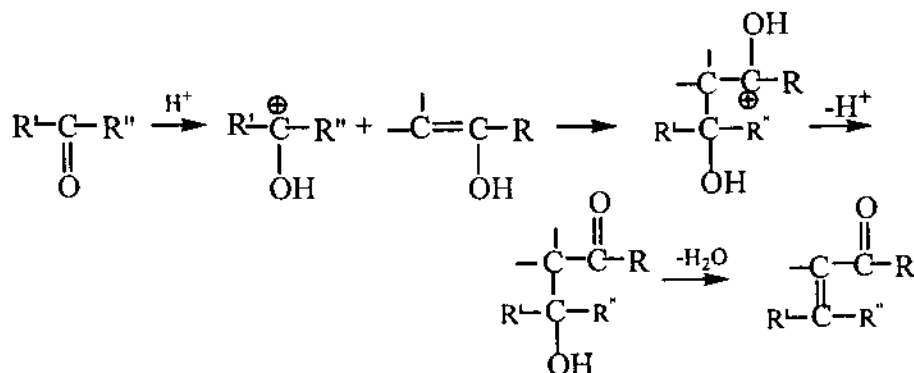
trong trường hợp này, tốc độ chung phụ thuộc vào vị trí cân bằng của phản ứng loại H⁺ của cấu tử metylen cũng như vào hằng số tốc độ cộng andol. Trường hợp này xảy ra đối với những phản ứng của những hợp chất cacbonyl ít hoạt động hơn vì hiệu ứng electron và hiệu ứng lập thể. Chẳng hạn, phản ứng ngưng tụ của xeton:



Nếu tiến hành phản ứng trong D₂O 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 thế 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.

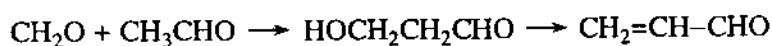
Phản ứng cũng được xúc tác bằng axit và thường có giai đoạn dehydrat hoá kèm theo:



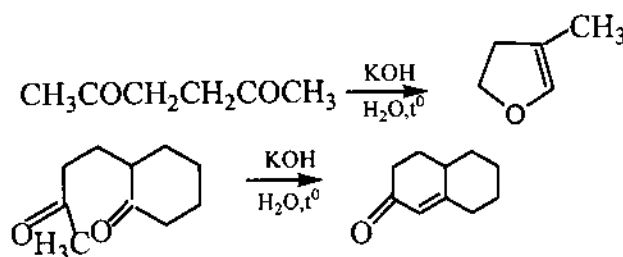
Vai trò của axit là proton hoá nhóm cacbonyl rồi tấn công vào nhóm cacbonyl bằng cacbon của dạng enol.

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 H_α , thường dùng với một hợp chất có H_α với hợp chất không có H_α :



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 H_α 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:



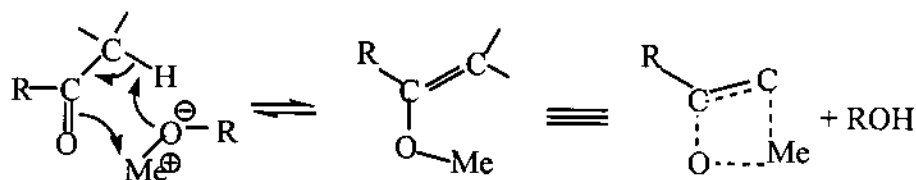
Như vậy phản ứng ngưng tụ trong môi trường bazơ là giữa ion enolat – một bazơ mạnh hay một cacbanion mạnh với phân tử hợp chất cacbonyl, nghĩa là giữa một nucleophin mạnh với một electrophin yếu hơn, còn trong môi trường axit là phản ứng của một enol – một nucleophin yếu hơn với một cacbonyl được proton 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:

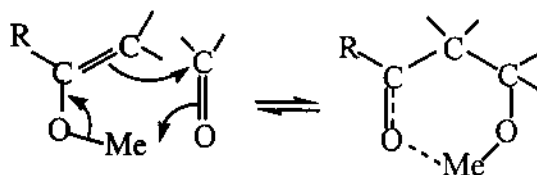


Trong phản ứng của hợp chất cacbonyl, tốc độ phản ứng không chỉ phụ thuộc vào nồng độ axit và bazơ mà còn phụ thuộc vào sự phối trí của ion kim loại, do đó trạng thái chuyển khi có xúc tác axit và bazơ có khác nhau.

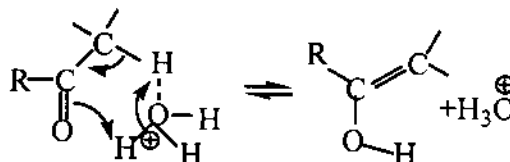
Khi có xúc tác bazơ có sự tạo thành enolat:



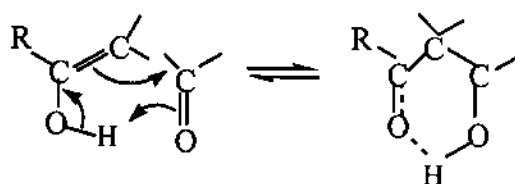
và tác dụng với hợp chất cacbonyl:



Còn xúc tác axit có sự tạo thành enol:

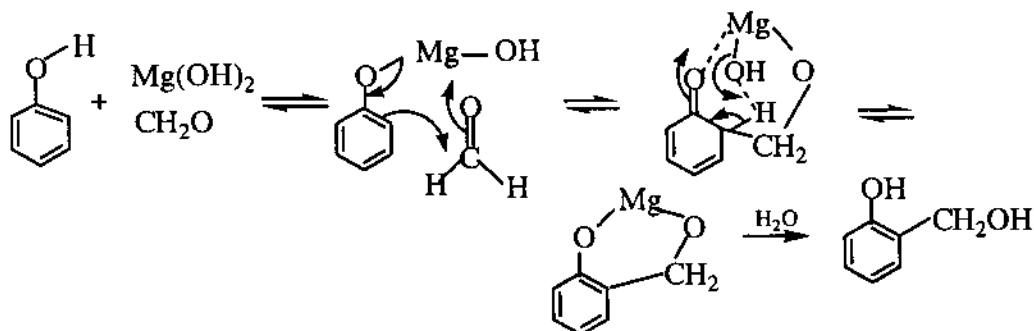


và tác dụng với cacbonyl:

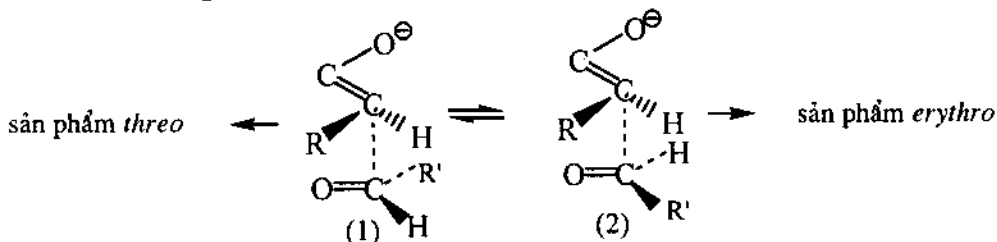


Như vậy, trong trường hợp này phản ứng xảy ra theo cơ chế chelat (cơ chế cồng cưa) nghĩa là có sự chuyển động bộ electron và có sự giải toả electron nên thuận lợi về năng lượng.

Cơ chế chelat được nghiên cứu kỹ trong phản ứng tổng hợp α -hydroxymetyl hoá phenol trong đó chỉ xảy ra ở vị trí *ortho* không xảy ra ở vị trí *para*:

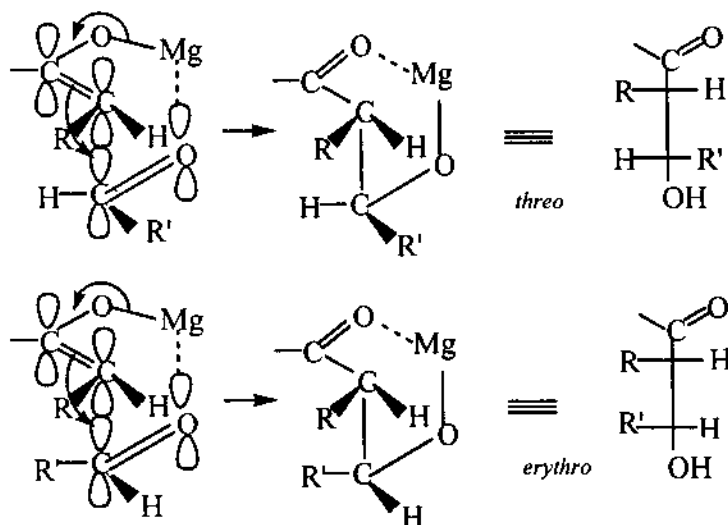


Về mặt lập thể, sự kết hợp giữa hai cấu tử tạo thành hai trạng thái chuyển có năng lượng khác nhau không lớn nên ở trạng thái cân bằng dễ chuyển hoá cho nhau:



Nên tính chọn lọc lập thể của phản ứng gần 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:

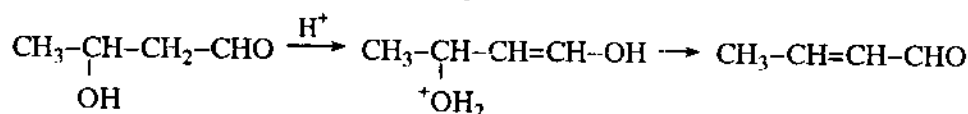


Trong trạng thái chuyển có sự tham gia của cacbon kim loại, trạng thái chuyển trở nên chặt hơn, không chuyển hoá cho nhau vì không có khả năng quay xung quanh trục C–O. Do đó, nếu tiến hành phản ứng ở nhiệt độ thấp và thời gian ngắn thì sẽ thu được sản phẩm động học mà không phải là sản phẩm nhiệt động học.

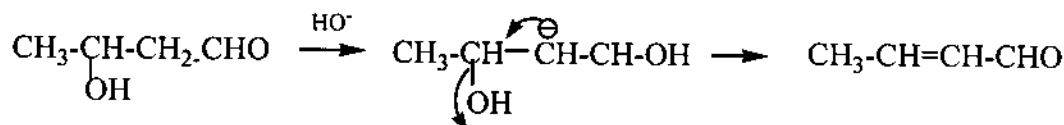
Trạng thái chuyển *threo* có hai nhóm thế và R' ít tương tác lập thể hơn trạng thái chuyển *erythro* vì thế tỷ lệ hiệu suất đồng phân *threo* / *erythro* > 1.

2- Phản ứng croton hoá

Phản ứng loại nước của sản phẩm andol khi còn có H_α gọi là phản ứng croton hoá. Phản ứng loại nước trong môi trường axit xảy ra theo cơ chế E1:



Nhưng ngay trong môi trường kiềm, phản ứng cũng xảy ra nhờ sản phẩm andol có nhóm metylen hoạt động dễ loại hydro làm cho nhóm OH dễ đi ra:

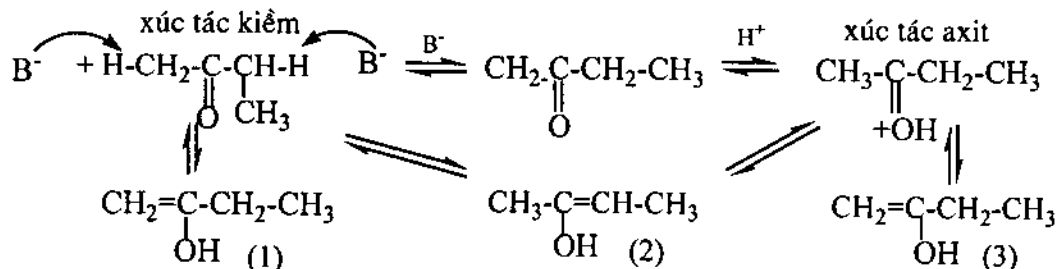


Mặt khác, sản phẩm loại nước là hợp chất không no liên hợp, do đó là sản phẩm bền hơn, tạo nên khuynh hướng chuyển dịch cân bằng về phía sản phẩm.

Sản phẩm sau khi loại nước thu được là *trans*-olefin, nghĩa là phản ứng loại nước không đặc thù lập thể nhưng hoàn toàn chọn lọc lập thể.

3- Sự định hướng của phản ứng andol trong hợp chất cacbonyl không đối xứng:

Đối với xeton không đối xứng, phản ứng andol có các hướng khác nhau phụ thuộc vào xúc tác. Chẳng hạn, phản ứng của metyletylxeton:



Khi enol hoá bằng bazơ, bazơ ưu tiên tấn công vào nhóm CH₃ để có cacbanion bền hơn vì hiệu ứng +I của CH₃ không làm thuận lợi cho cacbanion từ metylen. Do đó phản ứng enol hoá metyletylxeton luôn luôn chậm hơn axeton. Đồng thời cũng do hiệu ứng không gian.

Khi có axit, enol hoá qua hai giai đoạn tạo ion cacboni – oni, tương tự E1 cho ưu tiên

enol (2) (sản phẩm theo Zaitsev). Đối với metyletylxeton, tỷ lệ tốc độ $k_{CH_2}/k_{CH_3} = 2,5$. 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:

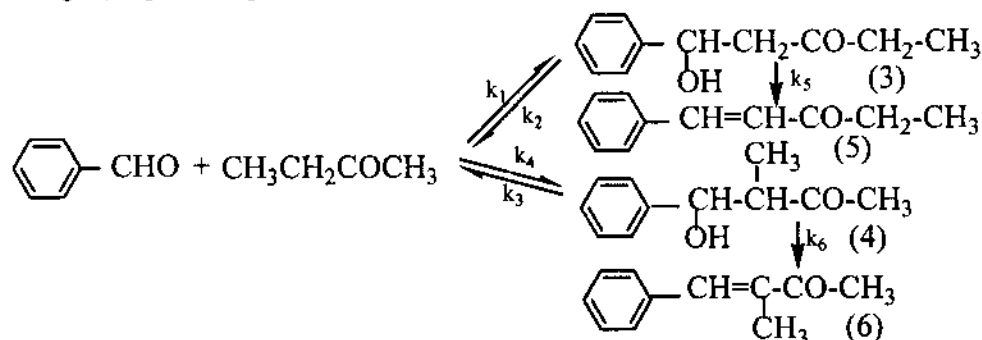
Khi có xúc tác kiềm, tỷ lệ sản phẩm phụ thuộc vào tính bền của cacbanion, đồng thời tốc độ loại nước ở giai đoạn sau. Nói chung phụ thuộc vào cân bằng của các giai đoạn.

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_1 : $k_3 > k_1$. 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_1 . 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 α , β -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.

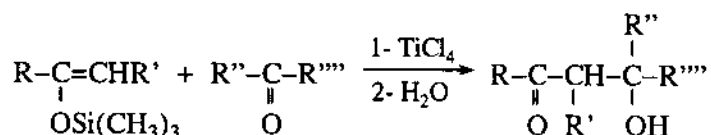
b- Phản ứng giữa hai phân tử xeton: Trong trường hợp này cân bằng chuyển về bên trái và phản ứng thực hiện được khi có chuyển dịch được cân bằng, thường bằng phương pháp chiết Soklet. Xeton không đối xứng ngưng tụ ở phía nhóm nhiều hydro hơn (trừ butanon thì xúc tác axit ngưng tụ ở CH_3 , trong kiềm 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_α 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.

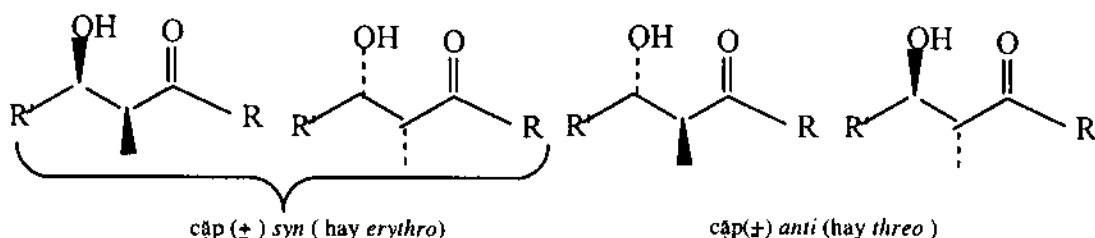
e- Phản ứng giữa andehit và xeton: Phương pháp thường dùng nhất là khi andehit không có H_α và không có phản ứng ngưng tụ cạnh tranh do ngưng tụ xeton với nhau. Phản ứng cũng gọi là Claisen-Schmidt. Khi andehit có H_α thì cacbon α của xeton cộng vào cacbon cacbonyl andehit, không có ngược lại.

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:

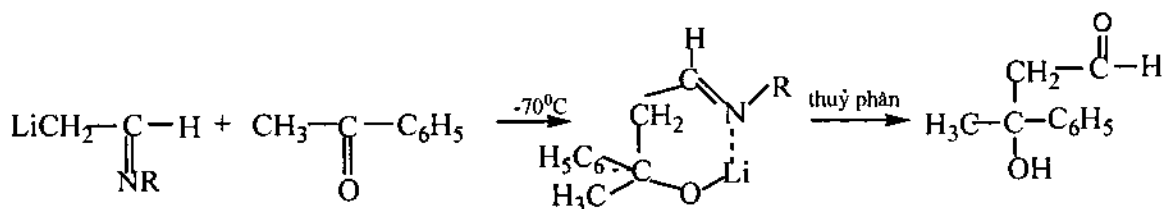


Các dẫn xuất enol có sẵn hay dùng là enolat của magie, titan, rodi, zirconi, thiếc, enol borinat, allyl enol ete, enol borat $R'CH=CR''-OB(OR)_2$.

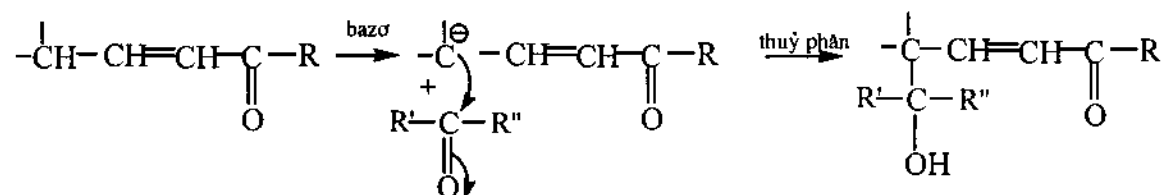
Nói chung, enolat kim loại cho cộng *syn* hay *erythro* và được dùng nhiều trong nghiên cứu chọn lọc lập thể. Đồng phân *E* nói chung không có chọn lọc lập thể. Có một số trường hợp chọn lọc lập thể *anti* như enolat titan, enolat geranium, enolat magie, enolat liti ở -78°C .

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.

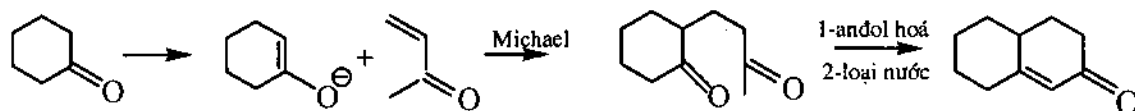
Phản ứng cộng cacbon α của andehit với cacbon cacbonyl của xeton đạt được khi dùng imin thay cho andehit và bazơ $\text{LiN}(\text{iso-C}_3\text{H}_7)_2$:



Phản ứng ngưng tụ cũng xảy ra với hợp chất cacbonyl α, β -không no có hydro linh động ở vị trí γ :



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:

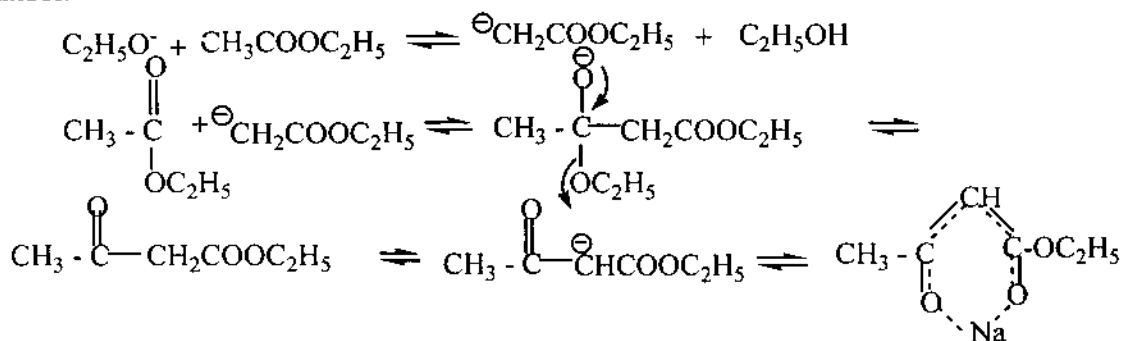


Phản ứng cũng ứng dụng để tổng hợp cả vòng chứa hai nối đôi hay sản phẩm vòng quang hoạt. Chẳng hạn khi đóng vòng 1,5-dixeton với xúc tác amino axit (prolin) cho sản phẩm quang hoạt với một đối quang dư rất lớn.

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:

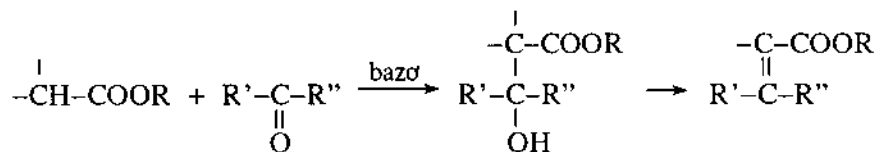


Khi có kiềm mạnh, như ancolat, etylaxetat chuyển thành enolat làm cấu tử metylen tấn công vào phân tử etylaxetat khác là cấu tử cacbonyl.

Sự hình thành cacbanion bền vững có tác dụng chuyển dịch cân bằng cho nên những hợp chất không có H_α 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 H_α .

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 β -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 α của este cacboxylic ngưng tụ với cacbon cacbonyl của anđehit và xeton cho β -hydroxy este:

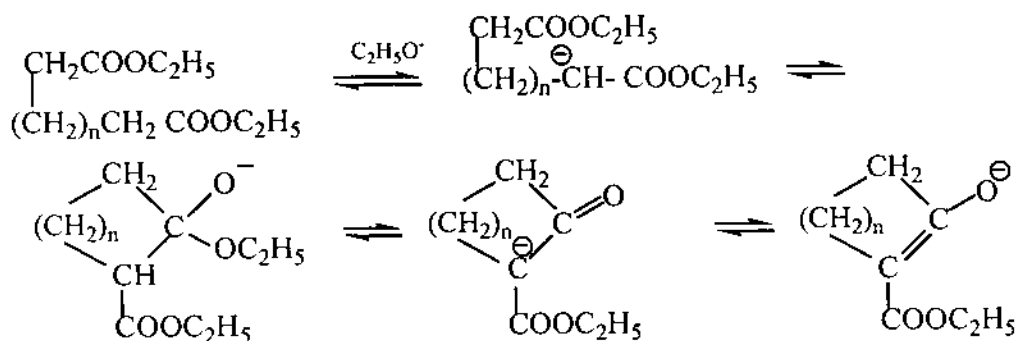


Các tác nhân mạnh có thể dùng là $(\text{iso}-\text{C}_3\text{H}_7)_3\text{NLi}$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNa}$, LiNH_2 . Các este thường cũng phản ứng với lacton và với vị trí γ cho este α , β -không no.

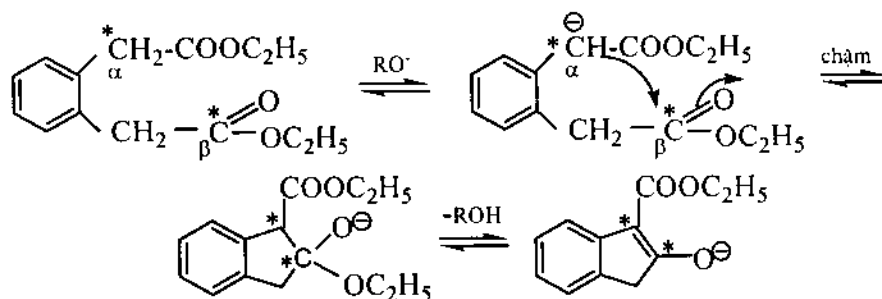
Trong phản ứng này, có thể có phản ứng của cacbon α của anđehit và xeton với cacbon cacbonyl của este nhưng đó là phản ứng thế nucleophin, nên có thể trong phản ứng này là sản phẩm phụ.

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:

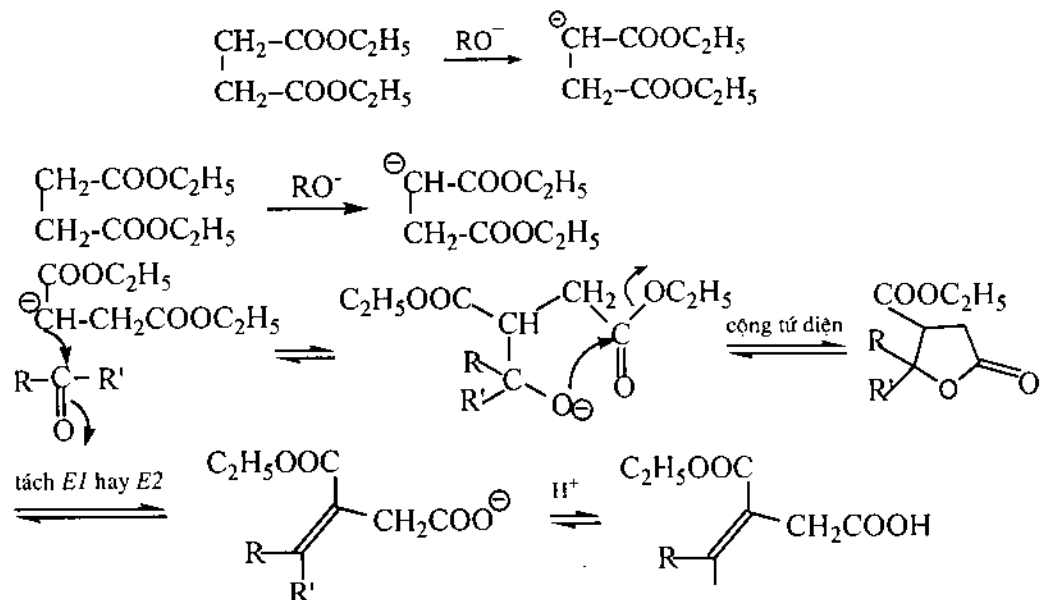


Phản ứng đi qua trạng thái vòng hoá đã được chứng minh bằng hiệu ứng đồng vị động học $^{12}\text{C} / ^{14}\text{C}$ của este của axit *o*-phenyldiaxetic:



27- Phản ứng ngưng tụ Stobbe

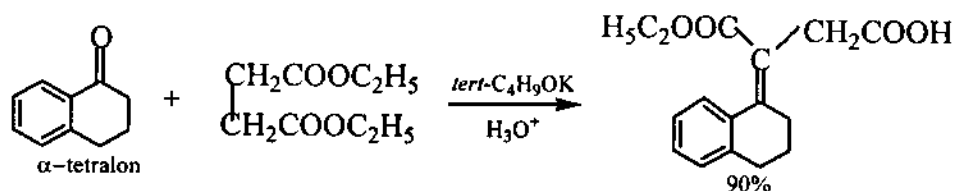
Phản ứng của andehit hay xeton với diethylsuxinat cho sản phẩm cộng vòng hoá 5, 6 cạnh có thể mở vòng bằng xúc tác bazơ:



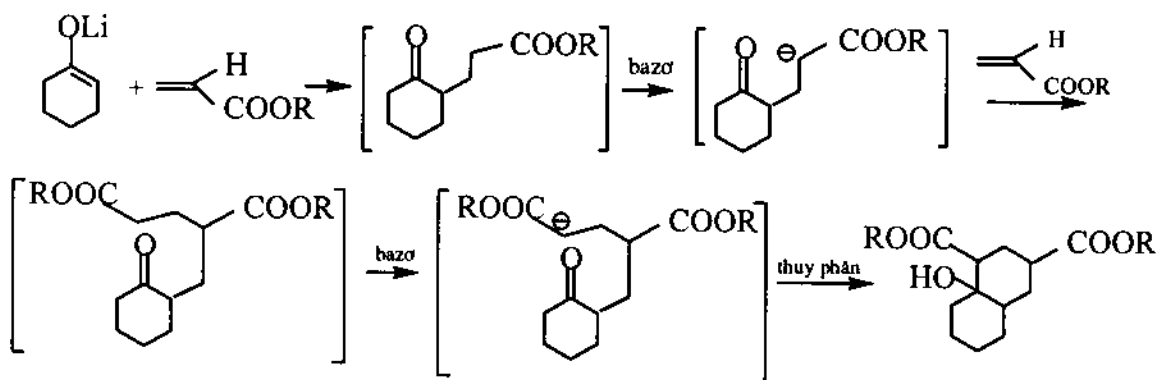
Phản ứng tương tự ngưng tụ Claisen nhưng phản ứng xảy ra dễ dàng hơn khi có bazơ

như NaOC_2H_5 , 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:

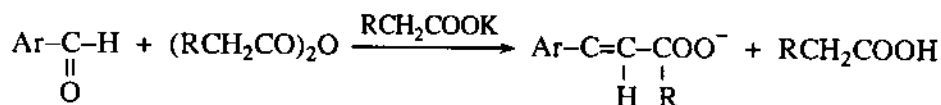


Phản ứng Stobbe mở rộng đến este di-*tert*-butyl của axit glutaric, trong đó có giai đoạn vòng hoá và cũng có hai phản ứng Michael khi dùng este α , β -không no tác dụng với enolat liti:



28- Phản ứng Perkin

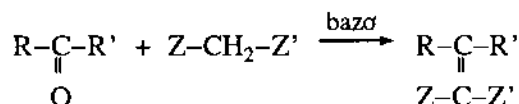
Phản ứng điều chế axit α , β -không no từ anđehit thơm và anhydrit axetic khi có muối kim loại kiềm của axit tương ứng. Phản ứng cần có xúc tác bazơ để tạo cacbanion kết hợp vào nhóm cacbonyl cho sản phẩm andol, sau đó loại nước và thủy phân cho axit không no.



Khi anhydrit có hai H_α , phản ứng dehydrat hoá luôn luôn xảy ra, muối của β -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. Anđehit thơm dạng liên hợp $\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ cũng tham gia phản ứng này, nhưng phản ứng không dùng cho anđehit mạch hở.

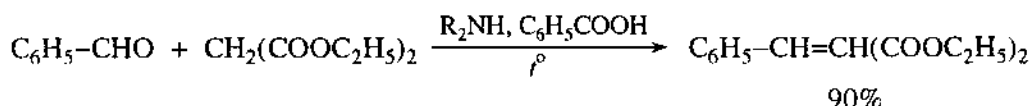
29- Phản ứng Knoevenagel

Phản ứng giữa andehit và xeton, thường không có H_α với hợp chất có hydro linh động dạng Z-CH₂-Z' hay Z-CHR-Z' gọi là phản ứng Knoevenagel:



với Z và Z' là: CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO₂, SOR, SO₂R, SO₂OR.

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:

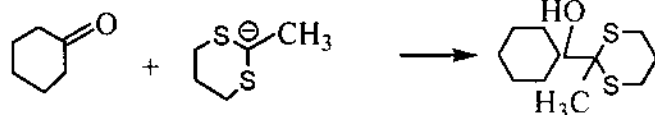
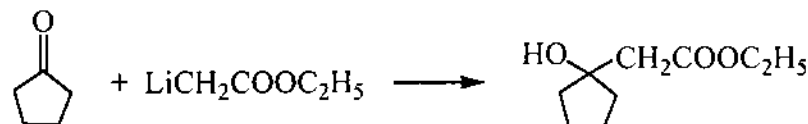
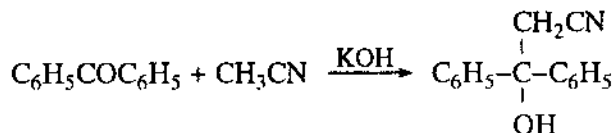
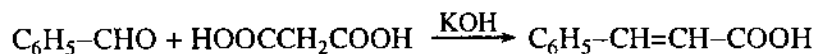
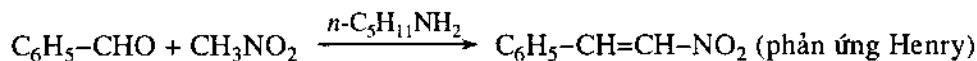


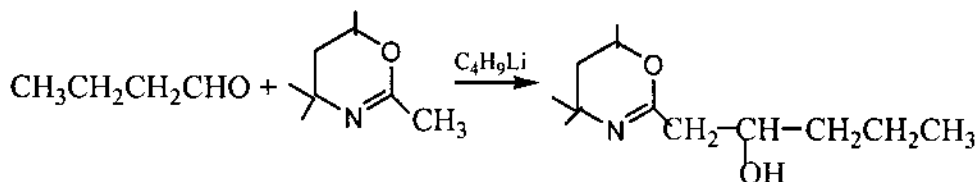
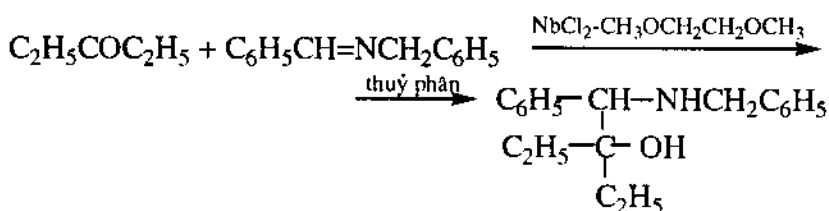
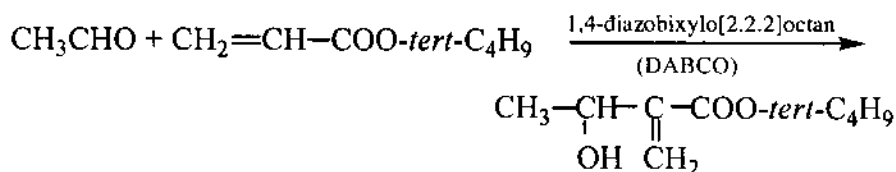
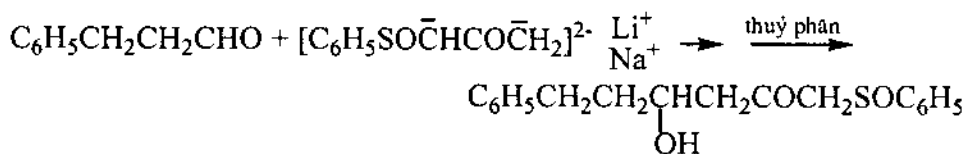
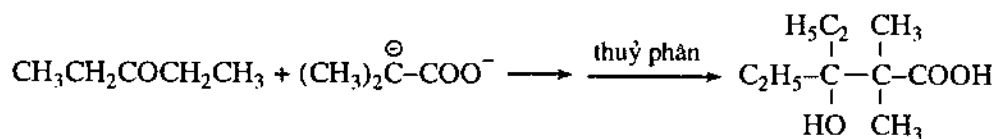
Có thể dùng xúc tác florua kim loại kiềm trong dung môi aproton lưỡng cực, nếu dùng xúc tác piperidin trong pyridin tạo trạng thái chuyển *threo*. Sau khi thủy phân và loại CO₂ thu được axit không no. Phản ứng loại CO₂ xảy ra với tốc độ nhỏ hơn tốc độ chung của ngưng tụ andol.

Khi Z là COOH thì luôn có phản ứng decarboxyl hoá *in situ*. Hợp chất hydro linh động khác như CHCl₃, 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 CH₃Z hay RCH₂Z thì dùng kiềm mạnh.

Một số phản ứng tương tự như sau:



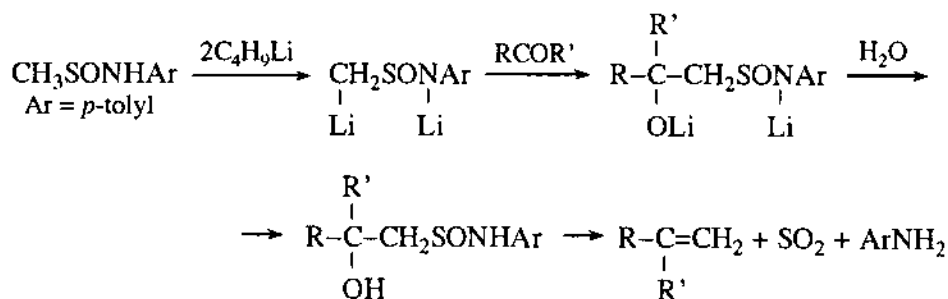


Phản ứng dùng được với hầu như các nucleophin với andehit và xeton cho sản phẩm khác nhau sau khi thủy phân, decarboxyl hoá, khử ...

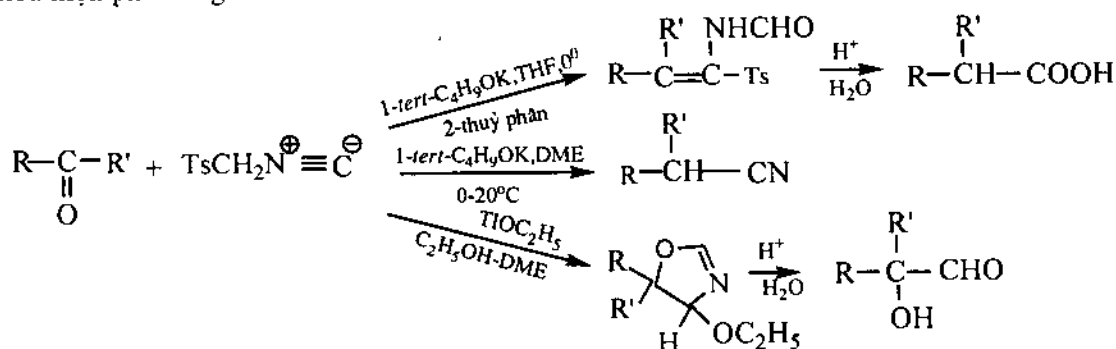
Cũng như andol, phản ứng Knoevenagel cũng chọn lọc lập thể *đĩa* và chọn lọc đối quang.

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*:

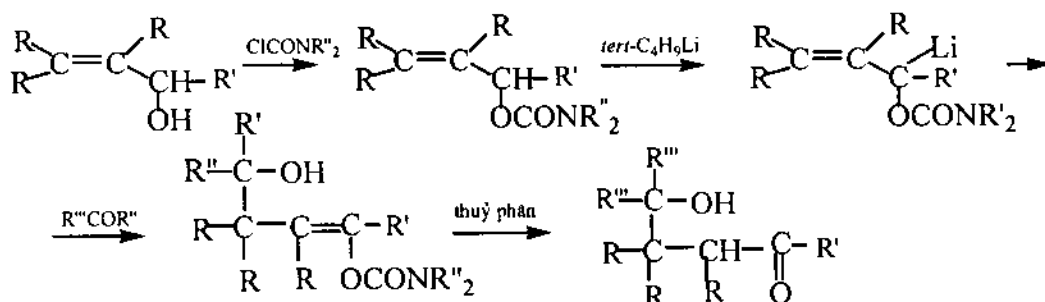


2- Phản ứng của xeton với tosylmetylisoxyanua cho sản phẩm khác nhau phụ thuộc điều kiện phản ứng:

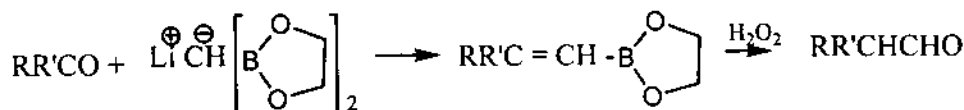


3- Andehit và xeton RCOR' với metoxyvinyliti $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Li})\text{OCH}_3$ cho hydroxy enol ete $\text{RR}'\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{CH}_2$ mà dễ thủy phân cho axylol $\text{RR}'\text{C}(\text{OH})\text{COCH}_3$.

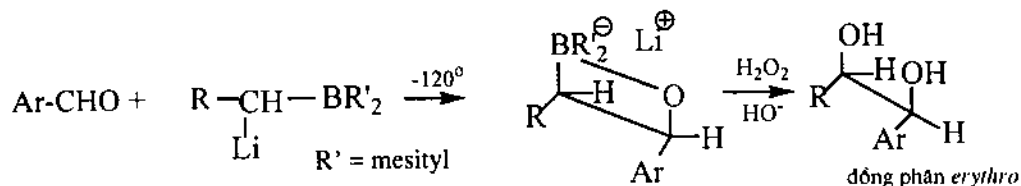
4- Andehit và xeton phản ứng với liti allyl cacbamat cho phản ứng có chuyển vị allylic cho γ -hydroxy andehit và xeton, thường gọi là phản ứng homoandol có chọn lọc đối quang:



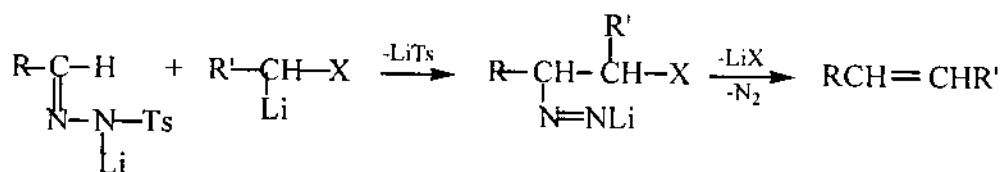
5- Chuyển hoá andehit và xeton tới đồng đẳng của nó bằng tác dụng chất ban đầu với liti bis(etylendioxyboryl)metit rồi oxy hoá tiếp bằng H_2O_2 :



6- Phản ứng chọn lọc lập thể 1,2-diol của andehit thơm ở -120°C và oxy hoá bằng H_2O_2 :

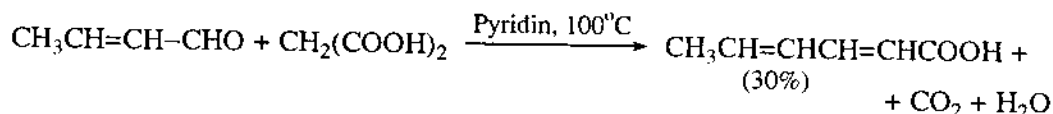


7- Phản ứng của muối liti của hợp chất có hydro linh động với muối liti của tosylhydrazon của andehit cho sản phẩm cộng tách cho anken (khi $\text{X} = \text{CN}, \text{SC}_6\text{H}_5, \text{SO}_2\text{R}$).



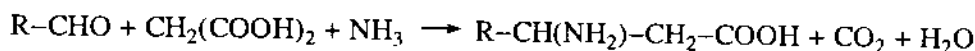
30- Phản ứng Doebner

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:



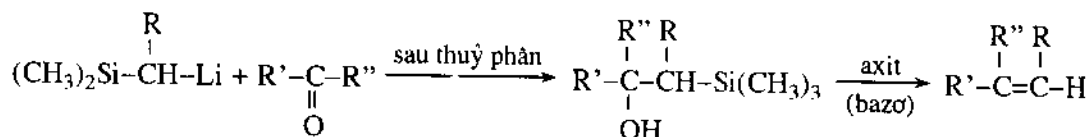
31- Phản ứng Rodionov

Phản ứng ngưng tụ các andehit với axit malonic có mặt amoniac cho amin axit gọi là phản ứng Rodionov:



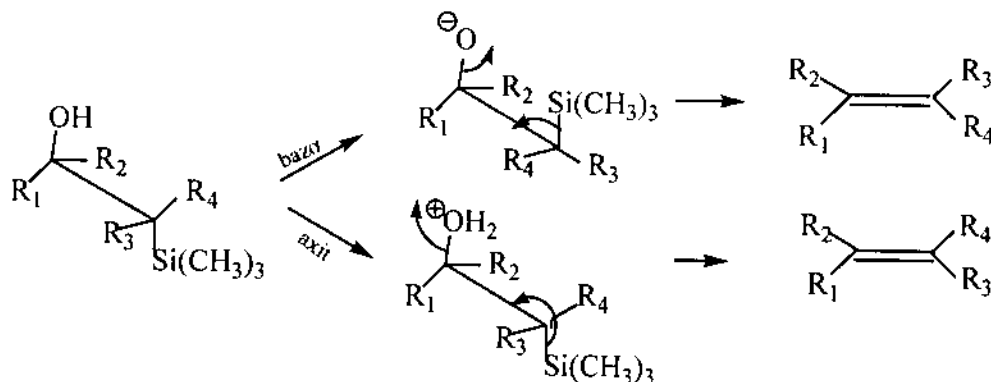
32- Phản ứng Peterson

Andehit và xeton tác dụng với dẫn xuất liti của trialkylsilan cho β -hydroxysilan rồi tách ngay nước hay axit hoặc bazơ cho olefin gọi là phản ứng Peterson hay phản ứng olefin hoá Peterson:

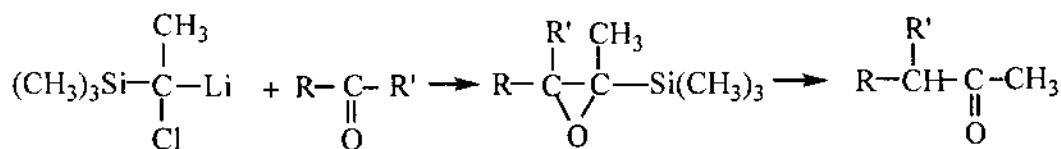


Phản ứng này gần như là một dạng khác của Wittig nên đôi khi gọi là phản ứng silyl-Wittig. Nếu gốc R là COOR cho este α , β -không no, là $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ cho vinyl sunfon.

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):

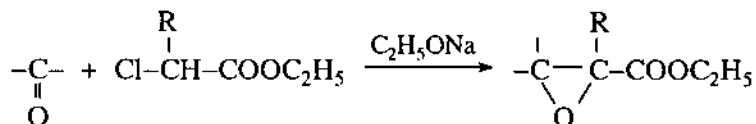


Khi andehit và xeton tác dụng với dẫn xuất có chứa clo dùng để tổng hợp metylxeton hay để chuyển hoá RCHO thành $\text{RCH}_2\text{COCH}_3$:

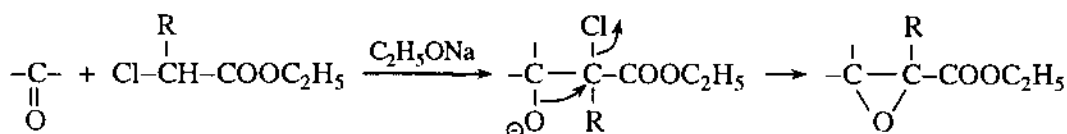


33- Phản ứng Darzens

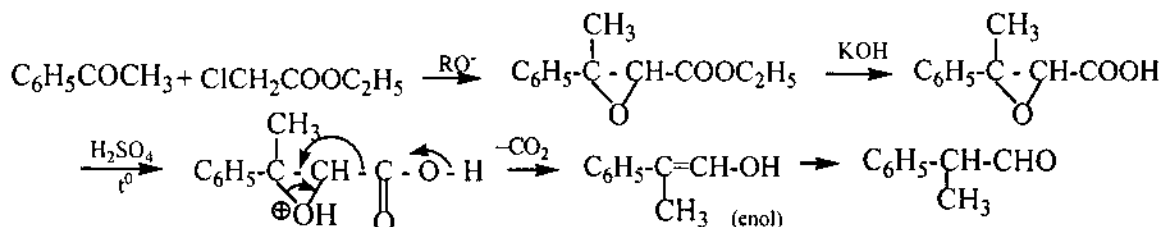
Andehit hay xeton ngưng tụ với α -halogen este khi có bazơ cho α , β -epoxy este, gọi là este glycidic là phản ứng ngưng tụ Darzens:



Phản ứng có giai đoạn đầu là loại Knoevenagel và tiếp theo là $\text{S}_{\text{N}}2$ nội phân tử:



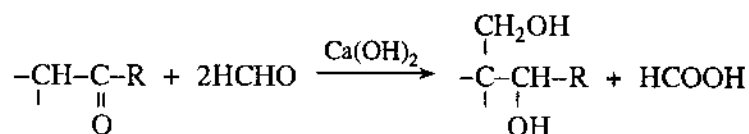
Các chất trung gian halogen ankoxit không tách ra được. Andehit thơm và xeton cho hiệu suất tốt, còn andehit béo kém hơn nhưng có thể cho hiệu suất tốt như andehit thơm hay xeton nếu dùng bazơ liti bis(trimetylsilyl)amit trong THF ở -78°C . Bazơ thường dùng là natri etoxit, đôi khi dùng amidua natri. Nếu tạo ra dianion $\text{Cl}^--\text{CR}-\text{COO}^-$ trước từ α -halogen este thì trực tiếp thu được α , β -epoxy axit. Phản ứng Darzens cũng dùng với α -halogen xeton, α -halogen nitrin, α -halogen sunfoxit và sunfon... Chẳng hạn:



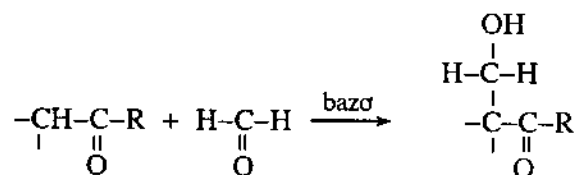
Phản ứng Darzens cũng chọn lọc đối quang của α -brom- β -hydroxy este với andehit.

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:

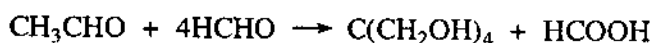


Giai đoạn đầu của phản ứng là phản ứng andol hỗn hợp:

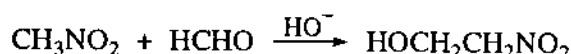


Phản ứng có thể dừng lại ở giai đoạn này nhưng thường tác dụng với một fomandehit thứ hai cho 1,3-diol.

Phản ứng quan trọng loại này là tổng hợp erytritol:



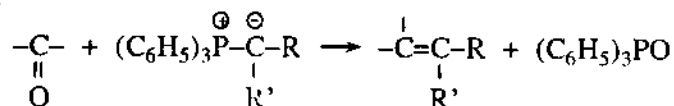
Hợp chất nitro có H_α thay thế cho andehit tác dụng với HCHO mà không có phản ứng khử:



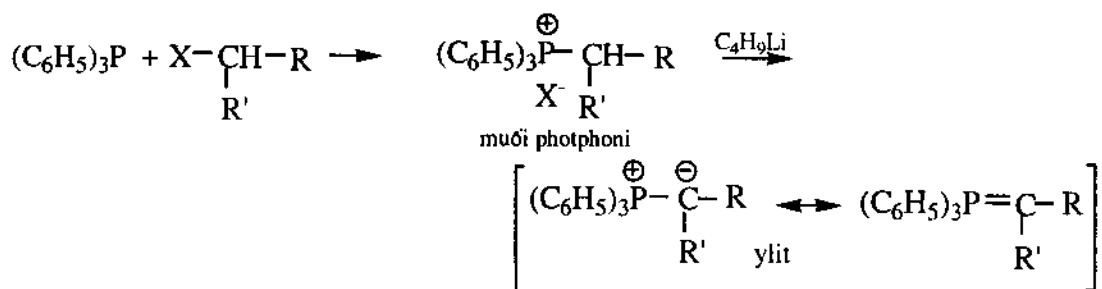
Hợp chất nitro có H_α thay thế cho andehit tác dụng với HCHO mà không có phản ứng khử mà thực tế là phản ứng Knoevenagel nhưng còn gọi là phản ứng Tollens.

35- Phản ứng Wittig

Andehit hay xeton tác dụng với ylit photpho (cũng gọi là photphoran) cho olefin gọi là phản ứng Wittig:



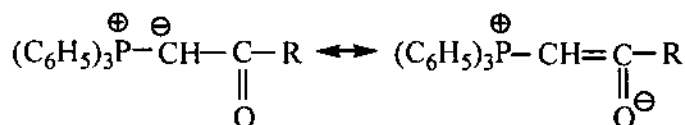
Ylit photpho thường điều chế từ muối photphoni với bazơ mà muối photphoni thường điều chế từ photphin và ankyl halogenua:



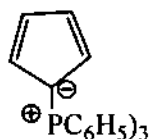
Muối photphoni chuyển thành ylit khi dùng bazơ mạnh như butyl liti, amidiua natri, hydrua natri, natri ankoxit.

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, NR₂, 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

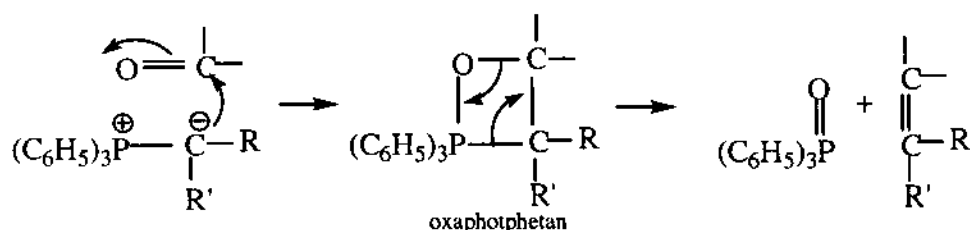
cho ylit bền hơn do điện tích giải tỏa bằng cộng hưởng:



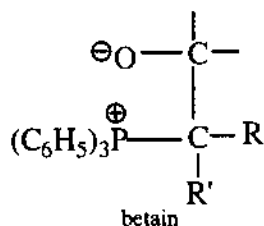
Các ylit này phản ứng nhanh với andehit nhưng chậm hay không phản ứng với xeton, tuy cũng có ylit không phản ứng với andehit hay xeton như:



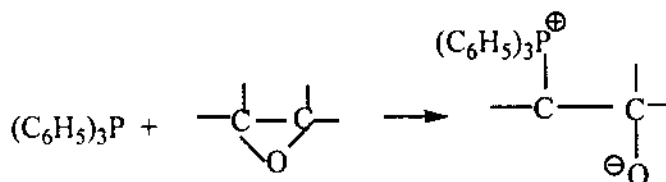
Cơ chế của phản ứng Wittig như sau:



Trong cơ chế trên, hợp chất trung gian là oxaphotphetan nhưng cũng có tài liệu cho là hợp chất diionic gọi là betain:



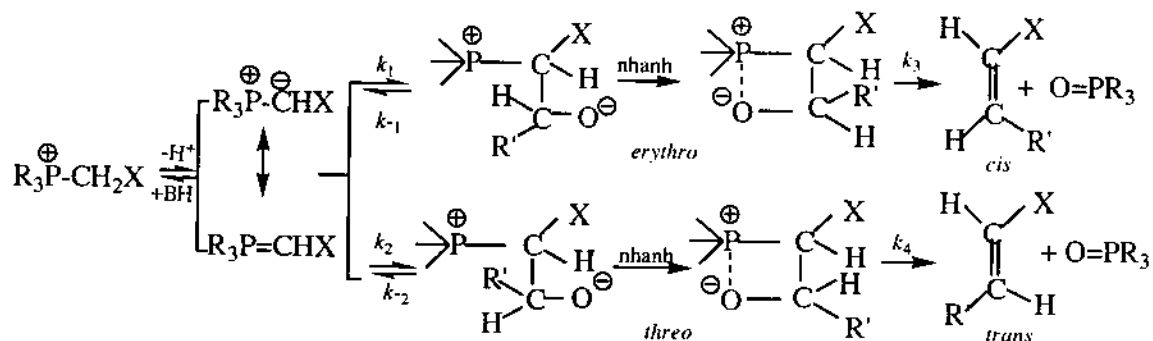
Như betain tạo thành khi tác dụng photphin với epoxy:



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, NR₂, nitro hay halogen thơm, axetal và ngay cả este. Liên kết đôi hay ba liên hợp thì không thích hợp vì tấn công vào cacbon 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:



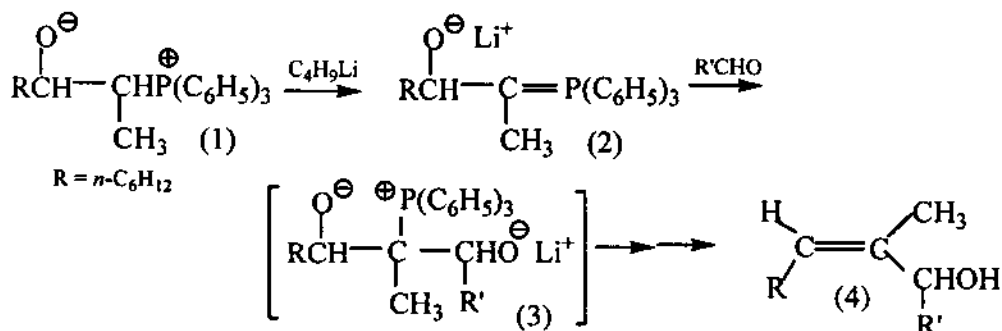
Các photphorylit phản ứng với xeton và phản ứng là bậc hai. Nhóm thế cho electron trong photpho và nhóm thế hút electron trong andehit đều làm tăng tốc độ phản ứng.

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 $(RO)_2P(O)=CHX$ có khả năng phản ứng với cả xeton.

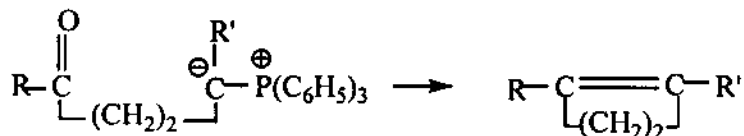
Hoá học lập thể được khống chế khi dùng axit photphonic bisamit với quá trình hình thành betain và tác dụng với nước cho bisamit β -hydroxyphotphonic axit là một hỗn hợp đồng phân *đia* phân tích cho hai đồng phân olefin. Nếu dùng bisamit photphonic axit quang hoạt cho olefin quang hoạt.

Một phương pháp khác nghiên cứu lập thể là dùng photphin oxit $(C_6H_5)_2POCH_2R$.

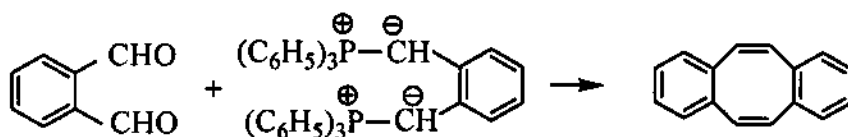
Chẳng hạn, ylit tạo thành từ etylidetriphenylphosphoran với heptanan (1) rồi tác dụng tiếp với butyl اللي cho ylit (2), nếu phản ứng với andehit $R'CHO$ cho chất trung gian (3) rồi cho ancol (4) không no chọn lọc lập thể. Ylit (2) phản ứng với *N*-closuxinimit cho *cis*- $RCH=CClCH_3$, với $C_6H_5ICl_2$ cho *trans*- $RCH=CClCH_3$ chọn lọc lập thể.



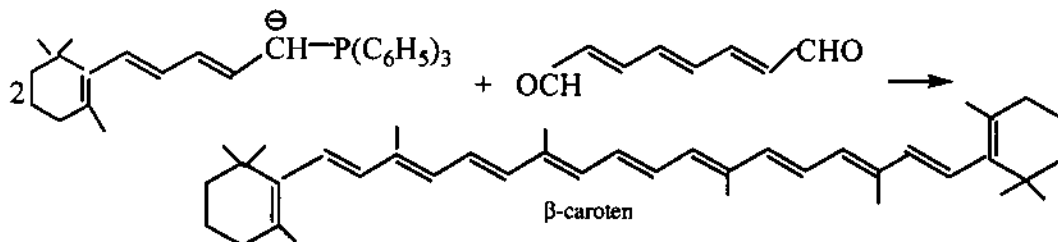
Phản ứng Wittig có thể vòng hoá nội phân tử cho vòng 5 tới 16 cacbon với vòng đơn:



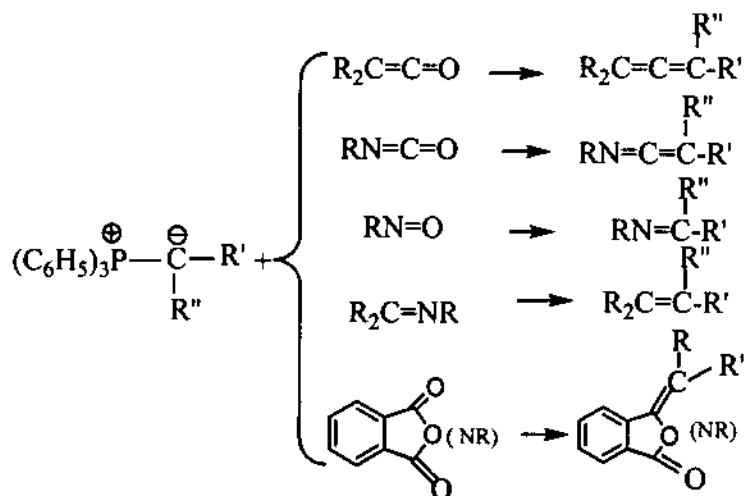
hay vòng kép:



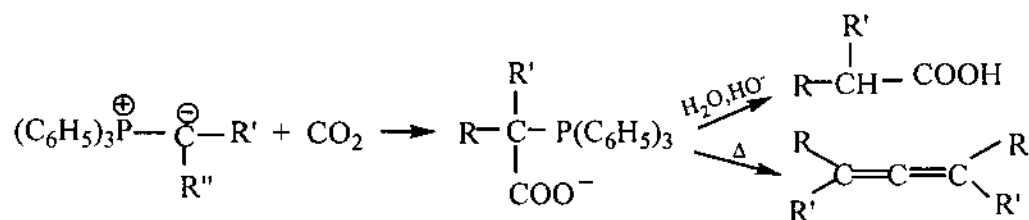
đặc biệt là dùng trong tổng hợp các hợp chất tự nhiên như tổng hợp β -caroten:



Các ylít photpho cũng phản ứng với nhóm C=O của xeten, isoxyanat, anhydrit, imit nhóm nitrozo, C=N:

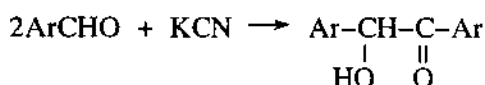


và với CO_2 cho muối rồi thủy phân cho axit cacboxylic (chuyển $\text{RR}'\text{CHX}$ thành $\text{RR}'\text{CHCOOH}$) hay nhiệt phân cho allen:



36- Phản ứng ngưng tụ benzoin

Khi andehit tác dụng với ion xyanua tạo thành benzoin gọi là ngưng tụ benzoin:

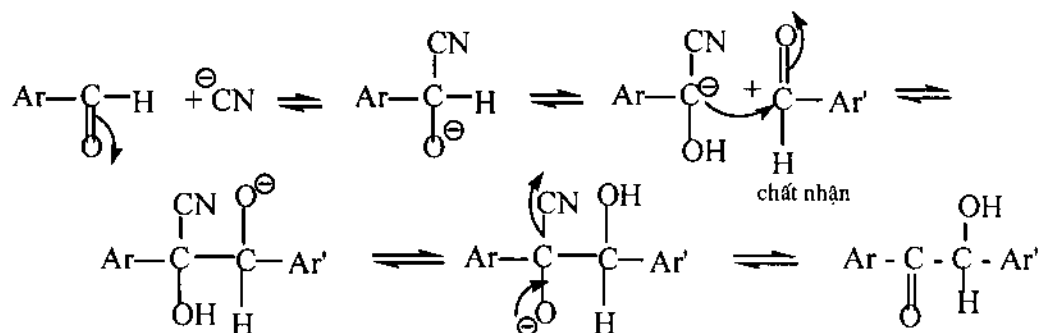


Phản ứng cũng là cộng cacbanion của một phân tử andehit này tới cacbon cacbonyl của phân tử khác. Phản ứng chỉ dùng cho andehit thơm và glyoxal RCOCHO .

Ion CN^- là xúc tác kết hợp vào nhóm cacbonyl 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^- 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*-dimetylaminobenzandehit 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):

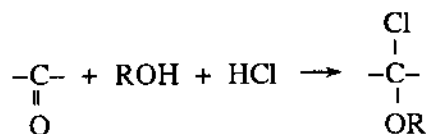


Tốc độ chung của phản ứng là $v = k[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}]^2[\text{CN}^-]$ và giai đoạn kết hợp cacbanion vào phân tử benzandehit thứ hai là quyết định tốc độ phản ứng.

Andehit béo cũng cho phản ứng này gọi là axylol và hỗn hợp andehit béo và thơm cho α -hydroxy xeton hỗn tạp.

37- Phản ứng tạo α -halogen ete

Andehit hay xeton tác dụng với HX và ancol cho α -halogen ete:

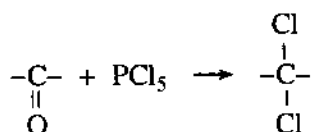


Phản ứng áp dụng cho andehit và xeton loại béo và ancol bậc nhất và hai. Andehit thơm cho hiệu suất thấp.

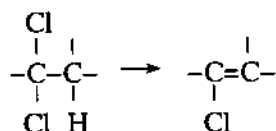
Phản ứng cộng HX vào andehit và xeton cho α -halogen ancol nhưng thường không bền, trừ một số trường hợp riêng như loại peclo hay peflo. Các α -halogen ancol trở nên bền nếu dime hoá: $2\text{XCR}_2\text{OH} \rightarrow \text{XCR}_2\text{OCR}_2\text{X}$.

38- Phản ứng tạo gem-dihalogen

Andehit và xeton béo có thể chuyển thành gem-dihalogen khi tác dụng với PCl_5 :

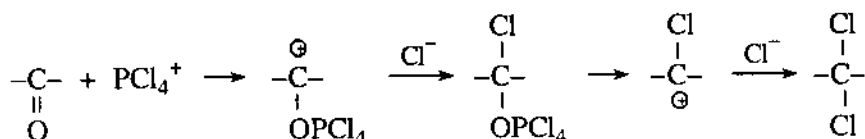


Phản ứng không xảy ra với pehalogen xeton. Nếu andehit hay xeton có H_α thì có phản ứng tách tiếp theo cho sản phẩm phụ clovinyl:



PBr_5 cho gem-dihalogen với hiệu suất không tốt nhưng với andehit có thể dùng brom và triphenylphosphit.

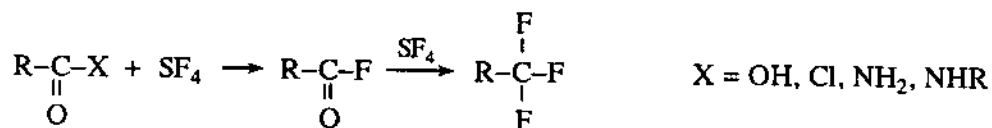
Cơ chế của phản ứng:



Tác nhân tấn công ban đầu vào O là PCl_4^+ (có trong PCl_5 rắn) rồi cộng tiếp Cl^- vào cacbon. Ion Cl^- có từ PCl_6^- (cũng có trong 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

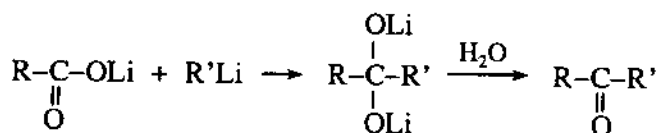
tetraflorua SF_4 , kể cả quinon, cho dẫn xuất 1,1,4,4-tetraflorocyclohexadien. Axit cacboxylic, axyl clorua và amit phản ứng SF_4 cho 1,1,1-triflorua theo phản ứng sau:



Este cũng cho triflorua với điều kiện mạnh hơn nhưng ở đây nhóm cacbonyl bị tấn công đầu tiên mà có thể tách $\text{RCF}_2\text{OR}'$ ra từ RCOOR' rồi chuyển thành triflorua. Tác nhân thương mại thường dùng để chuyển andehit hay xeton thành *gem*-diflorua là diethylamino-sunfua triflorua (DAST) $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NSF}_3$.

39- Phản ứng chuyển hoá muối axit cacboxylic thành xeton

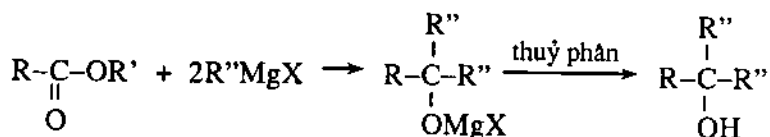
Muối liti của axit cacboxylic với ankyl liti cho xeton với hiệu suất tốt:



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_3Li và $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$, R có thể là ankyl hay aryl, trừ liti axetat cho hiệu suất thấp và ancol bậc ba cho sản phẩm phụ.

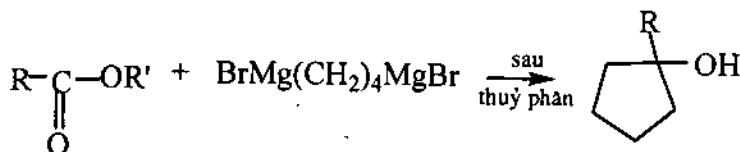
40- Phản ứng cộng Grignard với dẫn xuất axit

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:



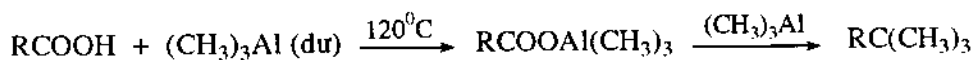
Fomat cho ancol bậc hai và cacbonat cho ancol bậc ba có các gốc R giống nhau ($(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{C}=\text{O} + \text{RMgX} \rightarrow \text{R}_3\text{COMgX}$). Axyl halogenua và anhydrit phản ứng bình thường nhưng ít dùng. Phản ứng có nhiều sản phẩm phụ nhất là khi dùng axit và dẫn xuất.

Hợp chất 1,4-dimagie với este cho xyclopentanol:

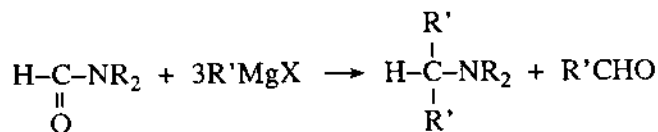


1,5-Đimagie cho xyclohexanol nhưng hiệu suất thấp.

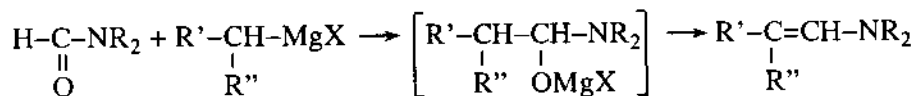
Trimetyl nhôm với axit cho este rồi cho hợp chất *tert*-butyl.



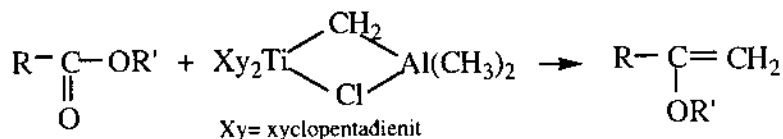
Fomamit hai lần thế có thể cộng 2 mol Grignard (gọi là phản ứng Bouveault) cho andehit và amin bậc ba:



và nếu R' chứa hydro α sẽ thu được enamin:



Trong trường hợp este cacboxylic và lacton tác dụng với phức titan đixyclopentadienit (tác nhân Tebbe) sẽ chuyển nhóm cacbonyl thành enol ($\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{C}=\text{CH}_2$):



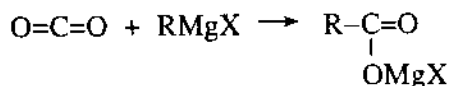
Phản ứng xảy ra trong THF-toluen có chứa một lượng nhỏ pyridin. Các enol ete có thể thủy phân cho xeton nên cũng là phương pháp chuyển este thành xeton $\text{RCOOR}' \rightarrow \text{RCOR}'$.

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 ankyl bậc nhất hay hai) khi tác dụng với RCHBr_2 , Zn và 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 CR_2 .

41- Phản ứng cộng Grignard với CO_2

Tác nhân Grignard cộng hợp với một liên kết $\text{C}=\text{O}$ của CO_2 tương tự như andehit và xeton:

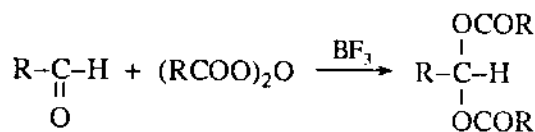


Sản phẩm là muối của axit và thường dùng nước đá khô. Phản ứng có ứng dụng để tổng hợp các axit chứa đồng vị vì CO_2 đồng vị là sản phẩm thị trường. Sản phẩm cộng của Grignard với CO_2 trong hỗn hợp là phép thử dương cho sự tồn tại của cacbanion trong phản ứng có chất trung gian là cơ kim trong hỗn hợp phản ứng.

Các tác nhân khác như RNa , RCaX , nhưng dùng ít hơn.

42- Phản ứng axyl hoá andehit

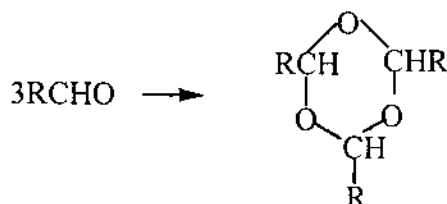
Andehit có thể chuyển thành axylan khi tác dụng với anhydrit có BF_3 hay axit Lewis khác:



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

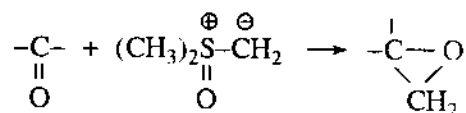
Khi có xúc tác axit, các andehit thấp phân tử có thể cộng tạo thành axetan vòng, thường cho trime:



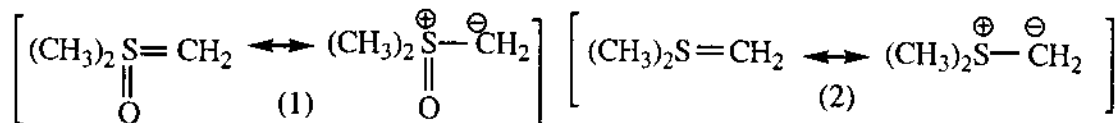
Trime vòng của fomandehit gọi là trioxan, axetanđehit gọi là parandehit. Polyme hình thành từ fomandehit gọi là paraformandehit. Nói chung các trime hay polyme của andehit là các axetan, bền trong môi trường kiềm nhưng dễ thủy phân trong môi trường axit.

44- Phản ứng tạo epoxy từ andehit và xeton

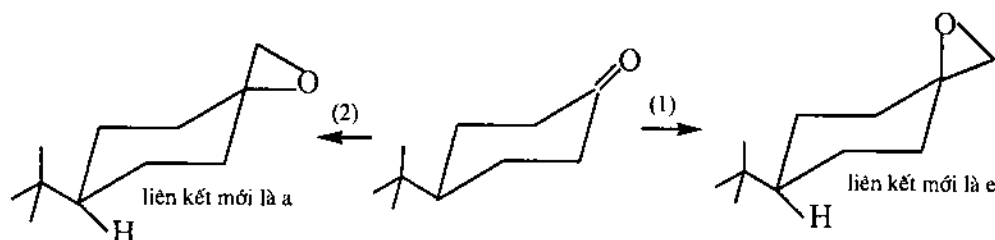
Andehit và xeton có thể chuyển thành epoxit khi tác dụng với ylit dimetyloxosunfoni metylit (1) hay dimetylsunfoni metylit (2):



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:

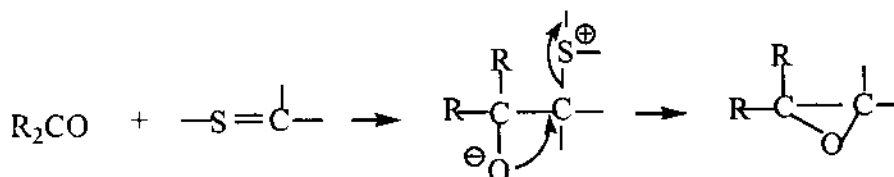


Hai tác nhân này phản ứng có khác nhau cho đồng phân *dia*, dimetyloxosunfoni metylit chỉ tấn công từ phía khó khăn không gian nhiều hơn, còn dimetylsunfoni từ phía ít khó khăn không gian hơn. Chẳng hạn khi phản ứng với 4-*tert*-butylxyclohexanon:



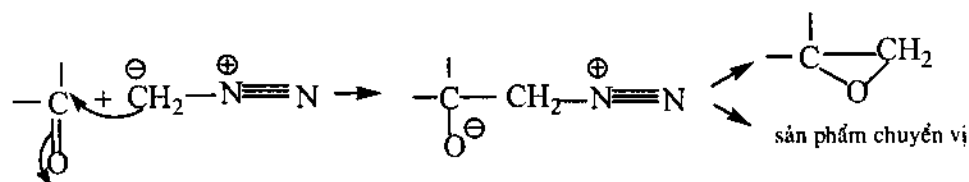
hay khi tác dụng với xeton α , β -không no thì dimetyloxosunfoni metylit chỉ cho xyclopropan còn dimetylsunfoni metylit cho oxiran.

Cơ chế chung của phản ứng là:



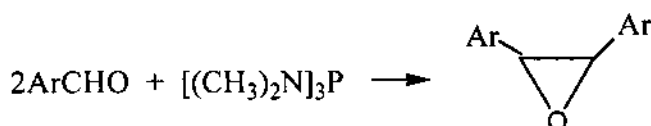
Về hóa học lập thể, cả hai tác nhân đều đi qua chất trung gian betain, trong đó tác nhân dimetyloxosunfoni metylit là cân bằng, còn dimetylsunfoni metylit kém bền hơn không cân bằng, do đó sản phẩm khó khăn lập thể hơn là khống chế động học, còn sản phẩm ít khó khăn lập thể hơn là khống chế nhiệt động 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.

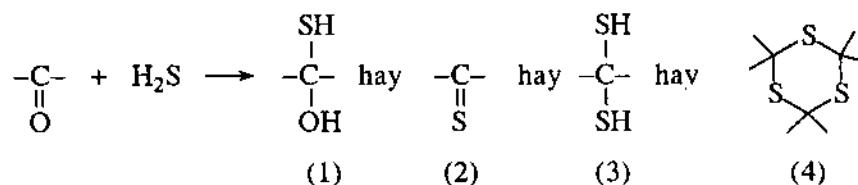
Epoxit đối xứng thu được khi dùng hexametylphotpho triamit:



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

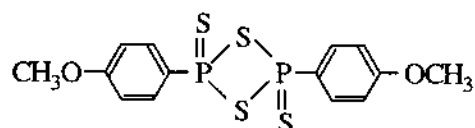
H_2S cộng hợp với andehit và xeton cho các phản ứng sau:



Sản phẩm(1) là α -hydroxythiol tạo thành khi dùng dẫn xuất axit polyclo hay polyflo của andehit 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 axyclic với 2,4-bis(4-metoxypheyl)-1,2,3,4-dithiadiphosphetan-2,4-disulfua (5) (gọi là tác nhân Lawesson) ở dưới để chuyển nhóm $C=O$ của amit và este thành $C=S$:

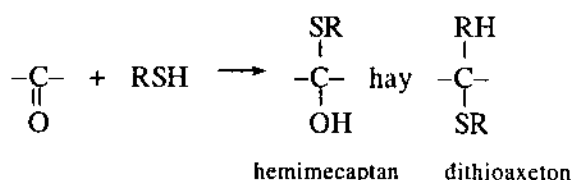


Phản ứng dùng bis(triisoclohexyl thioc) sunfua (R_3Sn) $_2S$ với $R =$ xyclohexyl và BCl_3 để chuyển nhóm $C=O$ của lacton và lactam thành nhóm $C=S$. Dùng $H_2S-(CH_3)_3SiCl-(iso-C_2H_7)_2NLi$ để chuyển nhóm este cacboxylic thành thioete. Axit cacboxylic $RCOOH$ có thể trực tiếp chuyển thành este dithiocacboxylic $RCSSR'$ 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 α -hydroxythiol. Các hợp chất này được tổng hợp bằng tác dụng xeton với H_2S dưới áp suất và xúc tác HCl.

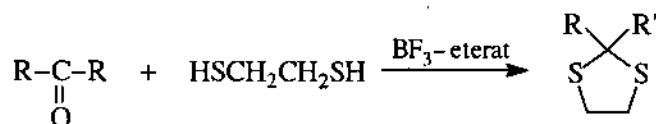
48- Phản ứng cộng thiol RSH vào andehit và xeton

Thiol cũng cộng hợp với andehit 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 andehit.

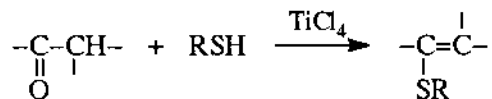
Phương pháp chung bảo vệ xeton là tác dụng với etandithiol cho dithioaxetan vòng:



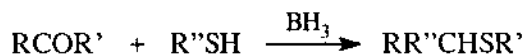
Dithioaxetan dễ desulfua hoá bằng Ni Raney để chuyển hoá $C=O$ thành CH_3 .

Dithioaxetan cũng có thể tổng hợp từ andehit hay xeton bằng tác dụng với thiol khi có

TiCl₄, SiCl₄ hay este trimethylsilyl của axit polyphosphoric hoặc tác dụng với disulfua RSSR (R = ankyl hay aryl) hay với metylthiomethylsilan CH₃SSi(CH₃)₃. Nếu andehit hay xeton có H_α thì có thể chuyển thành enol thioete khi tác dụng với thiol có mặt TiCl₄:



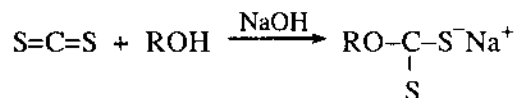
Andehit và xeton có thể chuyển thành sunfua khi tác dụng với thiol và pyridin-boran tương tự như trong phản ứng ankyl hoá khử:



11.5. PHẢN ỨNG CỘNG CỦA LIÊN KẾT C=S

49- Phản ứng của ancol với CS₂

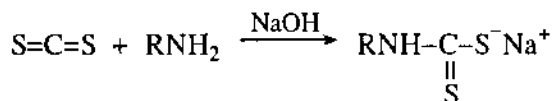
Ancol cộng với cacbon disulfua tạo thành xangtat:



Phản ứng cần xúc tác bazơ, thường dùng HO⁻, nhưng nhiều trường hợp dùng cacbanion metyl sunfinyl CH₃SO₂CH₂⁻ tốt hơn. Nếu có mặt RX thì trực tiếp cho xangtat este ROCSSR'. Theo phương pháp này, CO₂ với ion ankoxit cho muối cacbonat este RCOO⁻.

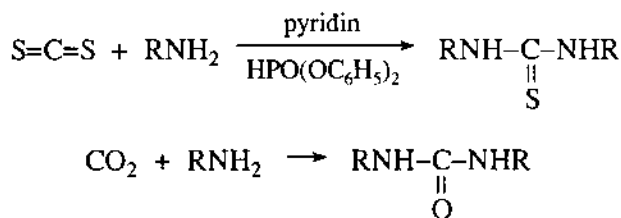
50- Phản ứng cộng với amin

Amin bậc nhất hay bậc hai cộng với cacbon disulfua cho muối của axit dithiocacbamic:



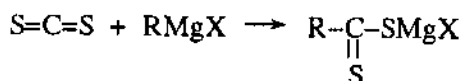
Phản ứng tương tự như phản ứng với amoniac, song H₂S có thể trực tiếp hay gián tiếp tách ra cho isothioxyanat RNCS.

Khi có diphenyl photphit và pyridin, amin bậc nhất tác dụng với CS₂ hay với CO₂ cho thioure và ure thể đối xứng tương ứng:

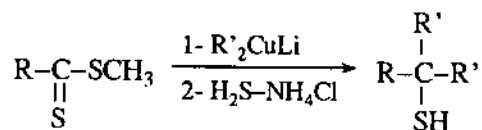


51- Phản ứng cộng với $RMgX$

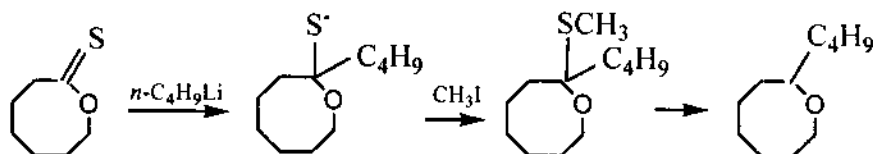
Hợp chất Grignard cộng hợp với carbon disulfua tương tự với CO_2 cho muối của axit dithiocarboxylic:



Este của axit dithiocarboxylic tác dụng với tác nhân dialkyl đồng cho thioanol bậc ba:



Phản ứng có ứng dụng trong tổng hợp các ete vòng lớn khi tác dụng thiolacton với ankylliti:



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.

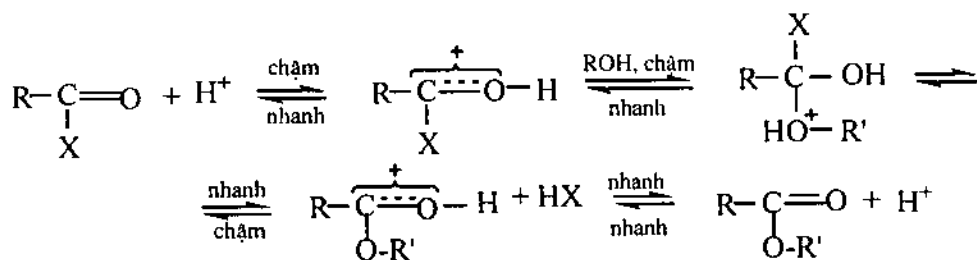
Ở đây cũng cần chú ý rằng, phản ứng có thể coi như là phản ứng cộng nucleophin vào nhóm $C=O$ của axit hay dẫn xuất và cũng có thể coi là phản ứng thế OH của axit hay X của dẫn xuất theo cơ chế thế nucleophin.

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)

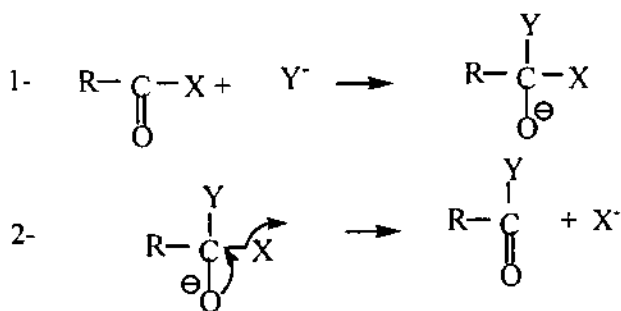
OR (tái este hoá)

Cl, OCOR (este hoá)

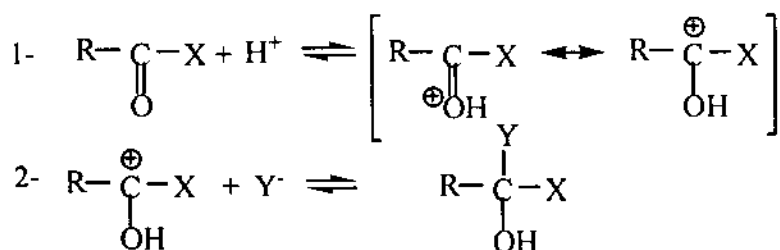
Tốc độ được xác định bằng giai đoạn chậm của sản phẩm tứ diện là sản phẩm lưỡng phân tử.

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 diện 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.

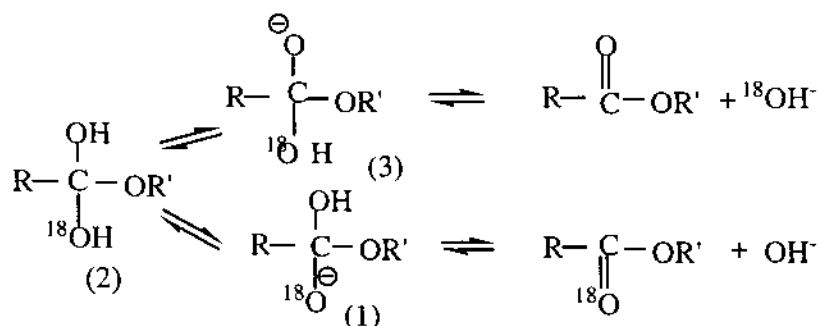
Ngược với phản ứng este hoá là phản ứng thủy phân este hay dẫn xuất cũng là phản ứng cộng nucleophin vào cacbon sp^2 dị tố C=O theo cơ chế tứ diện hay cơ chế bậc hai, nhưng cũng có những trường hợp tuân theo cơ chế S_N2 hay S_N1 hay cơ chế SET nhưng phổ biến hơn cả là cơ chế tứ diện.



Phản ứng xúc tác axit, có sự tấn công ban đầu của H^+ :



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:

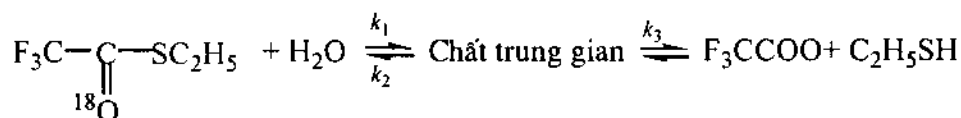


trong đó, một loại nước có ^{18}O để trở thành este không chứa ^{18}O , còn một loại nước không có ^{18}O để trở về este ban đầu.

Chất trung gian (1) và (2) có thể mất OR' cho trở lại axit hay mất 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}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}O . Phản ứng tương tự khi thủy phân benzylbenzoat chứa đồng vị có xúc tác axit cũng tìm thấy este, mất ^{18}O . Trong khi đó, thủy phân kiềm benzyl benzoat thì tìm thấy không mất ^{18}O .

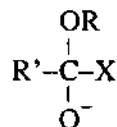
Nếu từ chất trung gian (1) hay (3) không chuyển tới este mà chuyển thành axit không mất ^{18}O thì sẽ tìm thấy chất trung gian tứ diện. Trong trường hợp benzyl benzoat thì sự hình thành axit liên quan tới sức căng lập thể. Mặt khác, có thể chất trung gian (1) tách RO^- trước khi proton hoá thành (2). Cũng chú ý rằng, thực nghiệm tìm thấy mất ^{18}O cũng chưa chứng minh cho cơ chế tứ diện vì có thể mất ^{18}O theo một quá trình độc lập không đưa tới thủy phân este. Bender và Heck đã đo tốc độ mất ^{18}O khi thủy phân etyltrifloethioacetat- ^{18}O :



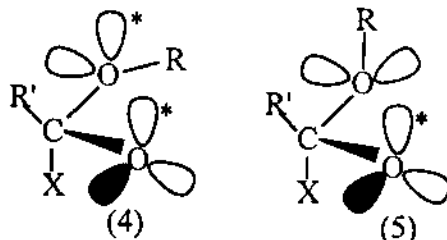
Phản ứng này đã được nghiên cứu động học và Bender - Heck đo tốc độ mất ^{18}O và giá trị tốc độ phản k_2/k_3 xác định bằng kỹ thuật trao đổi oxy cho thấy trùng hợp với kết quả động học. Kết quả đo trao đổi ^{18}O cho thấy có chất trung gian tứ diện, tuy nhiên cũng không nhất thiết là theo con đường này, còn thực nghiệm động học tìm thấy sự tồn tại của chất trung gian nhưng không nhất thiết là tứ diện. Bender-Heck chứng minh chất trung gian là tứ diện nằm trong phản ứng này.

4- Có một số trường hợp chất trung gian tứ diện 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:



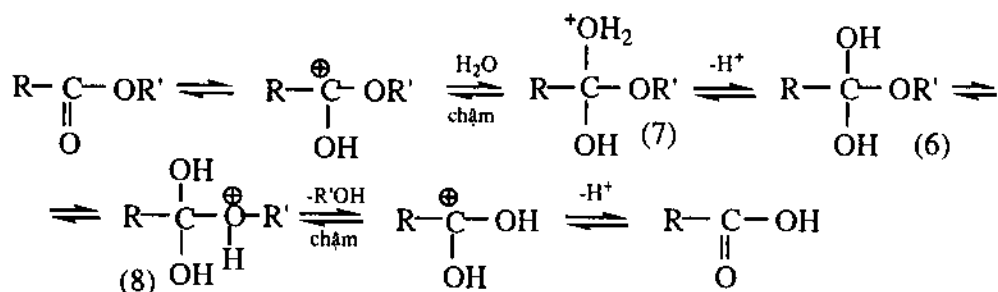
Sự phân cắt liên kết C-X với mất X có thể có từ cấu dạng (4) vì hai obitan có cặp electron (đánh dấu sao) ở trên mặt phẳng ngược với mặt phẳng liên kết C-X, nhưng không từ (5) vì chỉ có O⁻ có obitan này. Nếu chất trung gian có cấu hình (5), nhóm OR có thể cắt ra (nếu X có obitan có cặp electron ở trong 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_N2 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 ankyt.

Cơ chế xúc tác axit: AAc2, AAc1, AAl1, AAl2:

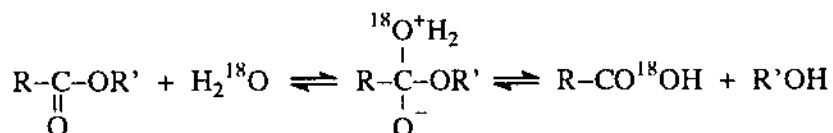
1- Cơ chế AAc2:

Phản ứng xúc tác axit, phân cắt axyl-oxy và lưỡng phân tử:



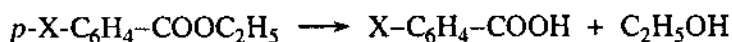
Phản ứng xảy ra nhiều giai đoạn, proton axit proton hoá O của cacbonyl rồi chịu tấn công của nước theo cơ chế tứ điện và một proton cho chất trung gian không mang điện tích. Nhóm đi ra OR là nhóm đi ra yếu nên cần proton hoá thành nhóm đi ra dễ ROH⁺. Các giai đoạn sau tương tự như phản ứng tách đơn phân 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 H₂¹⁸O trong đó axit hình thành có chứa H¹⁸O 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.

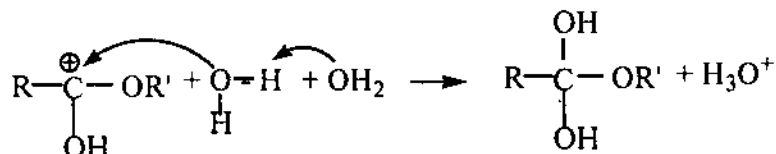
Khi đưa nhóm thế hút electron vào este, giảm xác suất proton hoá nhưng tăng tốc độ cộng nucleophin. Các hiệu ứng này bù trừ nhau, do đó ảnh hưởng nhóm thế trong thủy phân axit nhỏ, tuy nhiên sự bù trừ không phải luôn luôn đạt được. Nói chung, ảnh hưởng của nhóm thế và hiệu ứng electron cũng như lập thể nhỏ, nhỏ hơn trong thủy phân kiềm:



X =	OCH ₃	CH ₃	H	Br	NO ₂
k _{td} =	0,92	0,97	1	0,98	1,03

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:

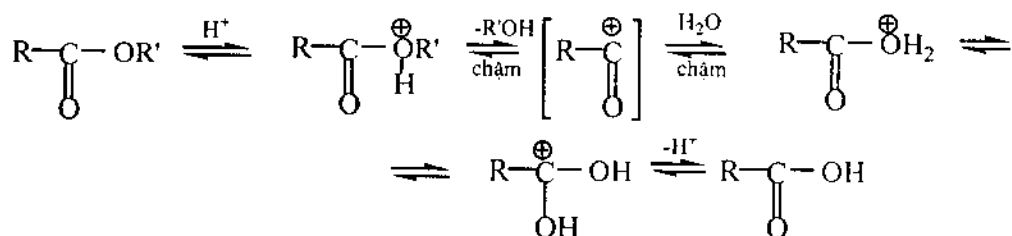


Nếu có thì dẫn xuất (7) và (8) (trang 90) không xuất hiện. Kết luận này dựa vào giá trị *w* = 5 (theo Bunnett, nước là tác nhân chuyển proton), lượng nước vừa là nucleophin, vừa là electrophin nhưng cơ chế ba phân tử này hiếm nhưng có thể hai phân tử nước ở dạng liên kết hydro.

2- Cơ chế AAC1:

Trong cơ chế AAC2 trên, nhóm X chỉ tách sau giai đoạn xác định tốc độ phản ứng,

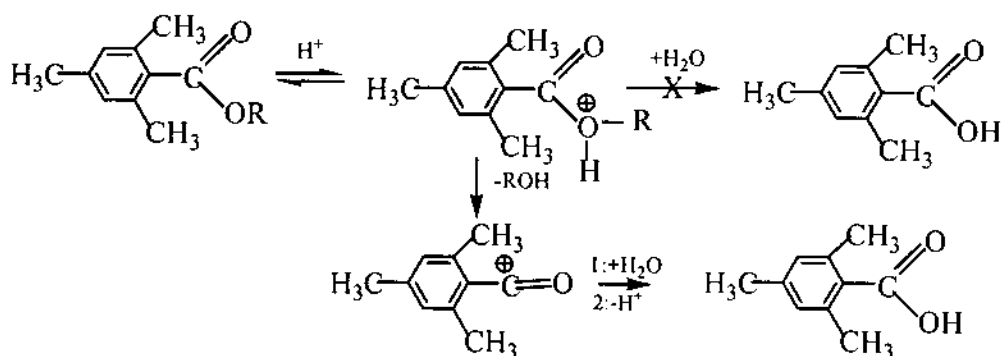
song quá trình tách X ra khỏi dẫn xuất cacbonyl đã proton hoá xảy ra chậm quyết định tốc độ phản ứng. Khi tiến hành trong axit đặc, thường axit sunfuric 85 ÷ 100%, nhóm X có thể tách ra để tạo thành cation axyli là giai đoạn chậm quyết định tốc độ phản ứng:



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 ρ 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 H_2SO_4 đặc (ở điều kiện loãng là AAc2) và thủy phân 2,4,6-trimetylbenzoat như methylmesitoat cho axit mesitoic:

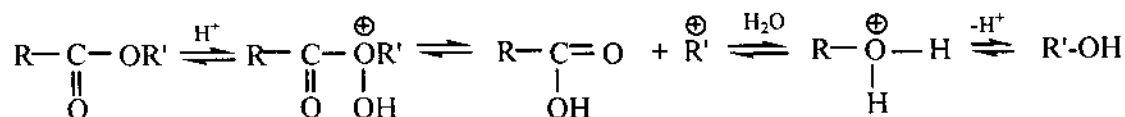


Phản ứng được xúc tiến khi có nhóm thế hút electron làm tăng độ bền của cation axyli nhất là khi nhóm thế có hiệu ứng +C đối với trung tâm thiếu electron nên phương trình tương quan với σ^+ .

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.

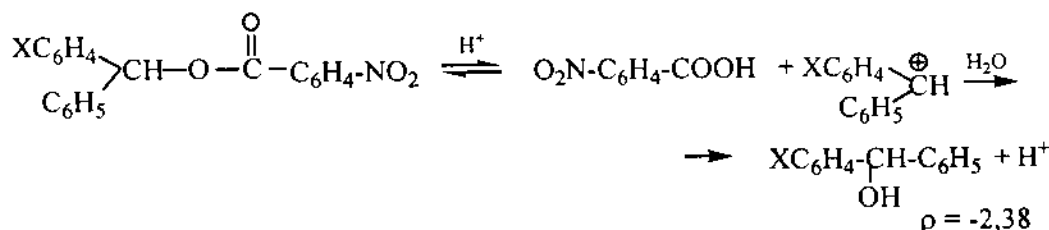
3- Cơ chế AAl1:

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:

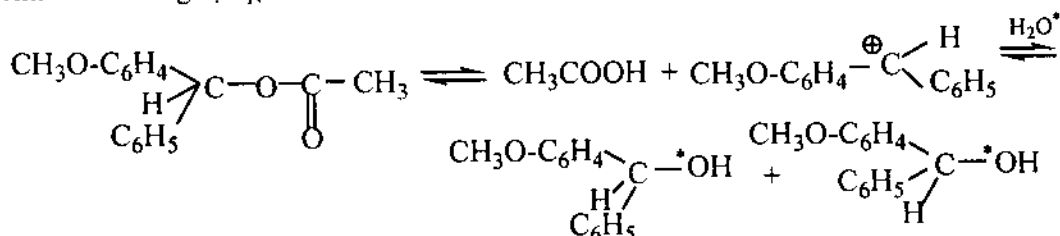


Trong phản ứng này, giai đoạn quyết định tốc độ là tạo cacbocation bền, vai trò của axit là proton hoá oxy, nhờ đó nhóm đi ra không phải cacbanion mà là phân tử axit cacboxylic trung hoà, nên thực tế cơ chế tương tự như S_N1 đơn phân tử và tuân theo quy luật của S_N1 , nhóm đi ra là RCOO hay axit liên 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:

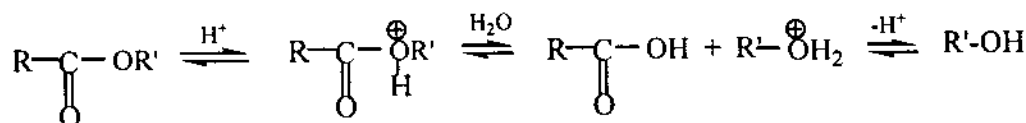


Nếu dùng este của ancol hoạt động quang học, sau khi thuỷ phân thu được sản phẩm racemic hoá tương tự S_N1 :



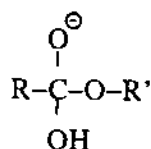
4- Cơ chế AAl2:

Cơ chế này nếu trong môi trường axit là:

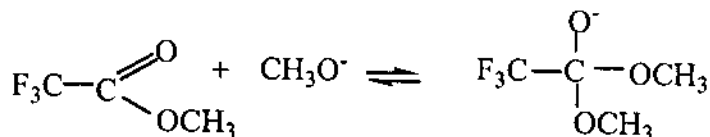


chỉ xảy ra khi proton không proton hoá được cacbonyl, thực tế khả năng này rất khó xảy ra nên cơ chế này rất hiếm và vì nước tham gia như là nucleophin trong quá trình S_N2 . Cơ chế AAl2 quan sát thấy khi thuỷ phân axit các γ -lacton.

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 diện:



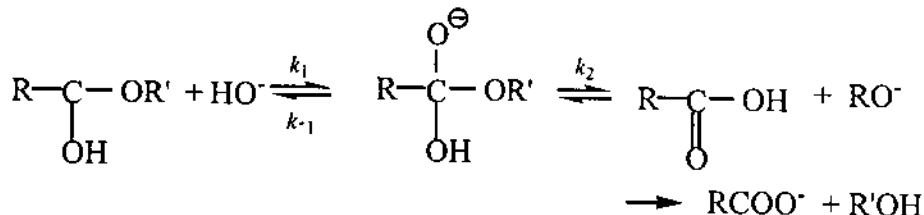
Sản phẩm trung gian này đã được xác nhận bằng quang phổ trên phản ứng sau:



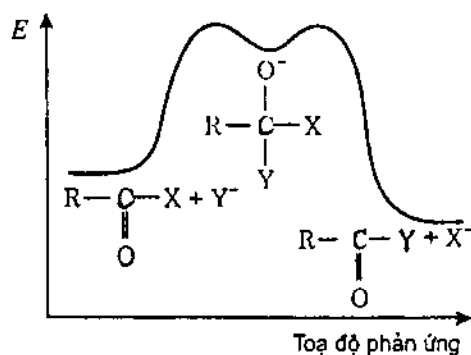
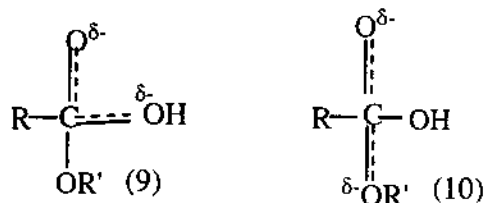
Cơ chế xúc tác bazơ: *B_{AC}2*, *B_{AC}1*, *B_{AI}1*, *B_{AI}2*.

5- Cơ chế *B_{AC}2*:

Phản ứng thủy phân được thực hiện trong môi trường kiềm ion 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:

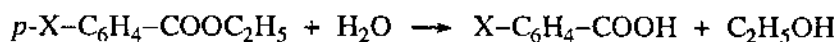
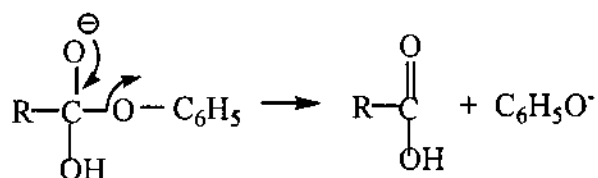


Hình 11.4. Giản đồ năng lượng của *B_{AC}2*

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.

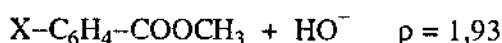
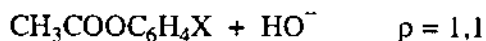
Ngược lại, các nhóm thế cho electron làm ổn định chất ban đầu hơn là trạng thái chuyển nên làm giảm tốc độ phản ứng. Chẳng hạn, các este của axit benzoic thế có hiệu ứng liên hợp giữa nhóm cacbonyl và nhân benzen nhưng tính chất liên hợp này lại giảm trong trạng thái chuyển và không xuất hiện trong anion 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 toả 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.

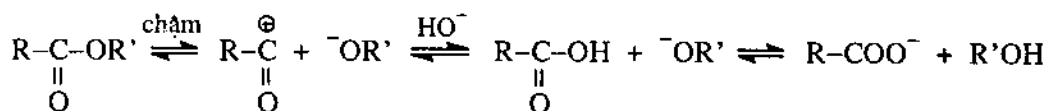
Như vậy phản ứng thủy phân trong kiềm đặc trưng bằng giá trị ρ dương khi thay đổi nhóm thế trong axyl cũng như trong ankyl của chất ban đầu.



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.

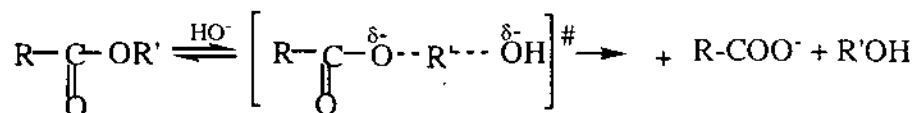
6- Cơ chế BACl :

Cơ chế BACl 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:

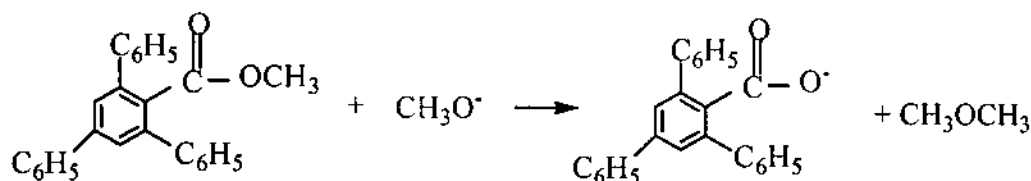
Khi hợp chất cacbonyl có nhiều nhóm thế làm khó khăn cho sự tấn công nucleophin vào cacbon cacbonyl, tác nhân có tính nucleophin mạnh thì có thể tấn công vào gốc R' ankyt theo S_N2:



Theo cơ chế trên, phản ứng tương tự S_N2 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 ankyt không có ấn ngữ không gian nên thường gốc ankyt là CH₃. Phản ứng BA12 cạnh tranh với BAc2 nên phản ứng xảy ra khi nhóm cacbonyl bị ấn 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.

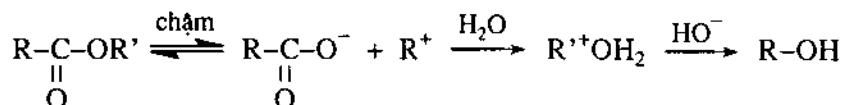
Chẳng hạn phản ứng thủy phân metyl-2,4,6-triphenylbenzoat với metylat natri:



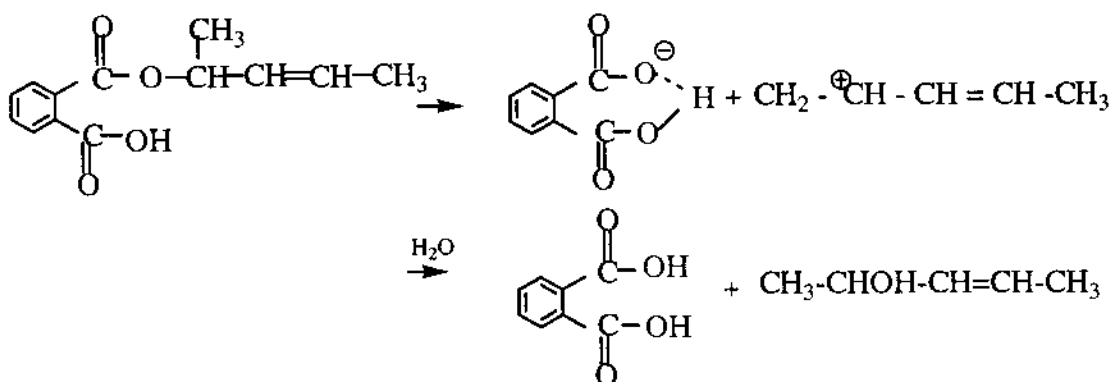
Sự tạo thành ete dimetylic chứng tỏ cơ chế BA12. Phản ứng ở đây phụ thuộc vào tính nucleophin, nghĩa là dùng tác nhân có tính phân cực mạnh, tính bazơ yếu nên thường dùng ion phenolat trong diethylformamit.

8- Cơ chế BA11:

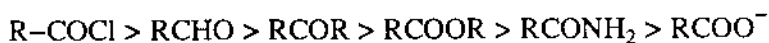
Cơ chế đơn phân tử này tách ra anion cacboxylat và ancol:



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 ankyt 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⁻ 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 ankyt được ổn định bằng liên hợp:

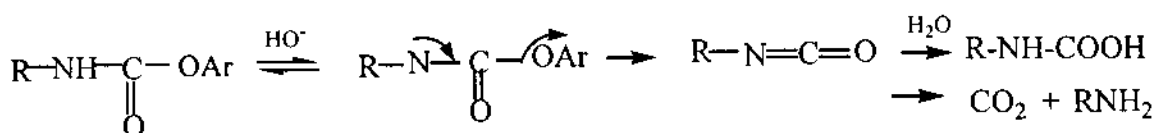


Trong 8 cơ chế trên, thực tế chỉ có cơ chế $\text{AAc}2$ và $\text{BAC}2$ là cơ chế tứ diện, cơ chế $\text{AAc}1$, $\text{AAI}1$, $\text{BAc}1$, $\text{BAI}1$ là cơ chế giống $\text{S}_\text{N}1$ nên phụ thuộc nhiều vào đặc tính của $\text{S}_\text{N}1$ hơn, cơ chế $\text{AAI}2$ và $\text{BAI}2$ giống cơ chế $\text{S}_\text{N}2$ nên theo quy luật của $\text{S}_\text{N}2$ 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 diện 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 $\text{BAI}2$, còn aryl este tìm thấy cơ chế $\text{S}_\text{N}2$.

Trường hợp thủy phân kiềm axyl cacbamat N- thể xảy ra theo cơ chế khác là cộng -tách:



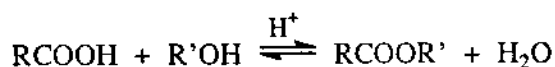
Nhưng không áp dụng cho N,N-hai lần thế (theo cơ chế bình thường). Các este cacboxylic thế ở vị trí α bởi nhóm thế hút electron như CN, COOH... thủy phân theo cơ chế bình thường qua chất trung gian xeten.

Phản ứng thủy phân axit các enyl este $\text{RCOOCR}'=\text{CR}''_2$ có thể theo cơ chế $\text{AAc}2$ 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

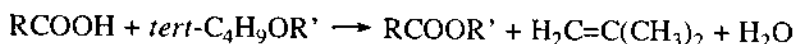
52- Phản ứng este hoá

Phản ứng giữa axit cacboxylic và ancol khi có xúc tác axit cho este gọi là phản ứng este hoá:

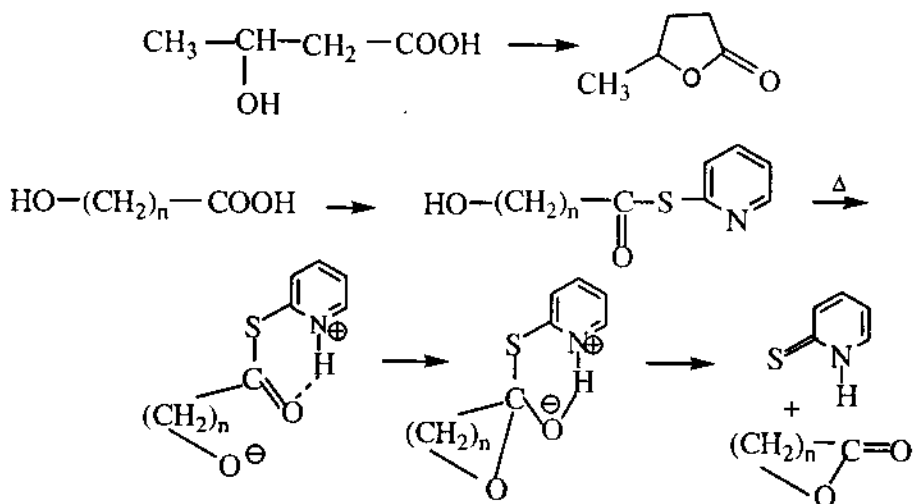


Phản ứng cân bằng, chuyển dịch cân bằng bằng: 1- dùng dư một tác nhân, thường ancol, 2- loại este hay nước ra khỏi phản ứng, 3- loại nước bằng chưng cất đẳng phí, 4- loại nước bằng chất hút nước. Thường khi R' là metyl thì chuyển dịch bằng dùng dư CH₃OH, khi R' là etyl dùng chưng cất đẳng phí. Xúc tác thường dùng là H₂SO₄ 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.

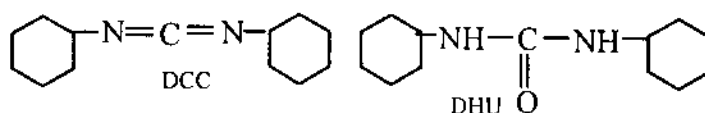
Este cacboxylic có thể tổng hợp từ axit với *tert*-butyl anky l ete với xúc tác axit:



Các γ hay δ -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, β -hydroxyaxit thể β chuyển thành β -lacton khi tác dụng với benzensunfonyl clorua trong pyridin ở 0 ÷ 5°C. ϵ -Lacton (vòng 7 cạnh) tạo thành khi vòng hoá ϵ -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 xylen như các phản ứng sau:



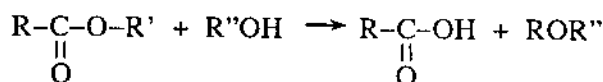
Phương pháp khác là este hoá axit bằng ancol khi có tác nhân loại nước, thường dùng dixyclohexylcacbodiimit (DCC), hay dixyclohexylure (DHU):



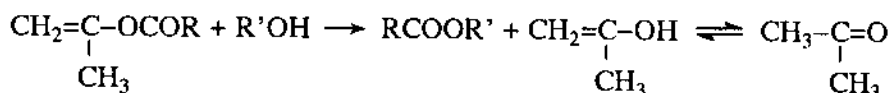
cũng theo cơ chế cộng nucleophin chung ở trên nhưng không phải tứ diện vì liên kết C–O giữ được trong giai đoạn này:

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.

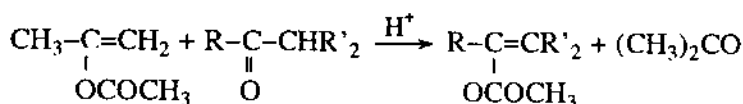
Nếu có phân cắt anky-oxy thì sản phẩm là axit và ete và thường có ở este có R'' là bậc ba:



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:



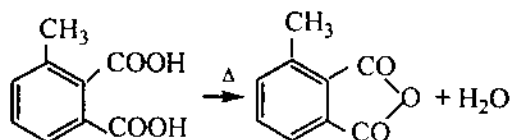
54- Phản ứng axyl hoá axit

Phản ứng dùng để tổng hợp anhydrit. Nếu đun nóng axit với tác nhân hút nước thu được anhydrit đối xứng:

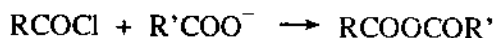


Tác nhân hút nước thường dùng là anhydrit axetic, anhydrit trifloaxetic, DCC, metoxyaxetylen, P₂O₅. Phương pháp này ít dùng để tổng hợp anhydrit không đối xứng.

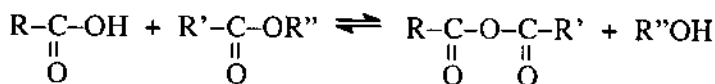
Đun nóng điaxit cho anhydrit vòng, thường vòng 5, 6 hay 7 cạnh:



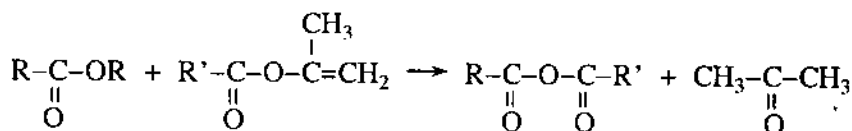
Anhydrit không đối xứng thu được từ muối axit cacboxylic với clorua axit:



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:



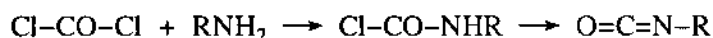
55- Phản ứng axyl hoá amin

Dẫn xuất axit như clorua axit tác dụng với amoniac hay amin là phương pháp chung tổng hợp amit:

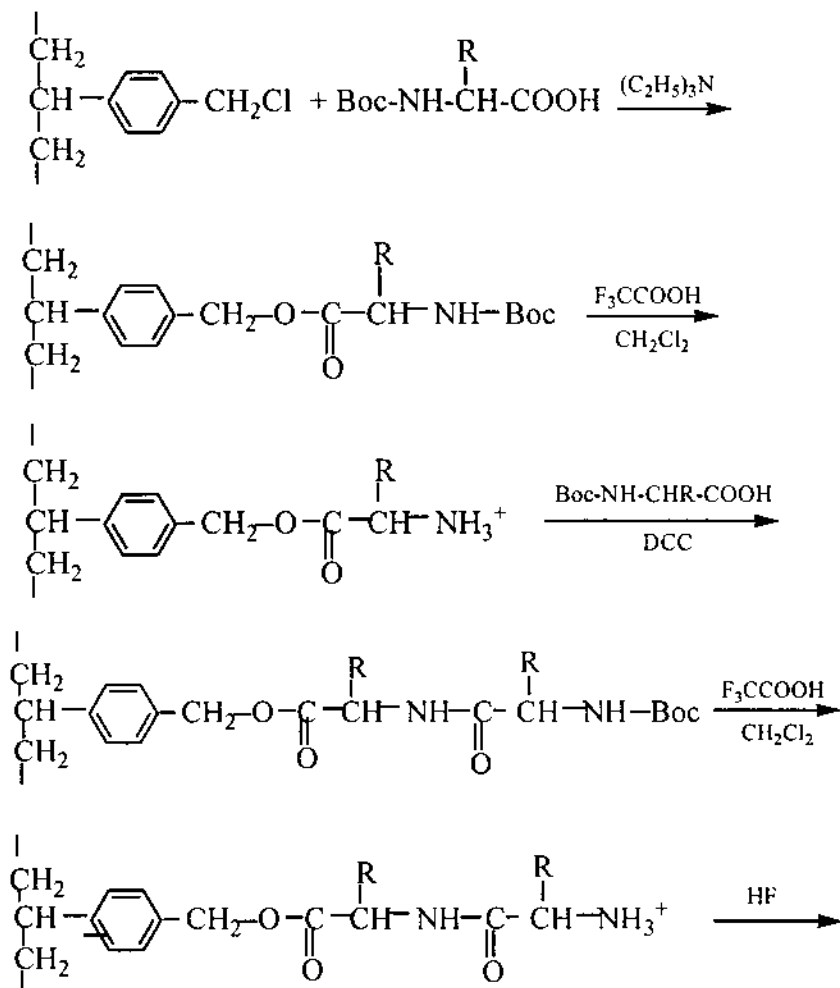


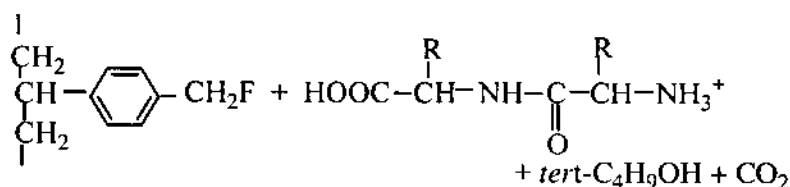
Với amoniac cho amit không thế, amin cho amit thế, trong một số trường hợp có thêm bazơ để loại HCl gọi là phương pháp Schotten Baumann.

Photgen cũng tác dụng với amin cho isoxyanat:



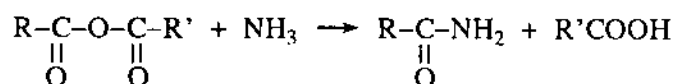
với thiophotgen cho thioisoxyanat, với triclometyl clofomat $\text{CCl}_3\text{OCOCOC}$ cho cacbamat, với benzyl clofomat mà nhóm $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}$ gọi là nhóm cacbobenzoxyl, viết tắt là Cbz hay Z và *tert*-butoxycarbonyl có nhóm $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ gọi tắt là Boc dùng để khoá nhóm amin khi tổng hợp polypeptit, nhất là phương pháp tổng hợp trên pha rắn của Merrifield:



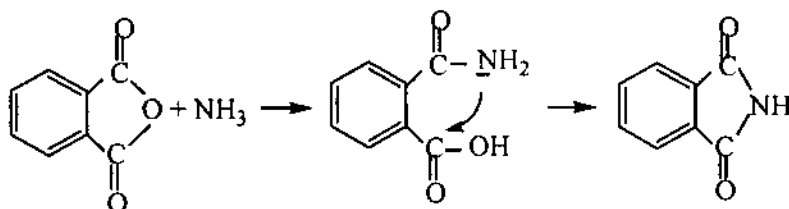


Các phản ứng trên đều tuân theo cơ chế tứ diện.

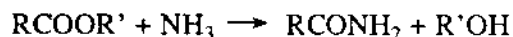
Có thể dùng anhydrit:



mà thường dùng để tổng hợp các imit vòng:

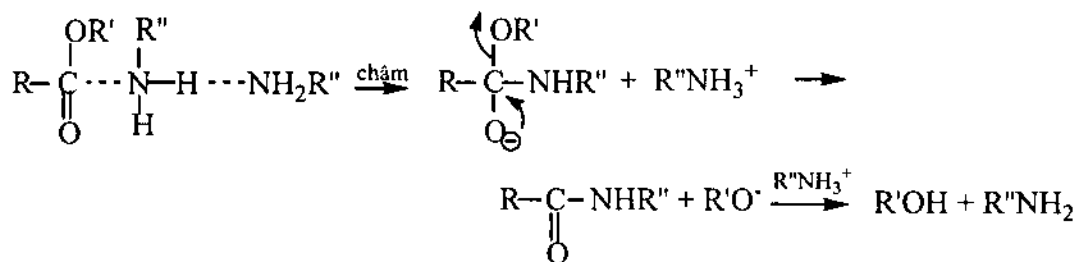


Este tác dụng với amoniac hay amin cũng cho amit và ancol:

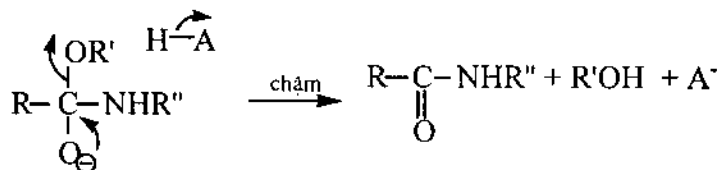


Các este đơn giản kém hoạt động, cần xúc tác như ion xyanua và áp suất cao, thường dùng este có nhóm R' đi ra dễ như nitrophenyl hay dùng thêm $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$, các β -xeto este cho phản ứng tốt.

Cơ chế chi tiết của phản ứng này cũng là BAC_2 , 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:

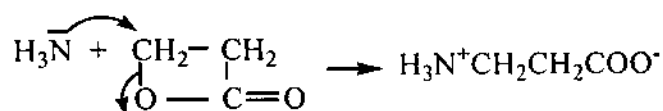


Và cũng có thể ở điều kiện axit thì sự phân cắt sản phẩm cộng quyết định tốc độ phản ứng:



HA có thể là RNH_3^+ hay axit khác.

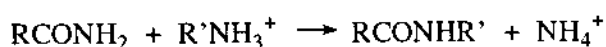
Khi dùng este vòng như β -lacton do có sức căng vòng nhỏ nên theo cơ chế *BAI2* tương tự như thủy phân β -lacton:



Axit cacboxylic cũng tác dụng với amoniac hay amin cho muối mà nhiệt phân cho amit:

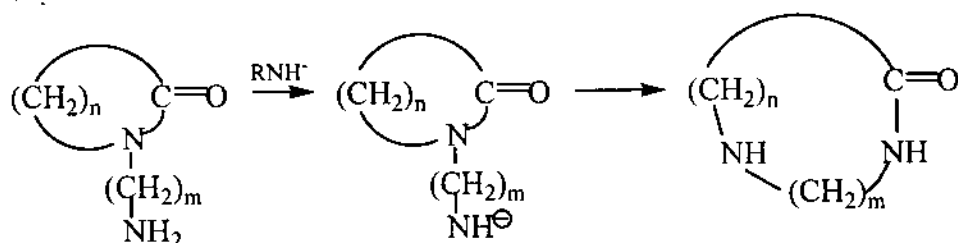


Amit cũng axyl hoá muối của amin như là phản ứng trao đổi với nhóm đi ra là NH_2 để hơn NHR hay NR_2 :



Có thể dùng thêm BF_3 để tạo phức với nhóm đi ra amoniac.

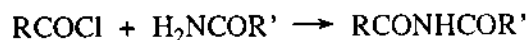
Các lactam có chứa nhóm amin ở nitơ dùng để mở rộng vòng nhỏ thành vòng lớn khi có bazơ mạnh:



Phản ứng như là tái amit hoá, gọi là phản ứng Zip.

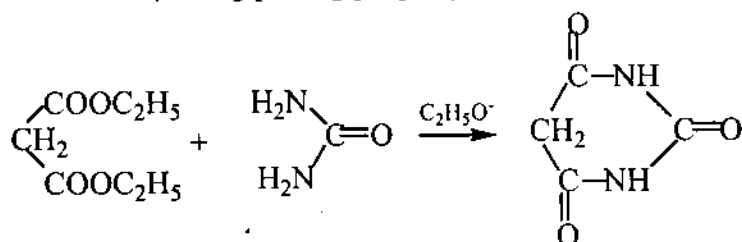
56- Phản ứng axyl hoá amit và imit

Imit có thể tổng hợp từ amit hay muối amit với clorua axit, anhydrit, este hay axit cacboxylic:



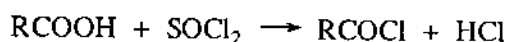
Phản ứng thường dùng để tổng hợp các imit axycyclic giữa amit và anhydrit ở 100°C xúc tác H_2SO_4 . Khi dùng RCOCl với tỷ lệ 2:1 ở nhiệt độ thấp có pyridin thu được N,N-diacylamit $(\text{RCO})_3\text{N}$.

Axit barbituric thu được bằng phương pháp này:



57- Phản ứng tạo thành halogenua axit

Thionyl clorua tác dụng với axit cho clorua axit, tương tự như với ancol:



cũng có thể dùng PX_5 và PX_3 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$). Nếu tác dụng axit với clorua axit khác có phản ứng trao đổi đi qua chất trung gian là anhydrit:

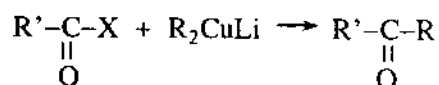


Muốn tổng hợp axyl florua thì tác dụng anhydrit hay clorua axit với HF ở -10°C hay với KF trong axit axetic hoặc diethylaminosunfua triflorua (DAST):



58- Phản ứng chuyển hoá dẫn xuất axit thành xeton

Axyl halogenua tác dụng với liti điankyl đồng tạo thành xeton:



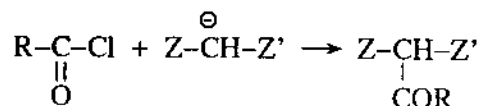
với R' là ankyl bậc nhất, hai hay ba, aryl và có thể chứa nhóm chức như iot, xeto, este, nitro, xyano; R thường là metyl, ankyl bậc nhất và vinyl.

Các tác nhân cơ kim khác cho hiệu suất tốt là cơ cadimi R_2Cd , cơ kẽm, R_4Sn ít dùng, cơ thủy ngân cần có xúc tác 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 RX , cho sản phẩm chứa thêm nhóm RCO :

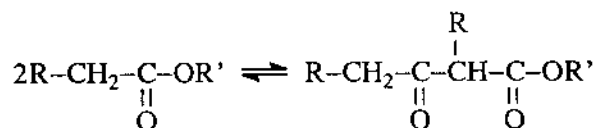


Anhydrit ít dùng. Khi dùng muối tali (I) của $\text{ZCH}_2\text{Z}'$ có phản ứng chọn lọc vị trí ở C hay O, nếu dùng muối tali (I) của $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$ với axetyl clorua ở -78°C cho $> 90\%$ O-axetyl hoá, với axetyl florua ở nhiệt độ phòng cho $> 90\%$ C-axyl hoá.

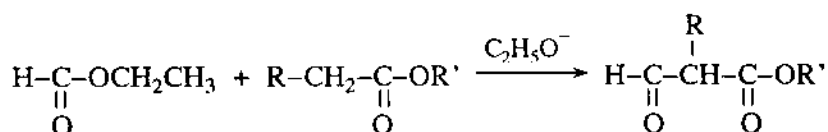
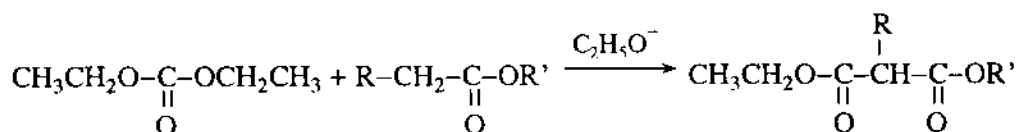
Áp dụng phản ứng này với xeton đơn giản khi có bazơ như NaNH_2 , $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C Na}$ thì thường thu được sản phẩm O-axyl hoá vì axyl hoá ở oxy nhanh hơn, nếu muốn tăng sản phẩm C-axyl hoá thì phải dùng dư ion enolat, dư đến 2 ÷ 3 lần và ở nhiệt độ thấp.

60- Phản ứng axyl hoá este bằng este

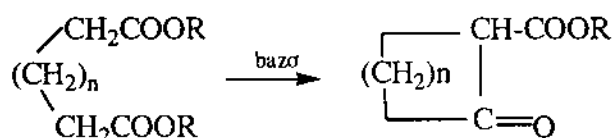
Este cacboxylic có chứa hydro α trong môi trường bazơ mạnh như etoxit natri sẽ có phản ứng ngưng tụ tạo thành β -xetoeste:



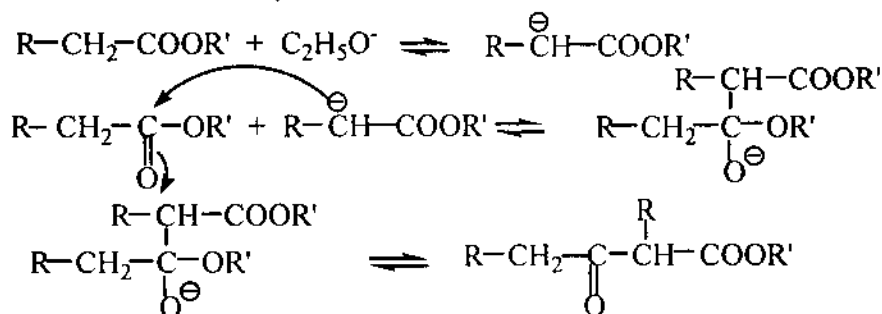
Phản ứng là ngưng tụ Claisen. Nếu dùng hỗn hợp hai este thì cho bốn sản phẩm nên phản ứng thường dùng một este có với một este không có hydro α :



Nếu dùng hợp chất dieste sẽ có ngưng tụ tạo thành hợp chất vòng là phản ứng ngưng tụ Dieckmann:



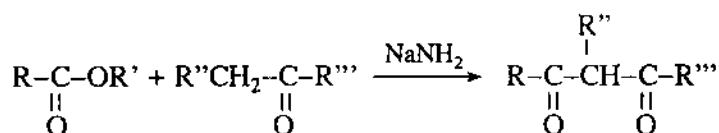
Cơ chế đều là cơ chế tứ điện:



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

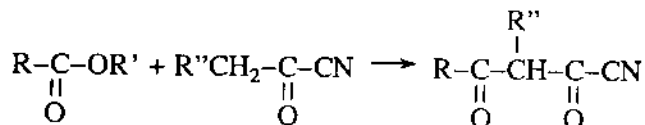
Este cacboxylic tác dụng với xeton cho β -dixeton:



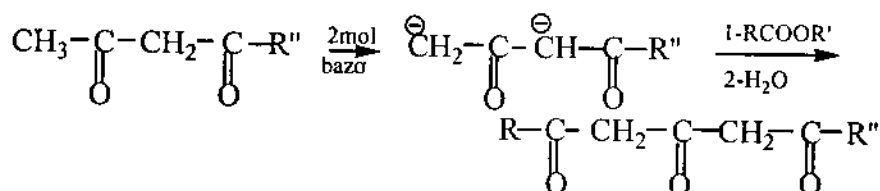
Phản ứng tương tự như phản ứng trên, cũng có khi gọi là ngưng tụ Claisen. Hiệu suất tăng khi dùng ete crown. Nếu dùng este của axit fomic cho β -xeto andehit, dùng etyl cacbonat cho β -xeto este.

Trong trường hợp dùng xeton không đối xứng thì phản ứng ưu tiên ở phía nhóm thế nhỏ hơn, nghĩa là CH_3 ưu tiên hơn RCH_2 , còn R_2CH rất khó khăn.

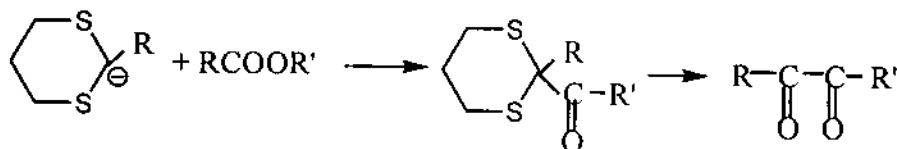
Nếu chất ban đầu là nitrin thay cho xeton, thu được β -xeto nitrin:



Phản ứng cũng dùng để tổng hợp 1,3,5-trixeton từ 1,3-dixeton:

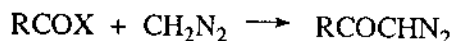


còn tổng hợp dixeton thì dùng bazơ của 1,3-dithian:



62- Phản ứng tổng hợp diazo xeton

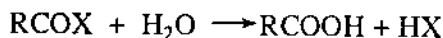
Phản ứng của axyl halogenua với diazometan là phản ứng chung để tổng hợp diazo xeton:



Phản ứng có thể dùng trực tiếp axit cacboxylic với diazometan khi có xúc tác DCC.

63- Phản ứng thủy phân halogenua axit

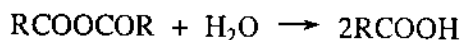
Halogenua axit dễ bị thủy phân cho axit không cần xúc tác:



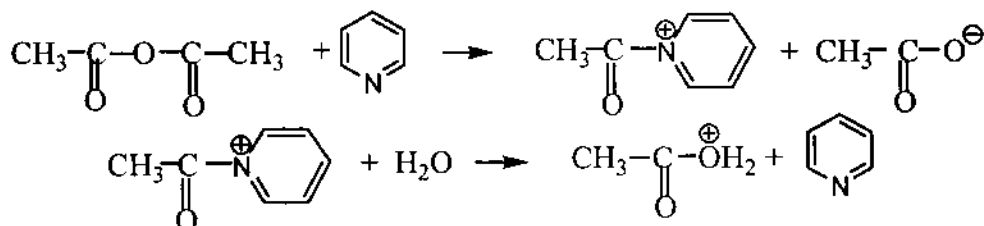
Cơ chế có thể là $\text{S}_{\text{N}}1$ hay tứ diện, cũng có một số trường hợp là $\text{S}_{\text{N}}2$. Khả năng phản ứng là $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$.

64- Phản ứng thủy phân anhydrit axit

Anhydrit cũng dễ thủy phân nhưng có khó hơn halogenua axit:

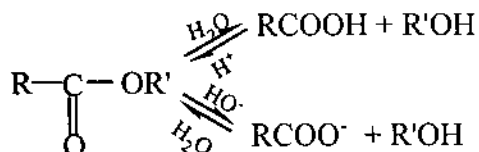


Cơ chế phản ứng thường là cơ chế tứ điện, cũng tìm thấy cơ chế S_N1 khi dùng xúc tác axit, cũng có thể dùng xúc tác bazơ như HO^- hay bazơ khác, thường gọi là xúc tác nucleophin và cơ chế thường gồm hai giai đoạn liên tiếp nhau. Chẳng hạn khi thủy phân anhydrit axetic bằng bazơ pyridin:



65- Phản ứng thủy phân este

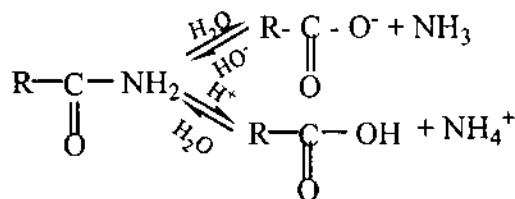
Phản ứng thủy phân este cần xúc tác axit hay bazơ vì nhóm OR là nhóm đi ra khó hơn halogen và OCOR nên nước không thể tự thủy phân được nhiều este:



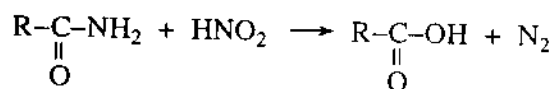
Khi phản ứng xúc tác kiềm tạo muối của axit gọi là phản ứng xà phòng hoá. Ngoài ra este cũng thủy phân bằng xúc tác ion kim loại, cyclodextrin, enzym và nucleophin khác hay dùng axit metansulfonic, guanidin, $(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$, $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2\text{--NaI}$. Este phenolic thủy phân 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 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:

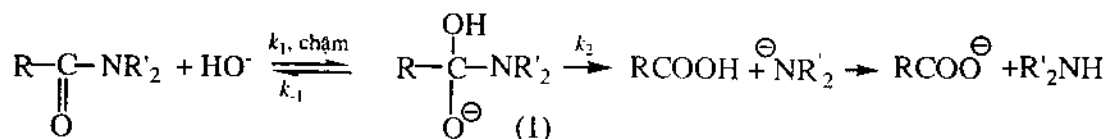


Amit một lần thế RCONHR' hay hai lần thế $\text{RCONR}'\text{R}''$ cũng thủy phân tương tự cho amin bậc nhất hay bậc hai tương ứng thay cho amoniac. Lactam, imit, imit vòng, hydrazit... cũng có phản ứng tương tự. Nước không đủ thủy phân amit vì NH_2 cũng là nhóm đi ra kém, trong trường hợp khó khăn thì dùng axit nitơ, NOCl , N_2O_4 (chỉ với amit không thế) để đi qua muối amoni để thủy phân hơn:

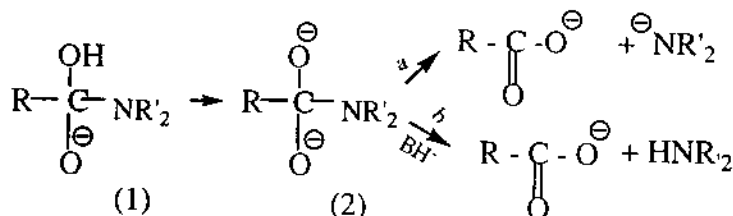


Tám cơ chế của thủy phân este cũng dùng được cho amit tương tự, tuy có khác là cả hai thủy phân xúc tác axit và bazơ đều là không thuận nghịch do hình thành muối.

Khi có xúc tác bazơ cơ chế là BAc2:



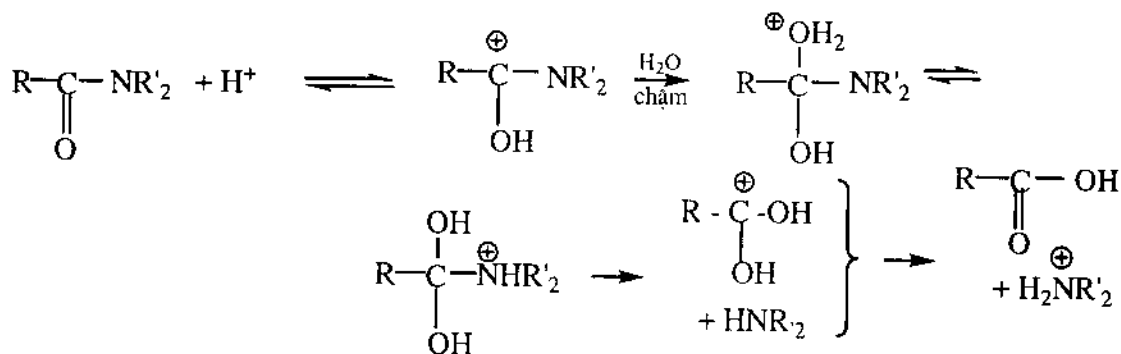
Trong cơ chế này, cơ chế cũng tứ diện nhưng nghiên cứu động học tìm thấy phản ứng là bậc hai đối với HO^- nên có thể xảy ra qua hợp chất trung gian (1), rồi mất proton cho hợp chất (2) để có thể phân cắt cho hai anion (a) hay proton hoá N rồi tách theo (b).



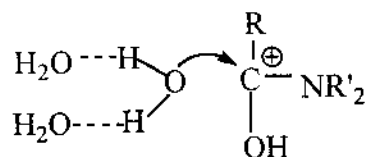
Khi nghiên cứu các amit loại CH_3CONHAr về tỷ lệ k_{-1}/k_2 cho thấy các nhóm thế hút electron trong vòng thơm xảy ra theo cách (a), nhóm thế cho electron xảy ra theo cách (b).

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.

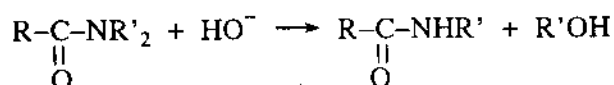
Cơ chế xúc tác axit là bậc hai mà axit proton hoá oxy cacbonyl nên nói chung là AAc2:



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:



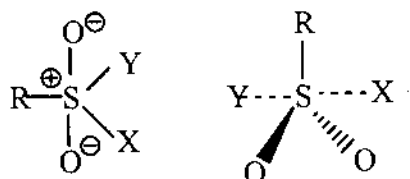
Cơ chế phân cắt N-alkyl không áp dụng cho phản ứng này, không xảy ra với amit không thể vì chỉ có liên kết N-C là liên kết axyl. Đối với amit một hay hai lần thế có thể xảy ra theo cơ chế này nhưng cho sản phẩm rất khác nhau:



Phản ứng này hiếm quan sát thấy với *tert*-butyl amit trong axit sunfuric 98% là *AAII* cũng như amit có chứa nhóm azo thì cơ chế là *BAII*. 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 RSO_2X cũng giống của RCOX . Nhiều phản ứng giống nhau tuy sunfonyl kém phản ứng hơn halogenua axit và cơ chế cũng không hoàn toàn đồng nhất vì chất trung gian tứ diện khác nhau. Chất trung gian tứ diện của S có 5 nhóm đính với nguyên tử trung tâm có 10 electron vẫn là được phép nên cơ chế giống $\text{S}_\text{N}2$ với trạng thái chuyển hình tháp kép (trigonal bipyramidal):

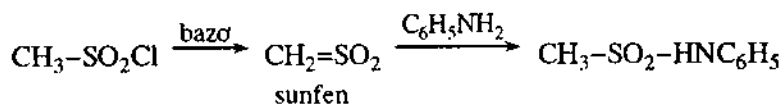


Đã có nhiều thực nghiệm cho các kết luận sau:

1- Đặc tính lập thể của $\text{S}_\text{N}2$ ở S khó hơn ở C no nhiều vì hợp chất quang hoạt tuy dễ tổng hợp nhưng gọi là quang hoạt của RSO_2X khi đã có một O là ^{16}O và một là ^{18}O , ở phản ứng của sunfonat este tác dụng với tác nhân Grignard thu được sunfon quay cấu hình, tuy chưa phù hợp với chất trung gian trên nhưng cũng phù hợp với cơ chế $\text{S}_\text{N}2$ là tấn công sau.

2- Khi thủy phân aryl arensunfonat khi dùng ^{18}O cho thấy, cơ chế có chất trung gian trên, tốc độ ít thay đổi với nhóm đi ra khác nhau, giá trị p rất lớn chứng tỏ trạng thái chuyển mang điện tích âm lớn.

Khi chất ban đầu có hydro α cũng xảy ra cơ chế tách-cộng *Elcb* tương tự như ở cacbon như từ metansunfonyl clorua và anilin đi qua chất trung gian sunfen:

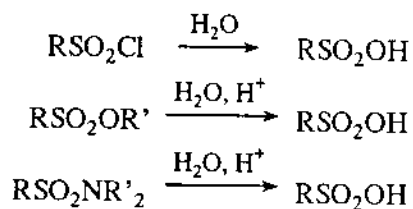


Trong phản ứng nucleophin của este $\text{RSO}_2\text{OR}'$ với $\text{R}' = \text{ankyl}$, sự phân cắt $\text{R}'-\text{O}$ nhiều hơn $\text{S}-\text{O}$ vì OSO_2R là nhóm đi ra tốt, nhưng nếu $\text{R}' = \text{aryl}$ thì liên kết $\text{S}-\text{O}$ phân cắt nhiều hơn vì khuynh hướng thế nucleophin ở hợp chất thơm kém hơn.

Tính nucleophin của nguyên tử lưu huỳnh trong sunfonyl thay đổi theo: $\text{HO}^- > \text{RNH}_2 > \text{N}_3^-, \text{F}^-, \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{Cl}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{I}^-$ 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

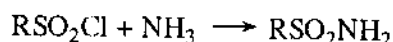
Clorua sunfonyl, cũng như este hay amit của axit sunfonic, thủy phân cho axit tương ứng có thể trong nước hay trong ancol có axit hay bazơ:



Este thủy phân nhanh trong nước hay kiềm loãng, tương tự este có phân cắt $\text{R}'-\text{O}$ trừ R' là aryl và trong nhiều trường hợp tìm thấy sự bảo toàn cấu hình của R' .

68- Phản ứng hình thành sunfonamit

Sunfonamit tạo thành khi tác dụng sunfonyl clorua với amoniac hay amin:

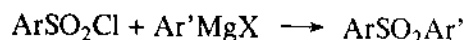


Amin bậc nhất cho N-ankyl sunfonamit, amin bậc hai cho N,N-di-ankyl sunfonamit, phản ứng là phép thử Hinsberg để phân biệt amin bậc nhất, hai và ba, song phản ứng bị giới hạn vì N-akyl sunfonamit có 6 cacbon hay lớn hơn cũng khó tan trong kiềm và khó khồng chế điều kiện để cho amin bậc ba thu lại không 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 RMgX cho sunfon:

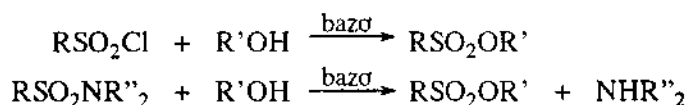


Phản ứng là tấn công của cacbon vào S theo $\text{S}_{\text{N}}2$, có thể dùng cơ liti. Vinyl và allyl sunfon tạo thành từ sunfonyl clorua với vinyl hay allyl stannat và xúc tác phức paladi. Ankynyl sunfon tạo thành từ sunfonyl clorua với trimetylsilylankyn và AlCl_3 :



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 ankyr 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⁻. 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

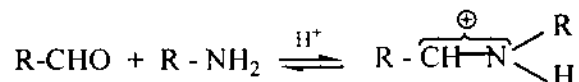
Axit sunfonic tác dụng với PCl₅ hay SO₂Cl cho sunfonyl clorua:



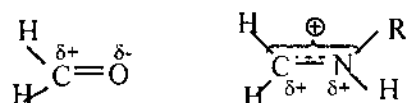
Sunfonyl clorua và iodua có thể tổng hợp từ sunfonyl hydrazit (ArSO₂NHNH₂) khi tác dụng với brom hay iot. Sunfonyl florua tổng hợp bằng phản ứng trao đổi halogen.

11.8. PHẢN ỨNG CỘNG NUCLEOPHIN VÀO LIÊN KẾT C=N

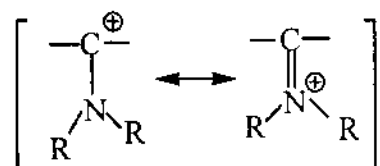
Liên kết đôi C=N cũng là liên kết phân cực nên cũng có khả năng cộng nucleophin tương tự như nhóm C=O. Các hợp chất có liên kết C=N như loại C=NZ với Z = H hay R gọi là imin, còn gọi là azometin có tính phân cực cao được tạo thành từ amin và hợp chất cacbonyl:



So với andehit fomandehit, azometin có tính phân cực cao:



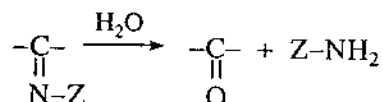
là hợp chất trung gian quan trọng của phản ứng Mannich. Cation này có điện tích giải toả ở C và N, hoạt tính electrophin của cation này cao hơn là imin không chứa điện tích do đó có khả năng cộng hợp với nucleophin:



Azometin có khả năng cộng hợp với nucleophin như CN⁻, 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.

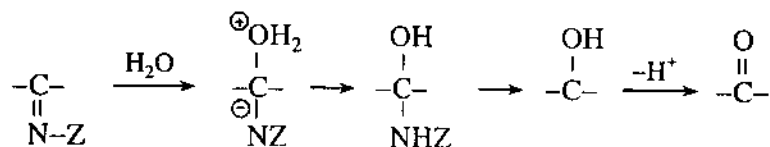
72- Phản ứng thủy phân liên kết C=N

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.

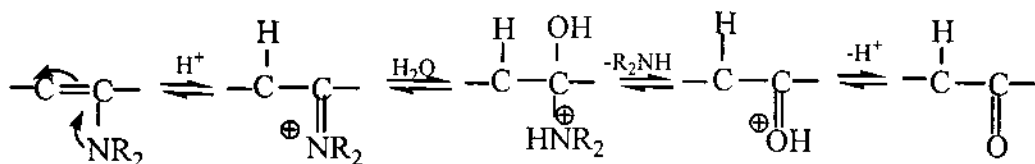
Một số tác nhân khác cũng dùng để phân cắt liên kết C=N, nhất là những hợp chất không dễ thủy phân trong axit hay bazơ hay chứa nhóm chức có tác dụng trong điều kiện phản ứng. Đặc biệt oxim dễ chuyển thành andehit hay xeton khi tác dụng với nitrat tali, axit axetic và TiCl_3 nước, dung dịch nước NaHSO_3 ... tosylhydrazon thủy phân cho xeton với NaOCl , dung dịch nước axeton- 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.

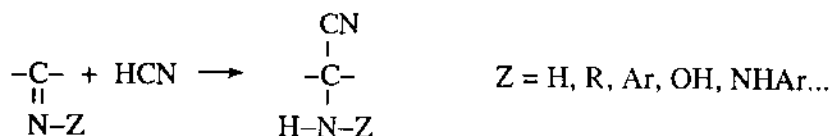
Phản ứng thủy phân các enamin xúc tác axit đều qua chuyển hoá tới ion imin:



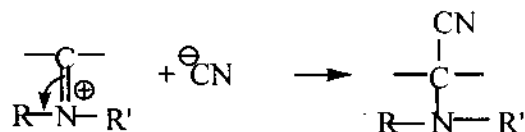
Cơ chế thủy phân enamin tương tự như thủy phân vinyl ete.

73- Phản ứng cộng HCN

HCN cộng hợp với imin, bazơ Schiff, hydrazon, oxim và hợp chất tương tự:



Ion CN^- cũng cộng hợp với ion imin:



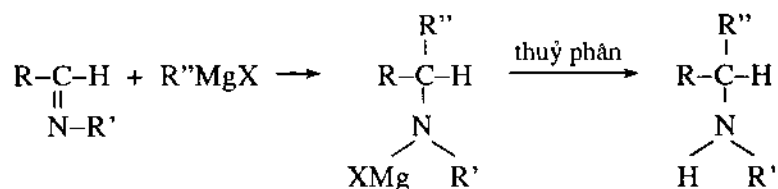
Phản ứng cộng tới imin cũng có tính chất chọn lọc đối quang. Khi cộng KCN vào triisopropylbenzensunfonyl hydrazon là phương pháp gián tiếp chuyển hoá hợp chất xeton thành nitrin ($\text{RCOR}' \rightarrow \text{RR}'\text{CHCN}$):



Các hydrazon của andehit loại béo và xeton có chuyển hoá tương tự.

74- Phản ứng của hợp chất cơ kim

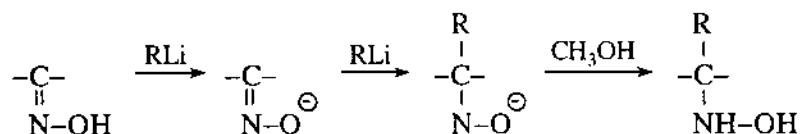
Hợp chất Grignard cộng hợp với các andimin cho amin bậc hai:



Các xetimin cho phản ứng khử thay cho phản ứng cộng. Riêng các hợp chất cơ liti cộng hợp được với cả hai andimin và xetimin. Các hợp chất cơ kim khác kể cả RCu-BF_3 , allyl boran, allyl stanane 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 liti rồi tác dụng tiếp với metanol:

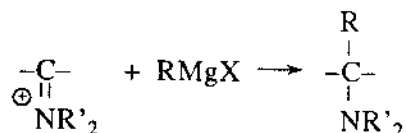


Các bazơ liên hợp của hợp chất nitro (khi tác dụng butyl liti với hợp chất nitro) phản ứng với Grignard khi có $\text{ClCH}=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{Cl}^-$ cho oxim:



Muốn tác dụng hợp chất Grignard với imin cho amin bậc nhất thì dùng imin với 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 RCHO) với $\text{R}''\text{MgX}$ hay $\text{R}''\text{Li}$ cho hợp chất $\text{ArCHR}''\text{NH}_2$ sau khi đã thủy phân.

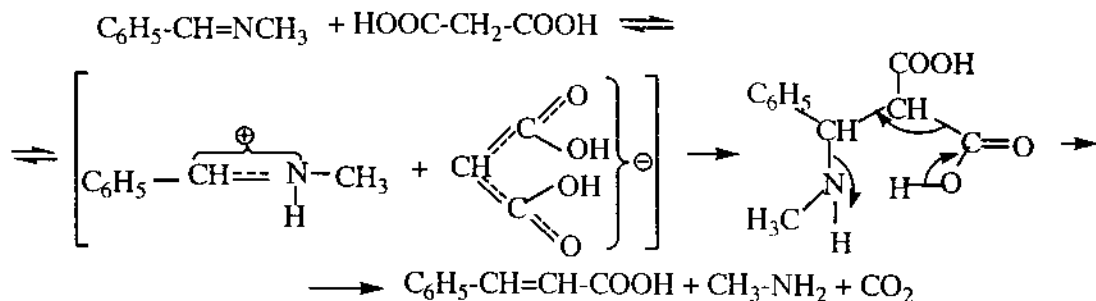
Các ion imin phản ứng với $R'MgX$ trực tiếp cho amin bậc ba do cộng R vào $C=N$:



75- Phản ứng với hợp chất có hydro linh động

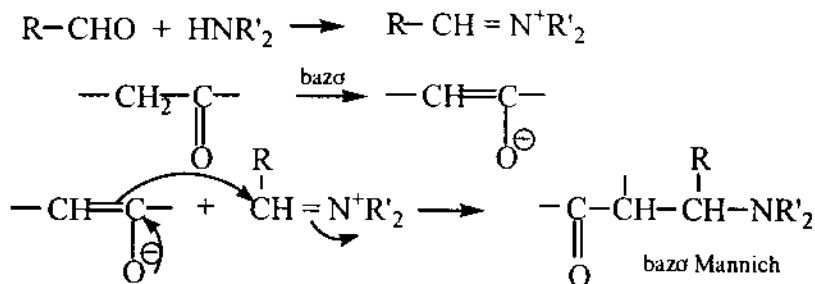
Imin hay ion imin cũng có khả năng kết hợp với hydro linh động, chẳng hạn với β -dicarbonyl, song phản ứng không dừng lại ở giai đoạn cộng mà tách amin để thu được axit α , β -không no ổn định.

Chẳng hạn khi đun nóng benzanmetylamin với axit malonic trong rượu tạo một lượng axit xinnamic và axit β -metylamino- β -phenylpropionic:

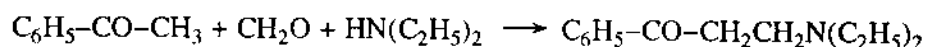


Trong phản ứng, imin cộng hợp proton để chuyển thành dạng ion hoá ion imin có khả năng phản ứng cao hơn, tương tác với axit ở dạng enol và phản ứng kết thúc bằng phản ứng decarboxyl hoá cho axit không no.

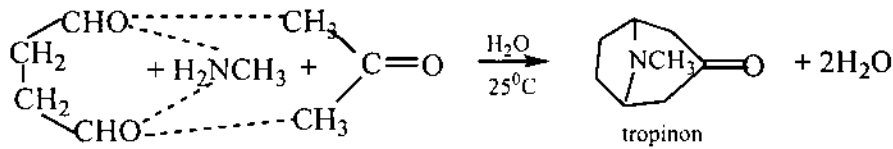
Ion imoni là tiểu phân rất hoạt động có thể cộng hợp với các enolat trong phản ứng Mannich. Khi trộn một hỗn hợp gồm amin bậc hai với một andehit (thường fomandehit) và một xeton ở dạng enol hoá, andehit ngưng tụ với amin tạo thành muối imoni. Xeton trong môi trường kiềm hình thành dạng enolat. Enolat của xeton cộng hợp với chất trung gian imoni tạo thành hợp chất gọi là bazơ Mannich:



Chẳng hạn phản ứng:



Phản ứng cũng xảy ra với diandehit, chẳng hạn:

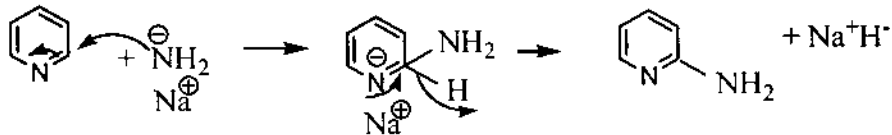


Bazơ Mannich cũng dễ thủy phân tách amin để tạo thành xeton không no nên đây là phương pháp tốt để tổng hợp xeton không no:

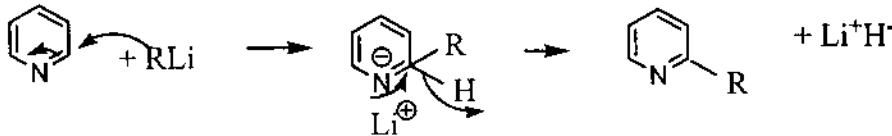


76- Phản ứng của liên kết C=N trong vòng thơm

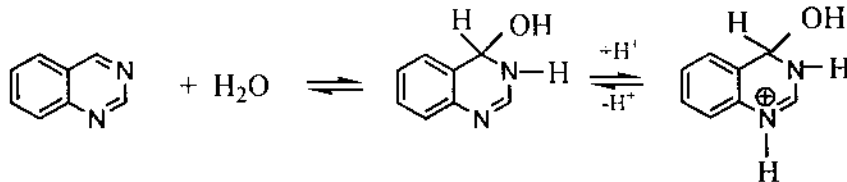
Phản ứng xảy ra tương tự cơ chế thế nucleophin vào nhân thơm như với pyridin:



Phản ứng không có hiệu ứng đồng vị nên không xảy ra qua arylid vòng mà tách H^- . Phản ứng ưu tiên ở vị trí 2 và một ít ở vị trí 6. Phản ứng với RLi cũng tương tự:

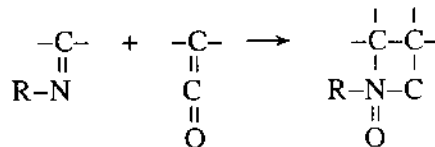


Khi trong vòng có 2 nitơ, nhóm C=N được hoạt hoá hơn vì có $-I$ của N khác, do đó tăng khả năng phản ứng:



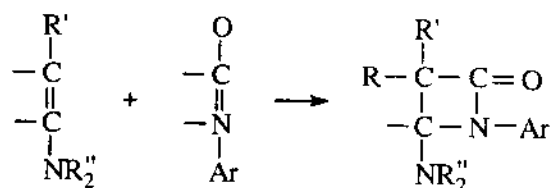
77- Phản ứng cộng với xeten

Xeten cộng hợp với imin cho β -lactam:



Phản ứng nói chung là tác dụng loại $\text{R}_2\text{C=C=O}$, còn RCH=C=O chỉ dùng *in situ* vì có phản ứng phụ. Các thioxeten $\text{R}_2\text{C=C=S}$ cho thiolactam.

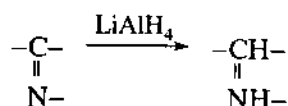
Phản ứng có thể xảy ra theo cơ chế cộng vòng, thường là cơ chế diion. β -Lactam cũng tổng hợp được bằng phản ứng cộng enamín với isoxyanat:



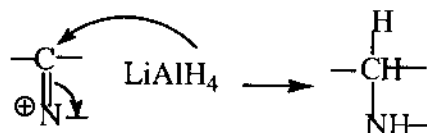
Các hợp chất closunfonyl isoxyanat tác dụng được với anken không quang hoạt ngay cả với olefin liên hợp và xyclopropen.

78- Phản ứng với LiAlH_4

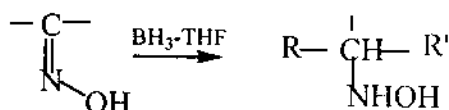
Các imin, hydrazon, bazơ Schiff và hợp chất có $\text{C}=\text{N}$ khác tác dụng với LiAlH_4 , NaBH_4 , $\text{Na}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$:



Muối imoni cũng bị khử bởi LiAlH_4 nhưng không cộng vào nitơ:



Các oxim bị khử bằng cộng hydro thành hydroxylamin với boran hay xyanbohđrua:



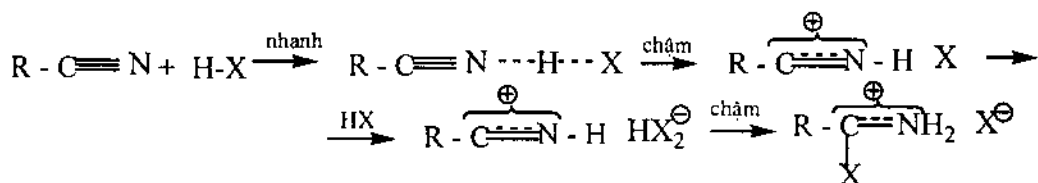
11.9. PHẢN ỨNG CỘNG VÀO LIÊN KẾT $\text{C}\equiv\text{N}$

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 H_2O , 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 H_2S dễ hơn là nước để tạo thioamit, để tạo phức với các kim loại mềm như Ag^+ , 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 CH_3CN là $-10,8$, của ClCH_2CN là $-12,8$. Nitrin có những phản ứng đặc trưng dưới đây.

79- Phản ứng với HX

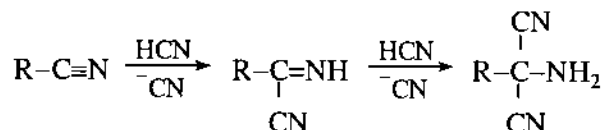
Khi tác dụng với axit, nitrin tạo phức không dẫn điện rồi chuyển thành muối dẫn điện:



Tất nhiên, axit cũng là axit mềm, như HBr, HI tạo muối với nitrin.

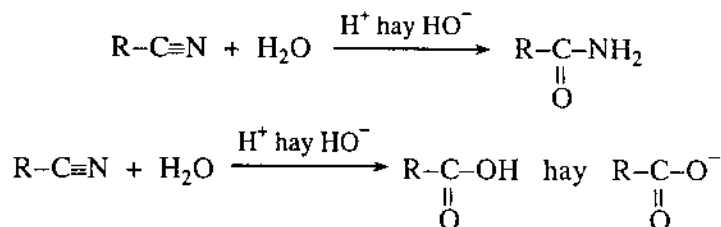
80- Phản ứng cộng HCN

HCN cũng cộng hợp với nitrin cho iminonitrin hay α -aminomalononitrin:



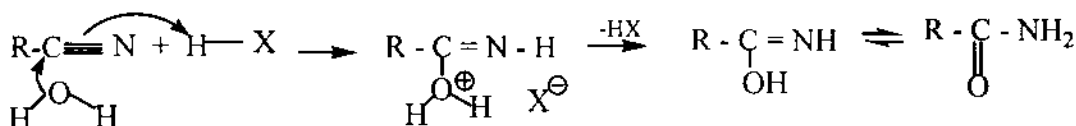
81- Phản ứng thủy phân nitrin

Nitrin bị thủy phân cho amit và axit:

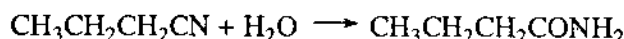


Amit là sản phẩm ban đầu rồi thủy phân tiếp khi có axit và bazơ cho axit cacboxylic là sản phẩm cuối cùng. Phản ứng thủy phân cần xúc tác axit hay bazơ.

Nitrin thủy phân trong môi trường axit:

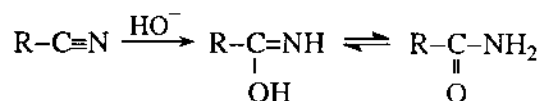


Ở đây nước tương tác với ion nitrin clorua ở giai đoạn xác định tốc độ của phản ứng sau đó chuyển hoá thành amit:



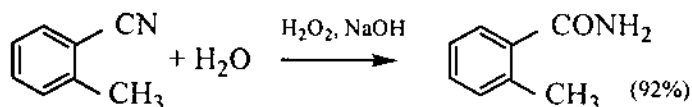
Amit chịu thủy phân tiếp cho axit như phản ứng thủy phân amit ở trên.

Nitrin thủy phân trong môi trường kiềm:



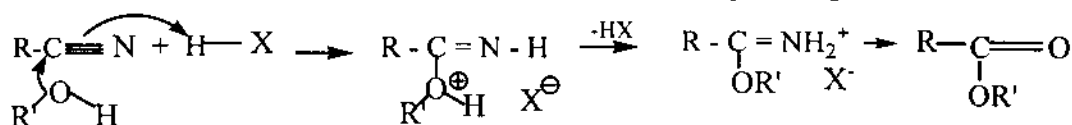
Hai quá trình diễn ra liên tiếp từ nitrin cho amit rồi axit, song cũng có nhiều phương pháp dừng ở giai đoạn amit như dùng axit đặc H_2SO_4 , HCl, HBr, HCOOH , axit axetic và

BF_3 , H_2O_2 và HO^- , H_2O_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 MnO_2 trong metylen clorua hay trên silicagel, peborat natri trong metanol, $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ trong CH_3COOH ... Chẳng hạn, phản ứng dùng H_2O_2 và NaOH là dùng kiềm yếu hơn HOO^- đến 10^4 lần thì dừng lại ở giai đoạn tạo thành amit:



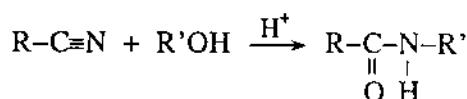
82- Phản ứng với ancol

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:

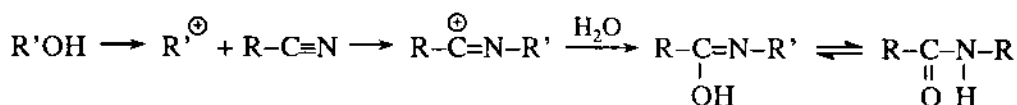


Muối chuyển thành este khi tác dụng với bazơ yếu hay bicacbonat natri hay nước có xúc tác axit.

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:

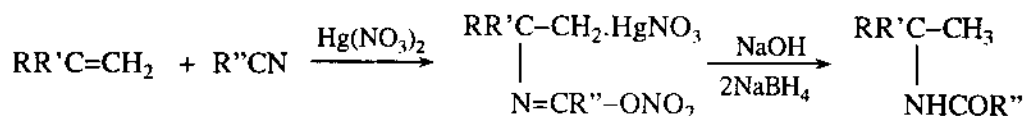


Cơ chế như sau:



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.

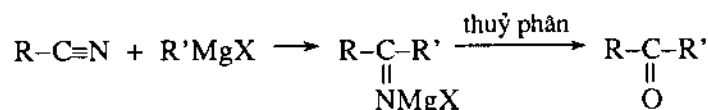
Các olefin dạng $\text{RCH}=\text{CHR}'$ và $\text{RR}'\text{C}=\text{CH}_2$ cộng với nitrin khi có nitrin thuỷ ngân rồi tác dụng với NaBH_4 :



Phản ứng có thể dùng xúc tác kim loại, ánh sáng; với ancol bậc ba thì dùng liti ankoxit hay *n*-butyl liti.

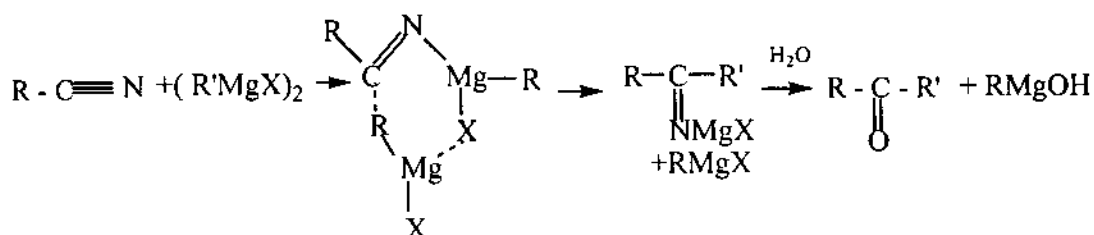
83- Phản ứng với $RMgX$

Tác nhân Grignard tác dụng với nitrin cho xeton:

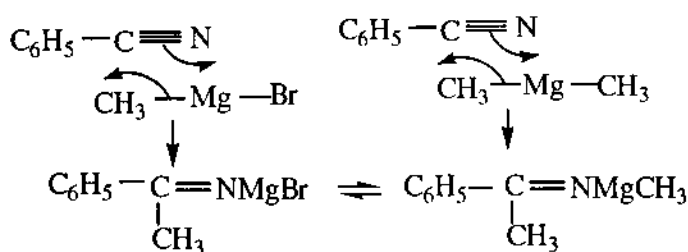


Phản ứng cộng Grignard với nitrin thực tế chậm hơn cộng với nhóm $C=O$ nên các andehit chứa nhóm CN thì nhóm CN không làm ảnh hưởng đến phản ứng cộng vào $C=O$. Nhiều xeton đã thu được bằng phương pháp này nhưng xeton có hai R là ankyl thì hiệu suất không cao. Thường tăng hiệu suất bằng dùng thêm muối 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:

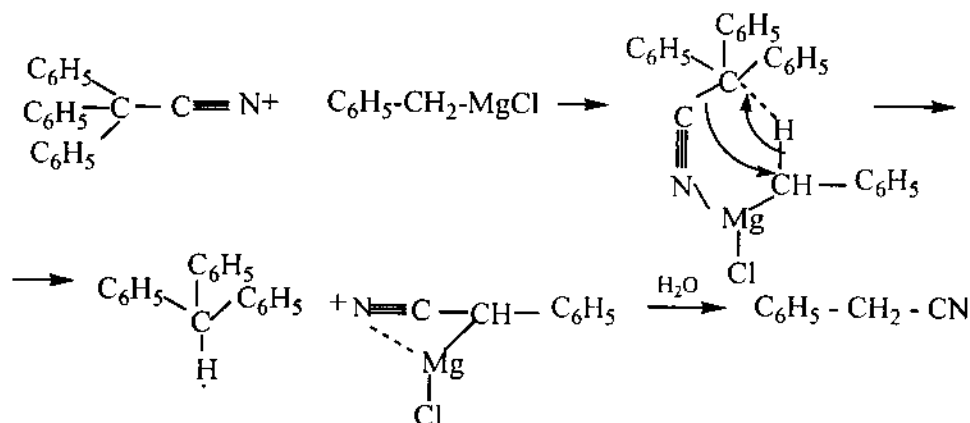


Chẳng hạn, benzonitrin với metyl Grignard (dạng CH_3MgX và $(CH_3)_2Mg$) cho phản ứng qua trạng thái chuyển vòng với CH_3MgBr hay $(CH_3)_2Mg$ cho sản phẩm cộng rồi thủy phân cho xeton:

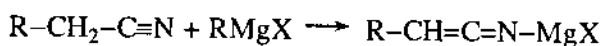


Phản ứng thường có p âm nên chứng tỏ phản ứng có bản chất cacbanion lớn, chẳng hạn benzonitrin với $ArMgBr$ có $p = -2,85$.

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:



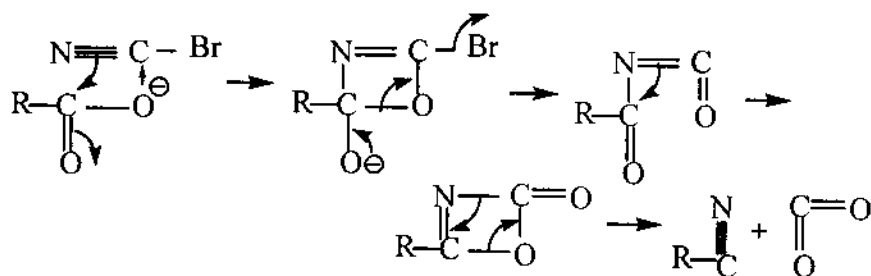
Đối với nhóm nitrin mạch hở có H_α linh động khi tác dụng với RMgX cũng kèm theo phản ứng enol hoá tương tự như xeton:



gọi là phản ứng xetimin hoá. Phản ứng dễ dàng nếu hydro α linh động và cấu tạo nitrin càng ít khó khăn không gian.

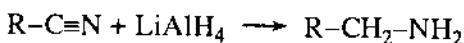
84- Phản ứng chuyển axit thành nitrin

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:



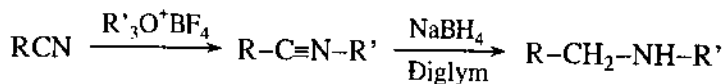
85- Phản ứng với LiAlH_4

Nitrit bị khử tới amin bậc nhất:

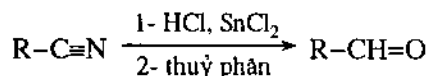


Ngoài LiAlH_4 để khử nitrit đến amin bậc nhất có thể dùng $\text{BH}_3-(\text{CH}_3)_2\text{S}$, NaOC_2H_5 , hydro trên xúc tác.

Muốn khử nitrit đến amin bậc hai dùng NaBH_4 theo phản ứng sau:



Nếu dùng tác nhân khử là SnCl_2 với HCl thì có thể chuyển nitrin thành andehit, gọi là sự khử Stephen:

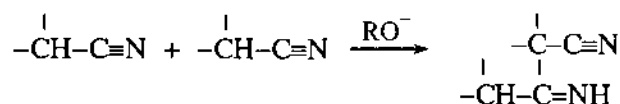


Phản ứng khử bằng SnCl_2 khan tới $\text{RCH}=\text{NH}$ cho kết tủa phức với SnCl_4 rồi thủy phân. Phản ứng cho hiệu suất tốt nhất với nitrin thơm song cũng dùng cho nitrin béo.

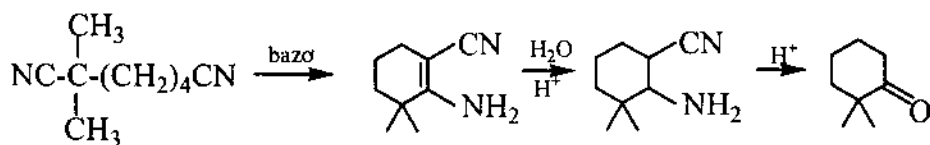
Phương pháp dùng $\text{ArCONHC}_6\text{H}_4$ với PCl_5 để cho muối $\text{RCCl}=\text{NH}_2^+\text{Cl}^-$ gọi là phương pháp Sonn-Muller.

86- Phản ứng Thorpe

Phản ứng Thorpe là phản ứng ngưng tụ của hai hợp chất nitrin:



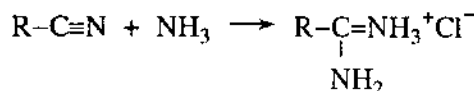
Cacbon α của nitrin này cộng hợp vào cacbon của CN của phân tử khác. Liên kết C-NH trong sản phẩm có thể thủy phân cho β -xeto nitrin. Phản ứng quan trọng là vòng hoá, gọi là phản ứng Thorpe-Ziegler, với hiệu suất cao cho vòng 5 đến 8 cạnh, không tạo vòng 9 đến 13 cạnh nhưng cho vòng 14 cạnh và lớn hơn 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 decacboxyl hoá cho α -xyano xeton.

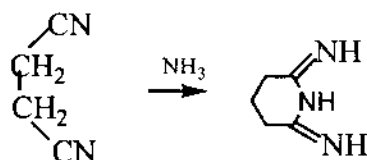
87- Phản ứng cộng với amoniac và amin:

Amoniacc cộng với nitrin cho amidin không thể:



Nhiều amidin tổng hợp theo phương pháp này.

Đinitrin có mạch dài tạo thành imidin:

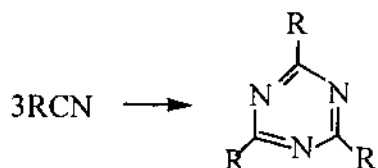


Amin bậc nhất và bậc hai cũng dùng thay cho amoniacc cho amidin thế nhưng chỉ đúng với vài nitrin có nhóm thế hút electron như CCl_3CN , amin thường không cho phản ứng này

song amin thường có thể chuyển tới amidin khi tác dụng với ankyl clo 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

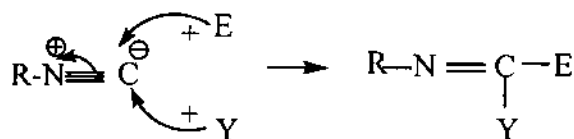
Nitrin có thể trime hoá khi có xúc tác axit hay bazơ cho triazin:



Thường dùng axit HCl và phản ứng tương tự như trime hoá của andehit, song các nitrin có H_α không cho phản ứng này.

11.10. PHẢN ỨNG CỘNG CỦA ISOXYANUA

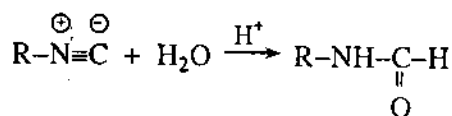
Phản ứng cộng của isoxyanua không phải theo nguyên tắc cộng của tiểu phân có cặp electron tới một nguyên tử của tiểu phân khác và tiểu phân không có cặp electron cộng vào phân tử khác mà là dạng khác của phản ứng cộng. Trong phản ứng này, electrophin và nucleophin đều cộng vào một nguyên tử cacbon, không có tiểu phân cộng vào nitơ mà điện tích dương ở nitơ được bão hoà bằng cặp electron của liên kết ba:



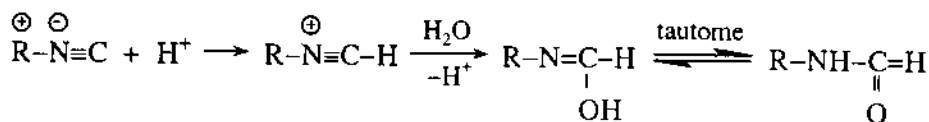
Sản phẩm cộng này phản ứng tiếp cho sản phẩm cuối cùng là $\text{R}-\text{NH}-\text{C}-$.

89- Phản ứng thủy phân

Isoxyanua bị thủy phân khi có xúc tác axit cho fomamit:



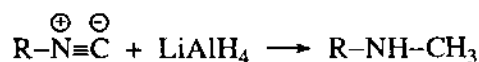
Cơ chế như sau:



Phản ứng cũng được xúc tác bằng kiềm như với HO^- trong dioxan. Cơ chế cũng là tấn công của HO^- vào cacbon.

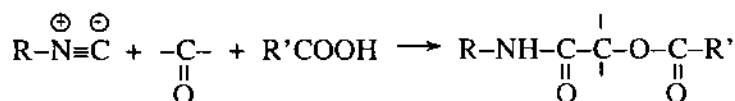
90- Phản ứng với LiAlH_4

Isoxyanua bị khử bởi LiAlH_4 hay với tác nhân khử khác cho N-metylamin:

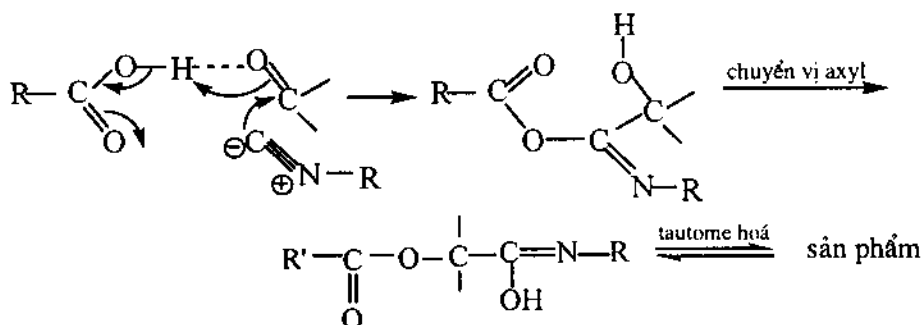


91- Phản ứng Passerini và Ugi

Isoxyanua tác dụng với axit cacboxylic và andehit hay xeton cho ankoxy amit:



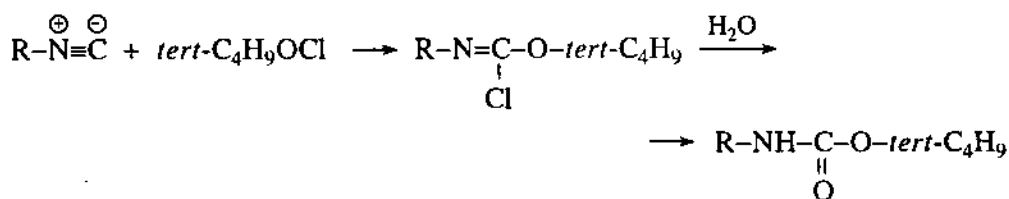
Phản ứng này gọi là phản ứng Passerini theo cơ chế sau:



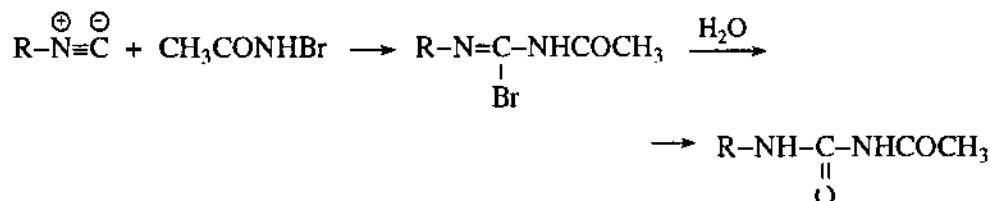
Nếu dùng amoniac hay amin cộng hợp với hỗn hợp trên, gọi là phản ứng Ugi, cho sản phẩm tương ứng là bisamit: với amoniac NH_3 cho sản phẩm $R'-CO-NH-\begin{array}{c} | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CO}-NH-R \end{array}$ còn với amin $R'NH_2$ cho $R'-CO-NR'-\begin{array}{c} | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CO}-NH-R \end{array}$. 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:

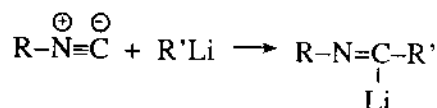


còn N-axyl ure phản ứng với isoxyanua cho N-axyl ure:

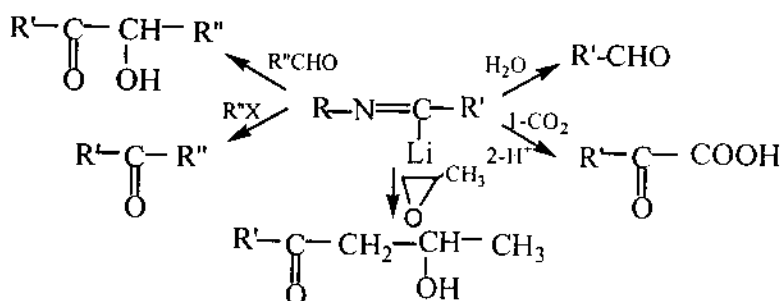


93- Phản ứng cộng với RLi

Các isoxyanua không chứa H_α phản ứng với ankyl liti tương tự Grignard cho andimin liti:



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 $\text{R}'\text{M}$ thành $\text{R}'\text{CHO}$, α -xetoaxit, xeton $\text{R}'\text{COR}$, α -hydroxy xeton, β -hydroxy xeton. Trong mọi trường hợp, liên kết $\text{C}=\text{N}$ đều thủy phân thành $\text{C}=\text{O}$.

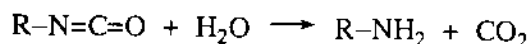
Các isoxyanua cũng chuyển hoá thành andimin thơm khi dùng phức sắt rồi bức xạ trong dung dịch benzen: $\text{RNC} + \text{C}_6\text{H}_6 \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NR}$.

11.11. PHẢN ỨNG CỦA ISOXYANAT

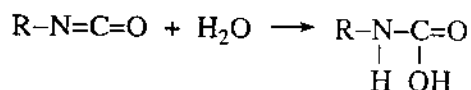
Hợp chất isoxyanat có nhóm $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ với hai liên kết đôi $\text{C}=\text{N}$ và $\text{C}=\text{O}$, thường là hợp chất không bền, trừ các isoxyanat thơm, nên thường đóng vai trò hợp chất trung gian trong nhiều phản ứng song rất nhạy với các tác nhân hoá học.

94- Phản ứng thủy phân

Hợp chất isoxyanat có liên kết đôi $\text{C}=\text{N}$ dễ hợp nước ngay trong điều kiện thường tách CO_2 :



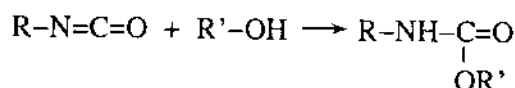
Phản ứng cộng cho hợp chất trung gian là axit cacbamic N- thể:



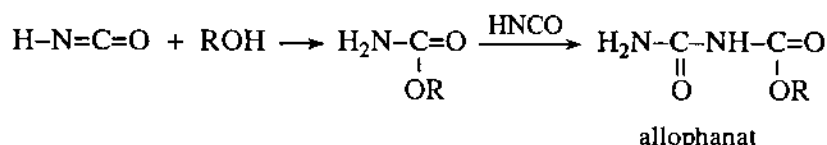
Phản ứng cũng được xúc tiến khi có xúc tác axit hay bazơ. Các isothioyanat phản ứng chậm hơn và cần điều kiện mạnh hơn (tách COS và amin).

95- Phản ứng với ancol

Ancol cộng hợp vào nhóm isoxyanat cho cacbamat cho hiệu suất cao:

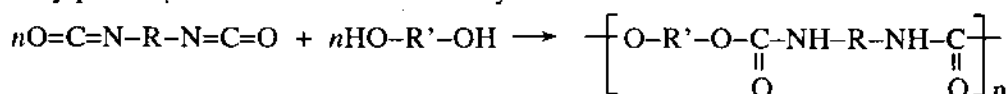


Phản ứng bắt nguồn từ phản ứng của axit isoxyanic tác dụng với ancol cho cacbamat rồi tác dụng tiếp cho allophanat:

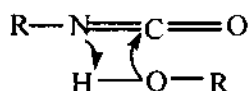


Isothioxyanat phản ứng chậm hơn isoxyanat.

Polyuretan tạo thành khi tác dụng diisoxyanat với diol theo cơ chế trùng hợp dimer chuyển hay phân bậc chứa nhóm cacbamat hay uretan $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$:

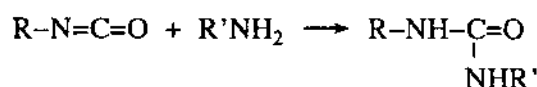


Cơ chế của phản ứng này nghiên cứu chưa chi tiết nhưng chắc chắn rằng oxy của ancol sẽ tấn công vào cacbon của isoxyanat, hydro vào nitơ:



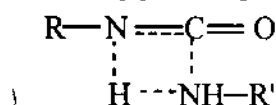
96- Phản ứng cộng với amin

Amin bậc nhất và hai có hydro linh động có thể cộng hợp với isoxyanat cho ure thể:

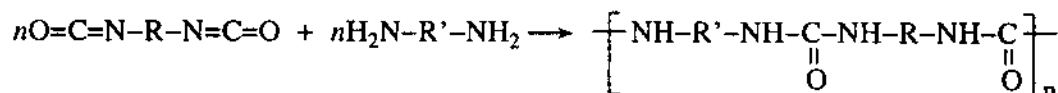


Isothioxyanat cũng phản ứng với amin tương tự cho thioure thể nhưng chậm hơn.

Phản ứng như là cộng nucleophin của nitơ amin vào cacbon theo A_N hay đi qua cơ chế bốn trung tâm tương tự như với ancol nhưng phản ứng nhanh hơn:

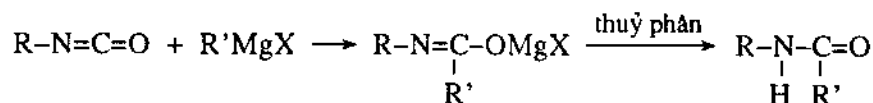


Phản ứng thường dùng tổng hợp polyme polycacbamit hay polyure theo cơ chế trùng hợp phân bậc hay phản ứng dimer chuyển hydro linh động từ amin tới nhóm isoxyanat:



97- Phản ứng với tác nhân Grignard

Hợp chất RMgX cộng hợp vào isoxyanat cho sản phẩm cộng rồi thủy phân thu được amit thể:

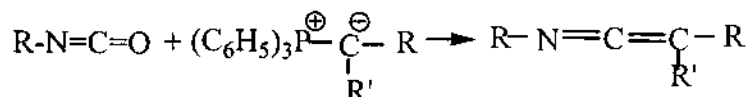


Phản ứng viết ở trên như là phản ứng cộng vào C=O nhưng ion ở trạng thái lai hoá cộng hưởng nên phản ứng cũng tìm thấy phản ứng cộng đúng ở liên kết C=N. Sản phẩm cộng thuỷ phân cho amit.

Phản ứng có thể dùng với hợp chất cơ liti. Isothioxyanat cho thioamit N- thể.

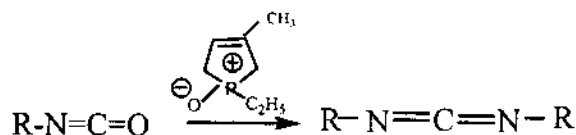
98- Phản ứng với photphoran

Các ylit photpho cộng hợp với isoxyanat tương tự như với hợp chất cacbonyl:

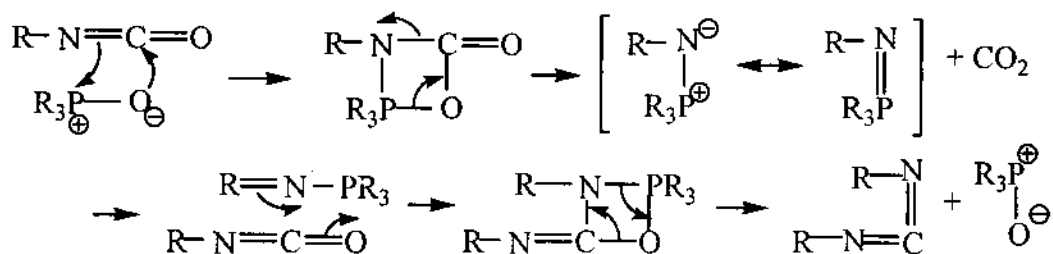


99- Phản ứng dime hoá isoxyanat

Khi tác dụng isoxyanat với 3-metyl-1-etyl-3-phospholen-1-oxit có phản ứng dime hoá isoxyanat thành cacbodiimit:



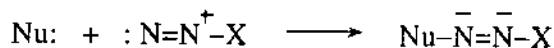
Đây là phản ứng tốt để tổng hợp các cacbodiimit DCC với hiệu suất tốt. Phản ứng thực tế là cộng phân tử isoxyanat này vào phân tử isoxyanat khác. Động học là bậc nhất đối với isoxyanat và bậc nhất đối với xúc tác. Cơ chế của phản ứng khi có oxit photpho như sau:



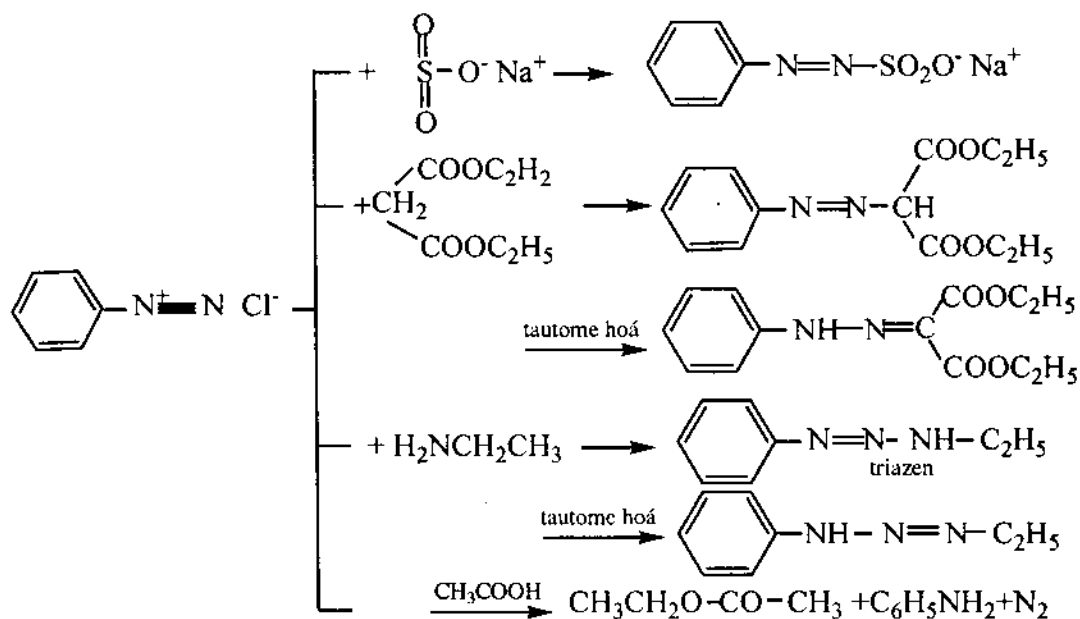
Theo cơ chế trên thì một phân tử isoxyanat này cộng tới nhóm C=O và phân tử khác cộng vào nhóm C=N. Bằng phương pháp đánh dấu đồng vị cho thấy phân tử CO₂ tạo thành từ một nguyên tử oxy của isoxyanat và một oxy từ xúc tác oxit đã chứng minh cho cơ chế trên.

11.12. PHẢN ỨNG CỘNG NUCLEOPHIN CỦA ION ĐIAZONI

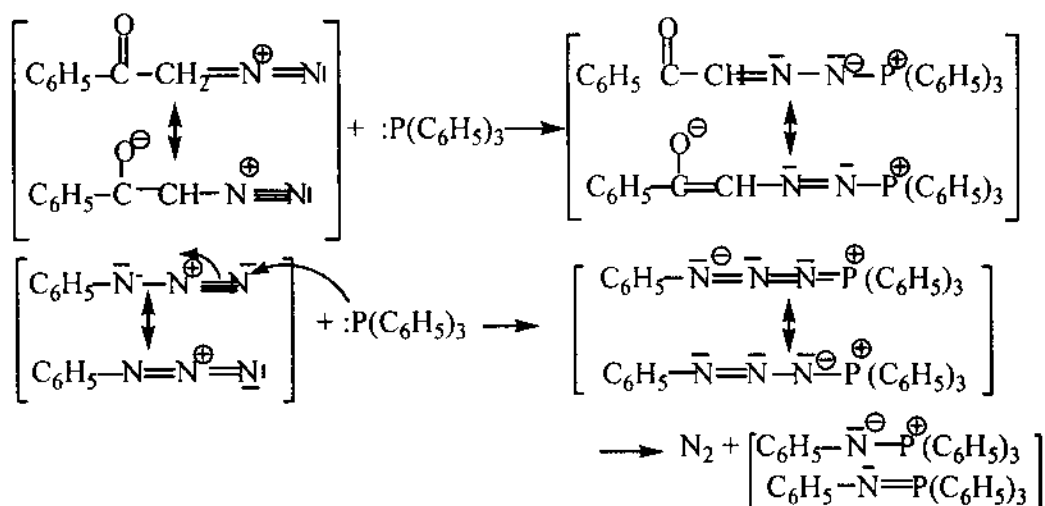
Ion diazoni có khả năng cộng hợp với nucleophin:



Chẳng hạn, một số phản ứng sau:

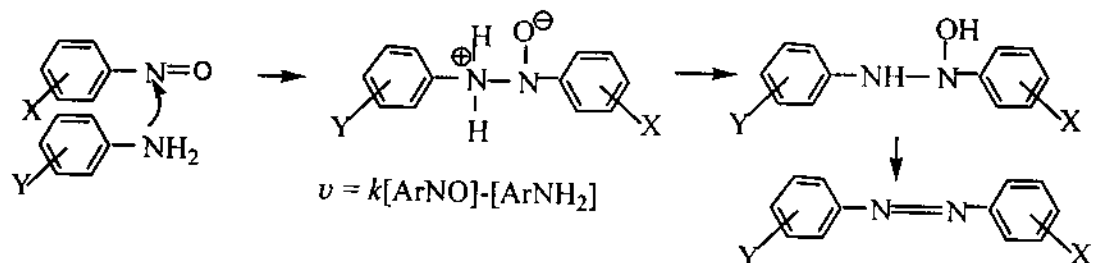


Các hợp chất diazo có nhóm xeton như α -diazoxeton, cũng như hợp chất axit cũng cộng hợp với nucleophin dưới các dạng cộng hưởng khác nhau:



11.13. PHẢN ỨNG CỘNG NUCLEOPHIN VÀO NHÓM N=O VÀ NO₂

Nhóm nitroso có nhiều tính chất giống nhóm cacbonyl nhưng loại $-\text{CH}-\text{N}=\text{O}$ 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 $-\text{C}=\text{N}-\text{OH}$. Các hợp chất arylnitroso cũng có thể ngưng tụ với hợp chất amin cho phản ứng tương tự andol:



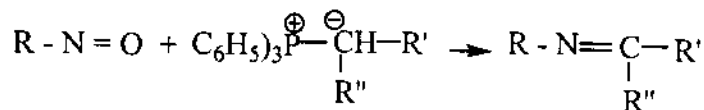
Khi có xúc tác hoạt hoá nhóm nitrozo do proton hoá oxy thì:

$$v = k[\text{ArNO}][\text{ArNH}_2][\text{H}^+]$$

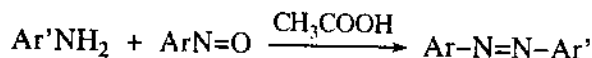
Các nhóm thế hút electron hợp chất nitrozo xúc tiến phản ứng nên có giá trị ρ dương, các nhóm thế cho electron ở amin làm tăng phản ứng nên ρ âm.

Hợp chất nitrozo cũng có phản ứng ngưng tụ với các hợp chất có liên kết C-H linh động.

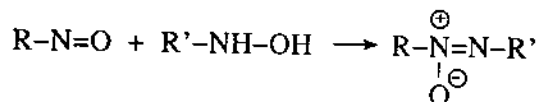
Hợp chất nitrozo cũng tác dụng với photphoran tương tự như với xeton cho imin:



Hợp chất nitrozo thơm cũng tổ hợp với amin cho hợp chất azo:

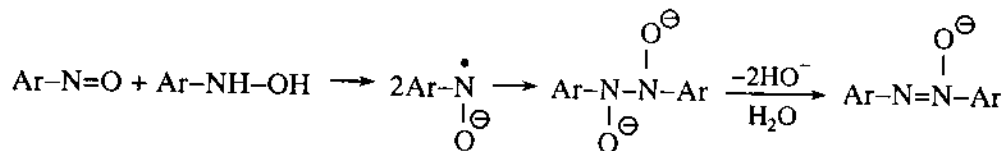


Và khi tác dụng với hydroxylamin cho hợp chất azoxy:

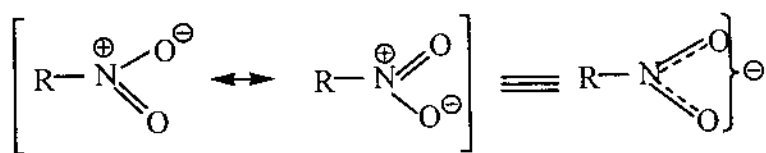


Cả hai gốc R và R' là ankyl hay aryl nhưng khi hai gốc khác nhau thì cho hỗn hợp sản phẩm (ArNONAr, ARNONAr', AR'NONAr') nhưng sản phẩm không đối xứng hình thành với một lượng nhỏ hơn.

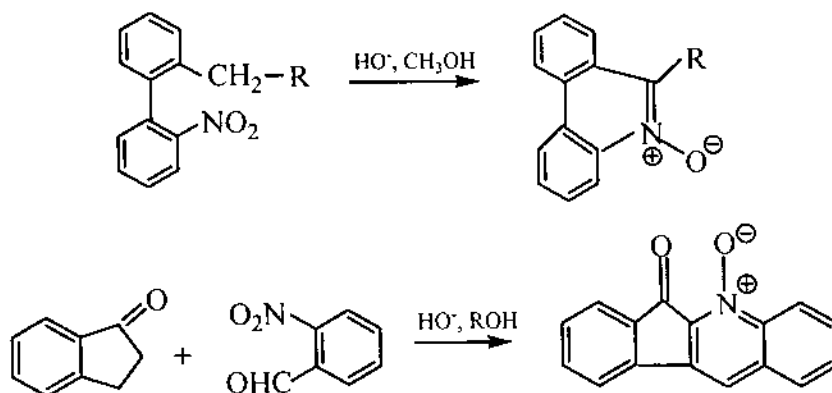
Phản ứng thường cần xúc tác bazơ và cơ chế của phản ứng này thực tế là cơ chế anion gốc:



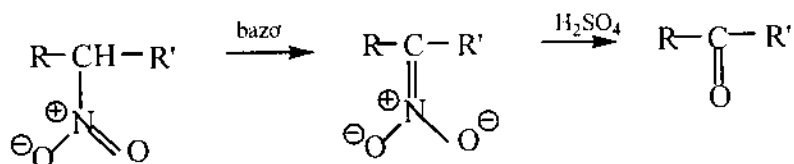
Khác với nhóm nitrozo, nhóm nitro không có khả năng phản ứng như nitrozo mà chủ yếu phản ứng của C-H như là cấu tử metylen trong các phản ứng ngưng tụ với hợp chất cacbonyl do nhóm nitro có cấu trúc điện tích dương tương tự như nhóm cacbonyl.



Tuy nhiên cũng có một số phản ứng được xem như là phản ứng ngưng tụ andol. Chẳng hạn:



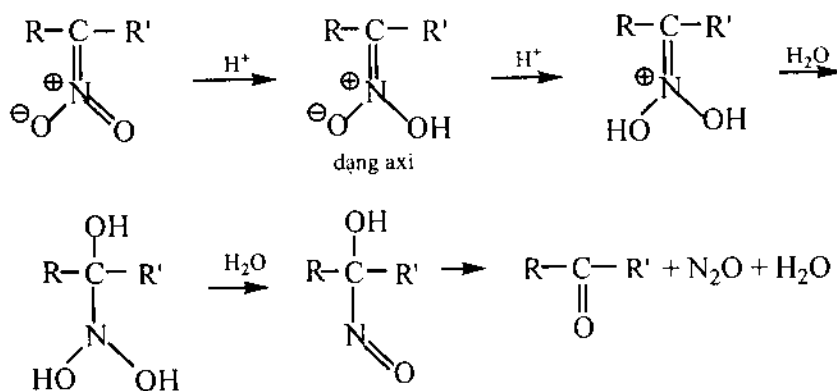
Hợp chất nitro béo bậc nhất và hai có thể bị thủy phân cho andehit hay xeton tương ứng khi tác dụng với bazơ liên hợp mạnh của axit sunfuric:



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 C=N.

Cơ chế như sau:

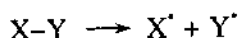


Khi hợp chất nitro bậc nhất tác dụng với axit sunfuric cho axit cacboxylic qua chất trung gian là axit hydroxamic. Phản ứng Nef và quá trình axit hydroxamic đều phản ứng ở dạng *axi* còn sự khác nhau về sản phẩm là do tính axit cao, nghĩa là khác nhau về nồng độ axit sunfuric từ 2M đến 15,5M làm thay 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

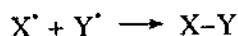
Gốc tự do là tiểu phân electrophin có electron tự do trên obitan, có khả năng phản ứng rất cao như đã nói ở chương trước, có khả năng tham gia phản ứng thế hay cộng vào hợp chất không no khi có tác dụng của chất kích thích hay nhiệt.

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:

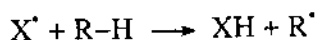
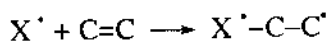


gọi là giai đoạn kích thích. Quá trình phân ly của những chất có liên kết yếu như các hydroperoxit, ankyl, axyl, di-ankyl peroxit, các peraxit, hợp chất azo có thể tự xảy ra hay khi có nhiệt, hay một số chất sinh gốc khi có ánh sáng như clo, brom, một số xeton hoặc bằng cách chuyển một electron $Me^0 + e \rightarrow Me^{\bullet}$ 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:

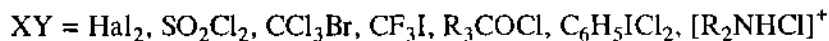
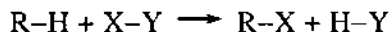


Quá trình gốc trong một mạch dài thường cho nhiều sản phẩm bởi các quá trình tách hay tổ hợp. Quá trình phân cắt (2) bằng cách tự xảy ra hay khi có ánh sáng và nhiệt được coi như là quá trình S_H1 (H có nghĩa là đồng ly - homolytic). Quá trình tách hay tổng hợp được gọi là quá trình S_H2 . Do đó, phản 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 ρ 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

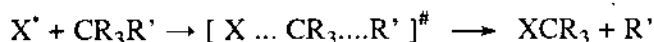
Phản ứng quan trọng là phản ứng thế hydro của hydrocarbon no:



Phản ứng được xúc tiến khi có ánh sáng hay nhiệt hay với chất sinh gốc tự do kích thích phản ứng.

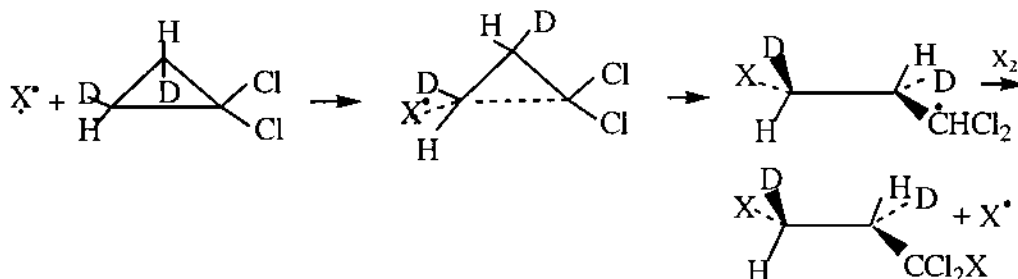
Phản ứng thế hydro bằng nhóm thế X trong phản ứng gốc không thể xảy ra sự phân cắt trực tiếp liên kết C-H thành C[•] và H[•] vì $D_H = 104 \text{ kcal/mol}$.

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).



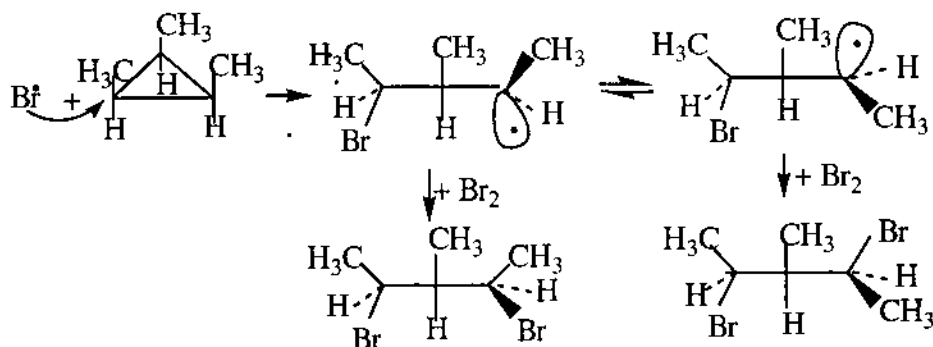
Cơ chế này rất hiếm. Trường hợp chất mạch hở chỉ có một thông báo về cơ chế này giữa trimethylmetan với gốc triflometyl tạo thành CH_3CF_3 đồng thời với sản phẩm khác.

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 cacbon theo S_R2 :

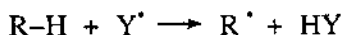


Khi clo hoá hay brom hoá đồng phân *trans* của xyclopropan thế tạo thành 96% đồng phân *erythro*, còn đồng phân *cis* cho 92% đồng phân *threo*.

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 hydrocacbon 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:



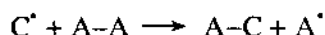
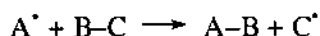
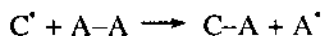
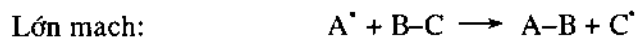
Từ trạng thái chuyển trên, tác nhân tấn công vào H từ phía sau của gốc $R^{\bullet}$ tương tự như phản ứng đồng bộ lưỡng phân tử S_N2 đã được chứng minh bằng lý thuyết tốc độ tuyệt đối cũng như hiệu ứng đồng vị nên gọi là phản ứng S_R2H .

Định luật của S_R này là tuân theo định luật chung của cơ chế chuỗi, qua các giai đoạn:

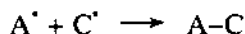
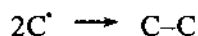


Giai đoạn hình thành gốc trung gian phản ứng $A^{\bullet}$ là giai đoạn kích thích.

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 ($k = 10^7 + 10^9$ l / (mol.s)), thời gian sống của các gốc trong dung dịch nhỏ hơn

1 s. Để phản ứng chuyển mạch có thể kịp 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 ÷ 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: $A-A + B-C = A-B + A-C$

$$v = d[AB]/dt = d[AC]/dt = -d[AA]/dt = -d[BC]/dt.$$

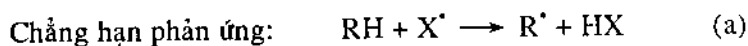
$$v_{kt} = v_{tm} \text{ nên } k_{kt} [AA] = k_{tm} [C^*]^2, \text{ rút ra: } [C^*] = (k_{kt}/2k_{tm})^{1/2} [AA]^{1/2}$$

$$\text{Tốc độ phản ứng } v = k_{lm}[C^*][AA] = k_{lm}(k_{kt}/2k_{tm})^{1/2} [AA]^{3/2}$$

(tm = tắt mạch, lm = lớn mạch, kt = kích thích).

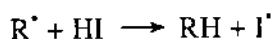
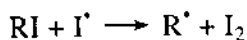
Để đánh giá được khả năng của phản ứng gốc, có thể dựa vào hiệu ứng nhiệt của phản ứng và hiệu ứng nhiệt của các giai đoạn riêng được tính theo năng lượng phân ly liên kết C-H và năng lượng tạo thành.

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.



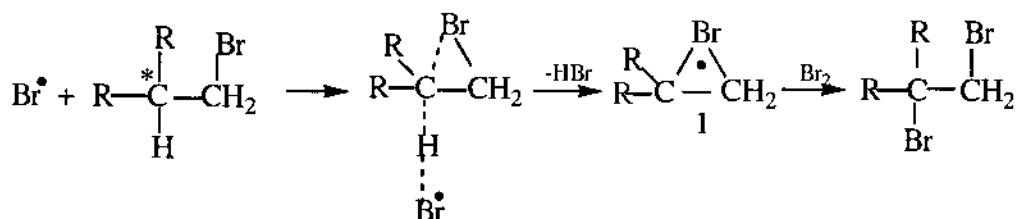
X	R					
		CH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₃ C	C ₆ H ₅ CH ₂
F	a =	-31,1	-36,8	-40,9	-45,9	-47,8
	b =	-72,0	-67,9	-64,1	-59,0	-55,0
Cl	a =	+2,1	-4,0	-8,1	-12,9	-16,9
	b =	-16	-14,1	-10,0	-5,0	-1,0
Br	a =	+17,9	+11,9	+7,9	+3,1	-1,0
	b =	-23,9	-22,9	-18,8	-14,1	-10,0
I	a =	+33,9	+27,9	+23,9	+18,9	+15,0
	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 kề. 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 ankyl 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 kề của brom ở giai đoạn tách tạo gốc cầu, chẳng hạn như:

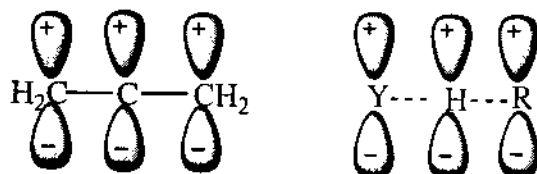


Trong cơ chế thường, $\text{Br}^\bullet$ phân cắt lấy H trong RH tạo $\text{R}^\bullet$ nhưng có brom ở vị trí bên cạnh tạo nên chất trung gian vòng gọi là gốc cầu (1). Giai đoạn sau là phân tích gốc cầu.

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-đibrom-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 β -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 kề tạo gốc cầu.

12.1.2. Những nhân tố ảnh hưởng của phản ứng S_R

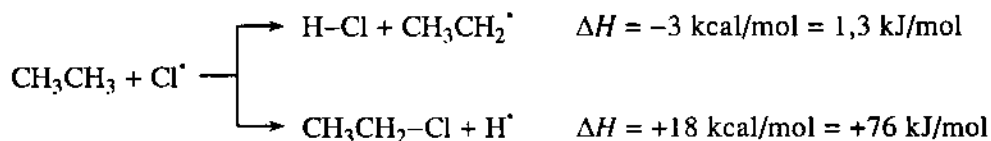
Khác với phản ứng ion, trong phản ứng gốc, trung tâm phản ứng là H. Trong trạng thái chuyển nguyên tử H dùng một AO tham gia liên kết với gốc tấn công $\text{Y}^\bullet$ và nhóm đi ra $\text{R}^\bullet$ bằng 3 electron: $[\text{Y} \dots \text{H} \dots \text{R}]^\bullet$. Để thấy được ảnh hưởng của các 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:

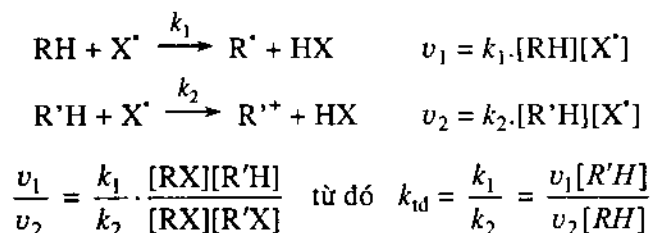


Nhân tố quyết định là lập thể. Các nguyên tử đơn hoá trị ở bên ngoài dễ cho gốc tiếp cận hơn là các nguyên tử hoá trị cao. Mặt khác, phản ứng thuận lợi khi phản ứng phát nhiệt hơn là thu nhiệt tính từ năng lượng liên kết phân cắt và tạo thành. Trong trường hợp sự khác nhau về năng lượng không lớn thì 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

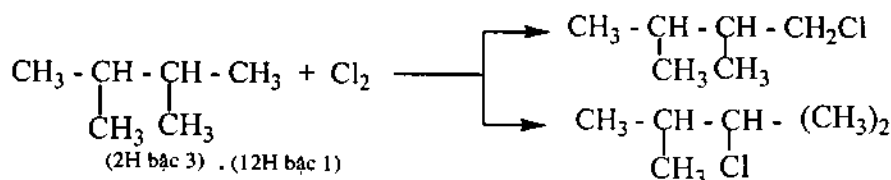
Khi xét khả năng phản ứng gốc tự do của hợp chất, người ta dùng các giá trị hằng số tốc độ tương đối thu được khi thực hiện phản ứng cạnh tranh của hai chất ban đầu với cùng một gốc:



Cũng có thể xác định tốc độ bằng sự hình thành sản phẩm:

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{[\text{R}^\bullet][\text{R}'\text{H}]}{[\text{R}'^\bullet][\text{RH}]}$$

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:

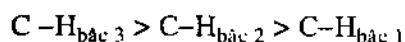


$$\text{Tốc độ tương đối } k_{td}: k_{\text{bậc } 3} / k_{\text{bậc } 1} = 6 \frac{[(\text{CH}_3)_2\text{CHCHCl}(\text{CH}_3)_2]}{[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}]}$$

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 ankyl, chẳng hạn sự thay đổi tốc độ tương đối trong các hợp chất sau:

	k_{td}		k_{td}
$\text{CH}_3\text{-H}$	$7,10^{-4}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-H}$	$6,4.10^4$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$	1	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH-H}$	$0,2.10^5$
$(\text{CH}_3)_2\text{CH-H}$	220	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C-H}$	$1,14.10^6$
$(\text{CH}_3)_3\text{C-H}$	$1,9.10^4$		

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:



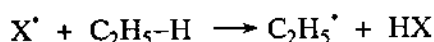
nghĩa là sự tấn công vào H liên kết với cacbon có mật độ electron cao hơn. Có thể đánh giá theo phản ứng sau:

$$\text{CH}_3^\cdot + \text{RH} \longrightarrow \text{CH}_4 + \text{R}^\cdot$$

RH	$D_{\text{H R-H}}$ kcal/mol	$E^\#$ kcal/mol
$\text{CH}_3\text{-H}$	104	14,1
$\text{C}_2\text{H}_5\text{-H}$	90	11,5
$(\text{CH}_3)_2\text{CH-H}$	94,5	10,3
$(\text{CH}_3)_3\text{C-H}$	91	8,2

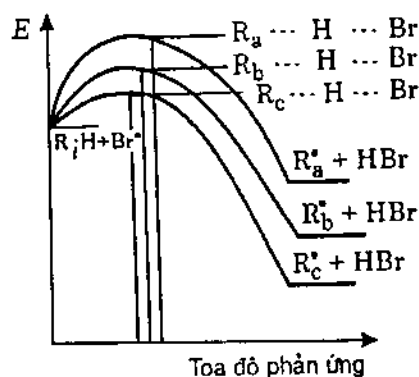
Khả năng phản ứng càng cao nếu năng lượng phân ly của H-X tạo thành càng lớn. Năng lượng phân ly của H-X tạo thành giảm thì năng lượng hoạt hoá tăng, làm giảm phản ứng nhưng đồng thời cũng tăng tính chọn lọc của quá trình giữa bậc 1, 2, 3.

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 cacbon 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:



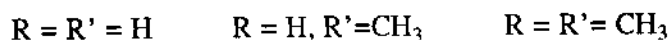
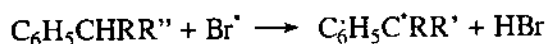
$X^{\bullet}$	$D_{H-H-X^{\bullet}}$, kcal/mol	$E^{\#}$, kcal/mol
$F^{\bullet}$	120,6	0,3
$Cl^{\bullet}$	103,0	1,0
$Br^{\bullet}$	87,0	1,3

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:



$$k_H / k_D = \quad 4,8 \quad 2,7 \quad 1,8$$

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 ankylbenzen:

C-H ankan	k_{td}	C-H ankylbenzen	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 $1 : 1600$.

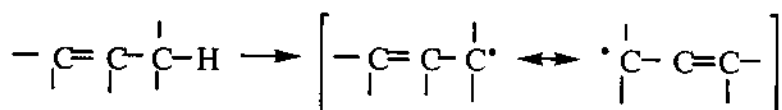
Bảng 12.1. Hoạt tính của $\text{Cl}^\cdot$ ở vị trí cacbon bậc khác nhau ở 100 và 600°C

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_2SO_4 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 $\text{R}_2\text{NH}^\cdot$ 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:

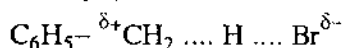
Dễ thế ở cacbon benzyl, tương tự allyl do có cấu trúc gốc giải toả nhưng cũng có trường hợp bất thường. Cả hai gốc hoạt động như clo và phenyl và nhiều gốc chọn lọc hơn như brom tấn công nhanh vào cacbon bậc một nhưng đối với các gốc benzyl hoạt động lại chậm hơn vị trí bậc ba của chất có hai hay ba 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_3-H	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{H}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{H}$	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{H}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{H}$	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}-\text{H}$	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-\text{H}$
$\text{Br}^\cdot$	0,0007	1	220	19,400	64,0	$1,1 \cdot 10^6$	$6,4 \cdot 10^6$
$\text{Cl}^\cdot$	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 $\text{S}_{\text{N}}1$. Song khả năng tách hydro này cũng phụ thuộc vào bản chất gốc. Chẳng hạn nếu gốc là $\text{CH}_3^\bullet$ hay $\text{C}_6\text{H}_5^\bullet$ thì không có ảnh hưởng này, với gốc thế hút hay cho electron trong toluen đều như nhau. Các gốc, chẳng hạn như $\text{Br}^\bullet$ 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 $\text{Z} = \text{COOH}$, COCl , COOR , SO_2Cl , CX_3 thường làm mất hoạt tính ở cacbon bên cạnh. Các hợp chất loại này ưu tiên tấn công vào vị trí β . Một vài hợp chất như axit axetic và axetyl clorua không có khả năng tấn công tất cả. Hoạt tính ở cacbon α 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 β , với gốc có tính nucleophin như *tert*-butyl, benzyl, xyclopropyl thì tách lấy hydro ở cacbon nghèo electron hơn, ở vị trí α , 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 α và β của axit propionic:

	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$		
$\text{CH}_3^\bullet$	1	7,8	
$\text{Cl}^\bullet$	1	0,03	

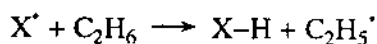
Ảnh hưởng của hiệu ứng trường hay cảm ứng ở vị trí xa hơn giảm dần ít chịu ảnh hưởng như ở vị trí α và sự tách hydro α ở cacbon dính với vòng toluen thế tương quan với phương trình Hammett.

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 α 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



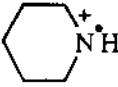
E			E		
Gốc	kcal/mol	kJ/mol	Gốc	kcal/mol	kJ/mol
F [·]	0,3	1,3	H [·]	9,0	38
Cl [·]	1,0	4,2	CH ₃ [·]	11,8	49,4
CH ₃ O [·]	7,1	30	Br [·]	13,2	55,2
CF ₃ [·]	7,5	31			

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:

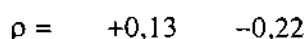
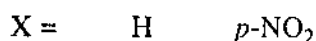
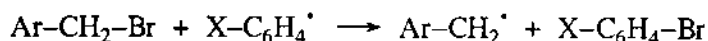
	1	2	3	4
	ClCH ₂ – CH ₂ – CH ₂ – CH ₃			
Khả năng clo hoá, 75°C	0,8	2,1	3,7	1
Khả năng brom hoá, 150°C	34	32	82	1

Để giải thích hiện tượng này, đáng lẽ khả năng phản ứng ở C₁ 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^{δ+}... H... X^{δ-}] (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 ankylbenzen, chẳng hạn khi thế gốc của toluen bằng các gốc khác nhau:

Gốc	Cl [·]	Br [·]	$\dot{C}Cl_3$	$(CH_3)_3\dot{C}O$		$\dot{C}_{11}H_{23}$	$(CH_3)_3\dot{C}$
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-CH₂^{δ-}... H... R^{δ+}], 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 ρ 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 σ^+ và σ), 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 σ^+).

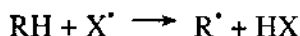
Tính chọn lọc của gốc khác nhau phụ thuộc vào loại liên kết C-H, chẳng hạn tốc độ tương đối thay đổi trong các phản ứng ở bảng 12.3.

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

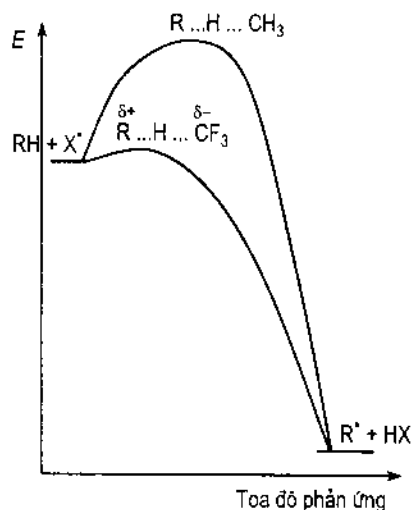
Như vậy tính chọn lọc của phản ứng thế gốc tự do được xác định bằng năng lượng phân ly liên kết và bằng hiệu ứng electron. Chẳng hạn, nguyên tử clo nhạy với hiệu ứng năng lượng của quá trình nhỏ hơn, nhưng hiệu ứng phân cực electron lại quyết định hơn. Do đó, khi clo hoá axit propionic ưu tiên clo hoá ở C_β 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}		$E^\#, \text{kcal/mol}$	
	$\text{CH}_3^\cdot$	$\text{CF}_3^\cdot$	$\text{CH}_3^\cdot$	$\text{CF}_3^\cdot$
$\text{R} = \text{CH}_3$	0,03	0,04	14,56	11,00
C_2H_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

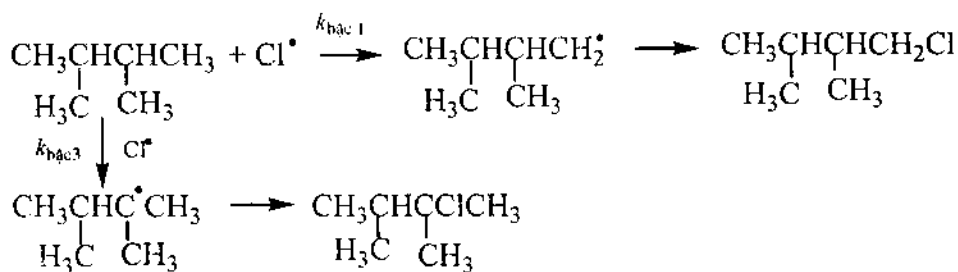
4- Ảnh hưởng của dung môi

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.

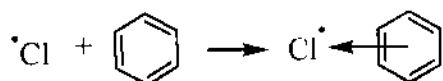
Tính chọn lọc của phản ứng lớn khi dùng dung môi có khả năng tạo phức π với gốc tự do, nhất là tính chọn lọc tăng khi dùng dung môi thơm.

Chẳng hạn, clo hoá 2,3-đimetylbutan trong các dung môi khác nhau:

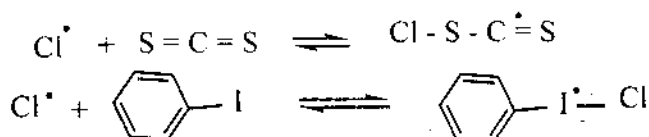


	$k_{\text{bậc 3}} / k_{\text{bậc 1}}$		$k_{\text{bậc 3}} / k_{\text{bậc 1}}$
Tetraclorua cacbon	3,5	Nitrobenzen	4,9
Tricloetylen	3,6	Clobenzen	17,1
Propionitrin	4,0	Flobenzen	10,3
Sunfua cacbon	33,0	Toluen	15,4
Benzen	14,6	Anizol	18,4

Sự tăng tính chọn lọc khi tăng dung môi thơm do gốc được solvat hoá bởi phân tử dung môi tạo phức π :



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 σ với gốc, chẳng hạn như disunfua cacbon hay iotbenzen cho phản ứng có tính chọn lọc cao:



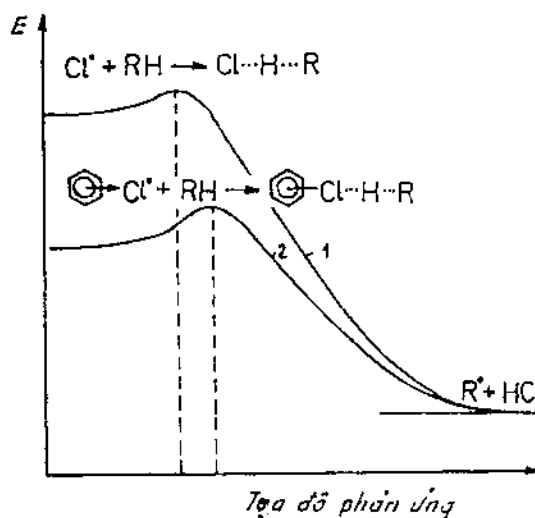
Tính chọn lọc do ảnh hưởng của dung môi thơm ở trên có thể giải thích được dựa vào sự thay đổi trạng thái chuyển khi gốc đã được solvat hoá.

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 toạ 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.



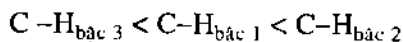
Hình 12.3. Sự thay đổi thế năng do ảnh hưởng của dung môi

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 hydrocarbon:

$(CH_3)_2C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$					C_2	C_3	C_4	C_5	
1	2	3	4	5	$k_{td} =$	2,9	3,7	5,3	1

Khi clo hoá H bậc ba trong 2,4-đimetylpentan hay 2,2,4-trimetylpentan, 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:

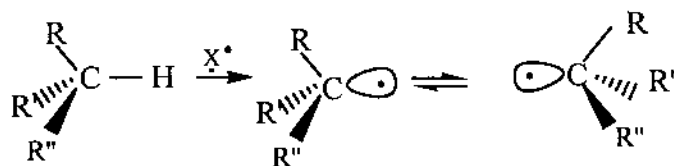


Chẳng hạn như phản ứng:

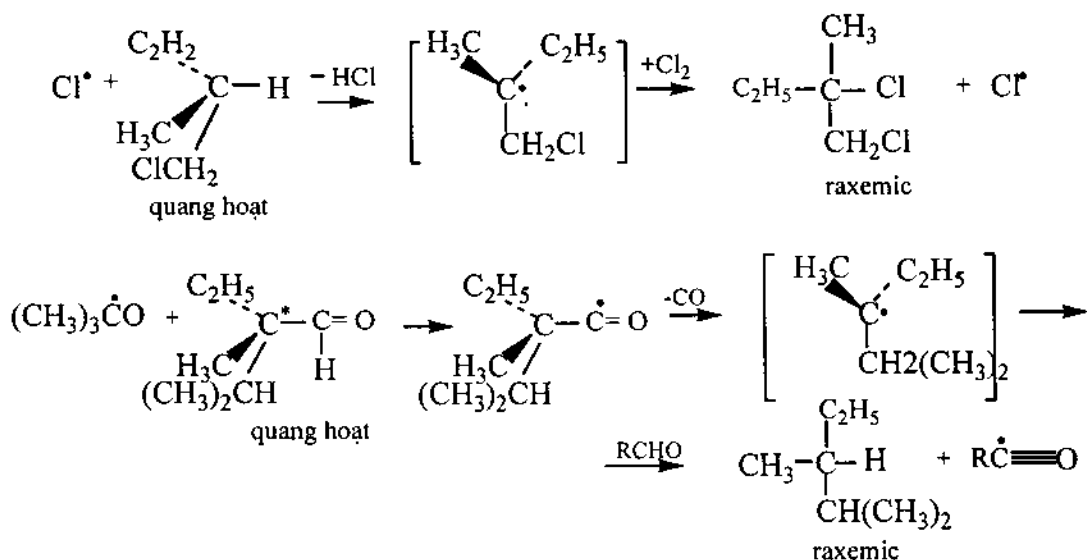
$R_3\dot{N}^+H + (CH_3)_2CHCH_2CH_3$		$R =$	$(CH_3)_3C$	CH_3
		$k_{td} = C-H_{bậc\ 1}$	1,7	0,32
		$C-H_{bậc\ 2}$	6,0	0,93
		$C-H_{bậc\ 3}$	1,0	1,0

Hoá học lập thể của phản ứng gốc phụ thuộc vào cấu trúc chất ban đầu.

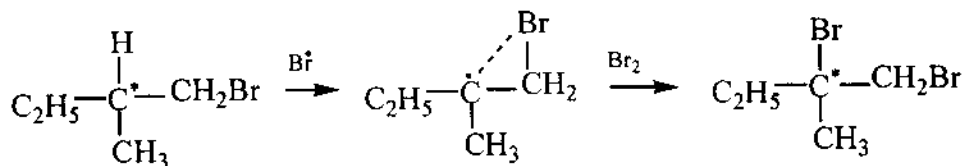
Đối với dãy ankan, phản ứng raxemic hoá hoàn toàn vì tạo gốc trung gian dễ nghịch đảo:



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 *anchimer* trong gốc tạo thành do có nguyên tử hay nhóm nguyên tử ở vị trí α có cặp electron n :

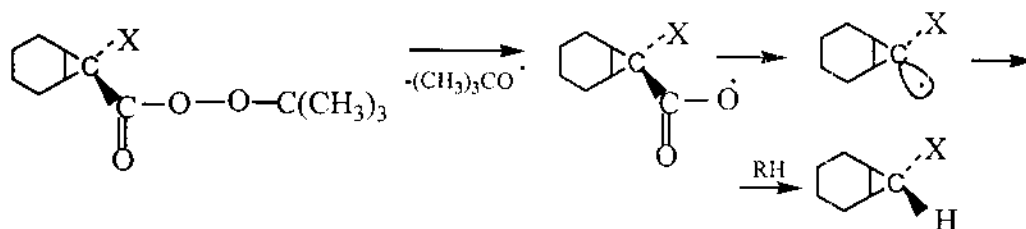


Phản ứng được xúc tiến khi có nhóm kề gây ra tính chọn lọc vị trí, như phản ứng trên cho 90% sản phẩm thế ở cacbon bên cạnh cacbon có brom. Ở đây brom đã mất hoạt tính do hiệu ứng cảm ứng mà tạo nên gốc tự do cấu trúc như là chất trung gian vòng để giai đoạn sau là phân cắt mở vòng.

Trong trường hợp có hiệu ứng nhóm kề, cấu hình của cacbon 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, SiR₃, SnR₂ và chú ý rằng, cấu trúc nhất thiết là phải đối xứng.

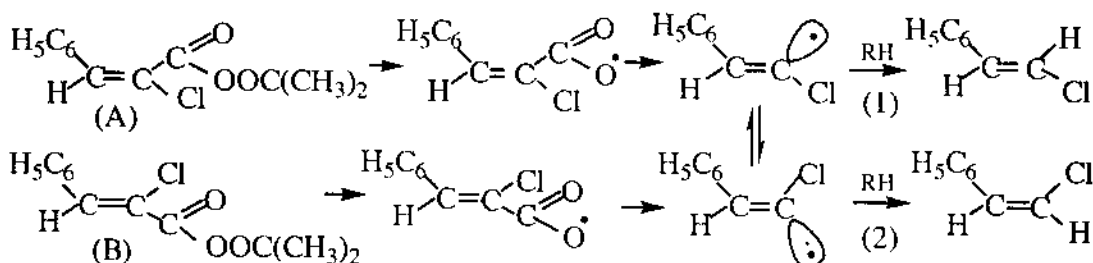
Khi gốc tự do tạo thành không có khả năng nghịch đảo, đặc biệt là trong các hợp chất vòng:



Với X = F, sản phẩm bảo toàn cấu hình hoàn toàn.

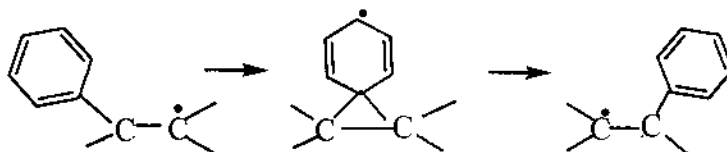
X = Cl, có nghịch đảo một phần vì cấu dạng phẳng được ổn định bằng obitan *d* của Cl làm dễ dàng cho sự nghịch đảo.

Phản ứng thế gốc tạo thành gốc σ , phần lớn các phản ứng đều bảo toàn cấu hình:

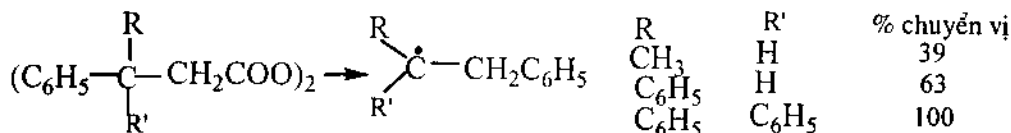


Từ A cho 70% sản phẩm (2) và 24% sản phẩm (1), còn từ B cho 72% sản phẩm (1) và 27% sản phẩm (2).

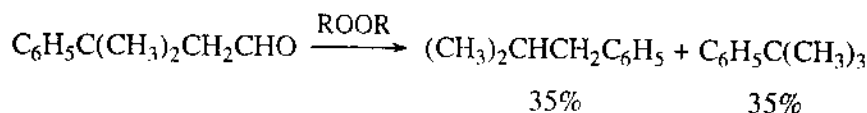
Trong phản ứng gốc, sự chuyển vị của gốc tự do xảy ra hiếm hơn cacbocation vì electron tự do của gốc không thể ở trên obitan đã có một cặp electron để tạo trạng thái chuyển cấu như ở cacbocation. Song cũng xảy ra một số trường hợp, electron tự do của gốc tồn tại ở trên những obitan bền hơn, chẳng hạn trong trường hợp của gốc benzyl:

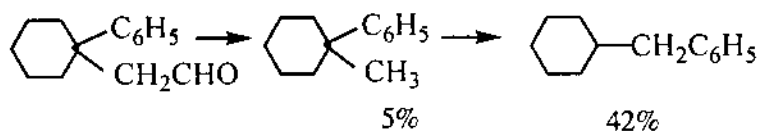


Xác suất chuyển vị của gốc tăng khi có khó khăn không gian lớn. Chẳng hạn:

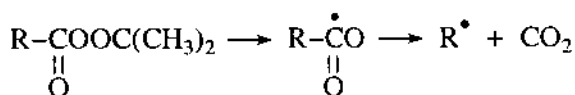


Sự chuyển vị đòi hỏi năng lượng không lớn, thường xảy ra ở nhiệt độ cao hơn. Chẳng hạn một số phản ứng:

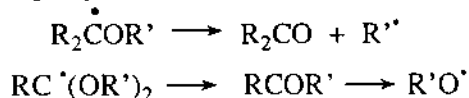




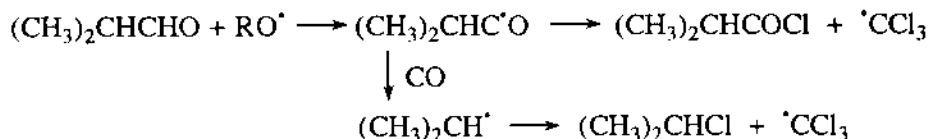
Mặt khác trong quá trình gốc cũng có sự phân cắt mạch như tách CO_2 , CO ... để hình thành gốc khác. Các phản ứng này xảy ra dễ dàng như phản ứng:



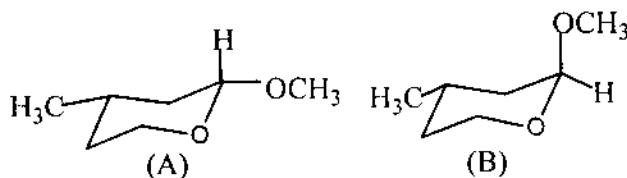
Cũng có phản ứng xảy ra chậm như:



Chẳng hạn, phản ứng của andehit isobutyric với CCl_4 khi có peoxit:

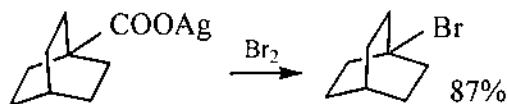


Về hiệu ứng lập thể electron, phản ứng tách của hydro đính ở cacbon có liên kết C-O và C-N xảy ra dễ khi liên kết C-H có góc nhị diện nhỏ (30°) đối với obitan không liên kết của O hay N hơn là góc lớn ($\approx 90^\circ$). Chẳng hạn hydro ở A bị tách ra dễ hơn hydro ở B đến 8 lần:



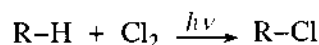
Khả năng bị phân cắt của halogen ít được nghiên cứu nhưng cũng đã đưa ra được hoạt tính thay đổi: $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl} > \text{RF}$.

Nhiều phản ứng gốc tự do cũng quan sát được ở cacbon đầu cầu chứng minh gốc tự do không phẳng, chẳng hạn khi tác dụng norbornan với sunfuryl clorua và peoxit benzoyl cho 2-clonorbornan: 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:



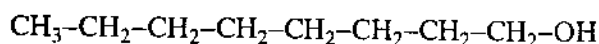
Ankan thường clo hoá hay brom hoá bằng clo hay brom khi có ánh sáng khả kiến hay UV. Phản ứng cho nhiều đồng phân về vị trí, đồng phân mono-, di- và polyhalogen nên nếu dùng để tổng hợp một hợp chất tinh khiết thì rất hạn chế. Phản ứng thường dùng cho loại hydrocarbon chỉ có một loại hydro như etan, xyclohexan, neopentan.

Clo hoá có thể dùng tác nhân khác như SO_2Cl_2 , Cl_2O , PCl_5 , photgen, *tert*-butyl hypochlorua, N-halogenamit và axit sunfuric.

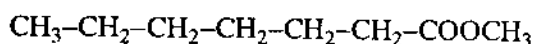
Chằng hạn clo hoá bằng N-halogen amit và axit sunfuric có tính chọn lọc cao:



1 56 29 14



1 92 3 1 1 2 0 0



3 32 20 4 1 0

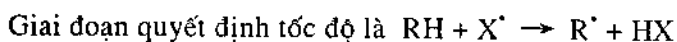
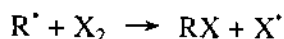
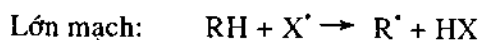
Các dẫn xuất di- và poly- rất ít. Khi clo hoá axit đicacboxylic thường thế ở cacbon giữa mạch, adamantan và bixyclo[2.2.2]octan thế ở đầu cầu. Lý do cho hiệu suất ω cao thật chưa rõ.

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 Br_2 với HgO hoạt động hơn, Br_2O , 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 ClF_3 ở -75°C . Chằng hạn, flo hoá xyclohexan cho 41% floxyclohexan và metylxyclohexan cho 47% 1-flo-1-metylxyclohexan, dùng CF_3OF để flo hoá các hợp chất có cacbon bậc ba có tính chọn lọc cao, như flo adamantan cho 75% 1-floadamantan. F_2 ở -70°C pha loãng trong N_2 và brom triflooxit ở 25°C có tính chọn lọc cao ở cacbon bậc ba nhưng là cơ chế electrophin, không phải cơ chế gốc.

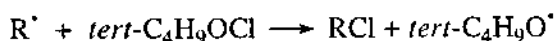
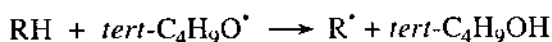
Iot có thể dùng khi có ánh sáng có chiều dài sóng 184,9 nm nhưng iot hoá cũng chậm vì HI hình thành khử RI.

Cơ chế halogen hoá theo cơ chế gốc:

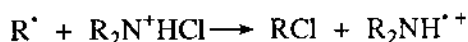
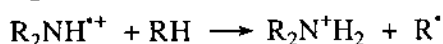
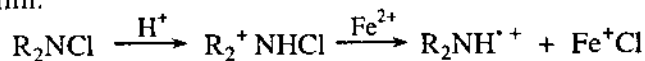


Nếu dùng tác nhân khác cũng có sự phân cắt tương tự xúc tác ánh sáng và lớn mạch tiếp theo nhưng không cần tách hydro bằng halogen.

Với *tert*-butoxyclorea (*tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OCl}$):



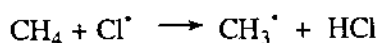
Với N-cloamin:



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 ΔH ở hai giai đoạn lớn mạch như đối với metan.

	kJ/mol				kJ/mol			
	F ₂	Cl ₂	Br ₂	I ₂	F ₂	Cl ₂	Br ₂	I ₁
$\text{CH}_4 + \text{X}^\bullet \longrightarrow \text{R}^\bullet + \text{HX}$	-31	+2	+12	+34	-132	+6	+72	+140
$\text{CH}_3^\bullet + \text{X}_2 \longrightarrow \text{RX} + \text{X}^\bullet$	-70	-26	-24	-21	-293	-113	-100	-87

Các giá trị tính từ năng lượng phân ly liên kết D , đối với F₂ không cần xúc tác ánh sáng hay bất kỳ chất kích thích nào ($\Delta H = -101 \text{ kcal/mol} = -425 \text{ kJ/mol}$), Br₂ và I₂ thực tế không phản ứng với metan, tuy giai đoạn hai là phát nhiệt nhưng giai đoạn đầu không thích hợp cho Br₂ và I₂. 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 CH₃-H là 105 kcal/mol (438 kJ/mol)). Nhân tố gây ra hoạt tính F₂ > Cl₂ > Br₂ > I₂ 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.

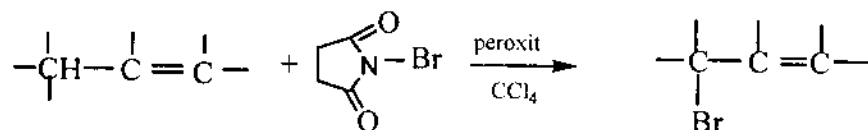
Bảng 12.4. Một số giá trị D của dẫn xuất halogen

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 ₃ -F	108	452	CH ₃ -Br	70	293
CH ₃ -Cl	85	356	CH ₃ -I	57	238

Ngoài ra, clo hoá và brom hoá cũng có cơ chế electrophin khi dùng xúc tác AgSbF_6 cũng như dùng benzenseleninyl clorua $\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}(\text{O})\text{Cl}$ với AlCl_3 hay AlBr_3 .

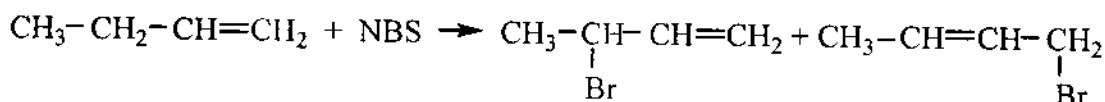
2- Phản ứng thế hydro allyl

Thường dùng NBS (N- bromsuxinimit):



Phản ứng gọi là phản ứng Whol-Ziegler, dùng dung môi không phân cực, thường dùng 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.

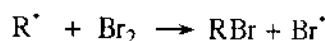
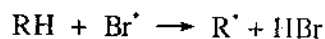
Phản ứng xảy ra nhanh ở vị trí allyl với hiệu suất tốt, nhưng nếu gốc allyl tạo thành không đối xứng thì có phản ứng chuyển vị allyl cho hỗn hợp hai sản phẩm:



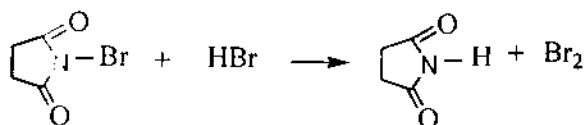
Nếu anken có hai vị trí allyl khác nhau $\text{CH}_3\text{CH=CHCH}_2\text{CH}_3$ thì thế cả hai phía nhưng thế ở vị trí bậc hai nhanh hơn ở vị trí bậc một. Vì bản chất hút electron của brom nên thế brom thứ hai ở phía khác của nối đôi so với lần thế đầu.

NBS cũng có tính chọn lọc với các dẫn xuất như α -cacbonyl, dẫn xuất có nối ba nhưng nếu vừa có nối đôi và ba thì ưu tiên vị trí α 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:

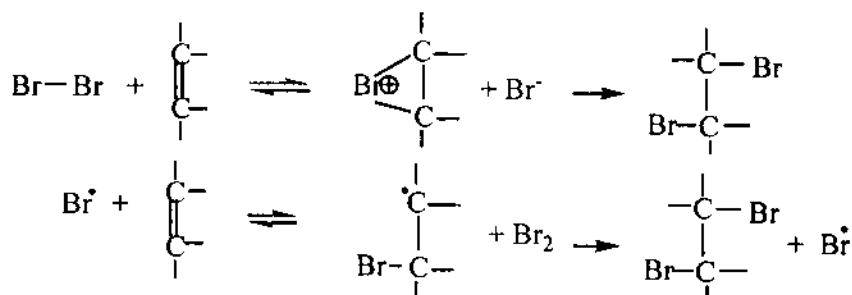


Br_2 tạo thành do phản ứng ion giữa NBS và HBr sinh ra ở giai đoạn đầu:



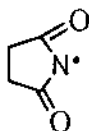
Chức năng của NBS là nguồn Br_2 ở nồng độ thấp do HBr giải phóng ra ở giai đoạn đầu. Phản ứng của NBS với Br_2 có tính chọn lọc, ngay với các N-bromamit cũng vậy.

Vấn đề đặt ra ở đây là không có phản ứng cộng vào nối đôi theo cơ chế gốc hay ion:



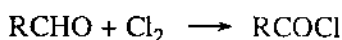
Nếu có phản ứng cộng, một nguyên tử của một phân tử brom tấn công tạo nên electrophin hay gốc và nguyên tử brom của phân tử khác tấn công tiếp. Nếu nồng độ đủ thấp thì xác suất này cũng thấp và chất trung gian hình thành ra có thể quay trở về chất ban đầu để thực hiện phản ứng thế. Phản ứng brom hoá 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 CH_2Cl_2 , CHCl_3 , hay CH_3CN .

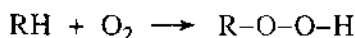
3- Phản ứng halogen hoá andehit cho axyl halogenua



Andehit chuyển thành clorua axit khi tác dụng với clo nhưng phản ứng chỉ có khi andehit không có hydro α nên ít dùng. Nếu có hydro α thì chỉ có phản ứng thế hydro α . Nguồn clo có thể dùng tác nhân SO_2Cl_2 , *tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OCl}$.

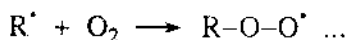
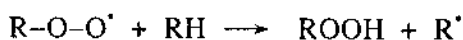
Phản ứng theo cơ chế gốc tự do. Nếu dùng NBS với $\text{NCC}(\text{CH}_3)_2\text{N}=\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ (AIBN) xúc tác cho axyl bromua.

4- Phản ứng tạo thành hydroperoxit

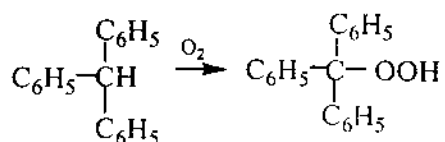
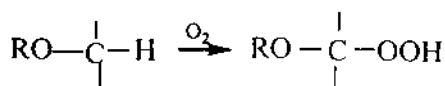


Phản ứng oxy hoá chậm trong không khí gọi là tự oxy hoá. Phản ứng này gặp nhiều trong tự nhiên như quá trình tự oxy hoá của cao su, sơn, dầu bóng, thực phẩm... đều là phản ứng theo cơ chế gốc.

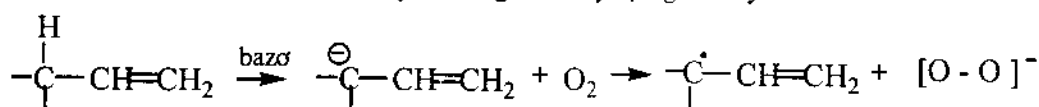
Bản thân oxy là gốc kép không tự hoạt động phân cắt lấy hydro, nhưng khi có một lượng nhỏ gốc kích thích $\text{R}^{\bullet}$ phản ứng với oxy cho $\text{R-O-O}^{\bullet}$ là loại gốc tách lấy hydro của mạch:



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:

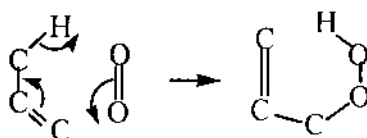


và cũng có cơ chế khác: $\text{RH} + \text{bazơ} \rightarrow \text{R}^- + \text{O}_2 \rightarrow \text{R}-\text{OO}^-$

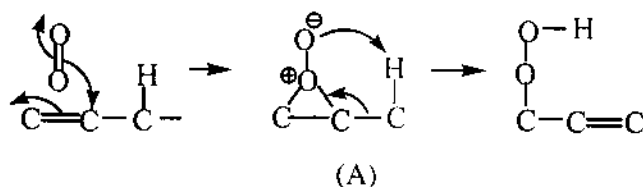
Khi anken tác dụng với oxy có chất cảm quang thì có phản ứng thế hydro allyl bằng nhóm OOH.

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:



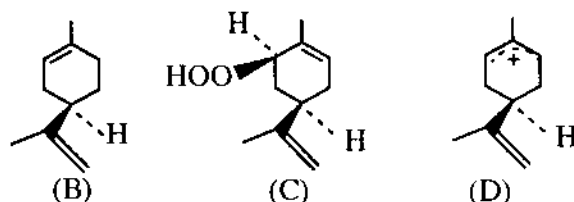
hay cơ chế tạo peepoxit (A) rồi chuyển hydro nội phân tử:



và cũng có đề nghị cơ chế khác là gốc kép hay chất trung gian lưỡng cực.

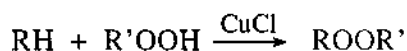
Oxy singlet cũng tạo thành bằng con đường không quang hoá như khi dùng H_2O_2 với NaOCl hay natri molipdat hoặc giữa ozon và triphenylphosphat. Oxy singlet tạo thành bằng con đường nào cũng tham gia vào phản ứng với olefin cùng một cách và có nhiều chứng minh là oxy singlet là tiểu phân phản ứng trong 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:



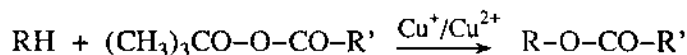
Mặt khác, oxy singlet phản ứng với olefin nhiều lần thế nhanh hơn olefin ít lần thế (bốn lần thế > ba lần thế > hai lần thế) và nhóm thế hút electron trong olefin giảm hoạt tính. Trong phản ứng của anken ba lần thế, hydro bị cắt ra từ phía liên hợp cao nhất của olefin, trong *cis*-anken hydro bị cắt 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

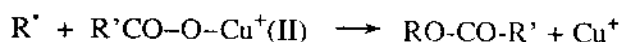
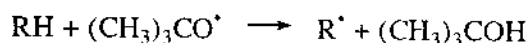


Phản ứng thế hydro của ankan trực tiếp bằng *tert*-butyl peeste của axit axetic hay benzoic ($R' = CH_3$ hay C_6H_5). Phản ứng cần xúc tác của ion Cu^+ và vết ion Cu^{2+} . Vị trí thuận lợi cho phản ứng là vị trí bậc ba, allyl, benzyl, vị trí α của este và sunfua.

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 ^{18}O ở oxy cacbonyl thu được este chứa 50% oxy đánh dấu phù hợp với giai đoạn tổ hợp cuối ở trên.

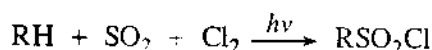
Nếu dùng andehit cho anhydrit:



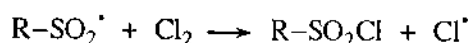
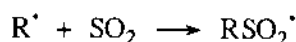
Xeton cũng axyloxy hoá gián tiếp với axetat kim loại ở dạng enol.

Phản ứng cũng dùng cho hợp chất thơm với tác nhân axetat đồng, peoxit benozyl-iot, phức bạc (II), trifoaxetat coban.

7- Phản ứng closunfo hoá



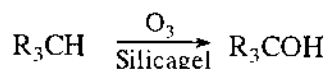
Phản ứng dùng oxy và clo gọi là phản ứng Reed, là cơ chế gốc hai giai đoạn:



Closunfen hoá khi dùng SCl_2 và ánh sáng: $RH + SCl_2 \longrightarrow RSCl$.

8- Phản ứng hydroxyl hoá mạch cacbon

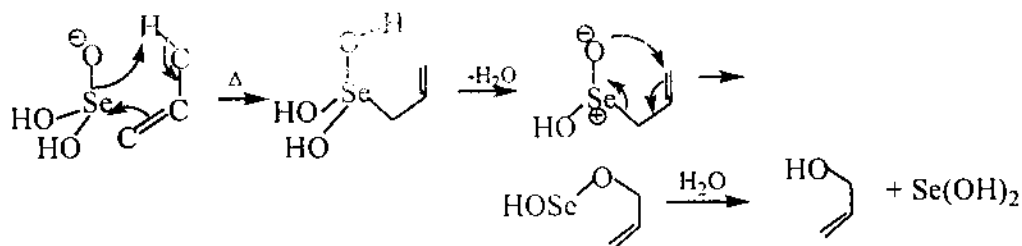
Phản ứng oxy hoá ankan bậc ba thành ancol:



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, $KHSO_5$, axit peaxit...

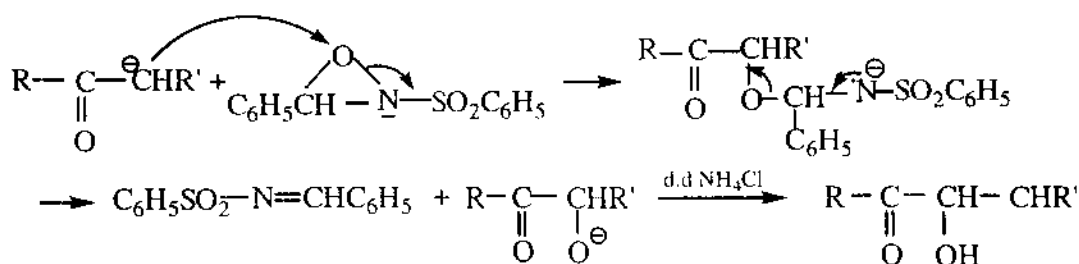
Phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc, khi dùng axit cromic thì tiểu phân Cr^{6+} cắt lấy hydro cho R_3C^* với sự bảo toàn cấu hình.

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:



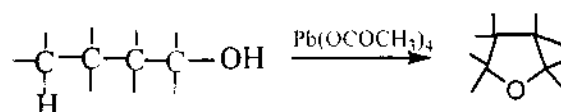
Nếu dùng *tert*-butoxit và SeO_2 gọi là phản ứng Sharpless thì SeO_2 là tác nhân thực còn peoxit oxy hoá thành Se(OH)_2 .

Các xeton, este, amit, dẫn xuất enamin của xeton, cũng chuyển thành α -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:

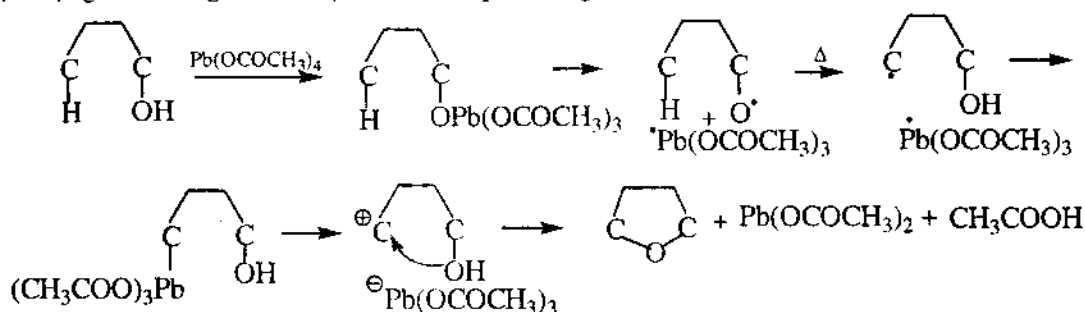


9- Phản ứng tạo ete vòng

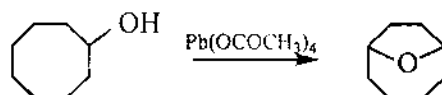
Các ancol có thể vòng hoá với hydro δ thành ete vòng khi có tetraaxetat chì:



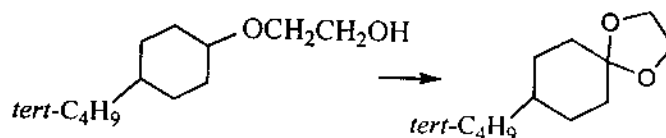
Phản ứng xảy ra ở 80°C hay ở nhiệt độ phòng khi có UV thu được tetrahydrofuran với một lượng nhỏ vòng 4 và 6 cạnh. Cơ chế phản ứng như sau:



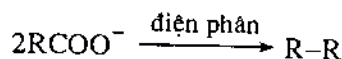
Với ancol vòng 7 cạnh và lớn hơn cho sản phẩm qua nhân:



và ete β -hydroxy cho axetal vòng:



10- Phản ứng Kolbe



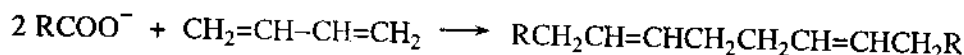
Điện phân ion cacboxylat xảy ra sự decarboxyl hoá và tổ hợp gốc ankyl gọi là phản ứng Kolbe, dùng điều chế RR đối xứng với ankan mạch dài hay mạch **nhánh**, trừ mạch có nhóm thế ankyl ở α .

Cơ chế gốc tự do:



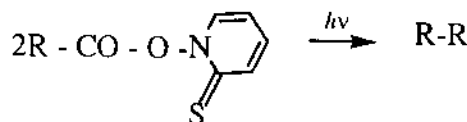
Chứng minh cho phản ứng gốc là có sản phẩm phụ RH, anken và khi điện phân ion axetat có styren cho một lượng polystyren và cũng có sản phẩm phụ khác là ROH, RCOOR do R[•] oxy hoá cho R⁺.

Nếu có 1,3-đien cho sản phẩm dime hoá:

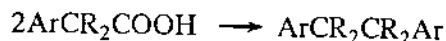


do tạo gốc RCH₂CH=CHCH₂[•] rồi tổ hợp.

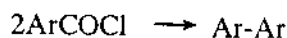
Một số phản ứng dime hoá theo cơ chế gốc không bằng phương pháp điện ly như tác dụng ánh sáng lên este thiocarbamic trong khí quyển argon ở -64°C:



hay tác dụng arylaxetic với natri persulfat với một lượng nhỏ xúc tác AgNO₃:

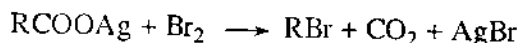


hay các aryl axyl clorua tác dụng với disilan R₃SiSiR₃ có xúc tác Pd đều là tổ hợp hai gốc:

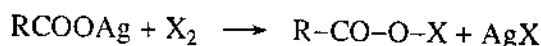


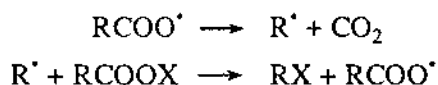
11- Phản ứng Hunsdiecker

Phản ứng của muối bạc với brom gọi là phản ứng Hunsdiecker:



Cơ chế:



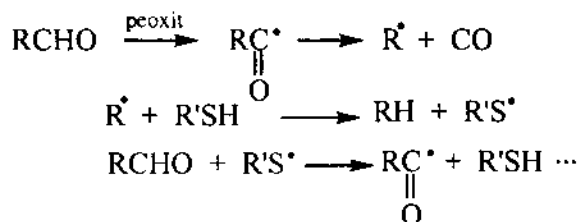


Giai đoạn đầu không phải là cơ chế gốc, cơ chế thực chưa rõ nhưng RCOOX là chất trung gian và tổ hợp là quá trình gốc vì thực nghiệm cho thấy nếu R là neopentyl thì không có chuyển vị, R là quang hoạt cũng mất quang hoạt.

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 α , 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 ankyl 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 ankyl halogenua tạo thành tác dụng với dư RCOOAg cho este.

12- Phản ứng decacbonyl hoá andehit và axyl halogenua

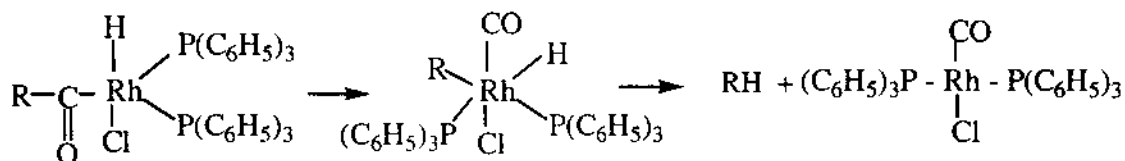
Các andehit mạch hở khi có chiếu sáng hay có peoxit trong dung dịch chứa chất cho hydro như thiol xảy ra decacbonyl hoá cho hydrocacbon theo cơ chế gốc như sau:



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 (triphenylphosphin) 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:

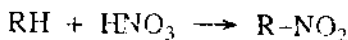


Phản ứng không hình thành gốc mà là cơ chế electrophin. Xúc tác Wilkinson decacbonyl hoá các axyl clorua thơm ở 180°C , có thể dùng bromua, clorua hay iodua.

Phản ứng cũng xảy ra với andehit béo không có hydro α , nếu có hydro α thì xảy ra phản ứng tách. Nếu từ RCO α D cho R α D.

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.

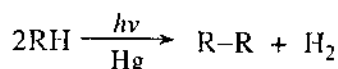
Hợp chất hoạt động là loại $Z-CH_2-Z'$, nitro hoá bằng axit nitric loãng trong axit axetic, bằng axetyl nitrat và xúc tác axit hay ankyl nitrat trong môi trường kiềm. Phản ứng sau không phải gốc tự do mà là thể electrophin do trong môi trường kiềm tạo cacbanion:



Các hydro α của andehit, xeton, nitrin, sunfon hay N,N-di ankyl amit cũng dễ thế bằng ankyl nitrat trong bazơ cũng theo cơ chế thể electrophin.

14- Phản ứng dime hoá của ankan

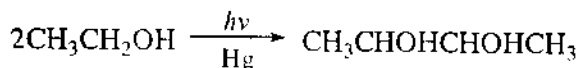
Ankan có thể dime hoá bằng phương pháp cảm quang thuỷ ngân trong pha hơi:



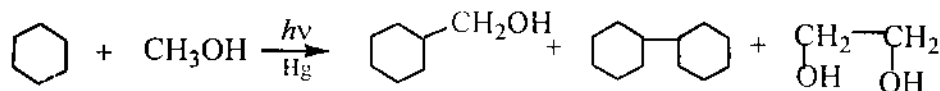
Phản ứng dime hoá tốt nhất là vị trí bậc ba nhưng một số không có hydro bậc ba cũng cho phản ứng tốt như loại xyclohexan. Dime hoá của n -ankan bậc hai cho tổ hợp bậc hai-bậc hai theo phân bố thống kê, còn bậc nhất hầu như không hiệu dụng.

Cơ chế của phản ứng là nguyên tử Hg ở trạng thái kích thích phân cắt lấy hydro ở ankan tạo gốc ankyl rồi tổ hợp lại cho di ankyl.

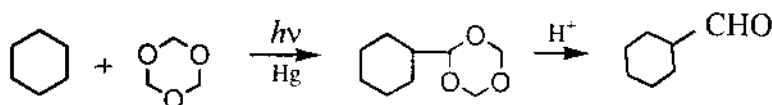
Các ancol hay ete cũng dime hoá ở vị trí α đối với oxy cho hợp chất chứa oxy:



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:



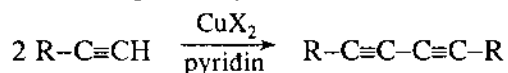
Các andehit, xeton, axit este cũng dime hoá ở vị trí α khi có H_α , ở đây dưới điều kiện

phản ứng, nguyên tử Hg kích thích phân cắt lấy H[•] từ H₂ 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 ankyl hay axyl peoxit nhưng tốt nhất là tác nhân Fenton (hỗn hợp peoxit và sunfat sắt).

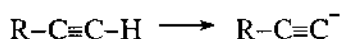
15- Phản ứng dime hoá ankyn

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 diyne với hiệu suất cao:

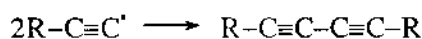
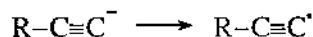


Phản ứng xúc tác muối đồng và pyridin gọi là phản ứng Eglinton, còn xúc tác muối đồng và amoniac hay clorua amoni gọi là phản ứng Glaser đều cho sản phẩm diyne đối xứng.

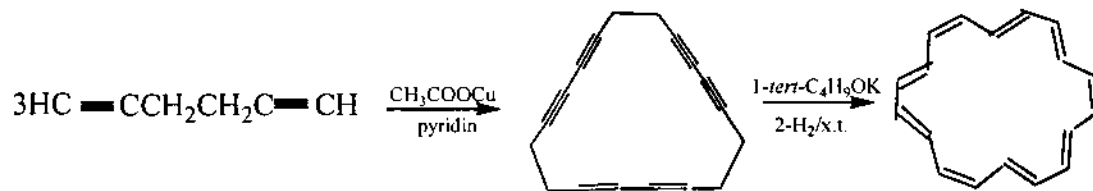
Cơ chế phản ứng của phản ứng Eglinton và Glaser bắt đầu bằng quá trình mất proton bởi trong môi trường bazơ, ankyn là axit sẽ mất proton cho anion:



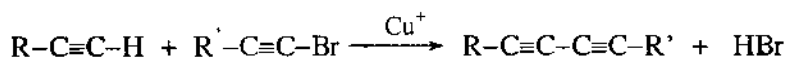
Anion bị oxy hoá bởi ion đồng cho gốc ankynyl rồi tổ hợp hai gốc cho diyne:



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 diyne không đối xứng thì dùng phương pháp tổ hợp của Cadior-Chodkiewicz từ 1-ankyn và halogenankyn:



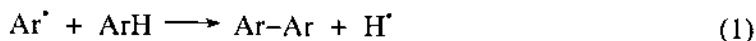
hay dùng halogenankyn R'-C≡CX với axetylenua đồng RC≡CCu nếu R' = H thì dùng nhóm bảo vệ Si(C₂H₅)₂ như Br-C≡C-Si(C₂H₅)₂. Phương pháp bảo vệ này cũng dùng trong phản ứng Eglinton và Glaser.

12.2. PHẢN ỨNG THẾ GỐC VÀO NHÂN THƠM

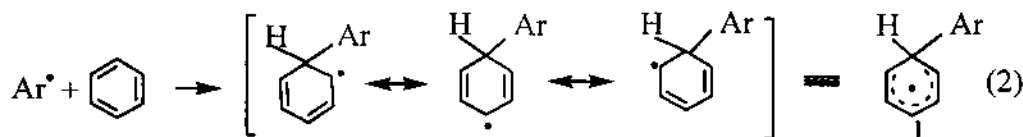
11.2.1. Cơ chế

Phản ứng thế gốc vào nhân thơm không thể xảy ra theo sự phân cắt chất ban đầu hay

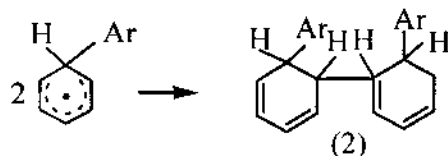
tách lấy hydro bằng gốc tự do kích thích như ở hợp chất mạch hở mà quá trình chỉ có thể là:



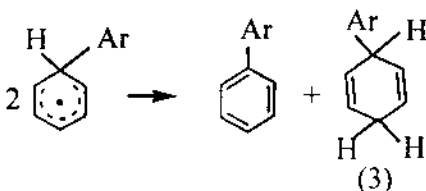
còn trong dung dịch không có thể giải thích đơn giản như trường hợp trên. Phản ứng đi qua giai đoạn cộng vào nhân benzen tương tự như thế electrophin hay nucleophin của nhân thơm:



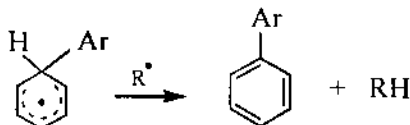
Giai đoạn đầu là gốc tấn công vào vòng cho gốc trung gian bền do giải toả cộng hưởng và phản ứng kết thúc bằng tổ hợp của hai gốc:



hay chuyển không cân đối của hai gốc:



hay bằng phản ứng tách hydro bằng gốc $\text{R}^\bullet$ có trong phản ứng:

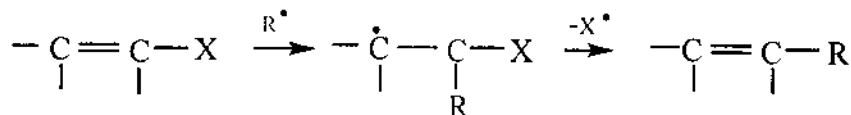


Hợp chất trung gian (2) là tetraphenyl hydro hoá một phần thường không tổ hợp ở vị trí *ortho* mà có thể hình thành đồng phân khác, sản phẩm (3) là dihydrobiphenyl dễ bị oxy hoá cho biphenyl.

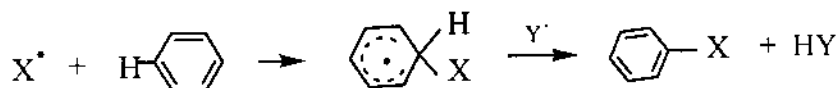
Phản ứng được chứng minh bằng CIDNP phát hiện ra tiểu phân (1) và không có đồng vị. Giai đoạn quyết định tốc độ là giai đoạn (1) trong đó có sự phân cắt liên kết Ar-H . Nếu xảy ra theo giai đoạn quyết định tốc độ (2) thì không có mất hydro.

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:



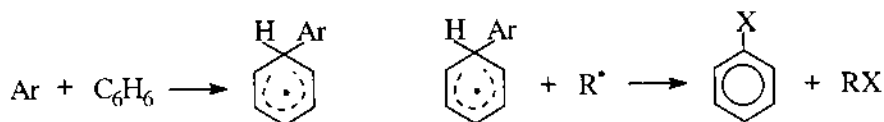
Như vậy, phản ứng thế gốc vào nhân thơm xảy ra phần lớn không phải là phản ứng chuỗi, thường gồm hai giai đoạn: sự tấn công $X^\bullet$ vào hệ thơm và tách $H^\bullet$ bằng gốc $Y^\bullet$:



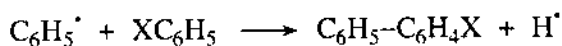
Cơ chế này có xác suất lớn hơn là phản ứng thế trực tiếp hoặc là chuyển hydro bằng dung môi.

Hiệu ứng electron của nhóm thế ít ảnh hưởng đến tốc độ và sự định hướng của phản ứng, tuy các nhóm OCH_3 , NO_2 , CH_3 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*, 278% *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:

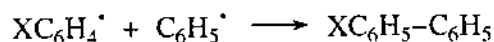


Như vậy phản ứng đi qua chất trung gian gốc thơm là giai đoạn quyết định tốc độ không có sự phân cắt liên kết C-H ở giai đoạn này nên không có hiệu ứng đồng vị động học. Nếu phản ứng xảy ra theo cơ chế thế trực tiếp:



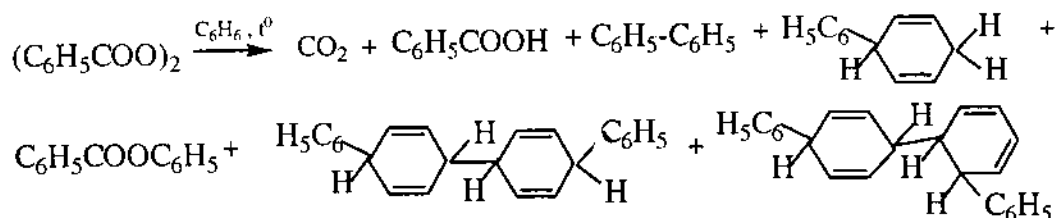
thì phản ứng này là thu nhiệt mạnh nên ít xác suất về mặt nhiệt động học và không tìm thấy phản ứng khử $\text{H}^\bullet$.

Nếu phản ứng có sự tham gia của dung môi phân cắt lấy H để tổ hợp các gốc tự do:

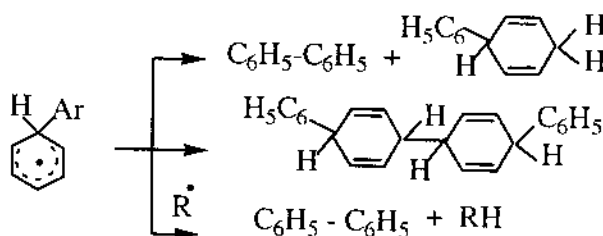


song không tìm thấy sản phẩm $\text{XC}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{X}$ và $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_5$ cùng với phản ứng trên.

Và cơ chế cộng tách trên được nghiên cứu kỹ sản phẩm tạo thành của phản ứng phân tích benzoyl trong benzen:



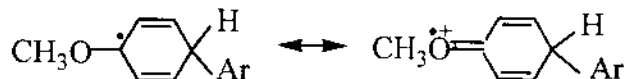
mà hình thành do phản ứng tổ hợp chuyển không cân đối, loại hay nhận hydro từ sản phẩm trung gian của phản ứng cộng gốc:



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 ₆ H ₆	C ₆ H ₅ C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅ Cl	C ₆ H ₅ Br	C ₆ H ₅ OCH ₃	C ₆ H ₅ NO ₂
k_{id}^{pu}	1,0	1,03	2,00	1,82	2,71	2,94
k_{id}^{ortho}	1,0	0,73	3,65	2,95	5,60	5,50
k_{id}^{meta}	1,0	1,53	1,55	1,64	1,23	0,86
k_{id}^{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 ₂	5,5	0,80	4,90
CH ₃	4,70	1,24	3,55
C(CH ₃) ₂	0,70	11,64	1,81
Cl	3,90	1,65	2,12
Br	3,05	1,70	1,92
CH ₃ 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:

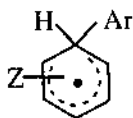
Nhóm thế <i>para</i>	NO_2	Cl	H	CH_3	OCH_3
ρ	$= -0,81$	$-0,27$	$-0,05$	$0,03$	$0,09$

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 σ hay π .

Các gốc ankyl là gốc π 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 phản liên kết của nhân thơm và gốc có tính nucleophin, còn gốc σ có tính electrophin. Điều này cũng thể hiện ở hằng số ρ như hằng số ρ của xyclohexyl hoá (gốc p) là +1,10, còn phenyletynyl hoá (gốc σ) 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 cacbon 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*- $\text{XC}_6\text{H}_4\text{Y}$ 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 σ_p Hammett của X.

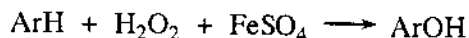
5- Các nhóm thế có hiệu ứng nhỏ hơn trong phản ứng thế electrophin và nucleophin nên nhân tố tốc độ phản ứng cũng không lớn.

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, NO₂, CH₃CO...).

12.2.2. Các phản ứng thế gốc nhân thơm

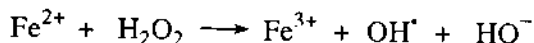
16- Phản ứng hydroxyl hoá cacbon thơm

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: H₂O₂ và ion titan, O₂ và Cu (I) hay Fe (II), hỗn hợp ion ferơ, oxy, axit ascorbic và etylenetetramin tetraaxetic gọi là tác nhân Udenfriend, α-azoperoxit ArN=NCH(C₆H₅)OOH, O₂ và KOH trong NH₃ lỏng, peaxit như peaxit nitơ và trifloaxetic axit.

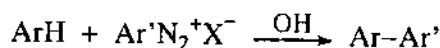
Cơ chế được nghiên cứu kỹ với tác nhân Fenton cho thấy cơ chế phản ứng là gốc tự do do gốc HO[•] tấn công vào nhân như cơ chế chung ở trên, không có chất trung gian:



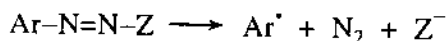
Giai đoạn quyết định tốc độ là sự hình thành gốc HO[•] mà không phải là phản ứng với hợp chất thơm.

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:



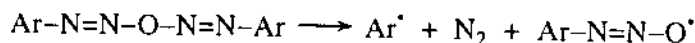
Phản ứng gọi là phản ứng Gomberg hay Gomberg-Bachmann. Phản ứng cho hiệu suất không cao, cho nhiều sản phẩm phụ, song có thể thu được hiệu suất cao với điều kiện chuyển pha. Cơ chế phản ứng là cơ chế gốc với tác nhân gốc là gốc phenyl do hợp chất diazoni trong môi trường trung tính hay bazơ chuyển thành hợp chất cộng hoá trị và phân cắt cho gốc aryl:



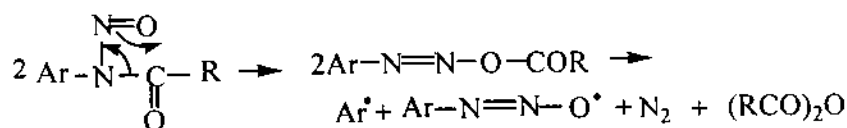
Còn trong môi trường axit, muối diazoni là ion, phản ứng là phân cực nên phân cắt cho cation aryl. Sự tạo thành gốc aryl trong mọi trường hợp đều từ hợp chất azo cộng hoá trị.

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:



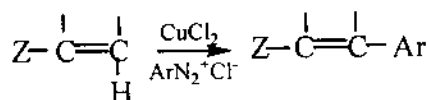
Phản ứng từ hợp chất diazoni của diaryl loại $\text{Ar}-\text{Z}-\text{Ar}-\text{N}_2^{+}$ bởi dung dịch kiềm hay ion đồng có sự vòng hoá, gọi là phản ứng đóng vòng Pschorr, cho hiệu suất cao với $\text{Z} = \text{CH}=\text{CH}, \text{CH}_2-\text{CH}_2, \text{NH}, \text{C}=\text{O}, \text{CH}_2\ldots$



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

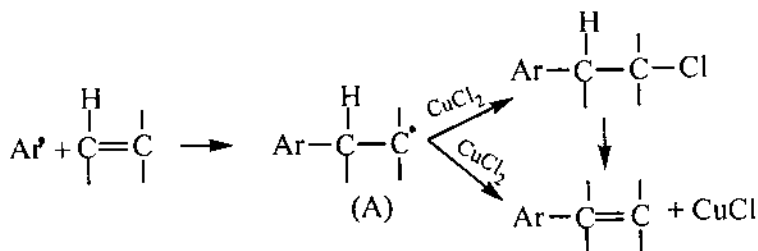
Phản ứng đi từ muối diazoni và olefin có nhóm thế hút electron với xúc tác clorua đồng:



$\text{Z} = \text{CO}, \text{C}=\text{C}, \text{halogen}, \text{Ar}, \text{CN}\ldots$

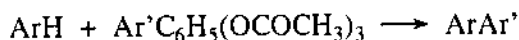
Phản ứng do tác dụng olefin với muối diazoni với clorua đồng gọi là aryl hoá Merwein có sản phẩm phụ của phản ứng cộng.

Cơ chế là gốc tự do với gốc tấn công $\text{Ar}^{\bullet}$:



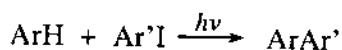
Gốc A phản ứng với clorua đồng bằng phản ứng cộng hay thế, sản phẩm thế có khi có phản ứng tách HCl .

Một phương pháp aryl hoá khác là tác dụng ArH với tricacboxylat cho hiệu suất 85%, nhất là khi hợp chất thơm chứa nhóm ankyl, nhưng theo cơ chế electrophin:



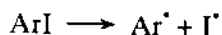
19- Phản ứng aryl quang hoá hợp chất thơm

Khi quang phân aryl iodua trong dung môi thơm thu được sản phẩm aryl hoá:

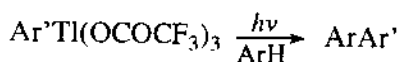


Aryl iodua có thể chứa nhóm OH hay COOH.

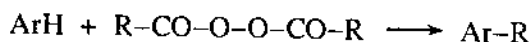
Cơ chế gốc hình thành gốc Ar[•]:



Có thể tác dụng ArH với Ar'Tl(OCOCF₃)₃ cho ArAr' do liên kết C-Tl phân cắt ra gốc aryl:

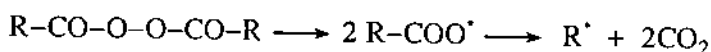


20- Phản ứng ankyr hoá hợp chất thơm



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 ankyr 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:

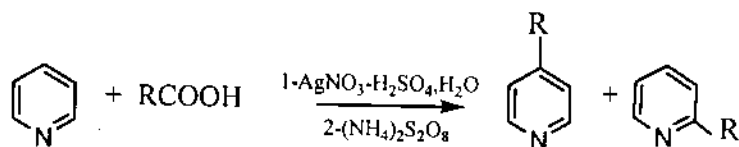


Thường gốc tự do không bền nên có sản phẩm phụ do dime hoá hay chuyển không cân đối.

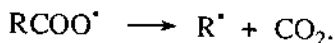
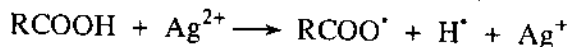
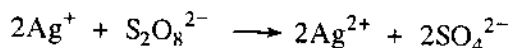
Nếu dùng tác nhân với R = aryl thu được sản phẩm aryl hoá.

21- Phản ứng axyl hoá hợp chất dị vòng chứa nitơ

Các hợp chất thơm chứa nitơ có thể ankyr hoá bằng axit khi có nitrat bạc, axit sunfuric và peoxydisunfat amoni:

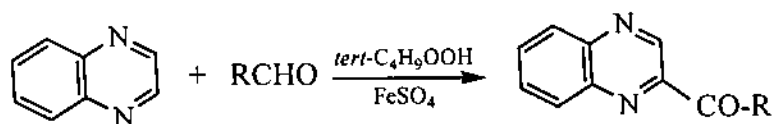


Tác nhân tấn công là gốc R[•]:

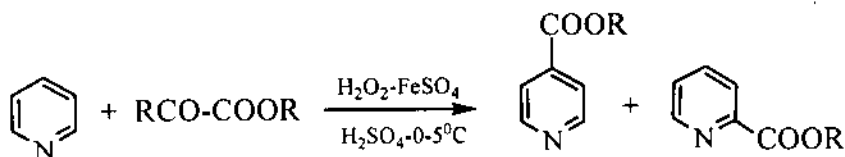


Tác nhân ankyr hoá có thể dùng là hydropeoxit và FeSO₄, RI và H₂O₂-Fe(II), axit cacboxylic và tetraaxetat chì, quang hoá axit cacboxylic và iotbenzen điaxetat.

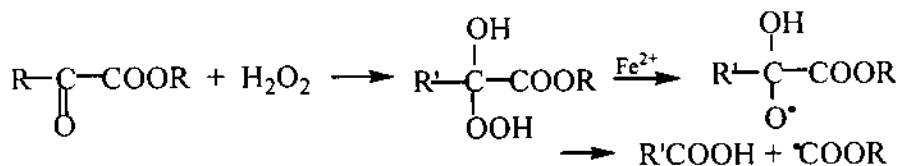
Một số trường hợp có thể dùng andehit khi có *tert*-butyl peoxit, axit sunfuric và sunfat sắt:



Có thể đưa nhóm COOR vào hợp chất dị vòng chứa nitơ, gọi là phản ứng cacbankoxyl hoá khi tác dụng este của α -xeto axit và tác nhân Fenton:



với tác nhân tấn công là $\cdot\text{COOR}$ do phản ứng:



Nếu dùng fomamit hay dimetylfomamit trong H_2SO_4 , H_2O_2 và 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

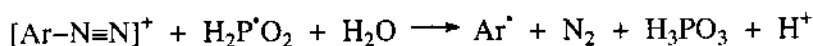
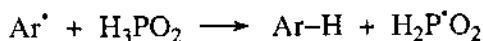
Phản ứng có sự phân cắt muối diazoni thành gốc aryl:



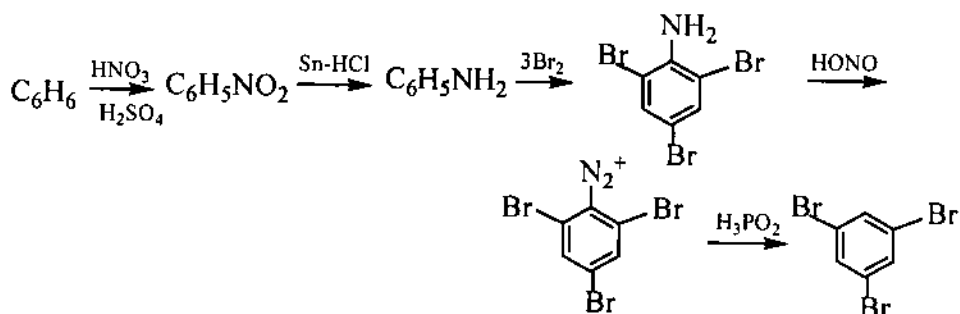
là phản ứng khử nhóm diazoni hay là phản ứng dediazoni hoá, thường dùng axit H_3PO_2 , còn dùng etanol, HMPA, thiophenol, natri stannit, trong đó etanol là dễ khử nhất và cho hiệu suất tốt tuy có sản phẩm phụ ete, còn H_3PO_2 cần 5 đến 10 mol tác nhân cho 1 mol diazoni. Có thể loại trực tiếp amin bằng cho amin thơm tác dụng với ankyt 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 H_3PO_2 là gốc tự do, còn như khử bằng NaBH_4 bằng BH_4^- tấn công vào nitơ β cho chất trung gian aryldiazen 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 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:



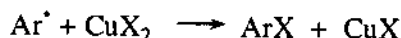
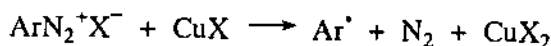
23- Phản ứng Sandmeyer

Muối diazoni tác dụng với clorua hay bromua đồng cho aryl clorua hay bromua:



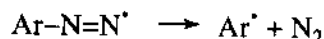
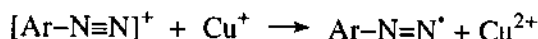
Phản ứng gọi là phản ứng Sandmeyer. Có thể dùng đồng với HCl hay HBr gọi là phản ứng Gatterman. Phản ứng Sandmeyer không dùng điều chế dẫn xuất flo và iot.

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 CuX_2 tái tạo CuX .

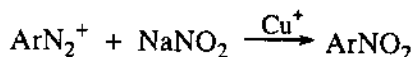
Quá trình hình thành gốc $\text{Ar}^\bullet$ như sau:



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 CuCl_2 hay CuBr_2 khan ở 60°C hay với *tert*-butyl thionitrit hoặc *tert*-butyl thionitrat và CuBr_2 hay CuCl_2 ở nhiệt độ phòng.

24- Phản ứng thế nhóm diazoni bằng NO_2

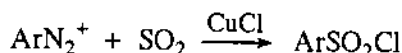
Muối diazoni tác dụng với nitrit natri cho hợp chất nitro khi có ion đồng:



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.

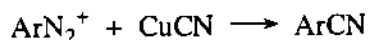
25- Phản ứng thế nhóm diazoni bằng nhóm sunfonyl clorua

Muối diazoni tác dụng với dioxit lưu huỳnh có mặt ion đồng cho sunfonyl clorua:



Nếu dùng đồng kim loại và FeSO_4 cho axit sunfinic ArSO_2H .

26- Phản ứng thế nhóm diazoni bằng nhóm xyanua

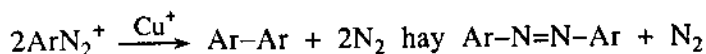


Phản ứng cũng gọi là Sandmeyer, giống như phản ứng với CuCl trên về cơ chế.

Phản ứng thường dùng môi trường trung tính để tránh giải phóng ra HCN.

27 -Phản ứng aryl dime hoá

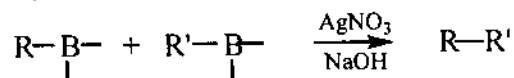
Muối diazoni tác dụng với ion đồng cho sản phẩm dime hoá gọi là phương pháp Gattermann:



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

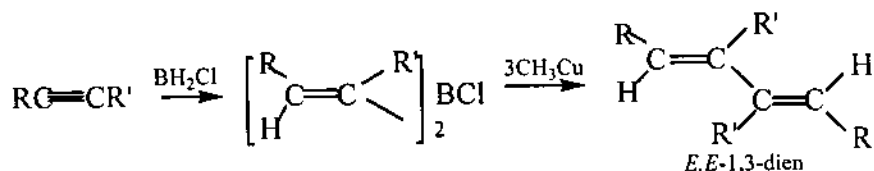
Ankyl boran tác dụng với AgNO₃ và kiềm cho sản phẩm dime hoá:



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:



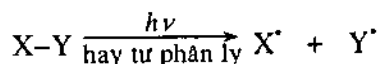
còn diyn $\text{RC}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CR}$ thì đi từ liti diankyldiankynylboran $\text{Li}^+[\text{R}'_2\text{B}(\text{C}\equiv\text{CR})_2]$ với iot.

12.3. PHẢN ỨNG CỘNG GỐC A_R

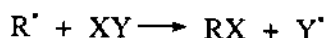
12.3.1. Cơ chế

Phản ứng cộng gốc vào liên kết C=C tuân theo quy tắc chung của phản ứng gốc tự do.

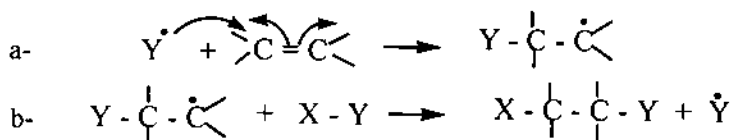
Gốc tạo thành bằng sự phân ly chất ban đầu khi có ánh sáng hay nhiệt:



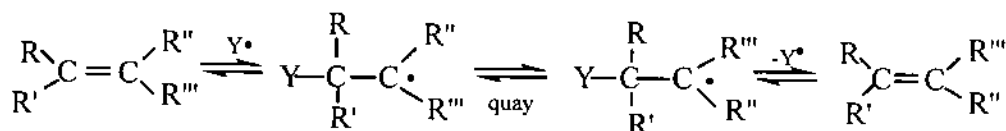
hoặc bằng nguồn gốc bên ngoài:



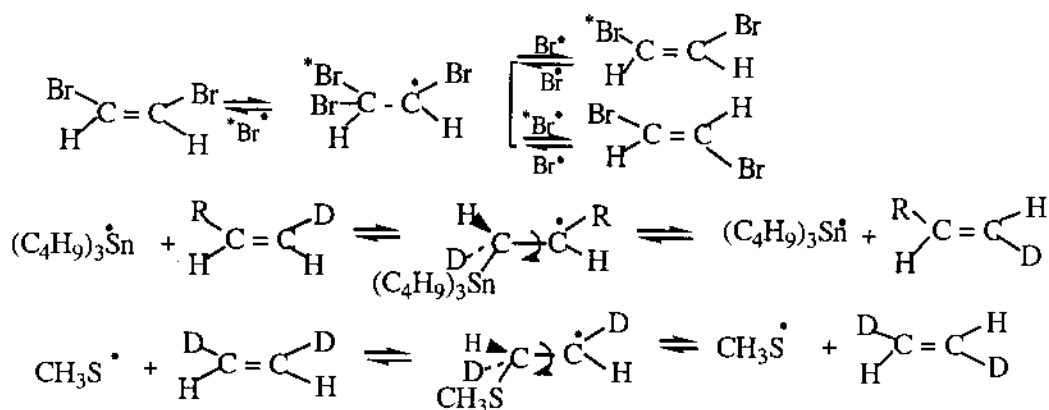
Sau đó là giai đoạn lớn mạch hay chuyển mạch gồm hai giai đoạn có tính chất chuỗi:



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:

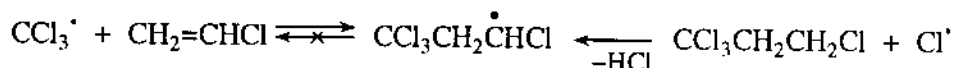


Hiện tượng này đã được nghiên cứu khi dùng tác nhân đồng vị hay anken chứa đồng vị, chẳng hạn như các phản ứng:



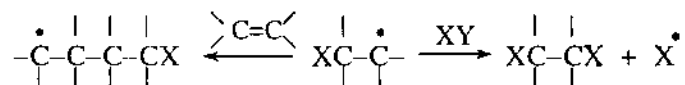
Tính thuận nghịch xảy ra với các tác nhân gốc như brom, mecaptan, trialkylstan cũng như gốc bậc ba R_3C^* đủ ổn định và có năng lượng hoạt hoá thấp.

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, CCl_4 .

Tỷ lệ phụ thuộc vào bản chất anken và cả tác nhân:



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$	CBr_4	90%	—
	CCl_4	—	90%
	CHCl_3	—	—
	CBrCl_3	78	10
$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{11}$	CBr_4	96	
	CCl_4	85	
	CHCl_3	22	
	CBrCl_3	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 ankyl 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

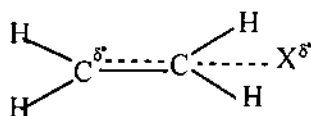
Sự thay đổi tốc độ phản ứng với $\text{CF}_3^\cdot$ liên quan chủ yếu tới năng lượng hoạt hoá, còn với $\text{CH}_3^\cdot$ chủ yếu do sự thay đổi $\lg A$ biểu hiện về ảnh hưởng lập thể và trong trường hợp này hiệu ứng phân cực của nhóm thế trong olefin rất quan trọng, ảnh hưởng phân cực tương ứng với 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 ankyl 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 π .

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 π 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 π^* .

Khi đưa nhóm thế hút electron vào olefin giảm năng lượng π và π^* 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 $\text{I} > \text{Br} > \text{H} > \text{Cl}$.

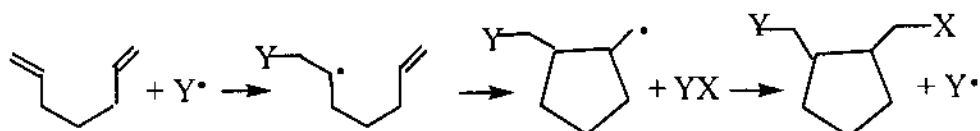
Khả năng thực hiện được phản ứng chuỗi gốc tự do được xác định bằng hiệu ứng nhiệt của các giai đoạn riêng:

X-Y	$X^\bullet + >C=C<$	$X-\dot{C}-C^\bullet + XY$
Cl-H	-92	18
Br-H	-42	-42
I-H	25	-113
Cl-Cl	-92	-96
Br-Br	-42	-96
Cl ₃ C-Cl	-71	-54
Cl ₃ 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 π C=C. Do đó, Cl₂, Br₂ 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 Cl₂, 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 π , 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-diên, gốc hình thành có thể cộng nội phân tử cho sản phẩm vòng:



12.3.2. Hướng cộng của A_R

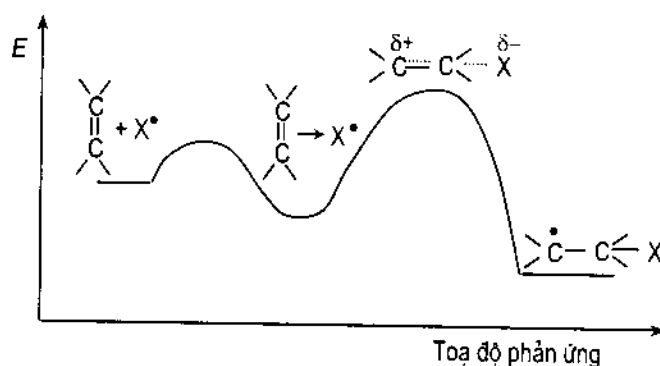
Hướng cộng của tác nhân bất đối xứng vào olefin phụ thuộc vào độ bền của gốc trung gian hình thành. Tính ổn định của gốc tăng khi có nhóm thế cho electron. Mặt khác, phản ứng xảy ra ở vị trí ít khó khăn về không gian và tấn công vào cacbon có mật độ electron lớn hơn vì tác nhân có tính electrophin.

Tất cả các chất ban đầu $\text{CH}_2=\text{CHX}$ 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 ankyl 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

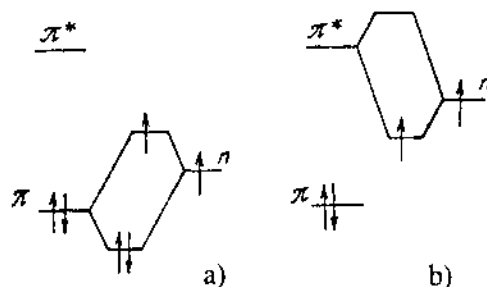
là thuận nghịch nhưng phản ứng phụ thuộc vào giai đoạn sau.

Khi nghiên cứu những nhân tố ảnh hưởng của tác nhân ankyl và triflometyl cộng hợp vào olefin là phản ứng không thuận nghịch mà giai đoạn quyết định tốc độ là sự hình thành phức σ , không phải phức π , có nghĩa là định hướng cộng của gốc được quyết định ở giai đoạn này biểu hiện ở khả năng cộng ở hai cacbon nối đôi khác nhau tương ứng với năng lượng hoạt hoá ở hai cacbon nối đôi:

Olefin:	$\text{CH}_2=\text{CHF}$	$\text{CHF}=\text{CF}_2$	CF_3-CF_3
$E^\ddagger$, kcal/mol	6,4 8,4	9,2 10,2	7,7 11,4

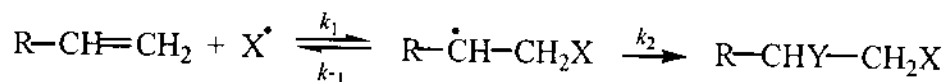


Hình 12.4. Giảm đồ năng lượng cộng A_R



Hình 12.5. Sơ đồ tương tác obitan của gốc electrophin (a) và nucleophin (b)

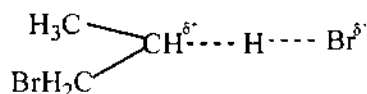
Trong trường hợp phản ứng có giai đoạn đầu cân bằng:



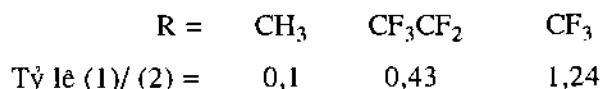
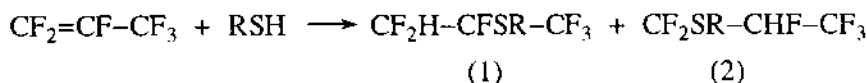
Giá trị tốc độ phụ thuộc hằng số cân bằng K cũng như hằng số tốc độ chuyển nguyên tử ở giai đoạn sau k_2 . Tính ổn định của gốc tăng sẽ ảnh hưởng đến vị trí cân bằng K hơn là tốc độ chuyển nguyên tử k_2 vì trạng thái chuyển gần với gốc ban đầu hơn, do đó tăng tính ổn

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.

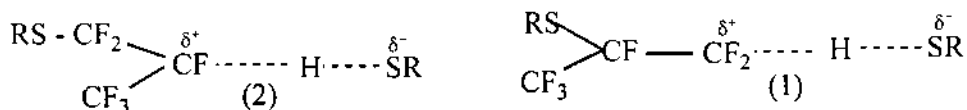
Hiệu ứng lập thể ảnh hưởng đến cả hai quá trình. Chẳng hạn, cộng HBr tới propen trái Markovnikov vì một mặt K cho giai đoạn cộng $\text{Br}^\cdot$ vào nhóm CH_2 lớn hơn, mặt khác hiệu ứng phân cực làm tăng tốc độ giai đoạn chuyển nguyên tử hydro:



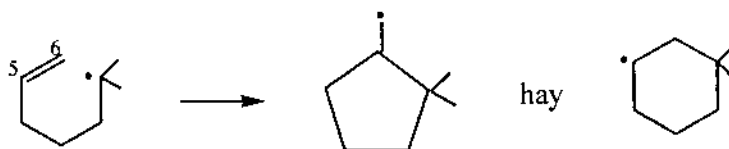
Sự thay đổi bản chất phân cực của gốc liên quan tới giai đoạn sau, chẳng hạn trường hợp phản ứng:



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.

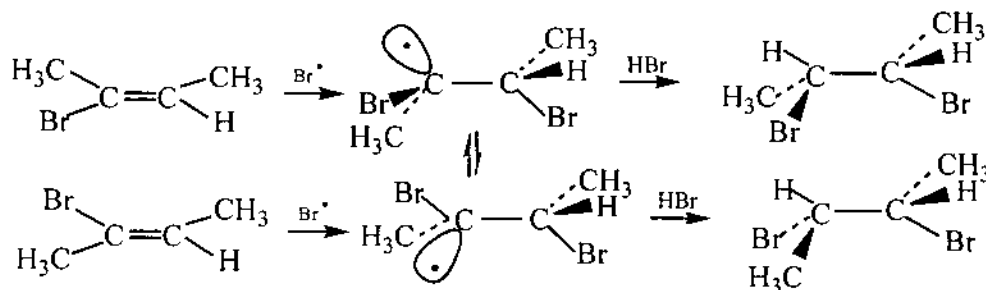
Hiện tượng này gây ra do nhân tố entropi và nhân tố lập thể electron thích hợp cho vòng năm cạnh hơn.

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:



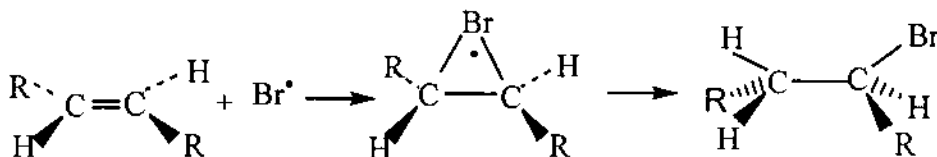
nhưng khi dùng dư HBr và nhiệt độ thấp -78°C thì thu được sản phẩm cộng *trans*.

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°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°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.

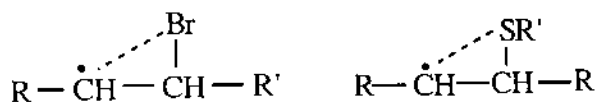
Tính đặc thù lập thể gây ra bởi tính ổn định của gốc trung gian qua sự hình thành gốc cầu với brom tương tự như ion oxoni khi brom hoá ion của olefin:



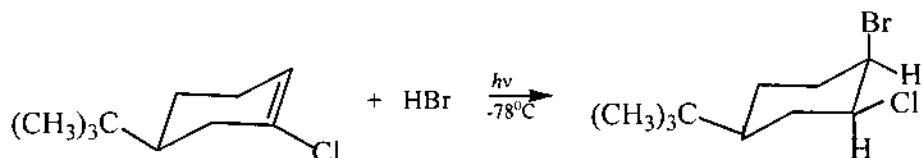
và sản phẩm cộng gốc cũng là cộng *anti*. Sự tồn tại gốc cầu đã tìm thấy khi cộng $\text{Br}^{\bullet}$ vào olefin ở 77K mà phổ ESR đã tìm thấy sự tồn tại của nó.

Đặc thù lập thể cũng phụ thuộc vào hiệu ứng *anchimer* của nhóm thế, chẳng hạn như

khí có nhóm thế Br hay SR, cấu dạng của gốc tạo thành trở nên cố định hơn:

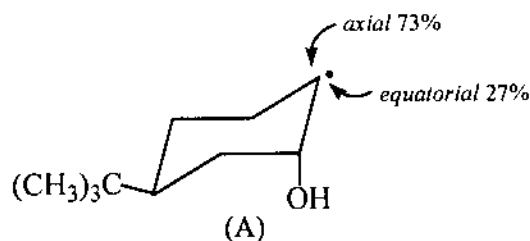


Phản ứng cộng gốc vào các hợp chất vòng như xyclohexen cũng theo hướng *axial* để có sản phẩm *di-axial*, là đặc thù cộng *trans-di-axial*:

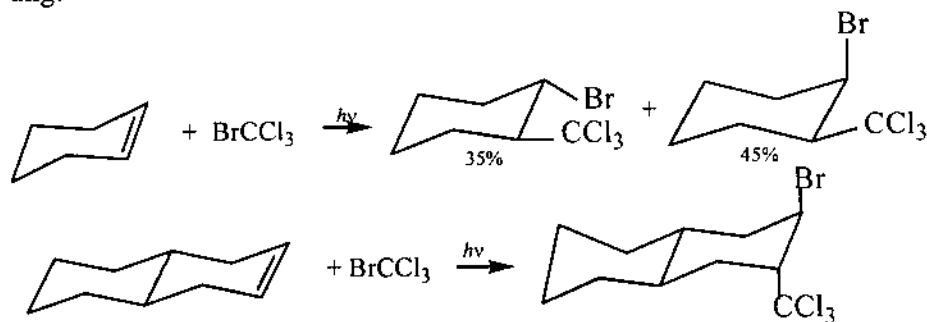


Vai trò cơ bản là tương tác lưỡng cực liên kết C-Br với lưỡng cực của tác nhân ở giai đoạn chuyển nguyên tử.

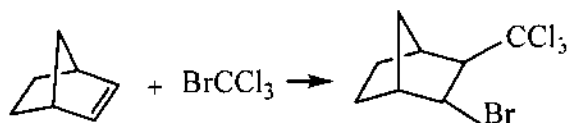
Trong trường hợp gốc không đối xứng, chẳng hạn gốc A ở dưới cộng vào liên kết đôi thì ưu tiên ở vị trí *anti* đối với nhóm OH để tạo thành sản phẩm *di-axial*:



Hoá học lập thể của các hợp chất vòng phụ thuộc vào hiệu ứng cấu dạng. Chẳng hạn, các phản ứng:



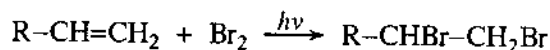
Phản ứng cộng BrCCl_3 vào xyclohexen cho hỗn hợp sản phẩm là do sự cạnh tranh giữa sự nghịch đảo với quá trình cắt nguyên tử Br từ BrCCl_3 , còn với *trans*-decalin chỉ cho sản phẩm *trans-di-axial* do không có độ linh động cấu dạng:



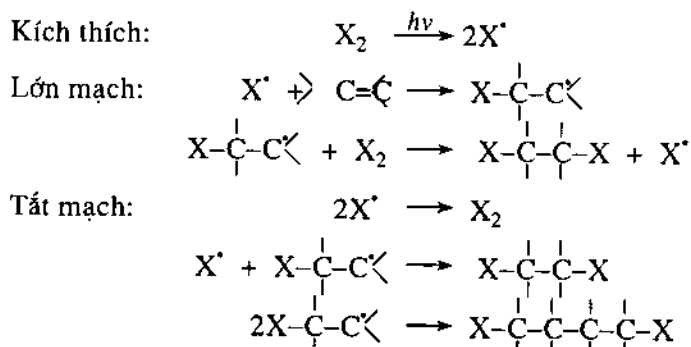
Cũng như trường hợp norbornen ở trên, phản ứng cũng là cộng *anti*. Hoá học lập thể không cho phép cộng *syn* vì cấu dạng là che khuất.

11.3.3. Các phản ứng cộng A_R

29- Phản ứng halogen hoá anken:



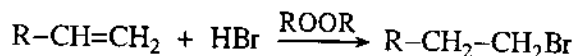
Các halogen như clo và brom cộng vào liên kết π khi có ánh sáng theo cơ chế gốc chuỗi:



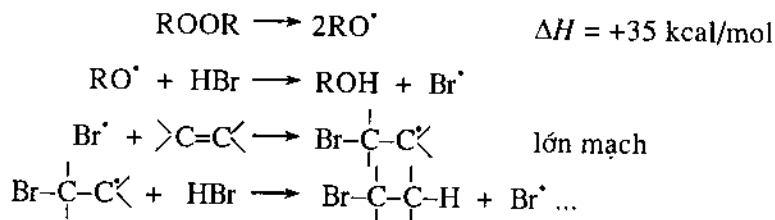
Phản ứng cộng gốc này đi qua gốc trung gian bền bậc $3 > 2 > 1$ được ổn định bằng $+I$ hay H do đó anken có nhiều nhóm thế phản ứng nhanh hơn ít nhóm thế. Phản ứng xảy ra nhanh ngay ở nhiệt độ thường. Phản ứng cũng có thể xảy ra ở nhiệt độ cao song có cạnh tranh với phản ứng thế, nhất là loại allyl ưu 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 liên hợp.

30- Phản ứng Kharash:

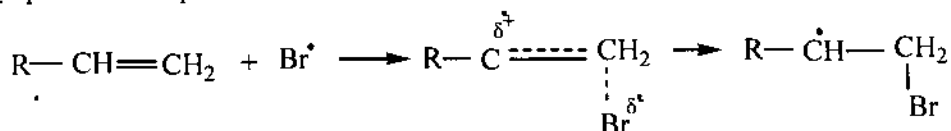


Phản ứng xảy ra khi có chất kích thích peoxit cho sản phẩm trái Markovnikov gọi là hiệu ứng peoxit hay hiệu ứng Kharash. Tác nhân gốc tấn công là X^* ở giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng. Phản ứng cũng có tính chất chuỗi:

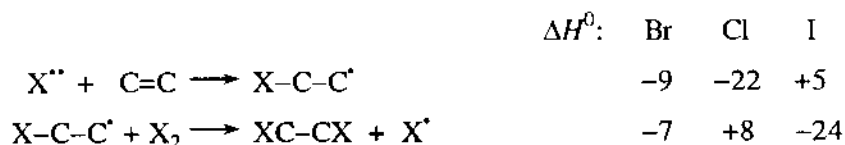


sau đó là giai đoạn tắt mạch.

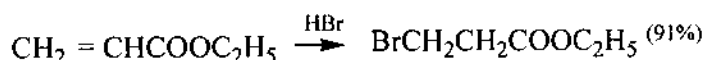
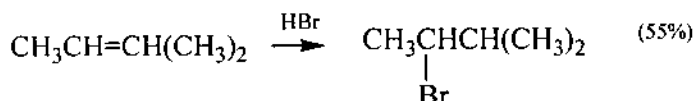
Giai đoạn đầu là phân tích peoxit cho gốc tự do kích thích phản ứng phân cắt lấy H của HBr cho Br[•] (có $\Delta H = -23$ kcal/mol, phân cắt Br cho $\Delta H = +39$ kcal/mol). Giai đoạn lớn mạch quyết định tốc độ phản ứng là sự tấn công của Br[•] vào anken theo hướng tạo gốc bền nên cho sản phẩm trái 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 ΔH dương nên không tham gia phản ứng này:

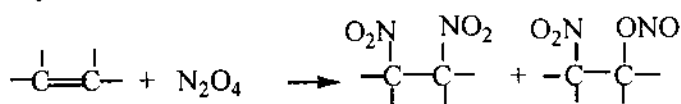


Khác với phản ứng cộng ion, phản ứng cộng gốc không thuận túy cộng *trans* nên có sản phẩm racemic hoá do khả năng tạo gốc vòng 3 electron rất không bền.



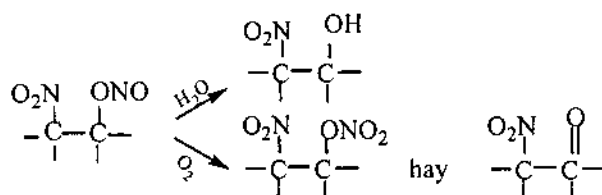
31- Phản ứng cộng với N₂O₄

Olefin tác dụng với N₂O₄ trong dung môi ete, este hay ankan cho sản phẩm vic-dinitro và β -nitro ankyl nitrit:

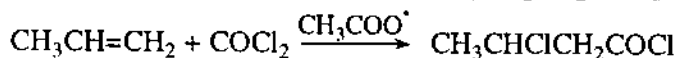
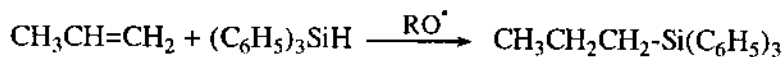
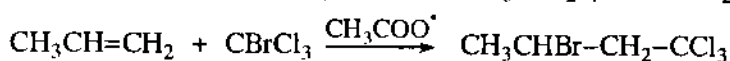
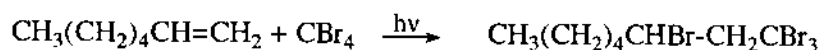
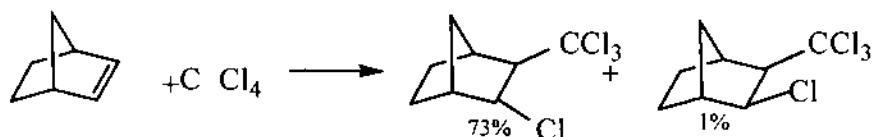
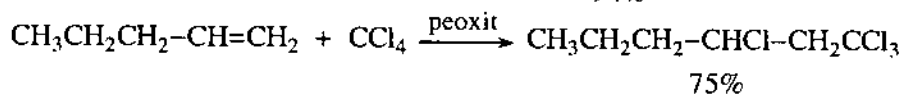
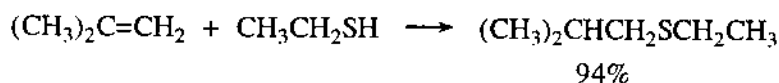
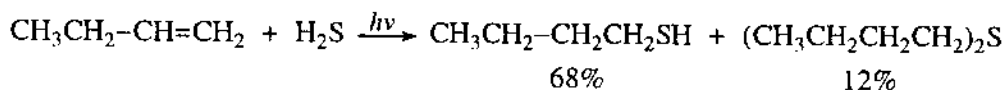


Cơ chế phản ứng là phản ứng gốc tự do với sự tấn công ban đầu của NO₂ cho gốc - $\dot{C}-C-NO_2$ làm chất trung gian cho hai sản phẩm. Trong sản phẩm nitro-nitrit thì nhóm nitro tìm thấy ở cacbon có nhiều hydro hơn.

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 β -nitro ancol, nếu có oxy thì dễ bị oxy hoá cho β -nitro ankyl nitrat hay β -nitro andehit hay xeton:



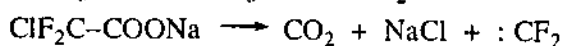
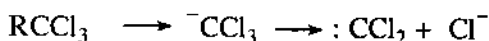
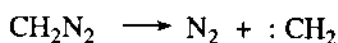
Một số tác nhân khác cũng cộng gốc khi có ánh sáng hay peoxit:



32- Phản ứng cộng của cacben

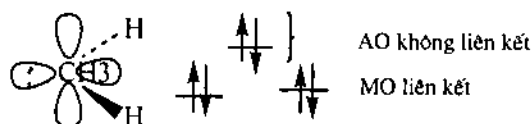
Cacben là gốc kép có thời gian sống $10^{-3} + 10^{-5}$ s trong các phản ứng hoá học nên nghiên cứu cấu trúc bằng phương pháp vật lý như IR, UV, quang phổ khối.

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:

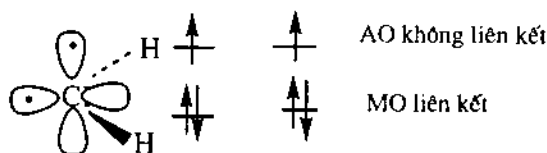


Cấu trúc của cacben phụ thuộc vào sự phân bố electron trên các obitan không liên kết.

Nếu hai electron phân bố trên cùng một obitan, thường là σ 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 :CH₂, 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 ₂	triplet	136	92,1
: CF ₂	singlet	105	-43,0
: CBr ₂	singlet	100	64,5
: CCl ₂	singlet	108	56,9
: CHC ₆ H ₅	triplet	140 ÷ 150	
: C(C ₆ H ₅) ₂	triplet	145 ÷ 140	
: C(C=CH ₂) ₂	triplet	180	

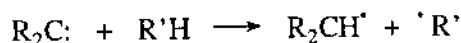
Cacben tham gia vào những phản ứng có tính chất gốc với tư cách là chất trung gian. Cacben có đám mây electron ngoài là 6 electron, trong đó có 4 electron hoá trị σ : R₂C: và hai obitan không liên kết là obitan p và σ .

α - 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.

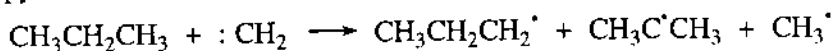
Cacben có khả năng đime hoá. Theo tính toán của cơ học lượng tử, cacben ở trạng thái singlet có khả năng đime hoá do tương tác của obitan trống của tiểu phân này với obitan π của tiểu phân khác, song phản ứng này ít xác suất vì năng lượng hoạt hoá rất nhỏ, chẳng hạn, với trilocacben là 1,19 kcal/mol, 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:

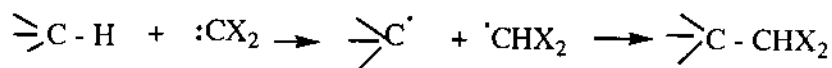


Sau đó có sự tổ hợp các gốc thành phân tử trung hoà.

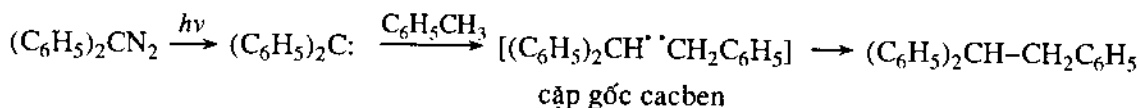
Khi cắt lấy hydro thì tỷ lệ giữa các liên kết 1:2:3 là 1:14:150, còn khi cộng mạch vào liên kết đó là 1:2:7.

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 obitan 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:

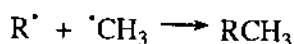
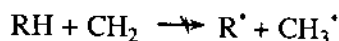


Chẳng hạn phản ứng:

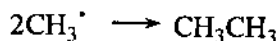
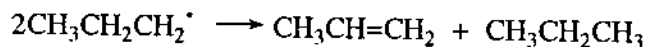
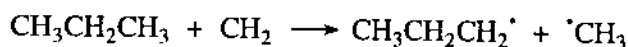


Phản ứng cộng mạch vào liên kết $\sigma_{\text{C-H}}$ từ triplet xảy ra nhanh hơn với C-H bậc ba hơn bậc hai và bậc nhất nhưng khác nhau rất nhỏ.

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:

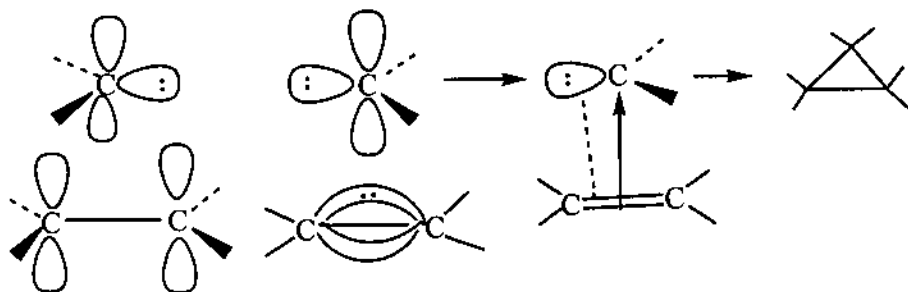


Sự chuyển không cân đối và dime hoá luôn luôn là quá trình gốc tự do. Cần thấy rằng, sản phẩm từ phân tử và cacben luôn có năng lượng dư. Chất ban đầu và cacben có thể phản ứng theo cơ chế cộng mạch trực tiếp và với năng lượng tự do có thể gây ra sự phân cắt liên kết cho gốc tự do, nhưng nếu như vậy 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 CH_2 triplet mà không từ CH_2 singlet.

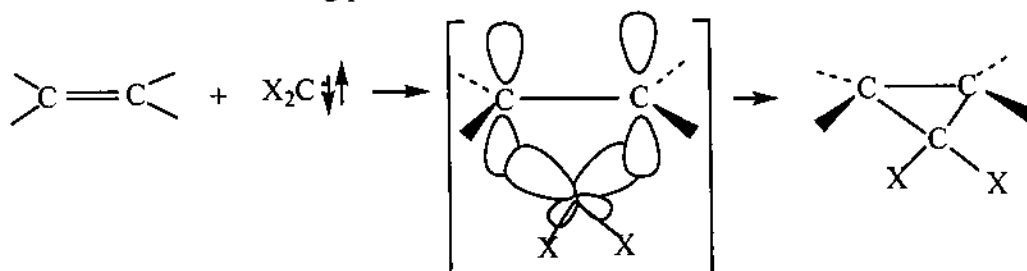
b- Phản ứng cộng gốc của cacben vào liên kết π

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 π có tính đặc thù lập thể, từ *cis*-olefin cho *cis*-1,2-xyclopropan thể, còn *trans* cho *trans*-1,2-xyclopropan thể:

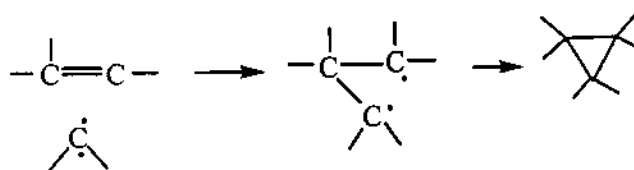


Cacben singlet là tác nhân electrophin, tương tác với liên kết đôi từ phía AO trống. Tương tác cacben với liên kết tạo phức π ổn định bằng phối trí ngược của cặp electron trên AO của cacben với MO π trống phản liên kết của olefin:



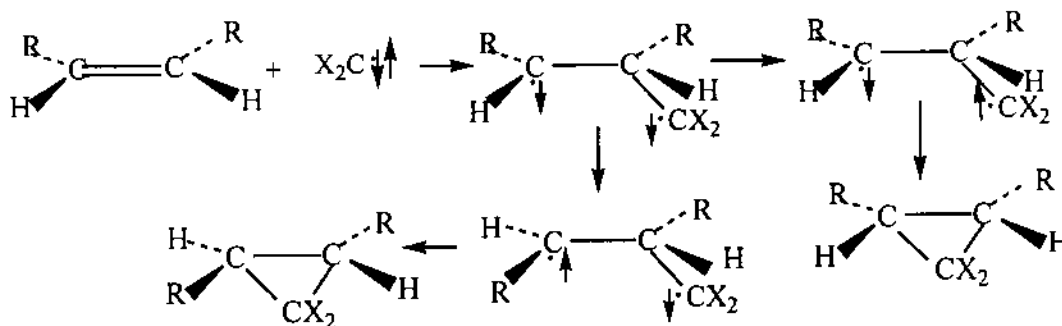
Cuối cùng có thể quan niệm như là hình thành trạng thái chuyển vòng có sự bảo toàn spin đưa tới phản ứng cộng mạch có tính đặc thù lập thể.

Cacben triplet cộng hợp vào nối đôi theo cơ chế gốc kép:



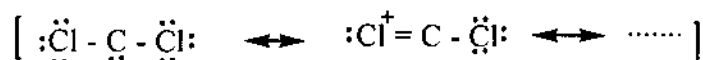
Phản ứng này không có đặc thù lập thể.

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 σ 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*-dimethylxyclopropan. 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 diclopropan cacben kém khả năng phản ứng hơn vì sự chuyển electron từ clo sang obitan trống của cacben:



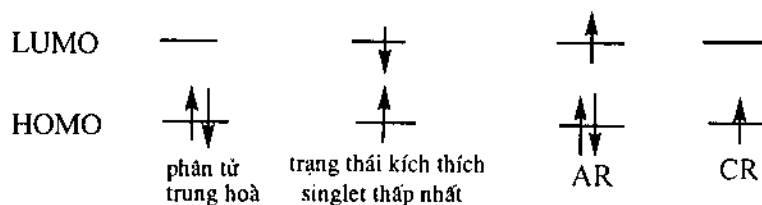
Do đó singlet diclocacben ổn định hơn triplet cacben.

12.4. PHẢN ỨNG CỦA ION GỐC

12.4.1. Cấu trúc

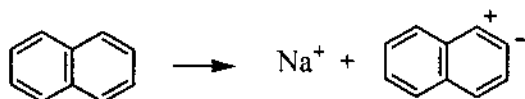
Các phản ứng hữu cơ có sự chuyển electron từ trạng thái HOMO sang LUMO qua trạng thái kích thích với cực tiểu năng lượng 4 eV. Song cũng có những phản ứng có sự chuyển electron để tạo thành ion gốc bền ở trạng thái chuyển tiếp có thể xác định bằng EMR và UV. Năng lượng chuyển electron thành ion gốc thường nhỏ 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:

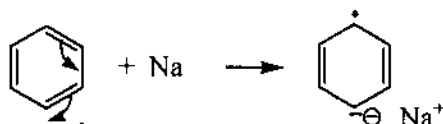


Như vậy tính chất hoá học của ion gốc cần phải giống phân tử ở trạng thái cơ bản cũng như kích thích.

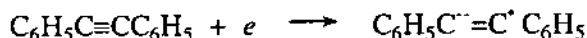
Anion gốc AR tạo thành khi tác dụng kim loại kiềm hay kiềm thổ là những chất cho electron với các chất có khả năng nhận electron như hydrocacbon thơm, dị vòng, arylankyl, diarylxeton, hợp chất nitrozo, imin ... Chẳng hạn khử naphtalen trong dioxan bằng Na:



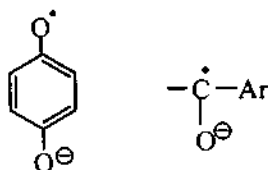
hay benzen:



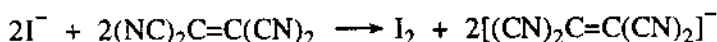
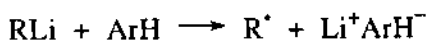
hoặc tạo thành bằng khử điện hoá:



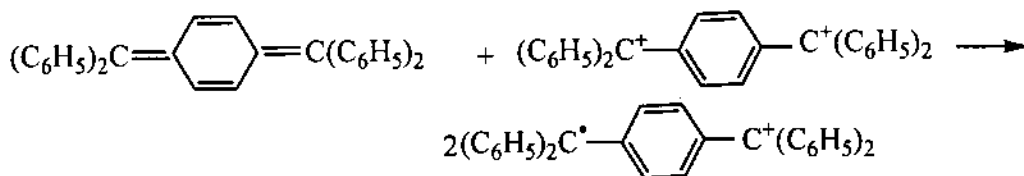
Anion gốc quan trọng nhất là semiquinon và xetyl:



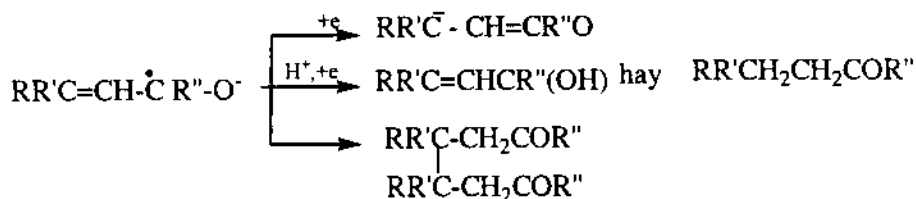
Chất cho electron cũng có thể là cacbocation, anion cơ kim, Γ^- :



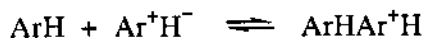
Chất cho có thể là phân tử trung hoà như aren, olefin, amin với chất nhận là cacbocation, gốc ổn định, chất nitro:



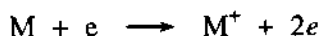
Khả năng phản ứng của AR phụ thuộc vào bản chất AR và phương pháp tạo ra nó, cũng như điều kiện phản ứng, có thể cộng electrophin để hình thành dianion, cộng hợp với proton hay chất ban đầu, khử dime hoá. Chẳng hạn:



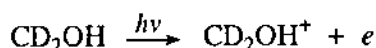
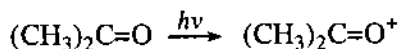
Anion-gốc cũng tác dụng với phân tử trung hoà:



Cation gốc CR tạo thành khi tác dụng chùm electron lên phân tử:

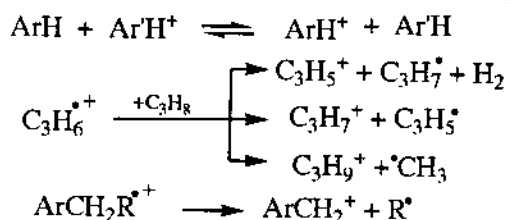


hoặc khi quang hoá hợp chất không no và hydrocacbon thơm, xeton, ancol:



CR được tạo thành do mất một electron của liên kết π hay của cặp electron n trong khi đó AR tạo thành bằng cách thêm electron vào MO π^* của hợp chất nhận.

CR có khả năng phản ứng với hợp chất trung hoà, olefin hoặc chịu sự phân huỷ:

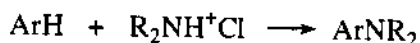


Nói chung, phản ứng loại này gọi là phản ứng ion-phân tử, thường được dùng trong quang phổ khối.

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 , $S_{RN}1$).

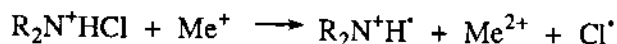
12.4.2. Các phản ứng của ion gốc

33- Phản ứng amin hoá bậc ba vào ArH:



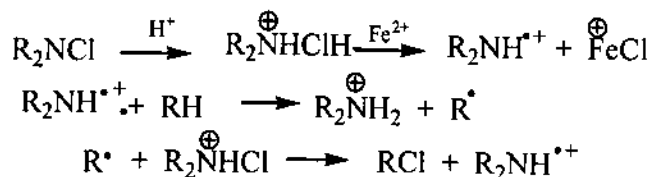
Khi tác dụng N-clodiankylamin vào hợp chất thơm có xúc tác ion kim loại như Fe^{2+} , Cu^+ , Cr^{3+} , Ti^{3+} , khi có mặt axit sunfuric sẽ tạo thành amin bậc ba.

Phản ứng xảy ra với sự hình thành cation gốc của N-clodiankylamin:

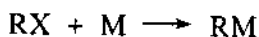


Cation gốc này tấn công vào nhân thơm như là tiểu phân electrophin vào nhân cho sản phẩm thế nên tuân theo sự định hướng của phản ứng thế electrophin như phenol và axetanilit cho sản phẩm thế *ortho-para*, thường *para*. Nếu khi hợp chất thơm có gốc ankyl, phản ứng lại thế vào cacbon benzylic theo cơ chế gốc cạnh tranh với phản ứng thế.

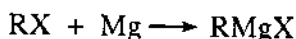
Từ N-halogendiankylamin chuyển thành ankyl clorua khi có xúc tác Fe^{2+} cũng có quá trình hình thành cation gốc:



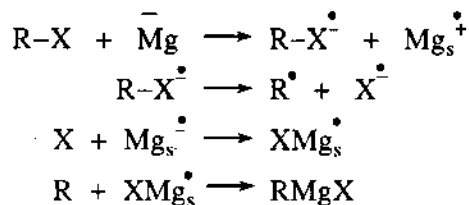
34- Phản ứng hình thành hợp chất cơ kim:



Chẳng hạn như sự hình thành hợp chất Grignard:

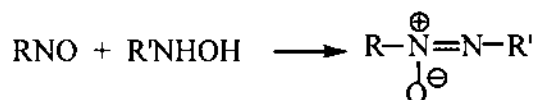


có thể xảy ra theo cơ chế gốc nhưng cũng có quan niệm là phản ứng đi qua cation gốc:

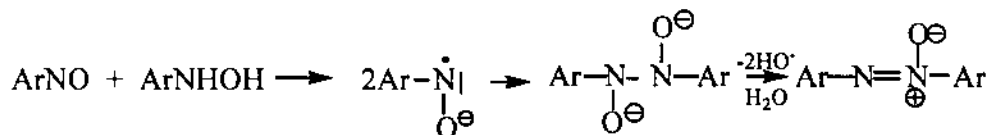


Phản ứng tuân theo cơ chế SET và tiểu phân $\text{R-X}^{\cdot-}$ và $\text{Mg}_s^{\cdot+}$ là ion gốc nằm trên bề mặt của Mg (nên thế, ký hiệu "s" ở dưới).

35- Phản ứng chuyển hoá hợp chất nitrozo thành azo:



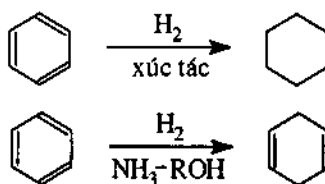
Phản ứng thường xảy ra khi có bazơ. Cả hai tác nhân chuyển thành anion gốc rồi tổ hợp lại với nhau:



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-đibromamin. Hợp chất azo đối xứng và không đối xứng tạo thành khi hợp chất nitro thơm phản ứng với tác nhân aryliminodimagie $\text{ArN}(\text{MgBr})_2$.

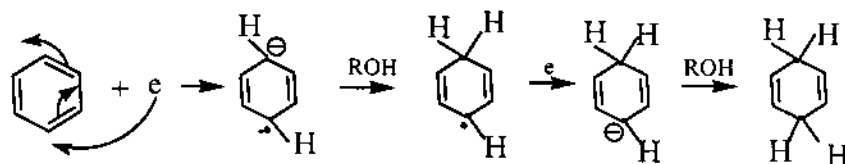
36- Phản ứng hydro hoá nhân thơm

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:



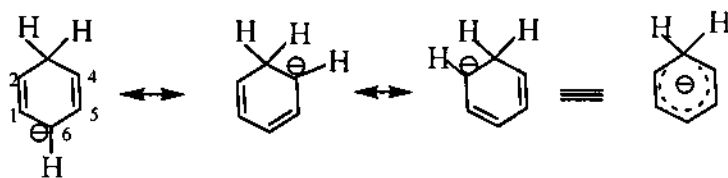
Khi khử bằng Li trong NH_3 lỏng khi có ancol gọi là phản ứng Birch cho 1,4-cyclohexadien. Khi hợp chất thơm bị thế, các nhóm cho electron như ankyl hay ankoxyl làm giảm tốc độ phản ứng và tìm thấy nhóm thế ở vị trí không bị khử trong sản phẩm như anizol cho 1-metoxi-1,4-cyclohexadien mà không cho 3-metoxi-1,4-cyclohexadien, 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:

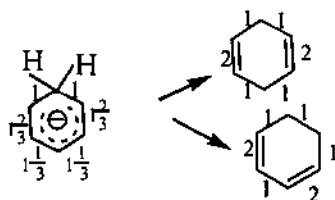


Natri bị oxy hoá thành Na^+ và tạo ion gốc đã xác định được bằng phổ ESR. Ion gốc nhận proton từ ancol cho gốc rồi bị khử đến anion bởi Na khác rồi nhận proton khác.

Anion có thể tồn tại ở dạng cộng hưởng:



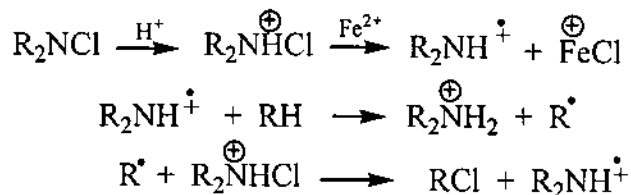
nên cho sản phẩm cộng 1,4 và 1,3-xyclohexadien:



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 R_2NCl

Ankan tác dụng với R_2NCl tạo thành RCl khi có chất kích thích 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

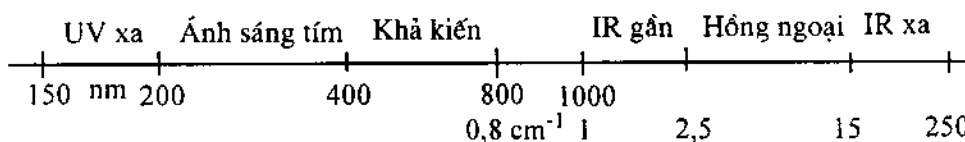
13.1. PHẢN ỨNG QUANG HOÁ

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 obitan 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 ν là tần số ánh sáng ($\nu = c/\lambda$) và h là hằng số Planck; λ 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 dung 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 $\lg \epsilon$ 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 σ của hydro thường viết là ψ_g (g là gerade – obitan mà spin trên obitan không thay đổi khi trung tâm bất đối thay đổi và obitan σ^* là ψ_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 π 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 π và π^*), sự khác nhau về năng lượng giữa hai π cao hơn (χ_2) và π^* năng lượng thấp (χ_3) nhỏ hơn sự khác nhau giữa obitan π và π^* 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_6H_5 , NO_2 , một vài *chromophore* ở vùng UV xa như C=C, $\text{C}\equiv\text{C}$, 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_2 thường được xem là *auxochrom* và sự chuyển dịch của chúng thường là *bathochrom* trong UV và khả kiến như C_6H_5 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	
	λ_{max} , nm	ϵ_{max}	λ_{max} , nm	ϵ_{max}
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{H}$	203,5	7,400	254	204
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{Cl}$	209,5	7,400	263,5	190
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{OH}$	210,5	6,200	270	1,450
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{OCH}_3$	217,0	6,400	269	1,480
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CN}$	224	13,000	271	1,000
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{COOH}$	230	8,600	280	1,430
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}_2$	230	9,400	287	2,600
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{OCOCH}_3$	245,5	9,800		
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CHO}$	249,5	11,400		
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NO}_2$	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 π, π^* 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 di 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	λ , 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

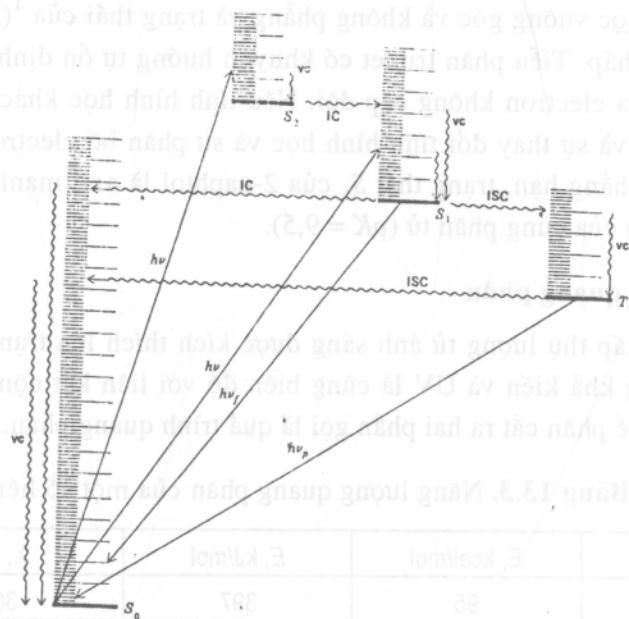
điều đó có thể gây ra những sự khác nhau.

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 ziczắc 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 .

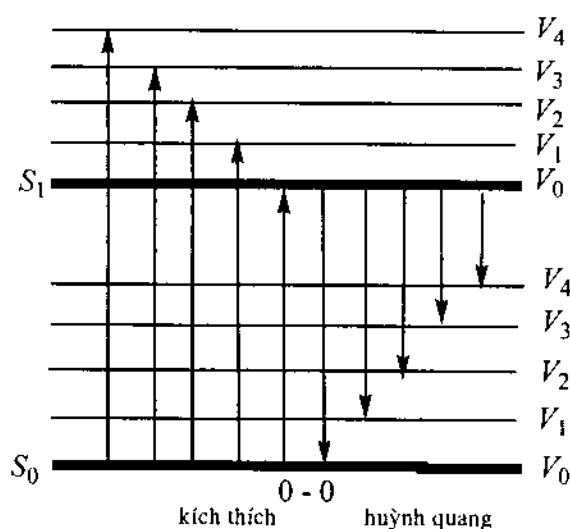
Vì có sự huỳnh quang nên nhiều phản ứng hoá học của trạng thái S_1 có thể có rất nhanh hoặc sự huỳnh quang tìm thấy trước khi xảy ra.

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

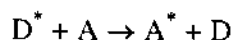
$S_0 + h\nu \rightarrow S_1^v$	sự kích thích
$S_1^v \dashrightarrow S_1 + \text{nhiệt}$	sự hồi phục dao động
$S_1 \rightarrow S_0 + \text{nhiệt}$	sự huỳnh quang
$S_1 \dashrightarrow S_0 + \text{nhiệt}$	sự chuyển hoá trong hệ
$S_1 \dashrightarrow T_1^v$	sự giao thoa trong hệ
$T_1^v \rightarrow T_1 + \text{nhiệt}$	sự hồi phục dao động
$T_1 \rightarrow S_0 + h\nu$	sự lân quang
$T_1 \dashrightarrow S_0 + \text{nhiệt}$	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).



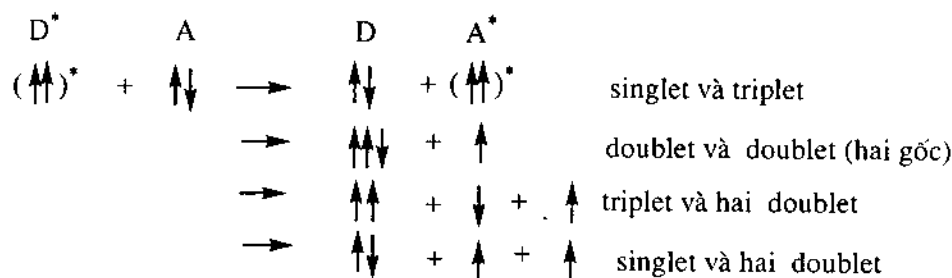
Hình 13.2. Sự kích thích và huỳnh quang giữa trạng thái S_1 và S_0

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:



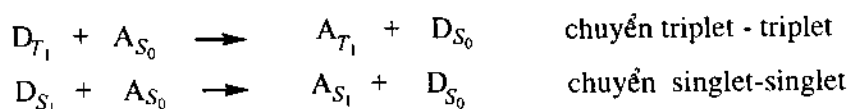
Có hai cách để phân tử đạt đến trạng thái kích thích - do hấp thụ lượng tử ánh sáng hay được chuyển từ phân tử kích thích. Chất cho D gọi là chất cảm quang. Năng lượng chuyển này là đối tượng của quy tắc bảo toàn spin Wigner mà thực tế là trường hợp đặc biệt của định luật bảo toàn momen.

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 dimer hoá olefin và quang oxy hoá dien (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-	$(A-B-C) \longrightarrow A-B^* + C^*$	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-	$(A-B-C) \longrightarrow A-B-C^*$	Đồng phân quang hoá
5-	$(A-B-C) \xrightarrow{RH} A-B-C-H + R^*$	Tách lấy nguyên tử hydro
6-	$(A-B-C) \longrightarrow (ABC)_2$	dimer hoá quang hoá
7-	$(A-B-C) \xrightarrow{A} ABC + A^*$	Cảm quang

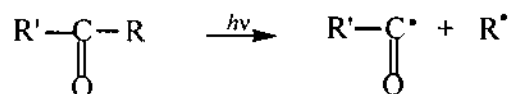
Bốn phản ứng trên (1-4) là đơn phân tử, còn lại là lưỡng phân tử.

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:

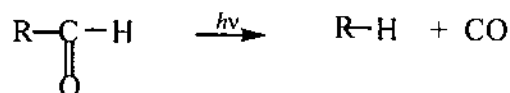


Khi dùng xeton, phản ứng gọi là phản ứng Norrish loại 1 hay đúng hơn là sự phân cắt loại 1. Trong quá trình thứ hai gốc axyl $\text{R}'-\text{CO}^\bullet$ mất CO cho gốc $\text{R}''^\bullet$.

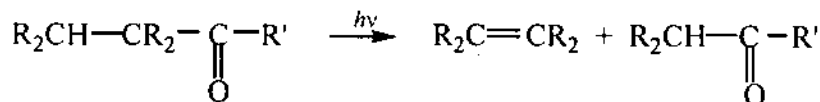
Các liên kết khác như phân cắt Cl_2 thành $2\text{Cl}^\bullet$, phân cắt liên kết O-O của hợp chất peoxit và liên kết C-N của hợp chất azo $\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R}$ cho gốc và tách N_2 .

2- Phản ứng loại 2

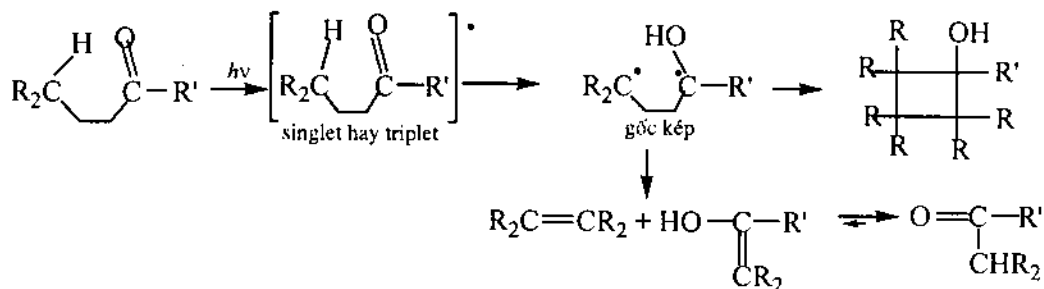
Sự phân huỷ tạo thành phân tử, như các andehit có sự phân cắt CO cho phân tử ankan (nói chung xeton không có):



Phản ứng là phản ứng tách đoạn mạch (extrusion) như phản ứng tách hydro γ của andehit và xeton hay cách khác là tách β :

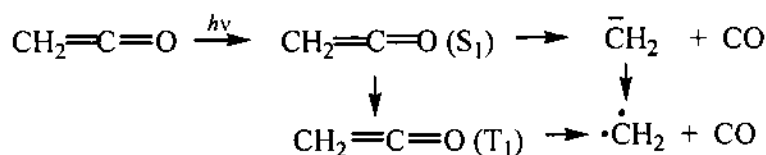


gọi là phản ứng phân cắt Norrish loại 2 là phản ứng tách nội phân tử của hydro γ tiếp theo sự phân cắt của gốc kép tạo thành (phản ứng thứ hai) cho enol rồi tautome hoá cho sản phẩm andehit hay xeton:



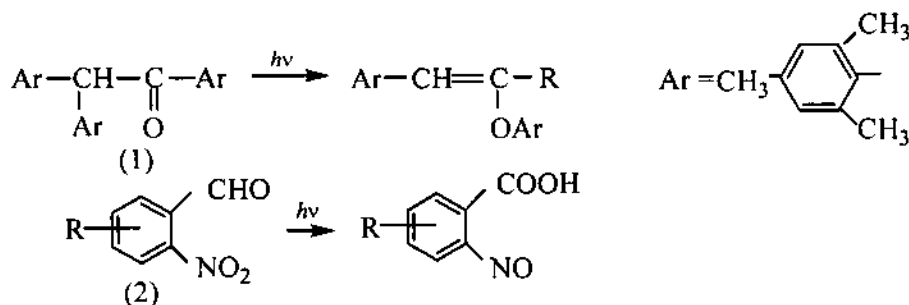
Cả hai trạng thái chuyển n, π^* singlet và triplet đều cho phản ứng. Gốc kép trung gian có thể là vòng hoá cho xyclobutanol nhưng thường là sản phẩm phụ. Các este cacboxylic,

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 CH_2 tạo ra theo hai cách:



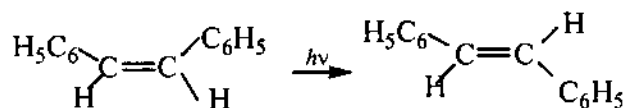
3- Phản ứng loại 3

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*-nitrobenzaldehyt cho axit *o*-nitrobenzoic:

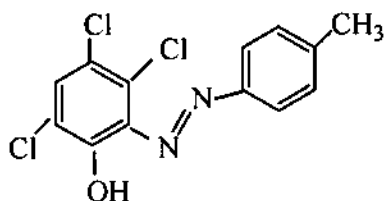


4- Phản ứng loại 4

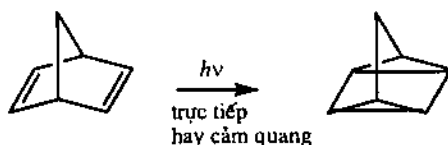
Đồng phân hoá quang học (photoisomerisation): Phản ứng chung của loại này là đồng phân hóa của *cis*-, *trans*-anken, chẳng hạn *cis*-stylben chuyển thành *trans*-stylben:

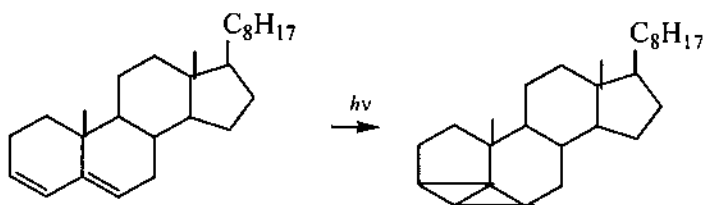


Sự đồng phân hoá xảy ra ở trạng thái kích thích, cả hai S_1 và T_1 của nhiều olefin có tính hình học phẳng và thẳng góc nên đồng phân hoá *cis-trans* biến mất nhanh sự kích thích. Các đồng phân *cis*-xycloocten chuyển hoá quang hoá tới đồng phân *trans* kém bền hơn, đồng phân *trans* azo chuyển tới đồng phân *cis* khi có ánh sáng. Trong trường hợp này, đồng phân *cis* là axit mạnh hơn *trans*:



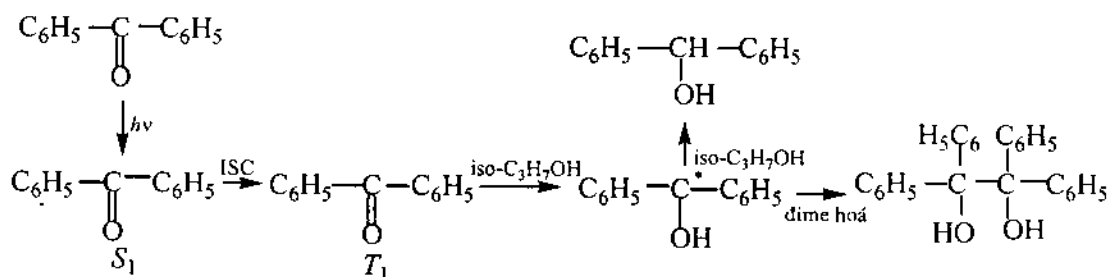
Một số phản ứng chuyển hoá bằng ánh sáng trong hoá học theo cách 4 là:





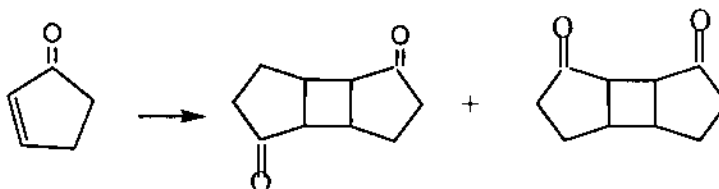
5- Phản ứng loại 5

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 ϕ) cho sản phẩm P hình thành trong phản ứng quang hoá của phân tử kích thích A có thể biểu thị bằng phương trình:

$$\phi = \frac{\text{số phân tử P hình thành}}{\text{số lượng tử hấp thụ bởi A}}$$

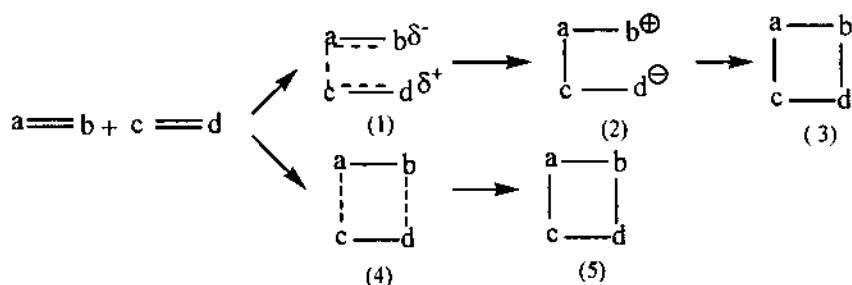
Hiệu suất lượng tử sản phẩm dễ đo hơn. Số lượng tử bị hấp thụ có thể đo bằng dụng cụ gọi là actinometer, trong đó thực tế hệ quang hoá chuẩn đã biết hiệu suất lượng tử.

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

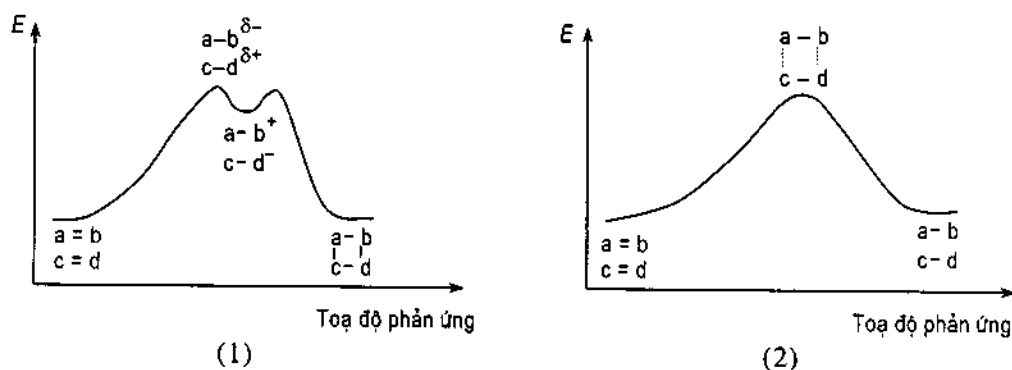
Những phản ứng đã nói ở các chương trên đều xảy ra qua các hợp chất trung gian như cacbocation, cacbanion hay gốc theo các cơ chế thế, tách hay cộng khác nhau.

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 obitan 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 obitan của Woodward-Hoffmann.

Các phản ứng đồng bộ xảy ra bằng sự tham gia của các obitan, đặc biệt là các obitan giới hạn. Sự xen phủ của hai obitan cho hai obitan liên kết và phản liên kết. Các phản ứng đồng bộ xảy ra khi có sự xen phủ của hai obitan 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. Giảm 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 π 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.

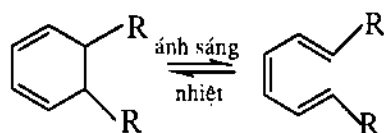
Chẳng hạn phản ứng electrocyclic của xyclobuten và dẫn xuất:



Xyclobuten và 1,3-diên 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-diên khi đun nóng ở 100 và 200°C,

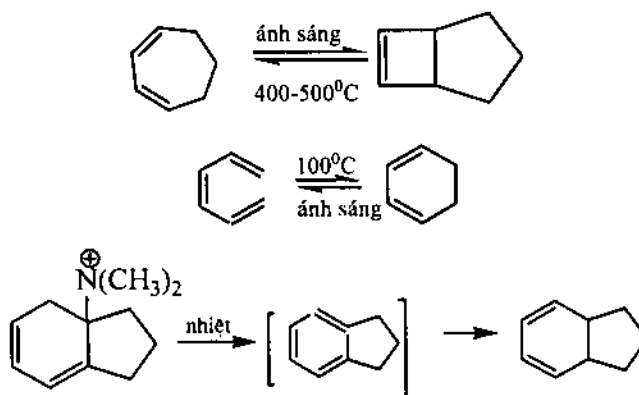
Phản ứng quang hoá, về nguyên tắc có thể xảy ra theo hai hướng chuyển hoá cho nhau, là phản ứng cân bằng nhưng thường 1,3-diên chuyển tới xyclobuten dễ hơn là ngược lại vì diên hấp thụ mạnh ánh sáng ở chiều dài sóng đã dùng.

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.

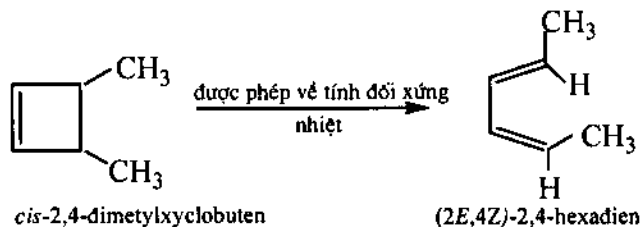
Nếu xem một số phản ứng khác:



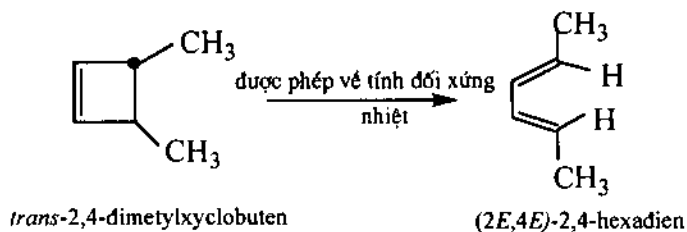
còn đối với norcaradien chuyển hoá thành cycloheptatrien rất dễ dàng:



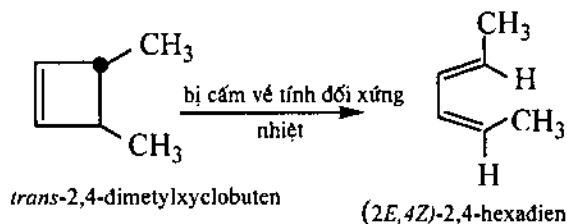
Các phản ứng trên đều gọi là phản ứng electrocyclic. Phản ứng có đặc thù lập thể mà hướng tạo thành phụ thuộc vào tác dụng của nhiệt hay ánh sáng. Chẳng hạn, phản ứng nhiệt của *cis*-dimetylcyclobuten chỉ cho sản phẩm *cis-trans*-2,4-hexadien:



và *trans*-dimetylcyclobuten chỉ cho sản phẩm *trans-trans*-hexadien:

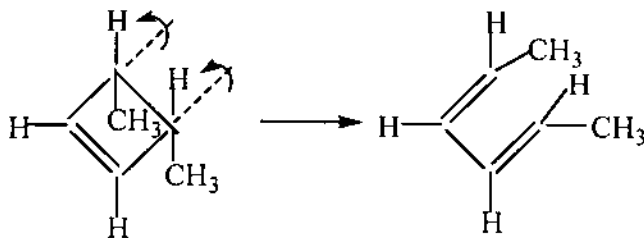


còn như tạo ra (2*E*, 4*Z*)-2,4-hexadien là bị cấm về tính đối xứng:

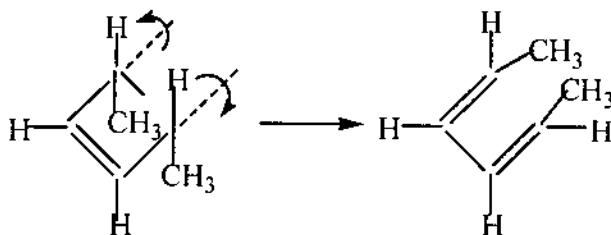


Sự khác nhau đó gây ra bởi trạng thái chuyển khác nhau và khả năng quay khác nhau của liên kết C_3-C_4 .

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

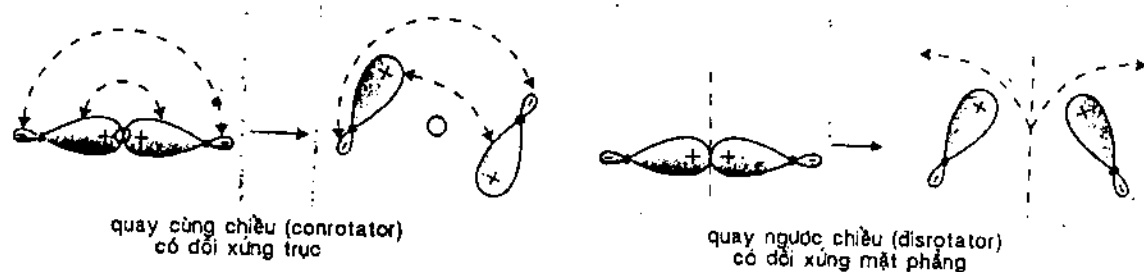


Nếu phản ứng không phải là cơ chế vòng mà tạo góc kép thì thu được sản phẩm khác, ở đây có hai quá trình quay cùng chiều và ngược lại là quay ngược chiều là phụ thuộc vào tác dụng của nhiệt hay ánh sáng. Quá trình chuyển hoá dimetylcyclobuten tới 2,4-hexadien là quá trình nhiệt là quá trình quay ngược 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 obitan bị chiếm có năng lượng cao (HOMO) của chất mạch hở. Trong quá trình có sự phân bố lại mật độ electron trên obitan bị chiếm có năng lượng cao nhất HOMO.

Như vậy, kết quả của phản ứng là bảo toàn tính đối xứng obitan.

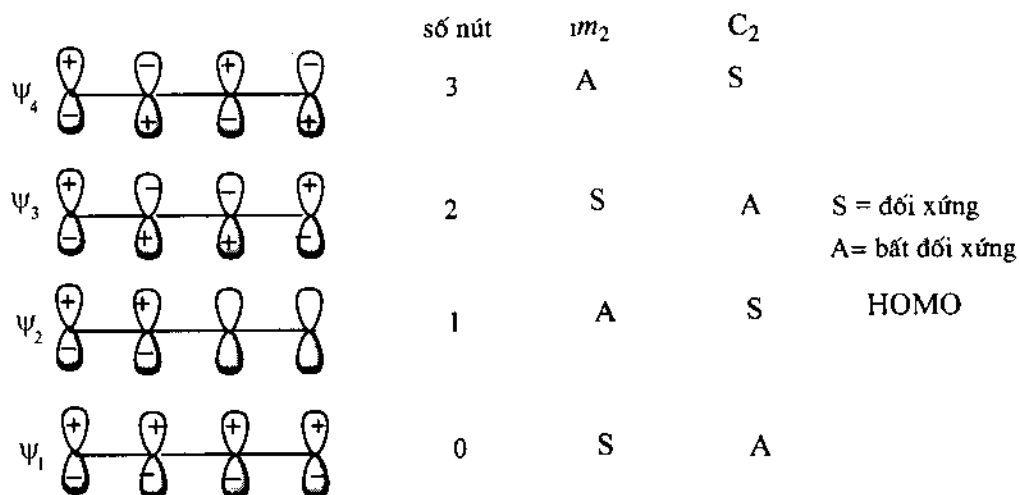
Khả năng quay của các obitan có liên quan tới tính đối xứng obitan:



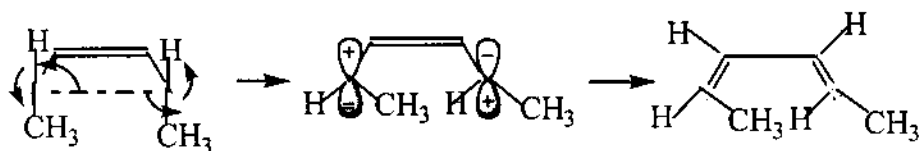
Để giải thích, có thể áp dụng hai phương pháp gần đúng sau:

1- Phương pháp orbital giới hạn

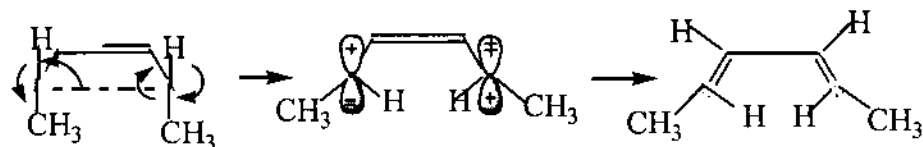
Trong trường hợp của xyclobutan, phương pháp orbital giới hạn có thể giải thích rõ ràng. Liên kết σ mở ra theo con đường nào đó để cho orbital p có tính đối xứng trong orbital bị chiếm cao nhất của liên kết π trong sản phẩm. Trong trường hợp của xyclobutan, HOMO của sản phẩm trong phản ứng nhiệt là orbital ψ_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:

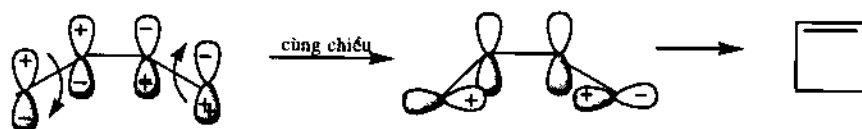


Đối với quá trình quang hoá, HOMO bây giờ là ψ_3 , để được hai orbital p có thủy dương ở cùng phía của mặt phẳng thì để đảm bảo tính đối xứng này cần phải quay ngược chiều *disrotator*:



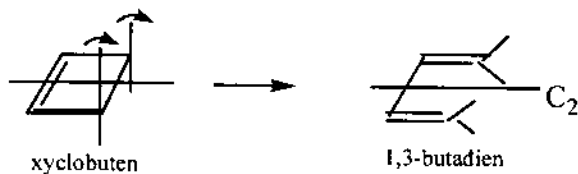
Nếu từ hướng ngược lại là phản ứng đóng vòng, từ 1,3-butadien chuyển thành xyclobuten vẫn theo hướng là các thủy của orbital xen phủ phải cùng dấu.

Khi có nhiệt, HOMO của 1,3-butadien là ψ_2 nên chỉ khi có sự quay cùng chiều *conrotator* thì hai orbital mới có khả năng xen phủ dương để tạo liên kết σ :

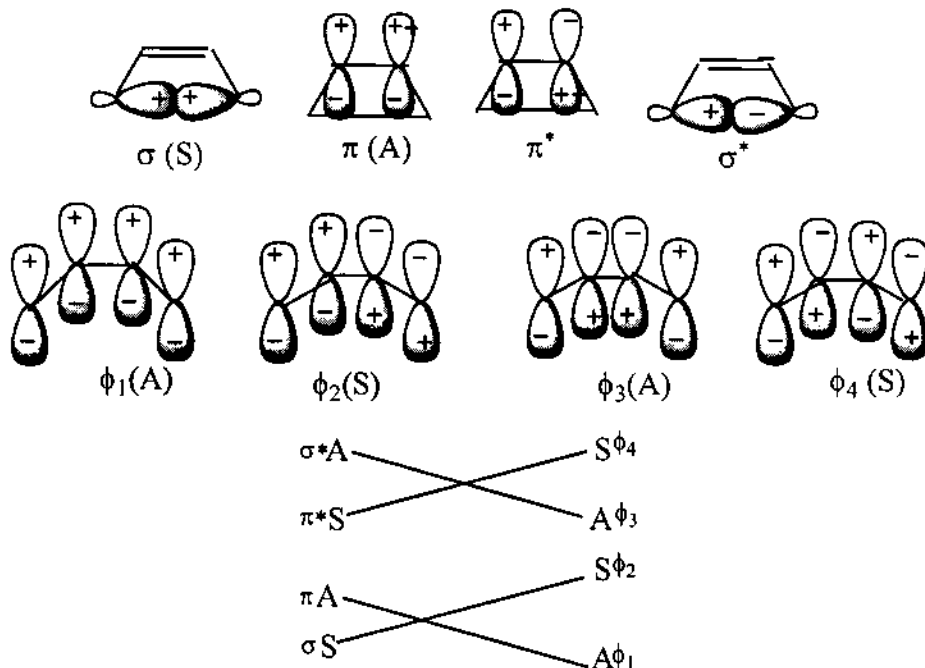


Để tạo thành liên kết σ giữa hai cacbon cuối mạch của hệ π , phần dương của obitan ở C_3 phải xen phủ với đầu dương của obitan ở C_4 (hay đầu âm với đầu âm). Sự xen phủ này chỉ có thể đạt được khi quay cùng chiều hai liên kết của hai obitan cuối.

Sự quay cùng chiều này trong phản ứng vòng hoá hay mở vòng đòi hỏi tính bảo toàn đối xứng với trục C_2 :



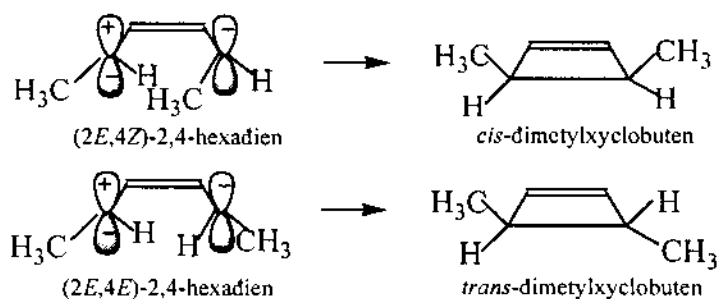
Để có thể thấy rõ tính đối xứng, người ta thường so sánh tính đối xứng của các obitan với nhau để thành lập một giản đồ tương quan cho phép về tính bảo toàn đối xứng obitan:



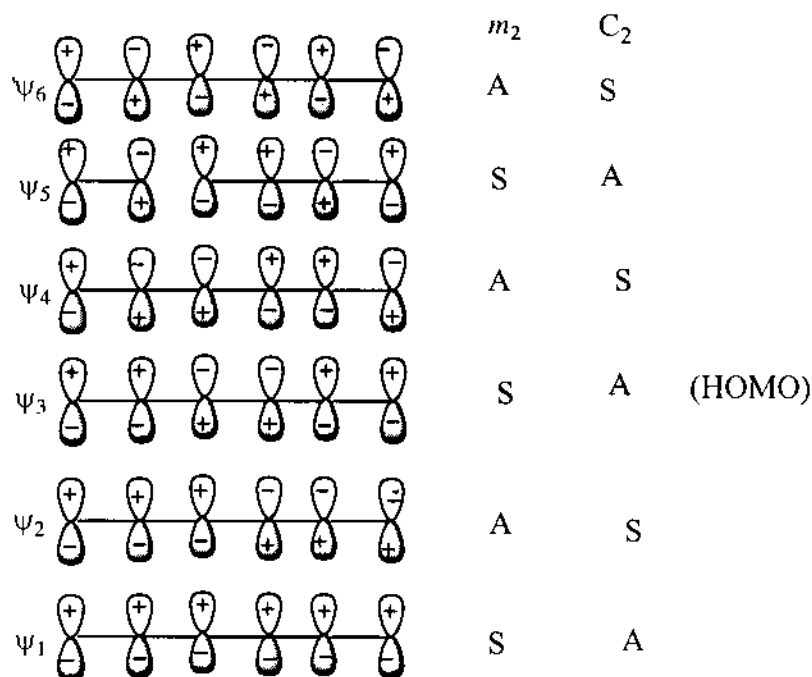
Như vậy phản ứng trên là được phép về tính đối xứng vì obitan liên kết của xyclobutan tương quan với các obitan của butadien và ngược lại.

Như vậy butadien thuộc loại $4n$ electron, chỉ có thể vòng hoá bằng nhiệt khi quay cùng chiều các obitan cuối mạch của polyen.

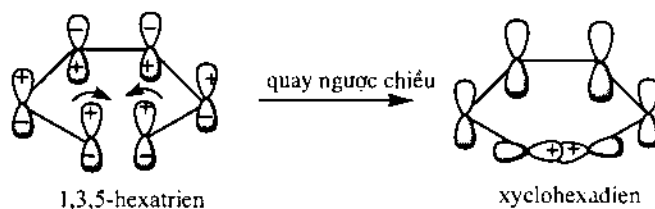
Nếu xuất phát từ dẫn xuất dimetyl-1,3-butadien thì phản ứng có tính đặc thù lập thể cao và phản ứng chỉ được phép về tính đối xứng quay cùng chiều khi có nhiệt:



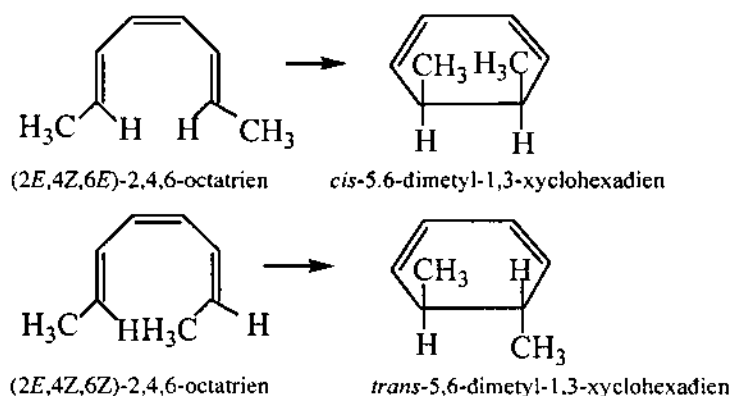
Khi phân tích nhiệt của hệ 1,3,5-hexatrien, phản ứng vòng hoá và mở vòng theo sơ đồ obitan phân tử như sau:



Trong trường hợp này, khi phân tích nhiệt, HOMO của 1,3,5-hexatrien là ψ_3 có tính đối xứng m_2 và bất đối xứng với C_2 . Muốn tạo thành liên kết σ trong vòng cyclohexadien 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:

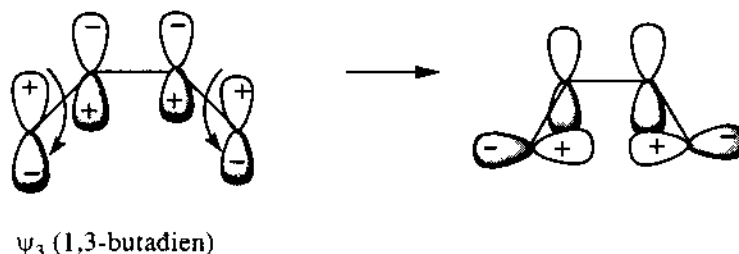


Nếu đi từ dimethyl của hexatrien thì có tính lập thể đóng vòng của hai đồng phân:

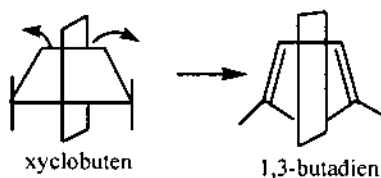


Như vậy khi có kích thích nhiệt, đối với hệ polyen là $4n$ thì khi đóng vòng phải quay cùng chiều, còn hệ $4n + 2$ thì phải quay ngược chiều.

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 ψ_2 sang ψ_3 của butadien vì thế trạng thái kích thích bằng ánh sáng, obitan HOMO không phải là ψ_2 mà là ψ_3 . Để tạo được obitan liên kết, obitan p ở hai cacbon cần phải quay ngược chiều:



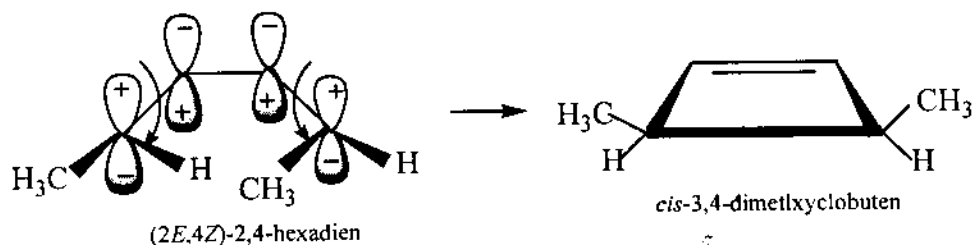
Trong trường hợp này, butadien và xyclobuten có tính đối xứng mặt phẳng m_2 :



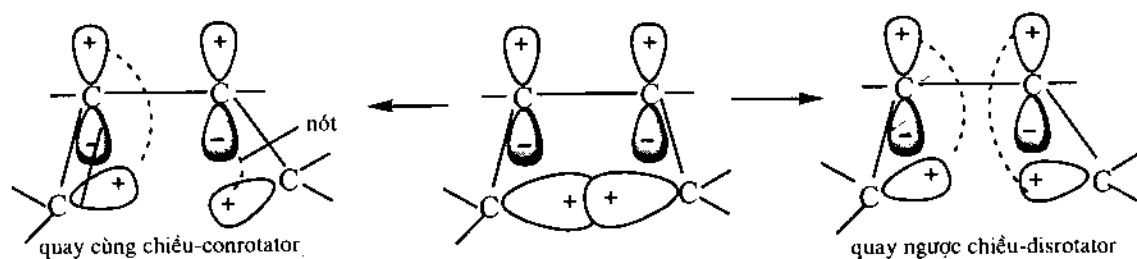
Nếu dùng hexatrien khi kích thích bằng ánh sáng, phản ứng cũng vòng hoá khi quay obitan cùng chiều vì HOMO là ψ_4 có tính đối xứng C_2 để đáp ứng tính đối xứng C_2 của xyclohexatrien.

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.

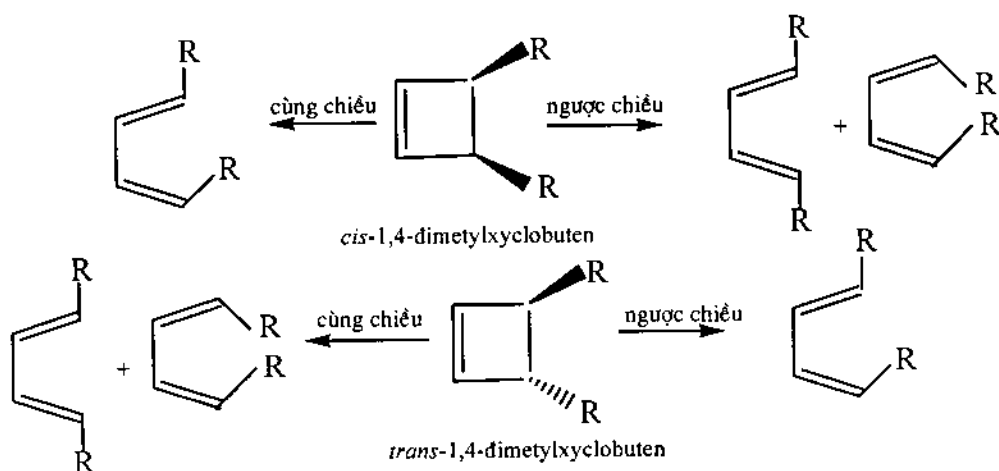
Sự quay cũng được xác định bằng tính đặc thù lập thể khi đóng vòng của dẫn xuất thế của 1,3-butadien, chẳng hạn:



Tương tự, phản ứng mở vòng xyclobuten và dẫn xuất cũng bắt đầu bằng sự quay liên kết σ ở vị trí 1,4 theo hướng cùng chiều có đối xứng trục và ngược chiều có đối xứng mặt phẳng:



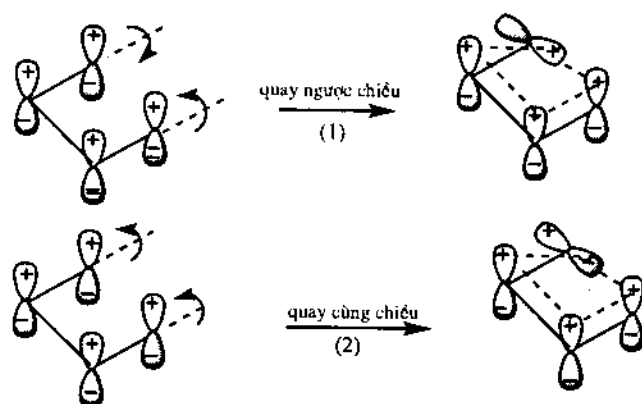
Chẳng hạn phản ứng mở vòng *cis*- và *trans*-1,4-dimethylxyclobutan:



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:



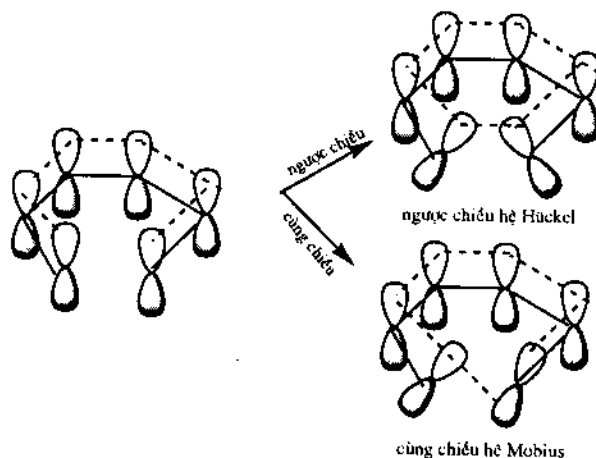
Trạng thái chuyển động vòng (1) bằng quay ngược chiều do sự xen phủ chỉ có các thủy dương qua trạng thái chuyển không có nút hay có số nút bằng 0. Với các trạng thái chuyển bằng 0 hay số chẵn, trạng thái chuyển quay ngược chiều là hệ Hückel. Hệ này có số electron $4n$, quá trình quay ngược chiều là không được phép về nhiệt qua trạng thái chuyển Hückel.

Trạng thái chuyển vòng (2) bằng quay cùng chiều có một xen phủ thủy 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 – xyclohexadien có hai trạng thái chuyển vòng:

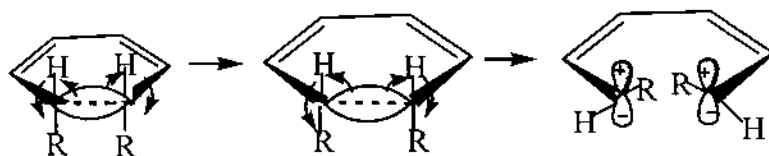


Hệ chuyển do quay cùng chiều là hệ Mobius có một nút trong trạng thái chuyển và quay ngược chiều là hệ Hückel không có nút. Đối với hệ $4n + 2$ thì trạng thái chuyển Hückel là thơm và hệ Mobius là phản thơm. Do đó đối với hệ $4n + 2$, sự quay ngược chiều cho trạng thái chuyển ổn định hơn quay cùng chiều hệ Mobius.

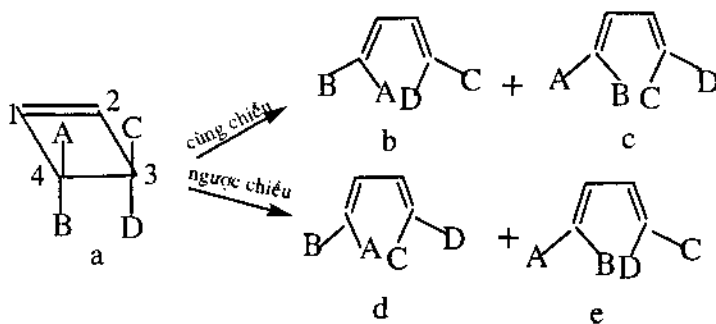
Về phản ứng vòng hoá hệ $4n + 2$, phản ứng nhiệt là theo hệ Hückel, còn quang hoá thì theo hệ Mobius.

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:

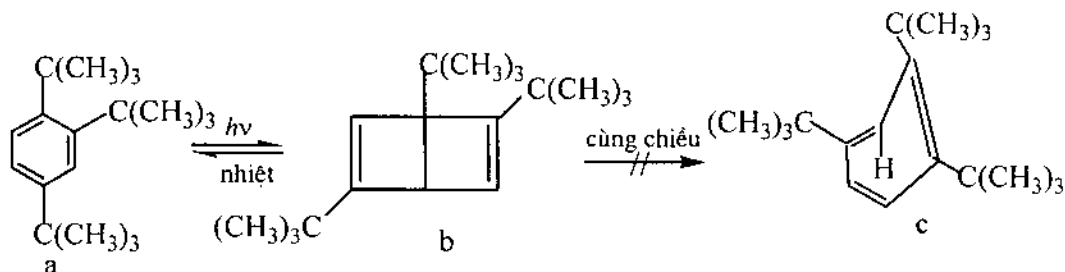


Trong phản ứng trên, từ a mở vòng cùng chiều cho b hay c, ngược chiều cho d hay e. Quy tắc đối xứng orbital ở phản ứng trên chỉ dựa vào cách quay cùng chiều hay ngược chiều nhưng chưa cho biết hai cách quay đó xảy ra như thế nào vì còn phải chú ý tới hiệu ứng lập thể. Chẳng hạn từ a mở vòng theo hướng 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

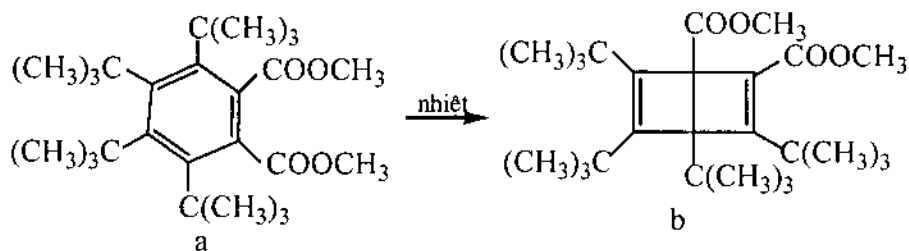
nó quay vào trong thì tương tác được với HOMO làm mất ổn định trạng thái chuyển. Chẳng hạn hợp chất 1,3-fomylxyclobuten có nhóm CHO (hút electron) quay ra ngoài vì hiệu ứng lập thể, còn quay vào trong vì hiệu ứng electron. Thực nghiệm xác định được là quay vào trong.

Khi chuyển hoá 1,3-đien – xyclobuten, chẳng hạn phản ứng:



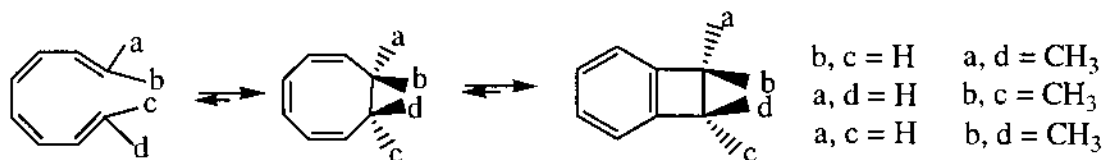
cho thấy, chất a chuyển tới b là không có thể bằng nhiệt hay quang hoá. Quy tắc đối xứng orbital cấm chuyển hoá nhiệt của a tới b theo cơ chế pericyclic vì chuyển hoá nhiệt của xyclobuten tới 1,3-đien cần quay cùng chiều, và phản ứng quay cùng chiều của a tới c là 1,3-xyclohexatrien chứa một liên kết 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.

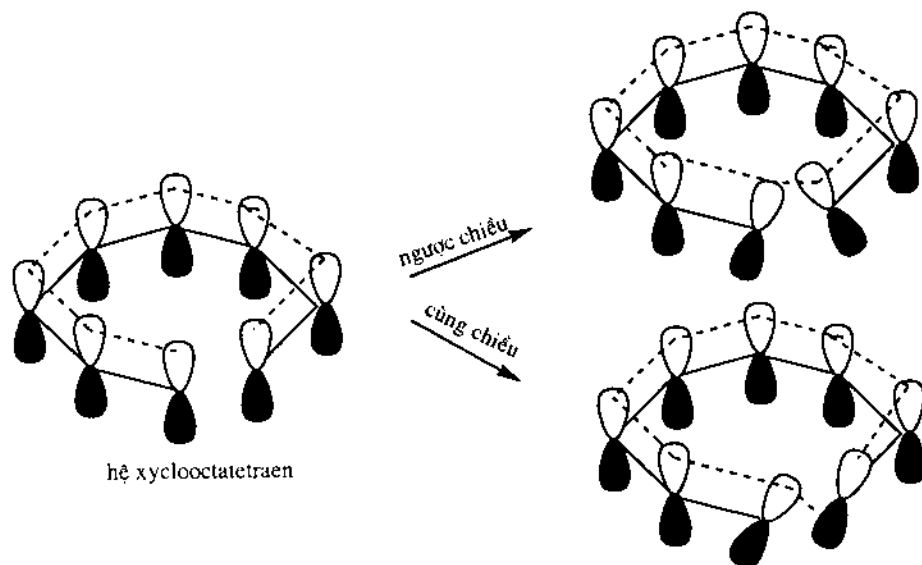
Trong trường hợp sau benzen Dewar thực tế bền hơn benzen, :



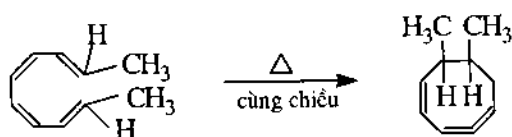
a chuyển tới b đạt 96%. Trong trường hợp nhiệt phân của benzen cho benzen Dewar (đề hơn ngược lại) vì sức căng của bốn nhóm thế *tert*-butyl trong vòng.

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 $4n + 2$:

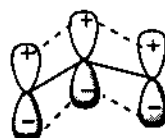




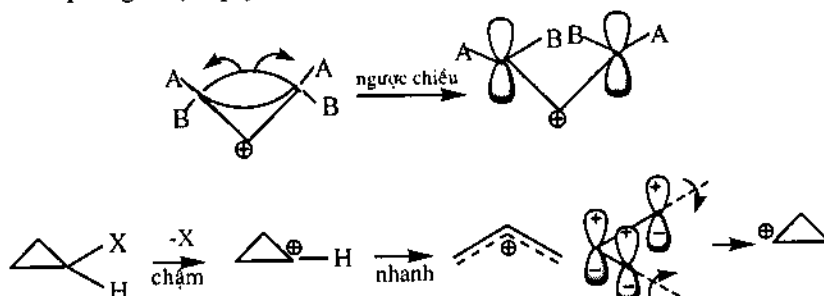
Như vậy, phản ứng pericyclic cũng xảy ra với hệ khác như hệ 1,3,5,7-octatetraen thành xyclooctatrien bằng nhiệt:



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 σ 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:

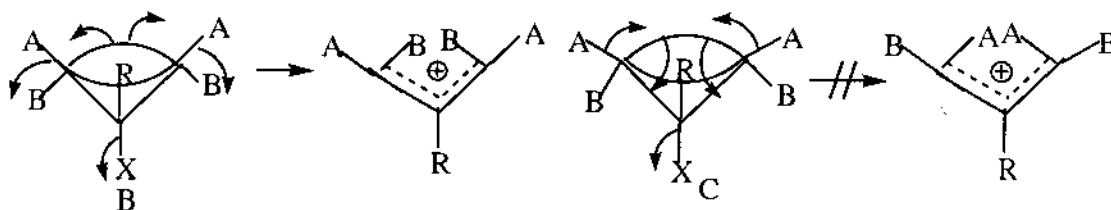


Quá trình có hai electron, phù hợp với quy tắc $4n + 2$ với $n = 0$ nên cần phải quay ngược chiều để đáp ứng được quy tắc đối xứng:

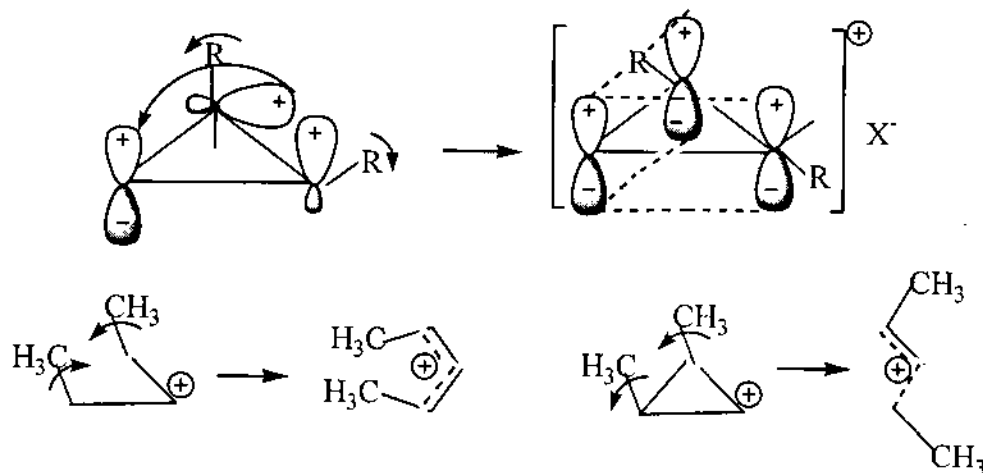


Trong quá trình có thể có sự tham gia *anchimer* từ phía sau nên có ảnh hưởng đến hướng mở vòng. Quy tắc đối xứng orbital cho biết phản ứng mở vòng ngược chiều nhưng có hai hướng quay ngược chiều đi từ phía sau, hai nhóm thế là *trans* đối với nhóm đi ra có thể chuyển động đi ra nhưng không đi vào.

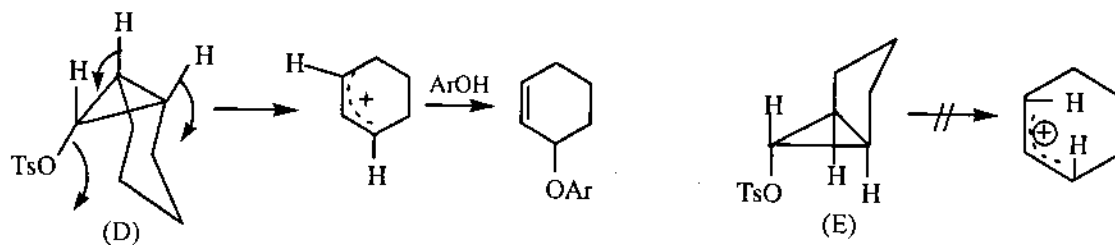
Con đường ngược chiều xảy ra theo B mà không có trong C vì ở đây electron của liên kết σ nằm ở phía đối diện với nhóm đi ra:



Đối với 2,3-dimethylxyclopropyl 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°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 π , 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.

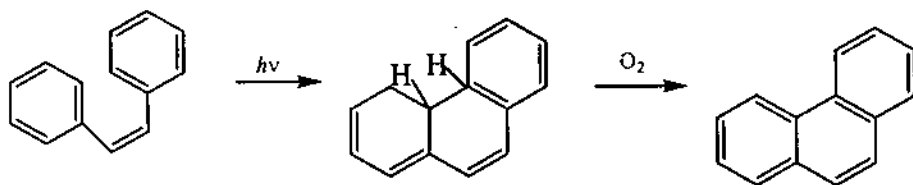
Các điều kiện cho phản ứng đồng bộ như sau:

Điều kiện kích thích	Hướng quay theo số electron π	
	$4n$	$4n + 2$
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.

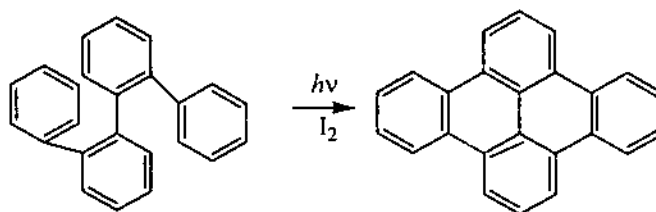
Một phản ứng electrocyclic quan trọng là phản ứng chuyển vị styloben thành phenantren.

Styloben có thể chuyển tới phenantren khi có bức xạ UV với tác nhân oxy hoá như oxy, 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.

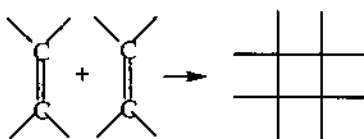
Phản ứng dùng để tổng hợp các hợp chất thơm:



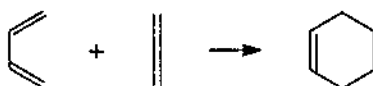
13.3. PHẢN ỨNG CỘNG VÒNG

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:

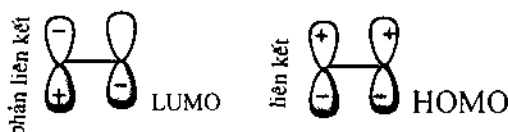


Phản ứng này xảy ra giữa hai phân tử chứa liên kết đôi tạo nên hợp chất vòng, ở đây có sự hình thành hai liên kết σ từ hai liên kết π .

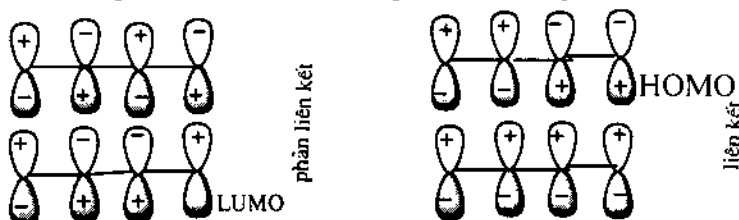
Để giải thích phản ứng này, có thể dùng phương pháp obitan giới hạn, phương pháp Möbius-Hückel và giản đồ đối xứng obitan, nhưng thường dùng hai phương pháp trên hơn.

1- Phương pháp obitan giới hạn

Phản ứng cộng vòng xảy ra hay được phép khi tất cả các xen phủ giữa obitan phân tử có năng lượng cao nhất (HOMO) của một tác nhân này với obitan phân tử không bị chiếm (hay phản liên kết) có năng lượng thấp nhất (LUMO) của tác nhân khác, trong đó thuyết dương này chỉ xen phủ với thuyết dương khác và thuyết âm này chỉ xen phủ với thuyết âm khác:



Olefin có hai obitan phân tử π , diện liên hợp có 4 obitan phân tử π :

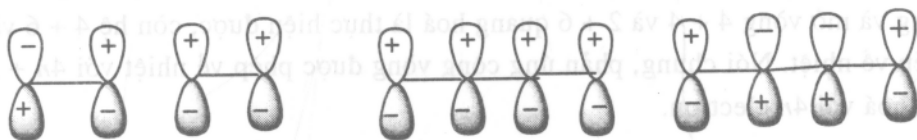


Phản ứng cộng vòng ($2 + 2$) bằng nhiệt không được phép vì có xen phủ của thủy dương và thủy âm, nhưng phản ứng ($4 + 2$) lại được phép.

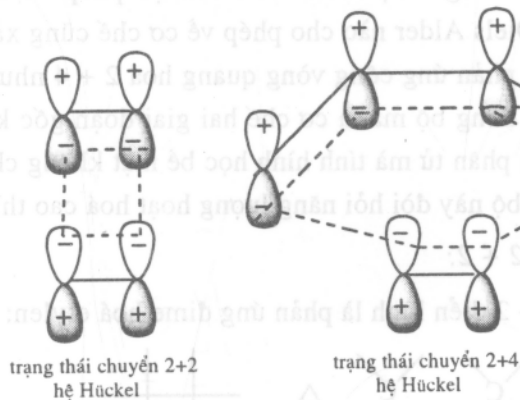
Phản ứng được kích thích bằng ánh sáng có một electron được kích thích chuyển qua orbital trống trước khi tham gia phản ứng nên phản ứng cộng ($2 + 2$) lại được phép, còn phản ứng ($4 + 2$) lại bị cấm.

2- Phương pháp Hückel-Mobius

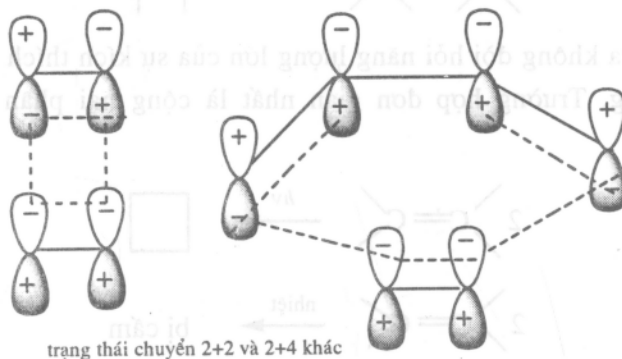
Theo quy tắc này, tính đối xứng liên quan tới tính thơm Hückel. Quy tắc Hückel là hệ vòng thơm khi có số electron $4n + 2$ của phân tử ở trạng thái cơ bản. Song áp dụng tính đối xứng orbital lại không liên quan tới trạng thái cơ bản mà liên quan tới trạng thái chuyển. Trong phương pháp này, không cần 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.

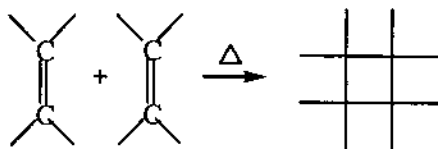
Quy tắc chung là: Phản ứng pericyclic nhiệt của hệ Hückel là được phép khi tổng số electron của hệ là $4n + 2$. Phản ứng pericyclic nhiệt của hệ Mobius chỉ được phép khi tổng số electron là $4n$. Đối với phản ứng quang hoá thì ngược lại. Cả hai phản ứng cộng vòng $2 + 4$ và $2 + 2$ là hệ Hückel, còn 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.

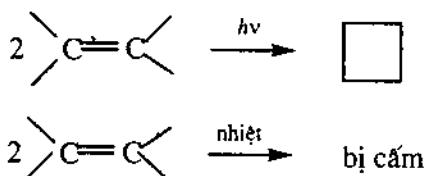
Cơ chế cộng vòng theo cơ chế vòng chỉ xảy ra khi hai liên kết σ hình thành (hay phân cắt) xảy ra cùng một lúc, không áp dụng cho phản ứng có một liên kết hình thành (hay phân cắt) trước một cái khác. Phản ứng nhiệt Diels Alder được phép về tính đối xứng nhưng không phải bất kỳ phản ứng Diels Alder nào 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:

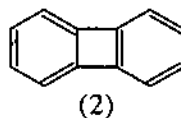


Phản ứng xảy ra không đòi hỏi năng lượng lớn của sự kích thích và thường xảy ra khi có nhiệt và ánh sáng. Trường hợp đơn giản nhất là cộng hai phân tử etylen tạo thành xyclobutan:

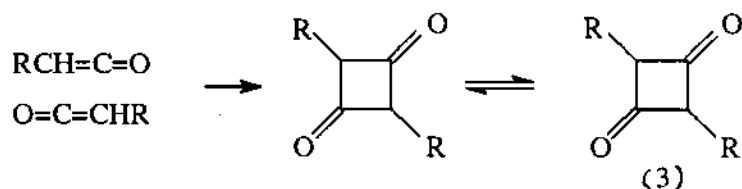


Phản ứng giữa hai phân tử olefin cho dẫn xuất của xyclobutan đều là phản ứng cộng [2 + 2] trong đó olefin có thể giống nhau hay khác nhau nhưng nói chung không xảy ra trong một olefin.

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):

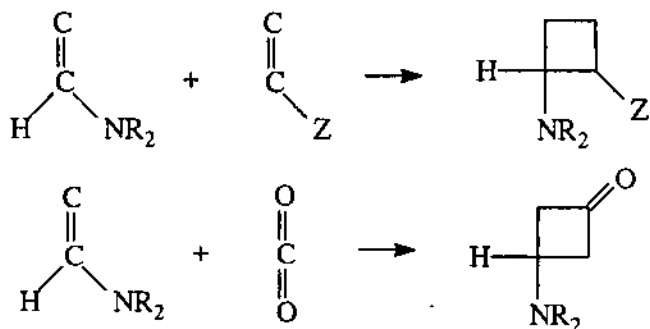


Phản ứng tổ hợp của các loại olefin như sau:

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.

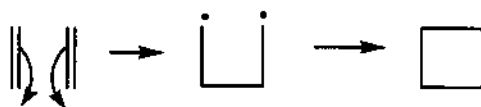
Phản ứng cộng không cần dung môi mà thường tiến hành ở 100 tới 225°C.

Cơ chế phản ứng có thể xảy ra theo ba cơ chế khác nhau:

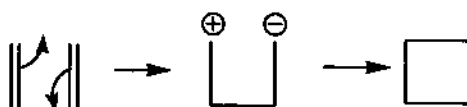
Cơ chế a:



Cơ chế b:



Cơ chế c:



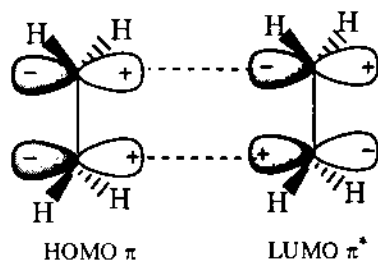
Các cơ chế trên thay đổi rất nhạy với tính phân cực của dung môi, điều kiện của phản ứng và cấu trúc của tác nhân ban đầu. Cơ chế b là gốc kép, cơ chế c là ion đều là những phản ứng không có đặc thù lập thể. Cơ chế a là đồng bộ, có tính đặc thù lập thể cao thuộc loại phản ứng pericyclic tuân theo quy 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 σ từ hai liên kết π .

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:

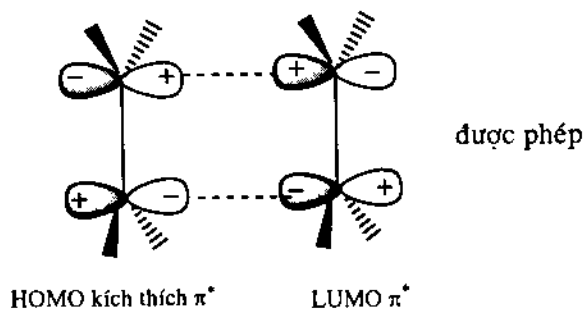


bị cấm về tính đối xứng

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 obitan cao hơn nên đó là trạng thái π^* tương tự LUMO trở thành HOMO khi kích thích ánh sáng.

Hai obitan 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:



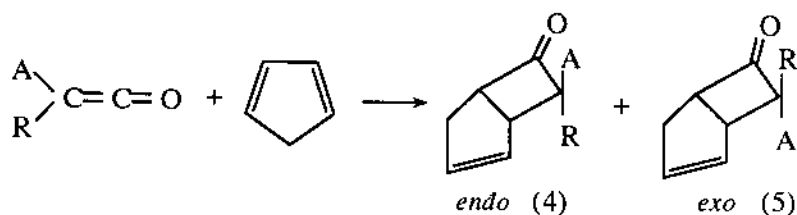
Nhiều phản ứng cho thấy tất cả ba cơ chế đều có thể xảy ra phụ thuộc vào cấu trúc của tác nhân.

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 obitan 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.

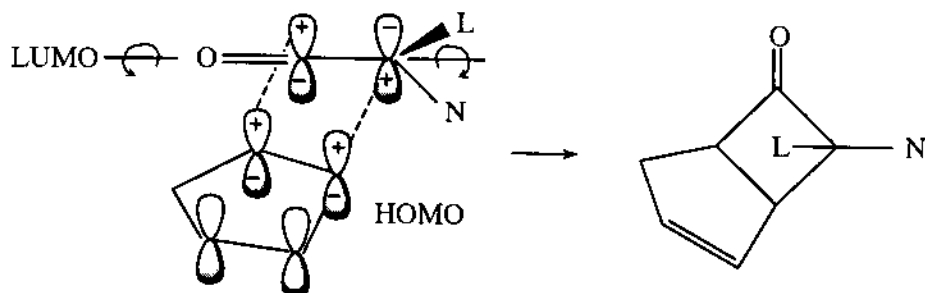
Trong phản ứng cộng $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ phân tử có thể tiếp cận để cho thủy dương của HOMO của phân tử này xen phủ với thủy dương của LUMO của phân tử khác tuy các thủy này ở hai phía đối với mặt phẳng nút của phân tử sau. Những phản ứng loại (1) thường theo cơ chế này.

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.



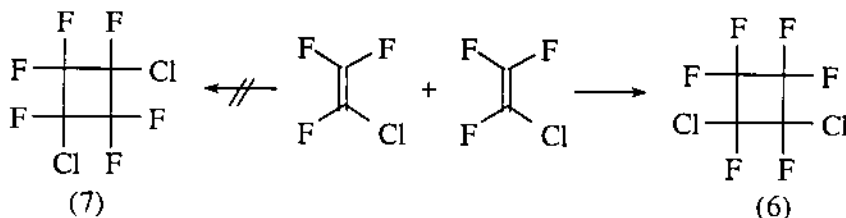
A = H hay halogen



Sự xen phủ obitan 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 gốc kép.

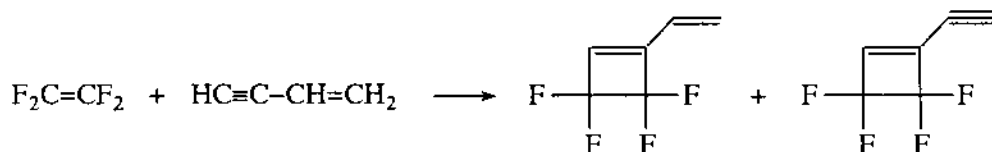
Cơ chế gốc kép b ưu tiên trong các phản ứng của anken flo hoá. Phản ứng này nói chung là không đặc thù lập thể và nhạy với hiệu ứng dung môi như phản ứng của $F_2C=CFCl$ cho sản phẩm (6) mà không cho sản phẩm (7). Một phân tử mất đi cặp electron trước phân tử khác, đầu dương của phân tử này tấn công 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 α của cơ chế gốc 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).

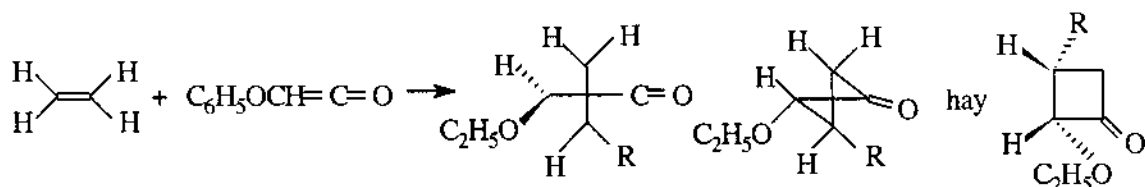
Sự phân cắt nhiệt của xyclobutan cho olefin (ngược với cộng [2 + 2]) dựa trên cơ chế gốc kép và không tìm thấy loại [$\sigma 2_s + \sigma 2_a$] (chỉ số σ chỉ rằng liên kết σ tham gia phản ứng).

Trong một số trường hợp, liên kết đôi cộng hợp vào liên kết ba cho xyclobuten cùng một tốc độ như nối đôi:

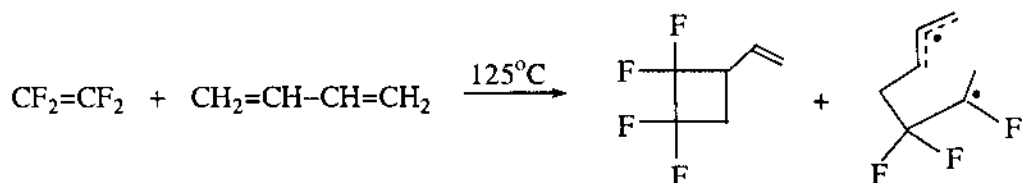


Phản ứng cộng nối ba vào nối ba cho xyclobutadien không quan sát được trừ khi có chuyển vị trước khi tách ra hay có hợp chất phối trí và xyclobutadien sinh ra ở dạng phức.

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:



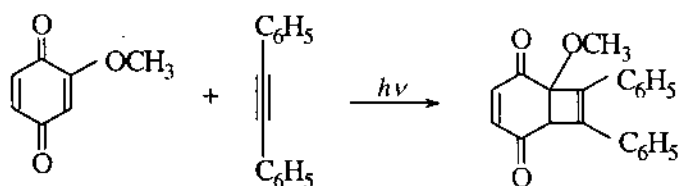
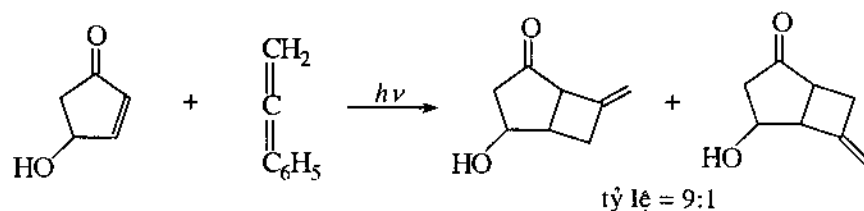
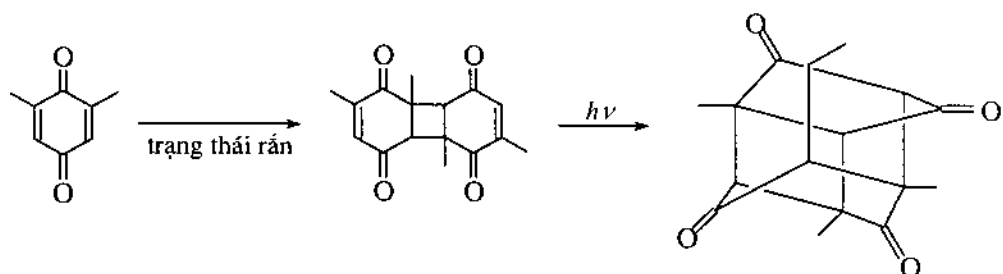
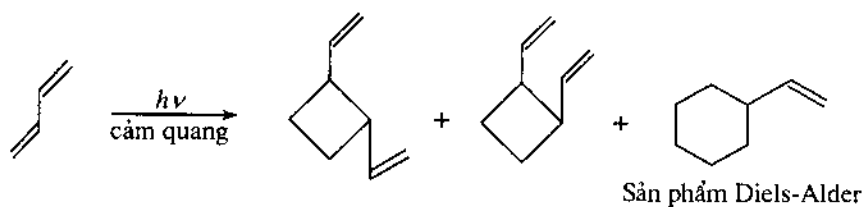
Phản ứng là đồng bộ, từ *cis* và *trans*-2-buten thu được sản phẩm đồng phân. Các olefin halogen hoá, đặc biệt tetrafloetylen có khuynh hướng phản ứng với olefin khác tạo xyclobutan và tetrafloetylen cũng phản ứng với dien theo phản ứng cộng (2 + 2) mà không phải (4 + 2):



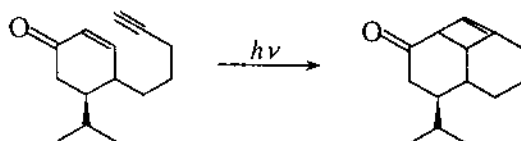
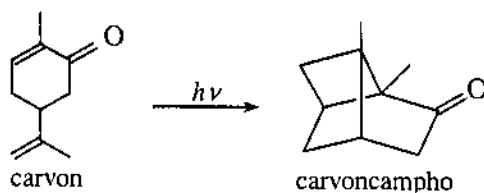
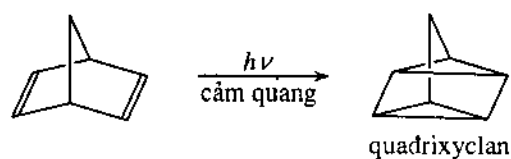
Nguyên nhân của tính bất thường này là phản ứng cộng *antara* với quá trình phân bậc mà không phải đồng bộ xảy ra qua hợp chất trung gian gốc kép.

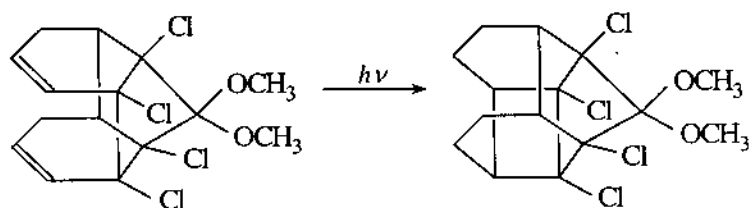
Phản ứng cộng [2 + 2] thực tế bị hạn chế như trên nên các hợp chất liên kết đôi có phản ứng khi có kích thích quang hoá học (trực tiếp hay có chất cảm quang). Các anken đơn giản hấp thụ ở UV xa gây khó khăn cho thực nghiệm nhưng có thể dùng chất cảm quang. Phản ứng dùng cho anken đơn giản có sức căng như xyclopropen và xyclobuten mà thường là các hợp chất dien liên hợp, xeton α, β 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:

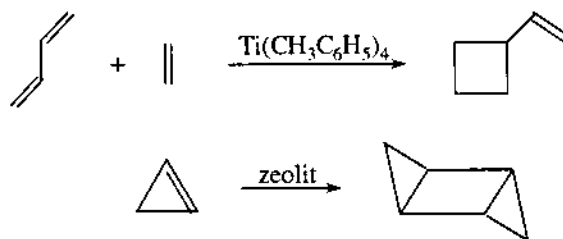




Phản ứng quang hoá cũng có cơ chế $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ (tuân theo quy tắc đối xứng obitan) nếu chúng ở trạng thái kích thích singlet (S_1) và phân tử khác ở trạng thái cơ bản. Phản ứng dime hoá không cảm quang của *cis*- và *trans*-2-buten là đặc thù lập thể theo cơ chế $[\pi 2_s + \pi 2_a]$, trong 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 bắt lấy gốc 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.

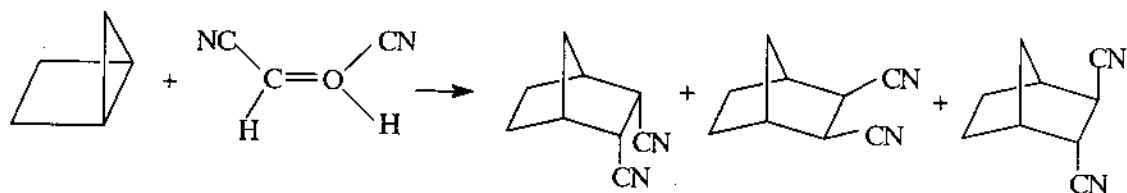
Một số phản ứng cộng vòng $[2 + 2]$ không xảy ra bằng nhiệt thì có thể dùng xúc tác mà không cần kích thích quang hoá, thường dùng hợp chất của kim loại chuyển tiếp. Chẳng hạn:



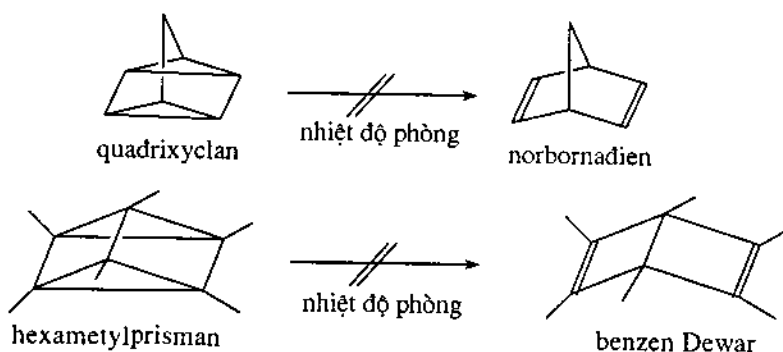
Thường dùng xúc tác là axit Lewis và phức photphin-niken. Khả năng của xúc tác là làm cho phản ứng bị cấm trở thành cho phép do phối trí của xúc tác với liên kết π hay σ của chất ban đầu. Trong một số phản ứng tìm thấy là quá trình đồng bộ $[2_s + 2_s]$, song cũng có nhiều chứng minh phản ứng là cơ chế không đồng bộ do chất trung gian liên kết σ 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:

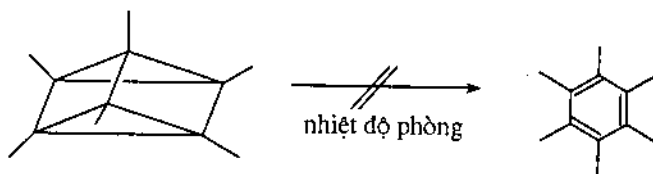


Phản ứng là cơ chế gốc kép do không có đặc thù lập thể và hiệu ứng dung môi rất nhỏ. Chúng ta có thể dùng quy tắc bảo toàn đối xứng obitan để giải thích tại sao một số phản ứng xảy ra nhanh và chất khác lại không. Quy tắc đối xứng obitan cũng có thể dùng giải thích tại sao một số phân tử lại bền tuy có sức căng lớn. Chẳng hạn quadrixyclo 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 quadrixyclo 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:

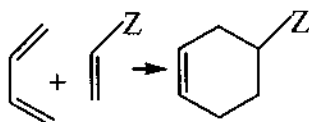


Người ta tính được hexametylbenzen bền hơn hexametylprisman đến 90 kcal/mol (380 kJ/mol).

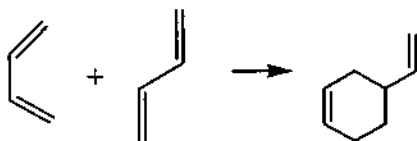
Bixyclo[2.2.0] và prisman là đồng phân hoá trị của benzen. Prisman có công thức Ladenburg và bixyclo[2.2.0]hexadien có công thức Dewar vì bixyclo[2.2.0]hexadien thường gọi là benzen Dewar mà có khi coi là dạng cộng hưởng của benzen nhưng các hợp chất này khác nhau trong đó vị trí hạt nhân là khác với 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:

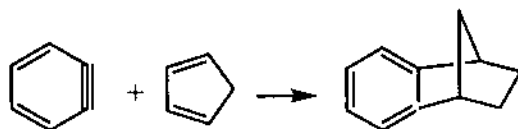


Nếu hai dien khác nhau như butadien và isopren thì cho đến 9 sản phẩm cộng có thể có. Dienophin thường dùng nhất là anhydrit maleic và quinon.

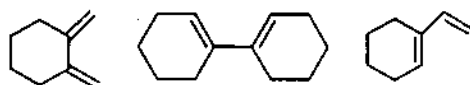
Ankyn có nối ba ($-C\equiv C-Z$ hay $Z-C\equiv C-Z$) cũng là dienophin:



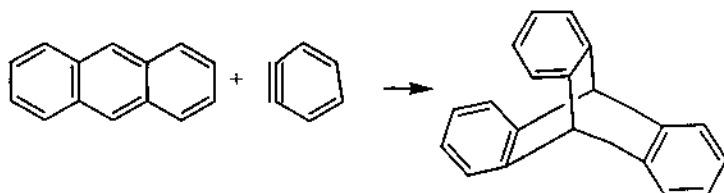
còn ngay allen cũng là dienophin nhưng nhóm hoạt hoá là dienophin rất kém, nên không tham gia phản ứng Diels Alder, benzyn không tách ra được nhưng cũng là dienophin với dien:



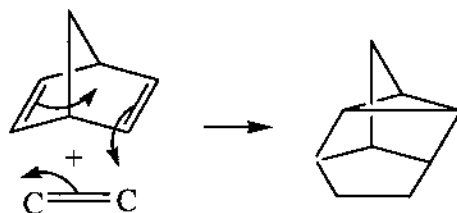
Liên kết bội liên kết với các nhóm $N\equiv C$, $-N=C-$, $-N=N-$, $O=N-$, $-C=O$ và ngay cả oxy. Dien có thể mạch hở, trong vòng hay ngoài vòng, vòng loại diphenyl, vòng có nối đôi trong và ngoài, miễn là chúng có thể tạo được trạng thái chuyển.



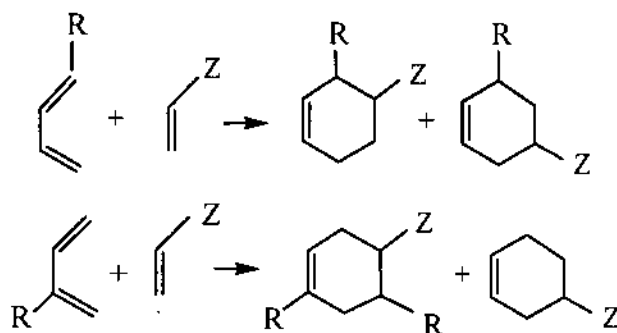
Các hợp chất thơm cũng là dienophin. Benzen là dienophin rất kém, chỉ một vài dienophin cho phản ứng Diels Alder với nó, naphtalen và phenantren cũng rất bền, naphtalen cho phản ứng Diels Alder ở áp suất cao, antraxen có ba vòng benzen thẳng hàng cho phản ứng Diels Alder nên một số trypxen tổng hợp từ antraxen và benzyn:



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:

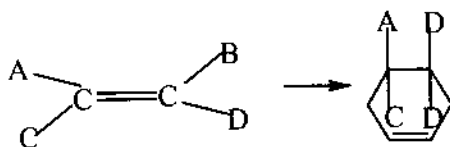


Đối với dien và dienophin không đối xứng, có thể có hai sản phẩm:



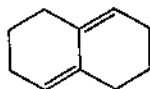
Thường tìm được hỗn hợp trong đó có một ưu tiên. Tính chọn lọc vị trí với sản phẩm *ortho* và *para* thuận lợi hơn vị trí *meta*, giải thích bằng orbital phân tử. Khi $X = NO_2$ tính chọn lọc vị trí *ortho* rất cao ngay ở nhiệt độ phòng. Tính hoá học lập thể của phản ứng Diels Alder có thể tổng hợp lại 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:



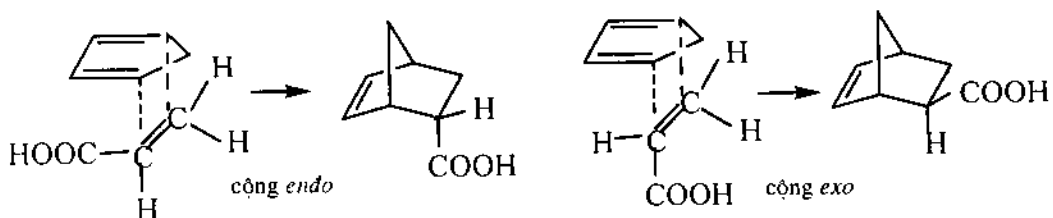
2- Đối với dien hai lần thế 1,4, phản ứng cũng chọn lọc lập thể và *syn*. Chẳng hạn, *trans-trans*-1,4-điphenylbutadien cho dẫn xuất *cis*-1,4-điphenylxyclohexen.

3- Dien cần có cấu hình *cis*, cấu dạng *trans* không cho phản ứng như hợp chất sau:



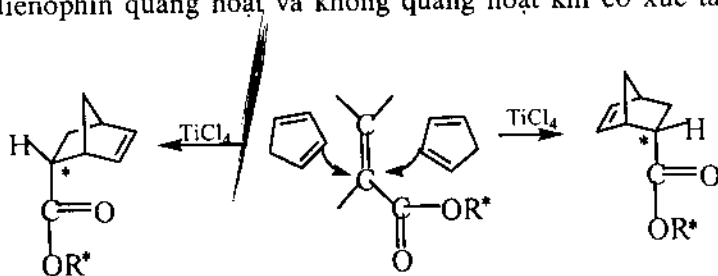
nếu dien có khả năng chuyển thành cấu dạng *cis* thì vẫn tham gia phản ứng được.

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:

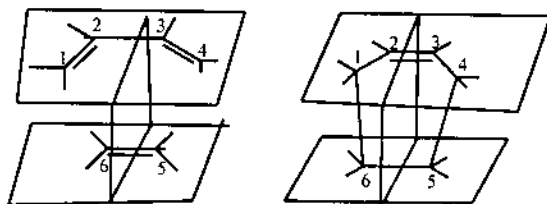
1- Phản ứng là đặc thù lập thể trong cả hai dien và dienophin, còn nếu là gốc kép hay diion thì chất trung gian không bảo toàn cấu hình.

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.

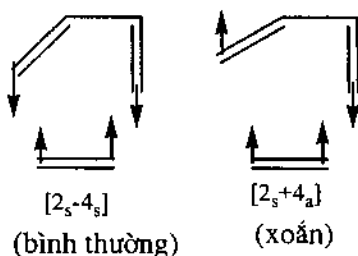
Theo ảnh hưởng của nhóm thế như trên, dien là nucleophin còn dienophin là electrophin.

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:



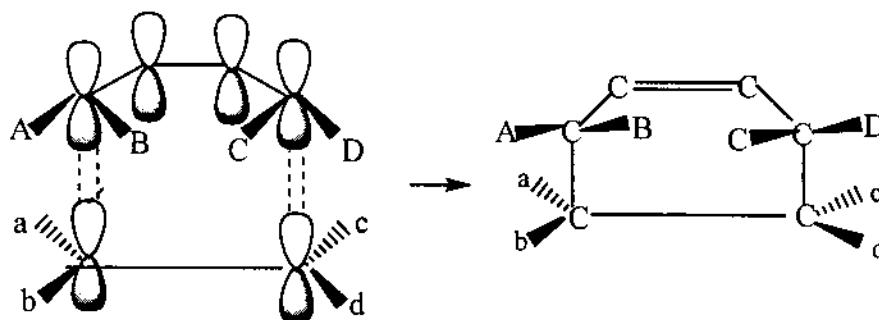
Các tác nhân nằm trên một mặt phẳng chung, có một mặt phẳng đối xứng chung cắt giữa hai phần phân tử tương tự như sự định hướng của xyclohexen.

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* $[2_s + 4_a]$ hoặc *antara* $[2_a + 4_a]$:



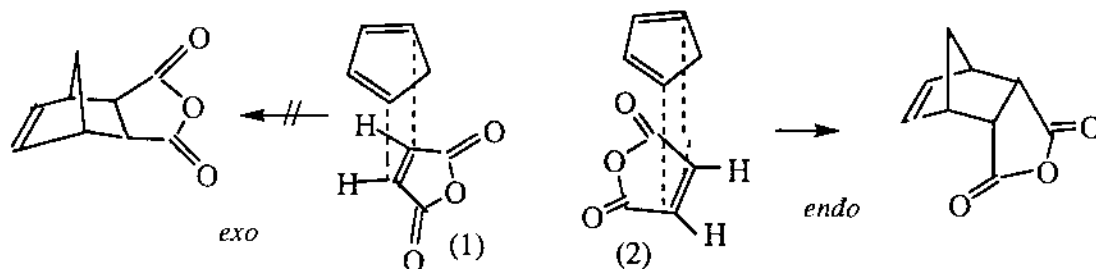
Các dạng phân tử hình thành hai liên kết σ mới là cùng phía của hệ π gọi là cộng vòng *supra* (suprafacial) có trong phản ứng Diels-alder ký hiệu là cộng vòng $[\pi 2_s + \pi 2_s]$ (chỉ số π chỉ electron π tham gia cộng vòng, s là cùng phía *supra*). Còn có khả năng cộng vòng khác phía của hệ π gọi là cộng vòng khác phía *antara* (antarafacial ký hiệu là $[\pi 2_s + \pi 2_a]$). Điều đó cho thấy, phương pháp orbital 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*.



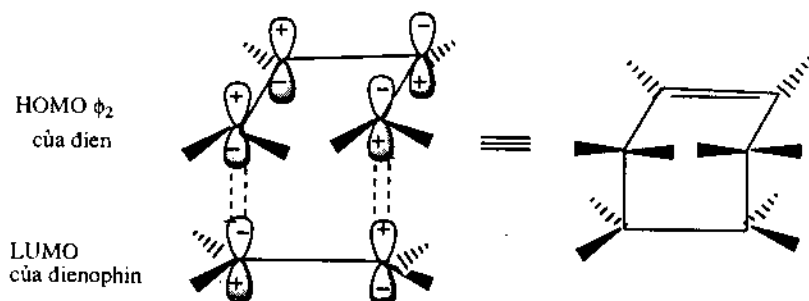
Khi dienophin chứa nhóm chưa no như CN, CO, như phản ứng giữa anhydrit maleic với xyclopentadien có thể cho hai sản phẩm, trong đó ưu tiên là nhóm không no hướng cùng phía với liên kết đôi tạo thành. Quy tắc này gọi là quy tắc Alder hay quy tắc tích lũy tính không no.

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:

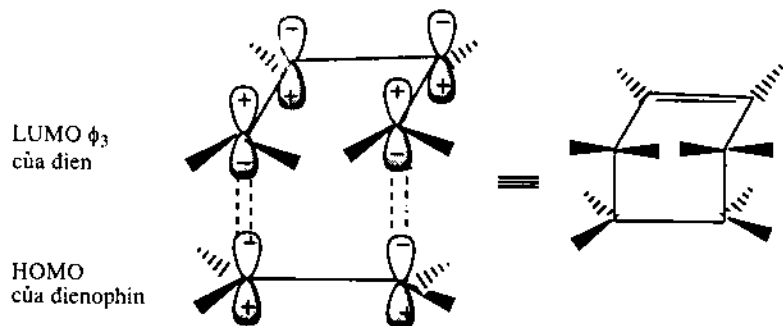


Trạng thái chuyển (1), tương tác hệ electron π của nhóm cacbonyl và dien mạnh hơn là trạng thái (2). Sự thay đổi tỷ lệ đồng phân *endo* và *exo* phụ thuộc vào nhân tố electron, không gian, lưỡng cực và lực London.

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.

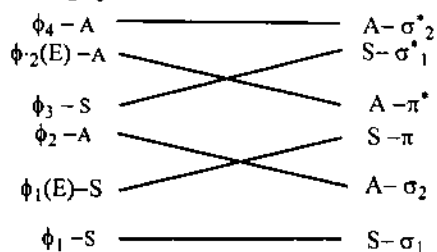


Những tương tác giữa HOMO của dienophin và LUMO của dien cũng được phép về tính đối xứng. Trong trường hợp này, các nhóm thế cho electron trong dienophin và nhóm hút electron trong dien làm tăng tốc độ phản ứng:



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:



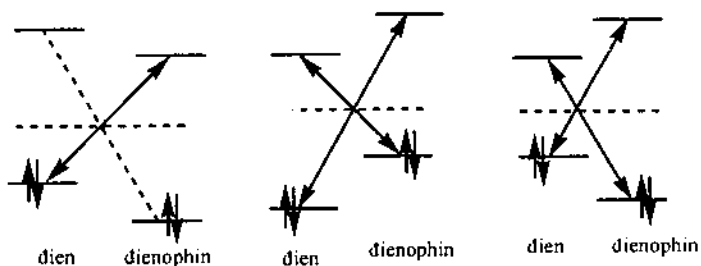
Sự tương tác giữa HOMO của dien và LUMO của dienophin hay ngược lại đều được phép theo tính đối xứng. Song có thể có các trường hợp chính sau đây:

- 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.

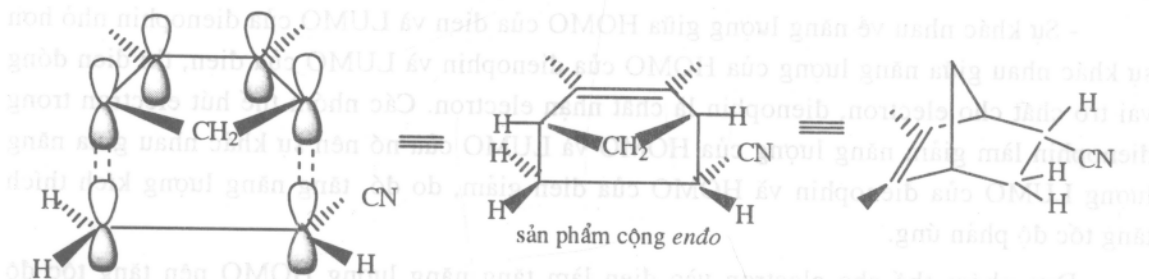
- Trường hợp obitan giới hạn của dien và dienophin nằm đối xứng với trục ở mức năng lượng 0, tương tác hai cặp obitan này có đóng góp như nhau vào năng lượng kích thích chung của hệ. Trong trường hợp này có ảnh hưởng của nhóm thế trong dien và dienophin phức tạp hơn. Nếu đưa nhóm thế cho electron vào 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.



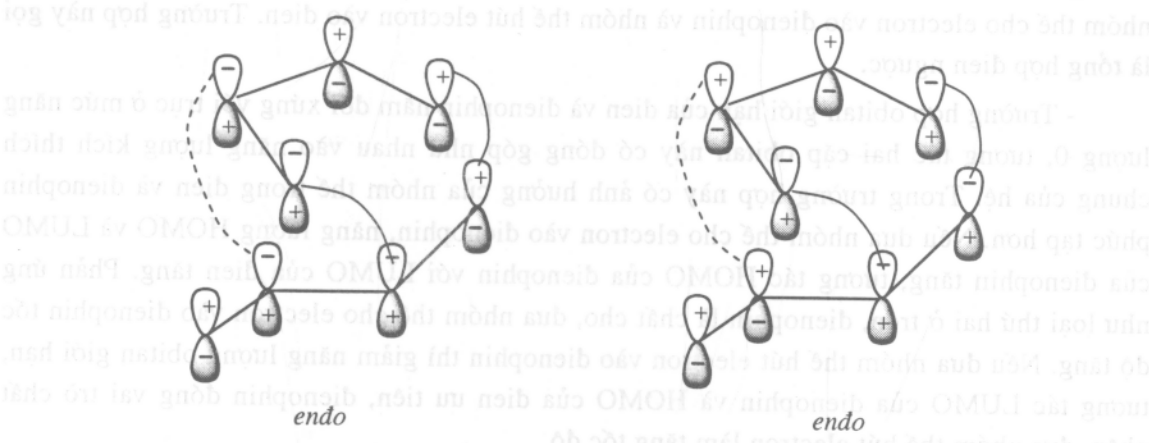
Sự phụ thuộc tốc độ phản ứng vào hằng số σ của nhóm thế trong dienophin có dạng hình chữ U.

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:

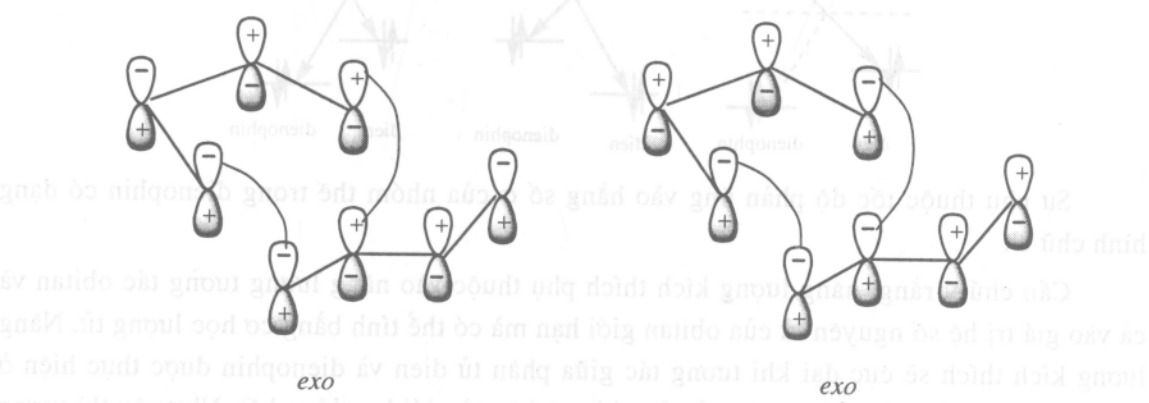


Tính hình học được giải thích trong phản ứng cộng vòng $[2 + 4]$ của hai butadien có thể có hai tiếp cận *endo* hay *exo*:



Sự xen phủ HOMO của diên và LUMO của olefin

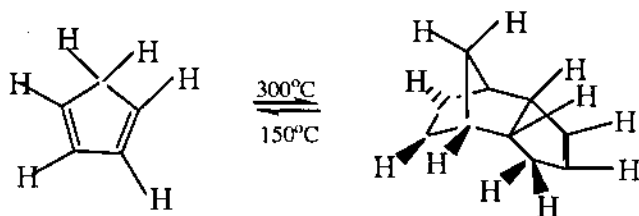
Sự xen phủ LUMO của diên và HOMO của olefin



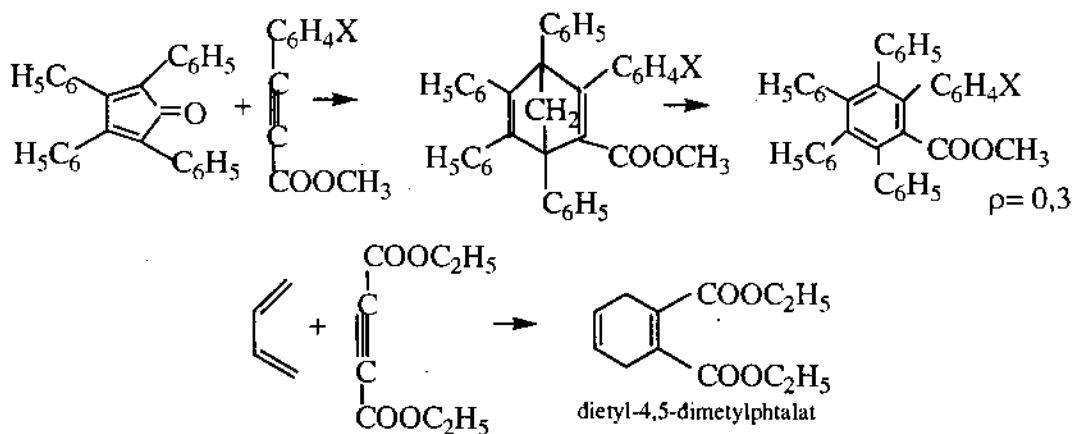
Sự xen phủ HOMO của diên và LUMO của olefin

Sự xen phủ LUMO của diên và HOMO của olefin

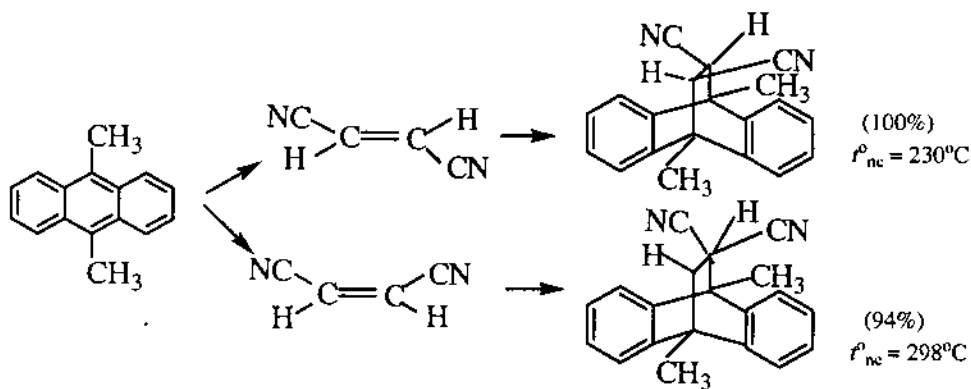
Khi hai dien tương tác với nhau thì một sẽ đóng vai trò của một dienophin. Chẳng hạn:



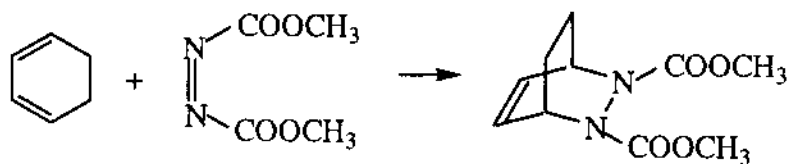
Phản ứng Diels Alder cũng thực hiện được giữa dien và dienophin có nối ba:



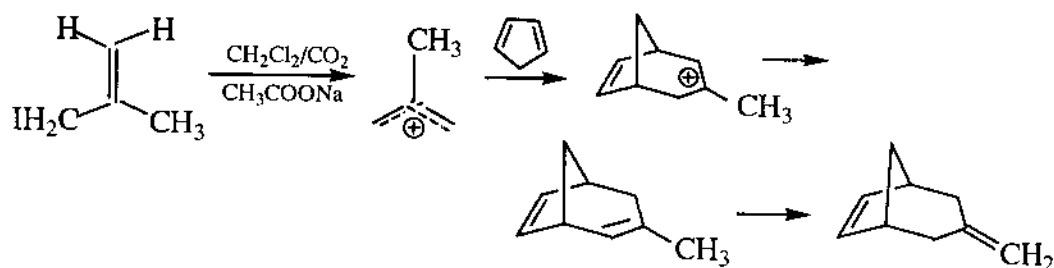
hoặc giữa dienophin với dien là hợp chất thơm:



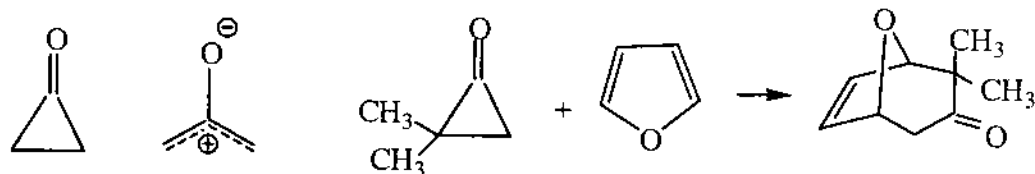
hoặc với dienophin có liên kết N=N:



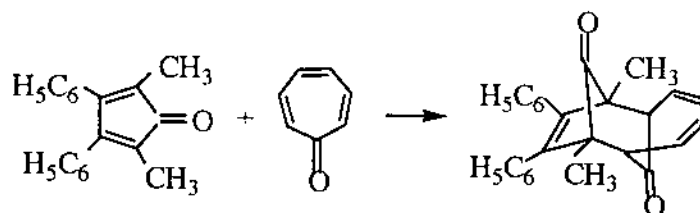
Phản ứng cộng vòng $4n + 2$ không chỉ xảy ra với những cấu tử trung hoà mà còn cả với các ion. Chẳng hạn như cation allyl như là hệ 2π tương tác với xyclopentadien:



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:

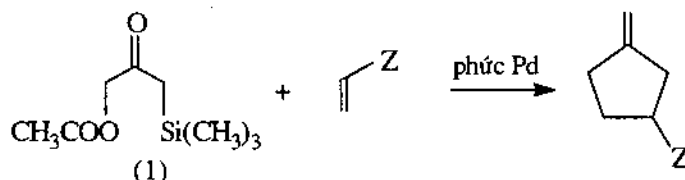
- 1- Hệ ở trạng thái cơ bản gồm $4n+2$ electron π ($n = 0, 1, 2, 3, \dots$) được phép về tính đối xứng khi quay *disrotator* khi có nhiệt và quay *conrotator* khi có ánh sáng.
- 2- Hệ có $4n$ electron π ở trạng thái cơ bản được phép về tính đối xứng khi quay *conrotator* khi có nhiệt và quay *disrotator* khi có ánh sáng.
- 3- Khi tương tác của hệ có m electron với hệ có k electron π 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

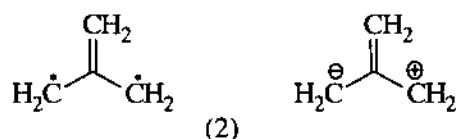
3- Phản ứng cộng vòng 2 + 3

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.

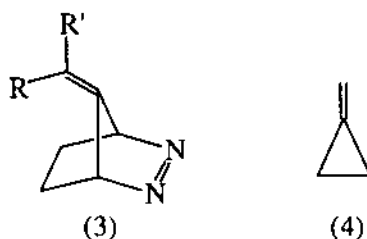
Chất ban đầu có thể hình thành sản phẩm trung gian lưỡng cực (2) :



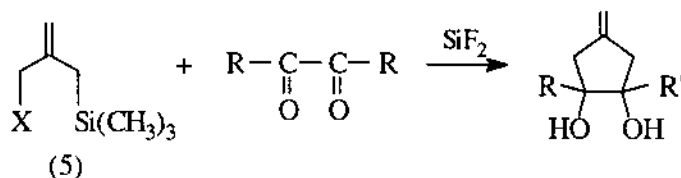
rồi tác dụng với olefin.

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*.

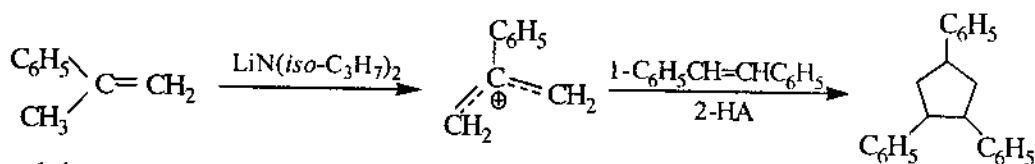
Các hợp chất loại azo (3) hay metylenxyclopropan (4) cũng phản ứng vào liên kết đôi qua chất trung gian (2).



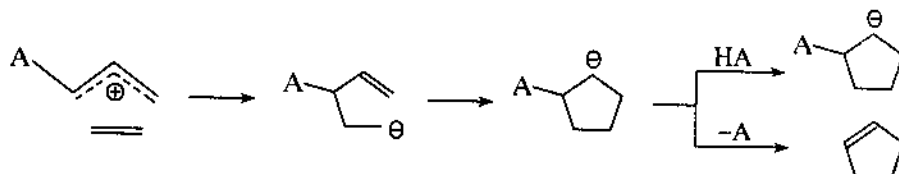
Tương tự, hợp chất (5) tương tác với α -đioxeton khi có SiF_2 hình thành diol vòng 5 cạnh không no:



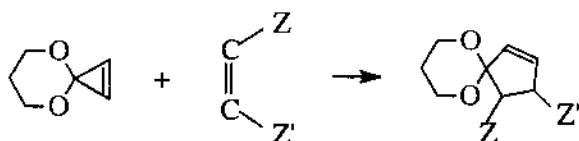
Phương pháp cộng cacbon 2 + 3 có thể dùng anion allylic như cộng vòng 1,3-anion, chẳng hạn α -metylstyren cộng vào styben khi có bazơ mạnh liti diisopropylamit:



theo cơ chế sau:



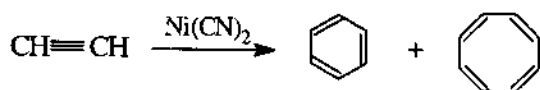
Phương pháp thứ ba là xyclopropen xetan tác dụng với olefin có hai nhóm thế hút electron cho xyclopenten:



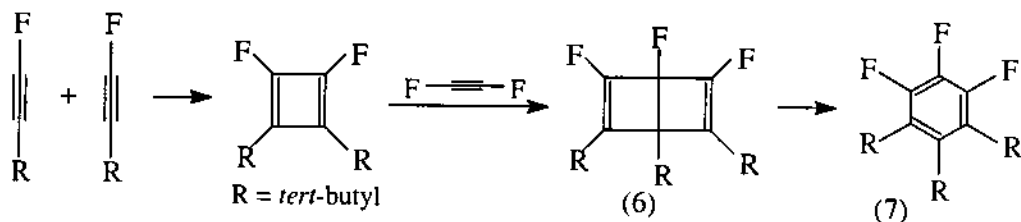
4- Các phản ứng cộng vòng khác

a- Phản ứng trime hoá và tetrame hoá ankyn

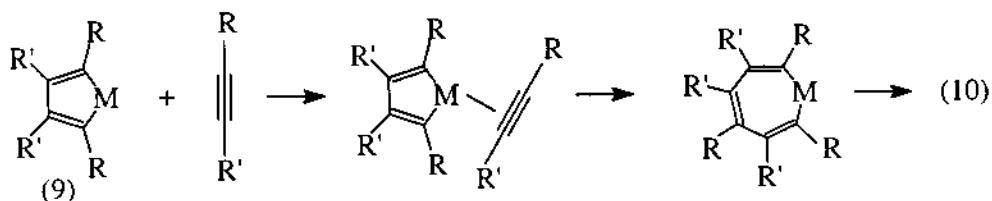
Khi axetylen tác dụng với xyanua niken hay hợp chất của Ni (II) hay Ni (0) hoặc xúc tác tương tự cho benzen và xyclotetraen:



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:

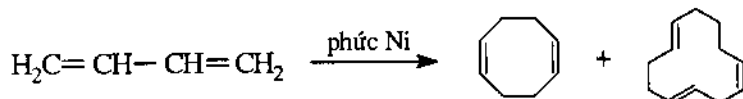


Thực tế (6) là benzen Dewar có thể tách ra được. Ngược với phản ứng tức thời ở trên, quá trình xúc tác lại cho sản phẩm benzen ba lần thế 1,2,3- từ axetylen $\text{RC}\equiv\text{CH}$. Sản phẩm chính thường là đồng phân 1,2,4 nhưng hàm lượng nhỏ hơn đồng phân 1,3,5, nhưng đều nhỏ hơn đồng phân 1,2,3. 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

$$\begin{array}{c}
 \text{RC}\equiv\text{CR}' + \text{M} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}' \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{M} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}' \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}' \quad \text{M} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R} \end{array} \xrightarrow{\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}' \quad \text{M} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R} \end{array} \xrightarrow{\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}'} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}' \quad \text{M} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R} \end{array} \\
 (8) \qquad (9) \qquad (10)
 \end{array}$$
$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array} \begin{array}{c} \text{M} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array} \\
 \text{(9)}
 \end{array} + \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C} \equiv \text{C} \\ | \\ \text{R}' \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array} \begin{array}{c} \text{M} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array} \begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array} \xrightarrow{-\text{M}} \begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array} \begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array} \begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array} \\
 \text{(10)}
 \end{array}$$


b- Phản ứng vòng hoá điện

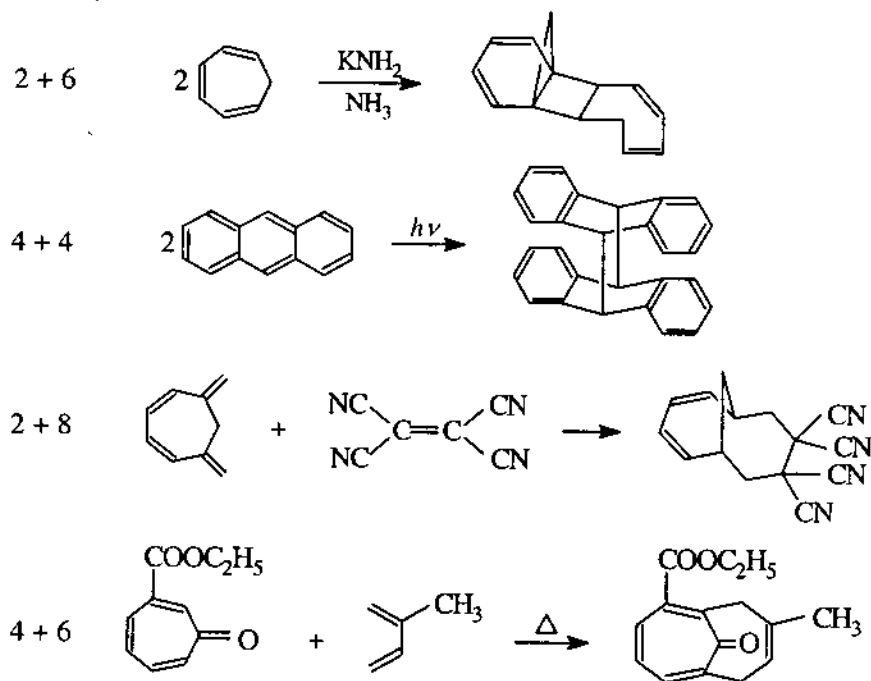
Các dien liên hợp có thể dien hoá hay trime hoá ở vị trí 1,4 khi tác dụng với một vài phức hay kim loại chuyển tiếp (về hình thức là cộng vòng 4 + 4 và 4 + 4 + 4):



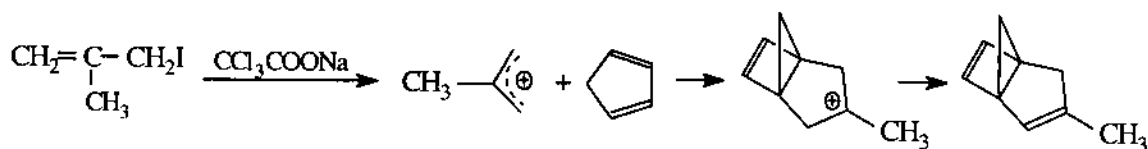
Như ở trên đã nói, quy tắc Woodward Hoffmann là phản ứng cộng vòng bằng cách cộng suprafacial khi có nhiệt là được phép với số electron là $4n + 2$ và quang hoá với số electron là $4n$. Tuy nhiên, các phản ứng bị cấm trở thành được phép nếu một phân tử phản ứng *antara*. Phản ứng này thấy trong các tổng 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:

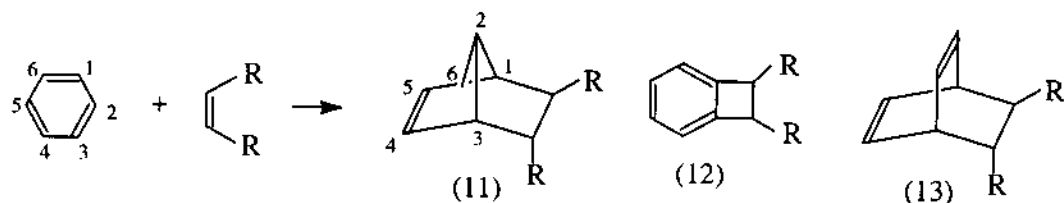


Phản ứng cộng nhiệt của cation allylic (cộng vòng 3 + 4) được phép theo quy tắc Woodward-Hoffmann. Phản ứng cộng có thể do tác dụng với halogenua allyl khi có muối bạc:



Phản ứng này có thể dùng benzen làm cấu tử dien.

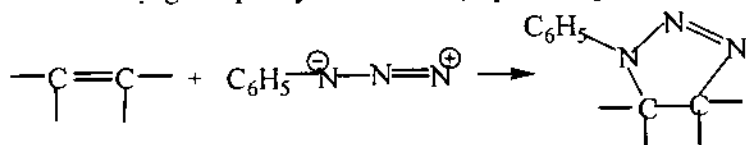
Benzen có thể cộng vòng quang hoá với olefin. Sản phẩm chính thường là sản phẩm cộng 1,3 (11) (cũng có thể hình thành vòng 5 cạnh) và một ít sản phẩm cộng 1,3 (12):



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 ankyl, halogen, OR, CN, và nhóm khác và olefin mạch hở và vòng.

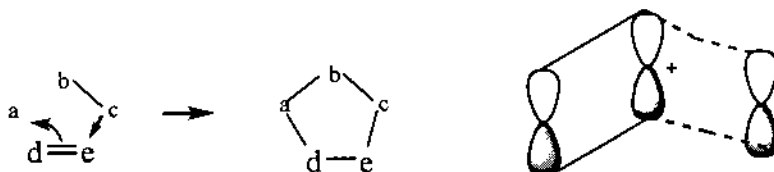
13.4. PHẢN ỨNG CỘNG LƯỢNG CỰC 1,3

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.

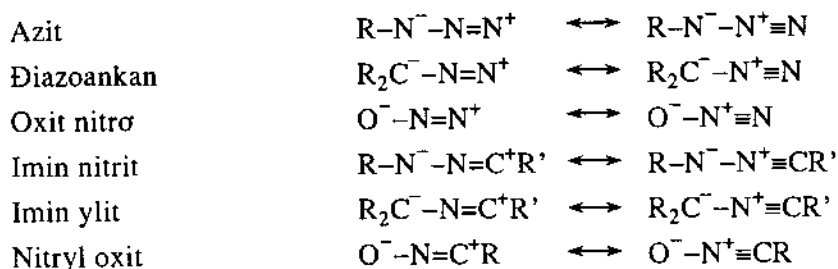
Phản ứng cũng là đồng bộ, cộng loại $4n + 2$ giữa lưỡng cực 1,3 (a-b-c) gọi là phân tử lưỡng cực 1,3 với (d = e) gọi là dipolarophin hay (d=e):



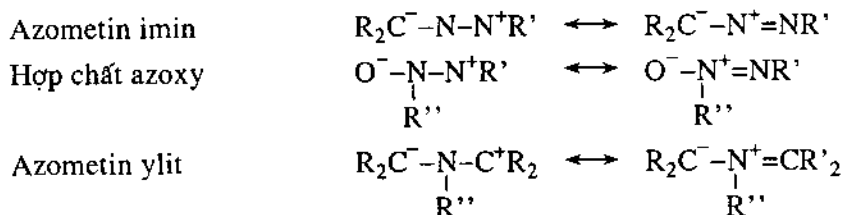
Tác nhân lưỡng cực có 3 nguyên tử a-b-c trong đó có nguyên tử a có 6 electron ở bên ngoài và nguyên tử c có cấu trúc bát tử với ít nhất một cặp electron không cặp đôi.

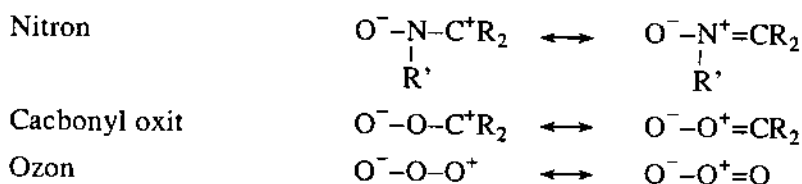
Một số hợp chất lưỡng cực 1,3:

Loại 1:



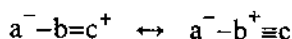
Loại 2:





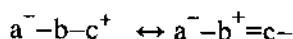
Các hợp chất có 6 electron ngoài cùng trên nguyên tử thường không bền, hệ a-b-c thường ở dạng cộng hưởng lai hoá mà ít nhất có thể biểu diễn bằng một dạng nào đó. Hợp chất lưỡng cực 1,3 có thể chia ra làm hai loại:

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.

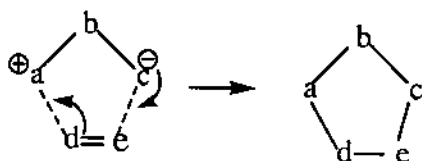
Trong 18 loại, có những loại không bền nên nói chung là ở dạng *in situ*, phản ứng có thể dừng với 15 loại nhưng không phải tất cả đều phản ứng với liên kết đôi cacbon-cacbon của olefin. Phản ứng xảy ra tốt với các dienophin của Diels Alder.

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 thiocacbonyl 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.

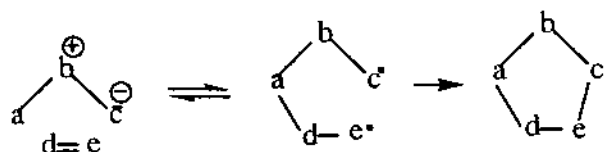
Phản ứng đồng bộ xảy ra do tương tác gồm HOMO của nguyên tử (c) tương tác với LUMO của nguyên tử (e) có mật độ electron nhỏ nhất; còn LUMO của (a) tương tác với HOMO của nguyên tử (d) có mật độ electron nhỏ nhất.

Sự tấn công electrophin và nucleophin này xảy ra thẳng góc với mặt phẳng liên kết bội.

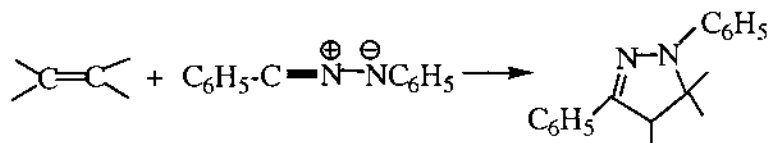
Kết quả là hình thành sự chuyển dịch electron vòng và đóng vòng:



Phản ứng cũng có thể xảy ra theo cơ chế gốc kép hai giai đoạn:



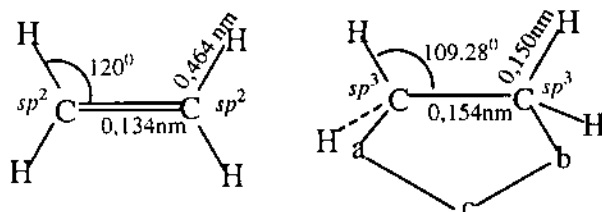
Khi nghiên cứu động học của phản ứng cộng lưỡng cực 1,3 giữa anken và diphenylnitrit amin trong benzen sôi:



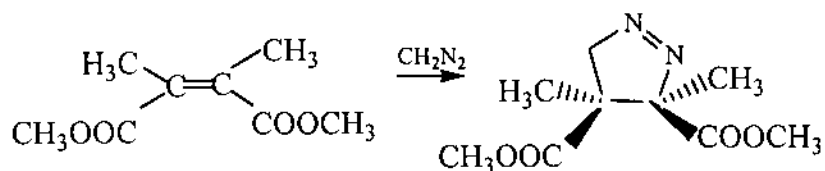
cho thấy phản ứng phụ thuộc vào bản chất dipolarophin, dung môi cũng như những yếu tố nhiệt động học:

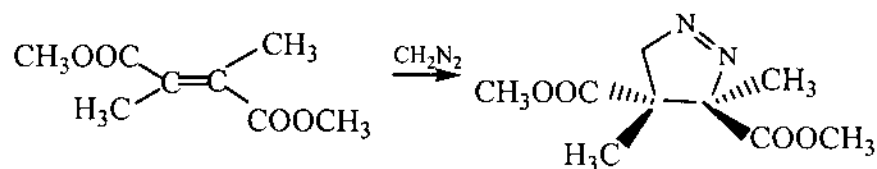
Olefin	k_{ld}	Olefin	k_{ld}
1-Hepten	0,146	Dimetylfumarat	283,0
Inden	0,197	Etylacrylat	49,2
Styren	1,60	Dimetylmaleat	7,94
Etylcrotonat	1,0	Metyl-4-pentenoat	0,197
<i>trans</i> -Stylben	0,274	<i>cis</i> -Stylben	0,011

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 β 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:



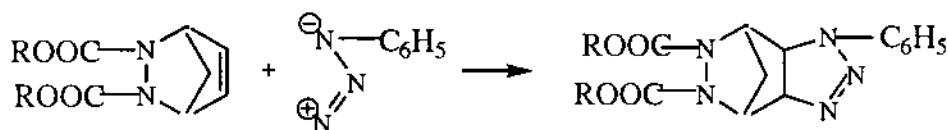


Phản ứng theo cơ chế vòng đòi hỏi sự định hướng chặt chẽ của các cấu tử trong trạng thái chuyển nên phản ứng cần có giá trị entropi hoạt hoá âm lớn và giá trị entanpi hoạt hoá nhỏ. Chẳng hạn phản ứng của diphenylazometan với olefin:

Olefin	$\Delta H^\ddagger$, kcal/mol	$\Delta S^\ddagger$, đ. v. e
Etylacrylat	8,0	- 42
Đimetylfumarat	8,4	-30

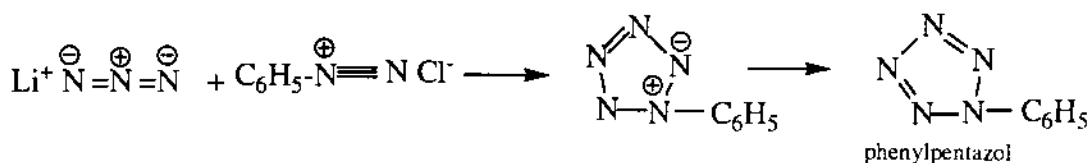
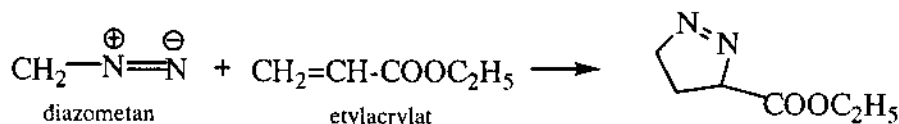
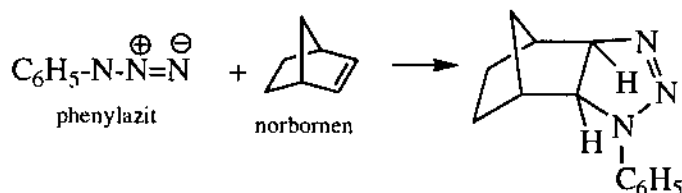
Entropi hoạt hoá âm quan sát thấy trong mọi phản ứng cộng lưỡng cực 1,3 và hoá học lập thể của dipolarophin được bảo toàn trong vòng tạo thành.

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.:



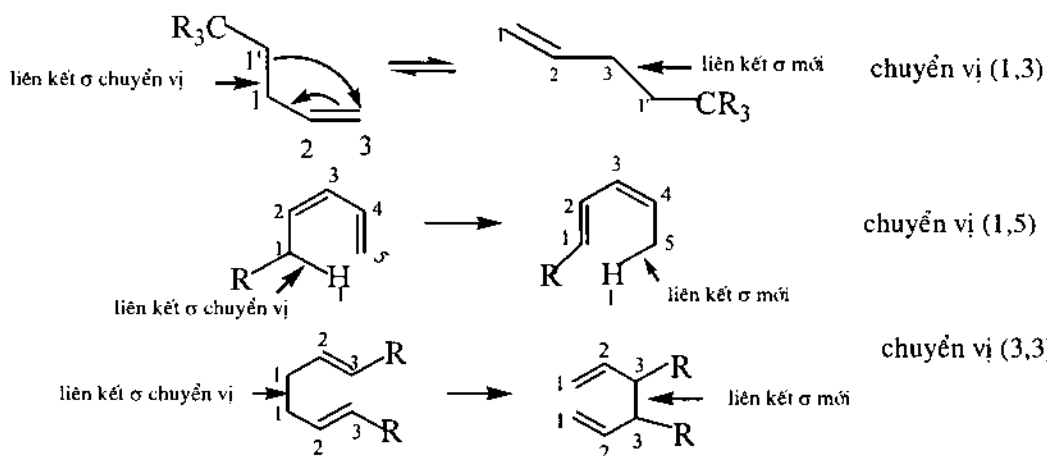
Dung môi:	Xyclohexan	$\varepsilon = 2,0$	$k \cdot 10^4$, mol/(l. s) = 2,75
	Đioxan	2,2	2,10
	Etanol	24,3	1,67
	Benzen	2,3	1,90
	Axetonitrin	36,7	1,50

Các hợp chất tổng hợp được theo phương pháp này thường là vòng 5 cạnh:



$$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{NHOH} \xrightarrow[\text{HCl 8N}]{\text{Cl}_2} \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{NOH} \xrightarrow{(\text{CH}_3)_3\text{N}} \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{N}^+-\text{O}^- \xrightarrow{\text{C}_6\text{H}_5-\text{CHO}} \\ \text{H} \\ \text{oxit benzonitrin} \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{N}^+-\text{O}^- \xrightarrow{\text{O}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5} \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$$
$$\text{---C}\equiv\text{C---} + \text{RN}_3 \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R} \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{= N} \text{---} \text{N} \text{---} \\ | \qquad \qquad \qquad | \\ \text{---C} \text{= C \text{---}} \end{array}$$
$$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \xrightarrow{\text{D}} \left[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}^+\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^-\text{C}_6\text{H}_5 \right] \xrightarrow{\text{HC}\equiv\text{C}\text{O}} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5) \text{ (cyclic product)} \quad 94\%$$

Phản ứng thường xảy ra với sự chuyển vị hydro và gốc ankyl 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):

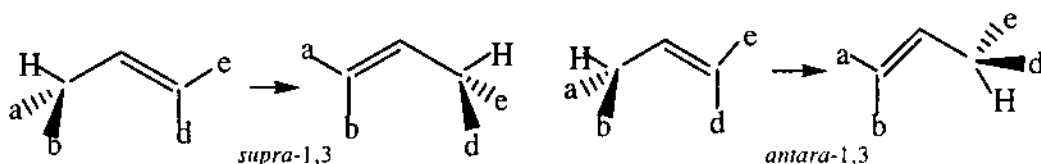


Thường thứ tự chuyển vị biểu thị bằng hai số (i, j). Số được tính bởi nguyên tử ở mỗi đầu của liên kết σ chuyển vị. Đầu ban đầu đánh số là số 1. Trong ví dụ 3 trên, mỗi đầu của liên kết σ dời chuyển từ C_1 tới C_3 nên có số thứ tự [3,3], còn ví dụ 2 thì đầu cacbon chuyển từ C_1 đến C_5 , còn đầu hydro không chuyển động nên thứ tự là [1,5].

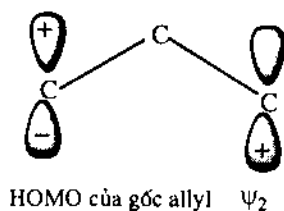
13.5.1. Phản ứng chuyển vị hydro

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 π_2 của allyl: Gốc allyl có ba obitan π nhưng chỉ một phù hợp với HOMO ở đây là sự chuyển vị được phép về nhiệt:

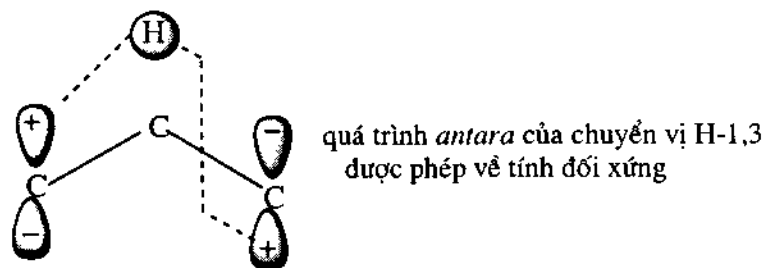


Electron của hydro chỉ là $1s$ nghĩa là chỉ có một thuỳ. Quy tắc dời chuyển hydro là H

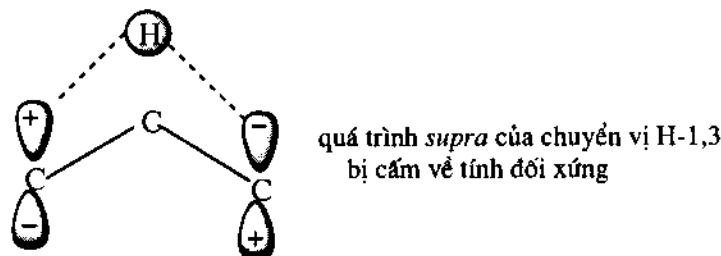
có thể chuyển từ thủy dương tới thủy dương của nguyên tử khác hay từ thủy âm tới thủy âm của orbital phân tử bị chiếm năng lượng cao nhất HOMO mà không thể chuyển tới thủy khác dấu. Khi dời chuyển, nhóm dời chuyển phải tương tác đồng thời với hai đầu của hệ allyl.

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:



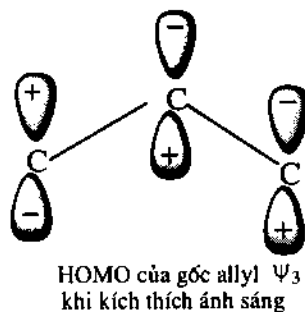
Nếu hydro chuyển theo hướng *supra*, hydro có thể tương tác khác dấu với hai đầu orbital nên bị cấm về tính đối xứng:



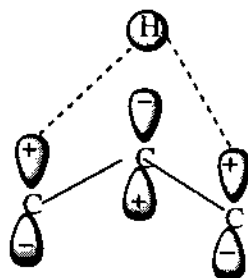
Như vậy, sự chuyển vị sigma của hydro (1,3) được phép về tính đối xứng khi chuyển vị *antara*, còn *supra* bị cấm. Song sự chuyển vị này tuy được phép về tính đối xứng orbital nhưng sự chuyển vị đòi hỏi năng lượng hoạt hoá cao do tính hình học, nên quá trình chuyển động đồng bộ trong điều kiện hoạt hoá 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 π_1 thì phản ứng pericyclic nhiệt lại được phép.

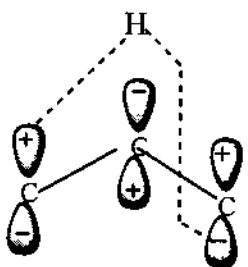
Nếu trong quá trình quang hoá, HOMO là ψ_3 :



thì con đường *supra* lại được phép và con đường *antara* bị cấm.

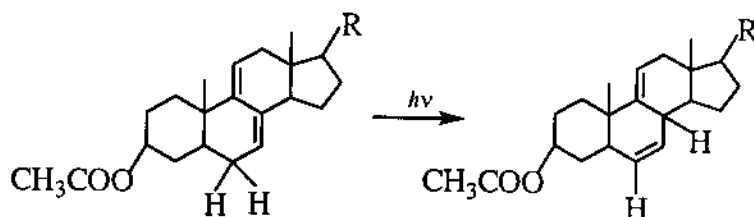


quá trình *supra* của chuyển vị H-1,3
quang hoá được phép về tính đối xứng

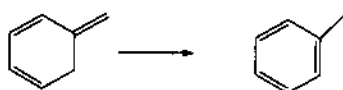


quá trình *supra* của chuyển vị H-1,3
quang hoá bị cấm về tính đối xứng

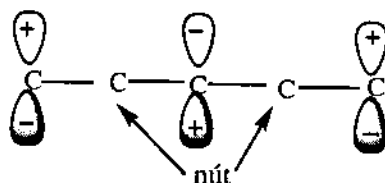
Phản ứng chuyển vị H-1,3 quang hoá *supra* được phép đã có một vài phản ứng:



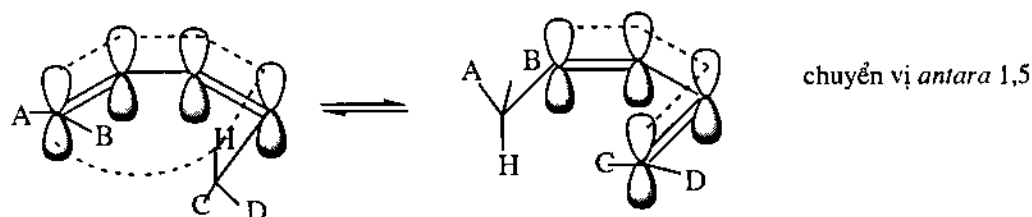
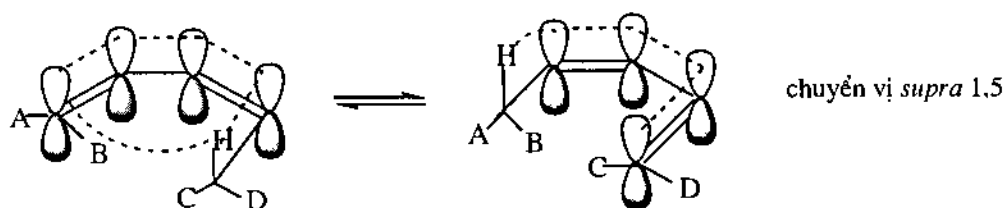
Một số hợp chất không bền cũng dễ chuyển vị thành hợp chất bền hơn, chẳng hạn hợp chất sau chuyển vị 1,3 bằng nhiệt cho toluen:



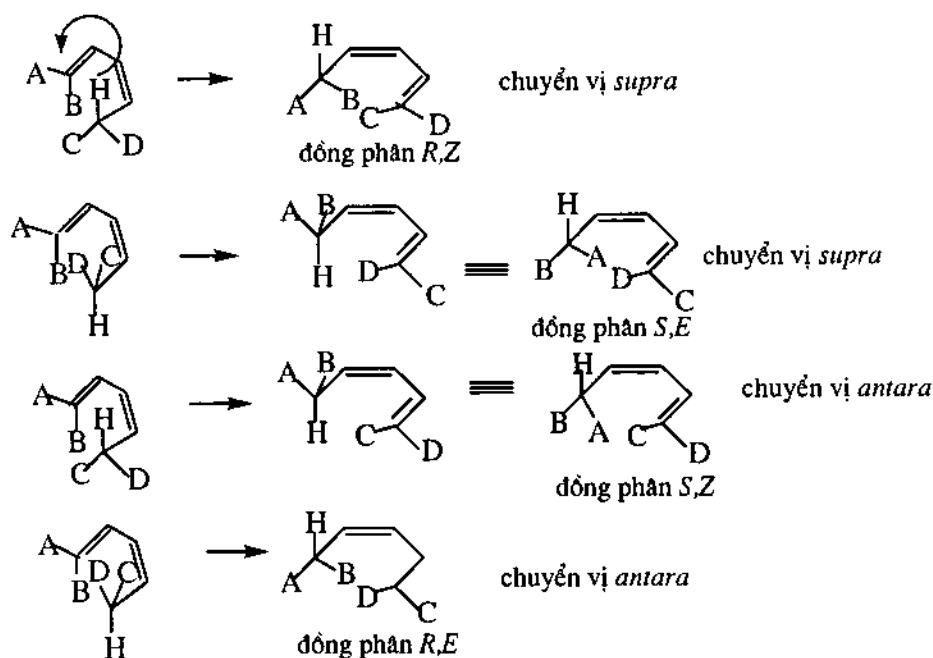
Phản ứng chuyển vị H-1,5 thực hiện được với hệ có hai nối đôi liên hợp. HOMO của gốc allyl chứa hai nối đôi liên hợp có hai nút và có hai orbital ở hai đầu cùng dấu về một phía mặt phẳng của hệ:



do đó cho phép hydro tương tác được với hai đầu hệ π 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 π , 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:

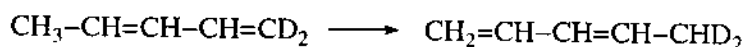


Từ chất ban đầu, hydro chuyển từ đầu tới cuối mạch cùng phía là *supra* cho đồng phân *S, Z* hay quay 180° để chuyển động cùng phía cho đồng phân *S, E*, còn chuyển vị *antara* cho hai đồng phân tương tự.

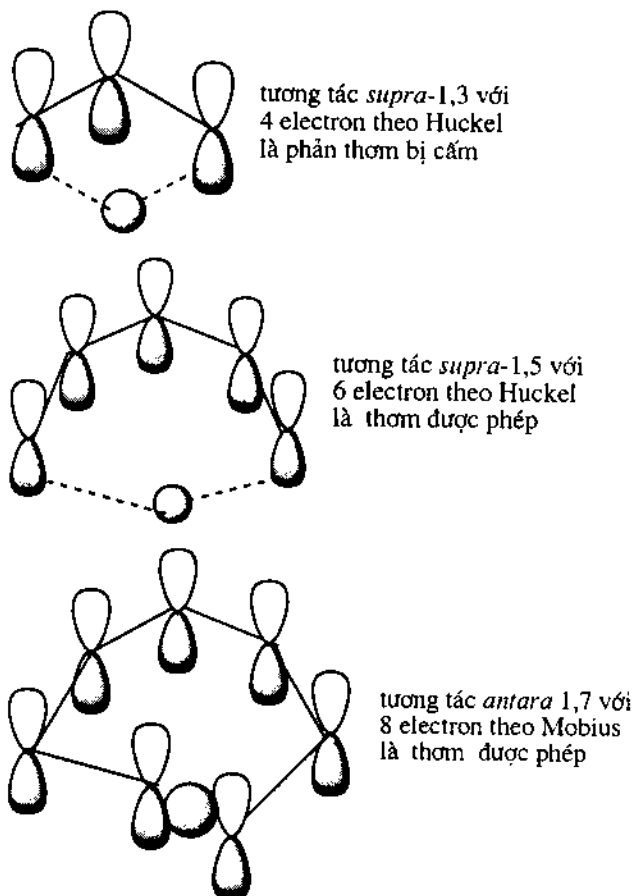
Sự chuyển vị 1,5 trong phản ứng nhiệt là *supra* và quang hoá là *antara*. Trong trường hợp chung, số lẻ j , sự chuyển vị *supra* được phép về nhiệt khi j có dạng $4n + 1$ và quang hoá khi j có dạng $4n - 1$, còn ngược lại cho chuyển vị *antara*. Cũng có thể giải thích theo phương pháp Möbius- Hückel.

Từ bộ khung cơ bản của obitan, 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*.

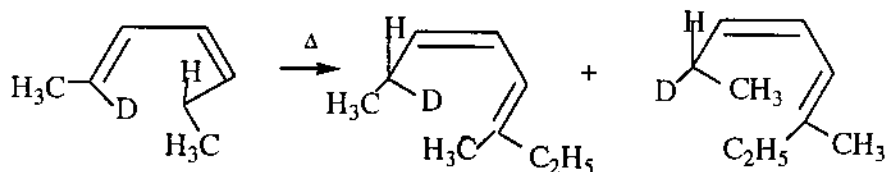
Chẳng hạn phản ứng sau có sự tham gia của obitan $1s$ của H với obitan ψ_2 của gốc pentadienyl thành 1,3-pentadien:



Có thể giải thích hướng tương tác này bằng trạng thái chuyển thơm và phản thơm:



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:



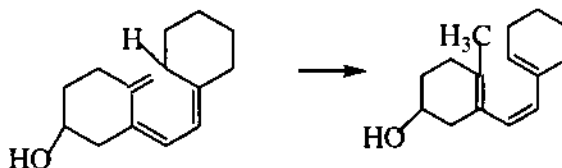
Phản ứng trên có đặc thù lập thể có hai đồng phân.

Còn phản ứng:

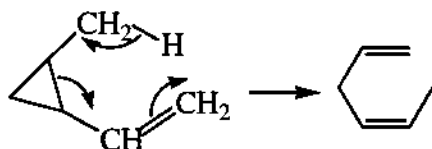


có thể có đồng phân chuyển vị trong vòng cho các đồng phân khác, có thể tạm gọi là chuyển vị nội vòng hay chuyển vị circumambulator.

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:

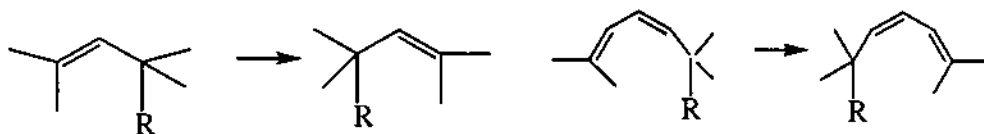


Chuyển vị sigma ở hợp chất vòng xyclopropan thay thế bằng liên kết đôi:

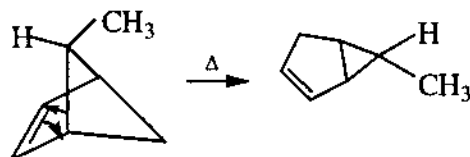


13.5.2. Phản ứng chuyển vị cacbon

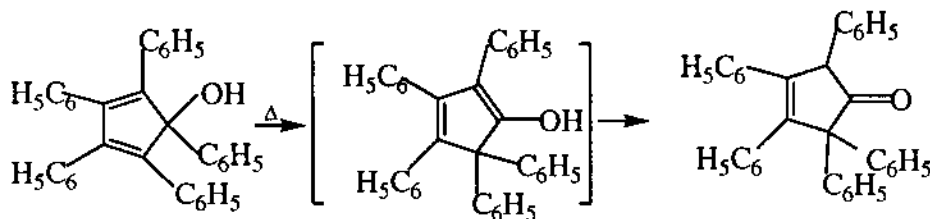
Phản ứng chuyển vị cacbon là chuyển vị gốc ankyr hay aryl cũng có những đặc tính chung của chuyển vị hydro nhưng phức tạp hơn do có nhân tố lập thể của nhóm chuyển vị. Phản ứng chung là chuyển vị cacbon [i, j], thường là chuyển vị [1,3] và [1,5]:



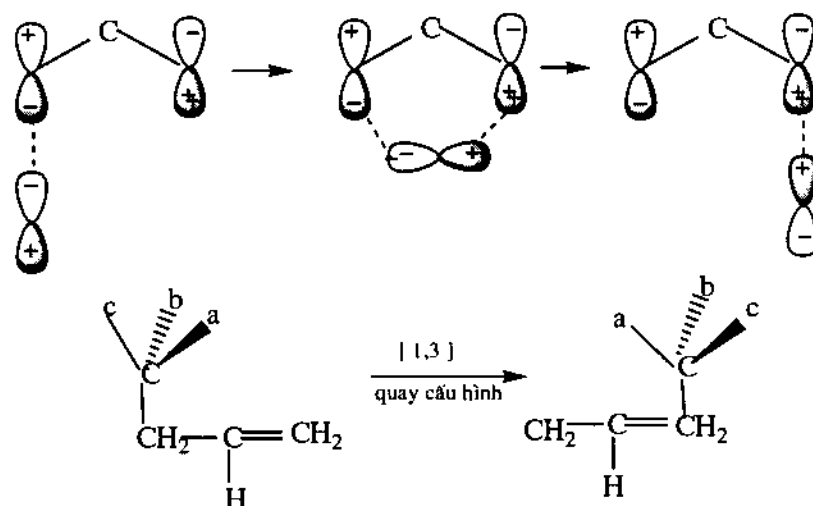
Chẳng hạn chuyển vị gốc ankyr-1,3:



Chuyển vị gốc phenyl [1,5]:

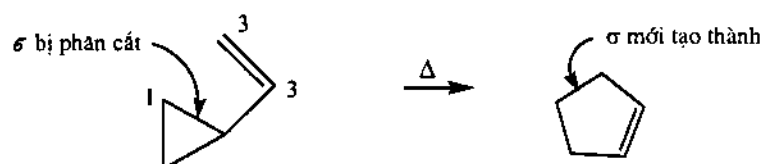


Phản ứng chuyển vị anky-1,3 R dời chuyển *supra* bằng AO-*p* để liên kết với hai đầu của hệ allyl, còn hướng *antara* không được phép vì tính hình học. Nếu R là nhóm quang hoạt thì có sự quay cấu hình:

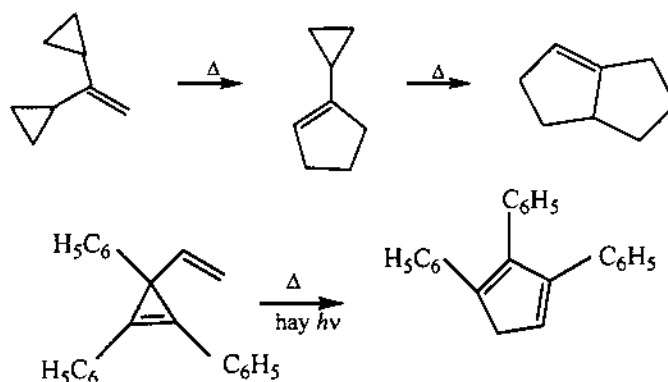


Không giống chuyển vị hydro với hydro chỉ có một quỹ, chuyển vị cacbon 1,3 với gốc cacbon có một electron trên obitan *p* có hai quỹ ngược dấu nhau, cacbon chuyển vị 1,3 cần quay quỹ nào để cacbon ban đầu có thể liên kết với đầu mới để hình thành liên kết C-C mới, do đó cấu hình của nhóm dời chuyển phải nghịch đảo. Như vậy chuyển vị 1,3 được phép về nhiệt, là quá trình *supra*, nhưng có quá trình nghịch đảo cấu hình.

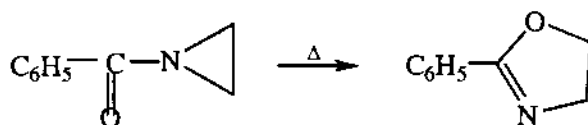
Phản ứng chuyển hoá vinylxyclopropan thành xyclopenten cũng là quá trình chuyển vị sigma 1,3 của cacbon:



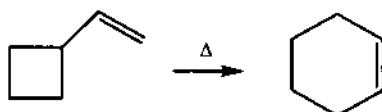
Phản ứng có thể xem như là cộng vòng nội phân tử [2 + 2], cũng như các hợp chất thế ở vòng và nối đôi vinyl:



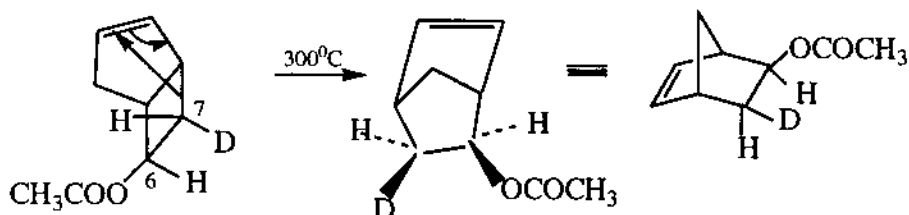
Các dị vòng cũng có chuyển vị này:



Các vòng 4 cạnh cũng chuyển vị mở vòng:

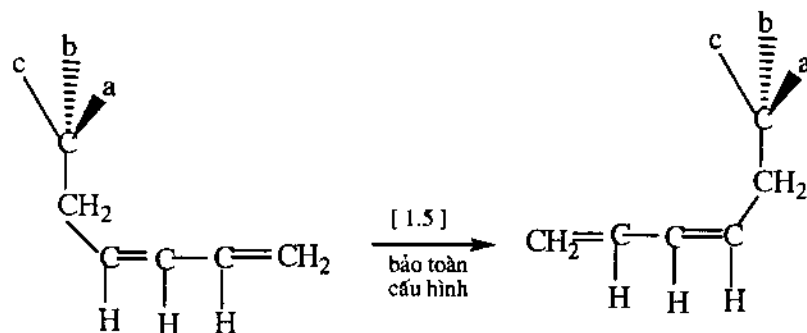
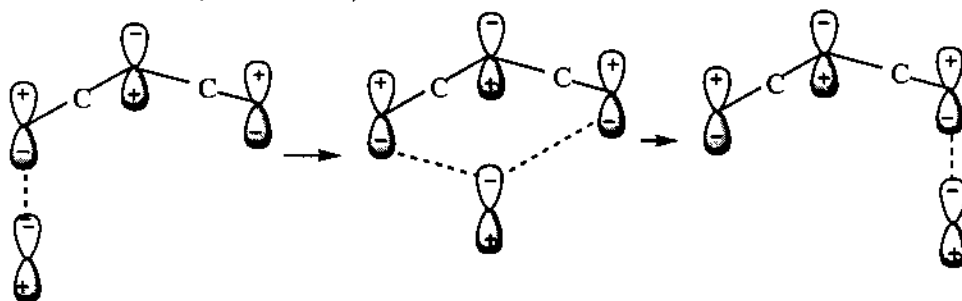


Khi nhiệt phân *endo*-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-yl axetat deuteri hoá cho *exo*-deuteri-*exo*-norbornyl axetat có quay cấu hình ở C₇ và cũng có một phần 11% - 29% bảo toàn cấu hình. Người ta dùng cơ chế gốc kép để giải thích trường hợp này ngoài cơ chế đồng bộ:

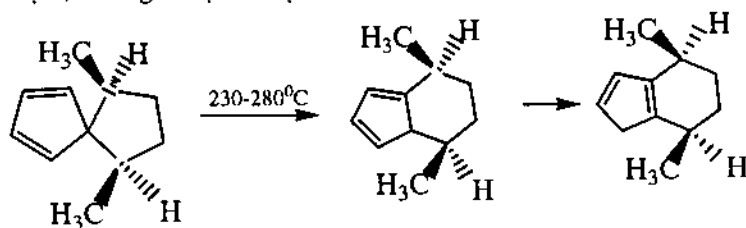


Phản ứng chuyển vị *supra*-1,3 quang hoá của cacbon cũng tìm thấy với sự bảo toàn cấu hình.

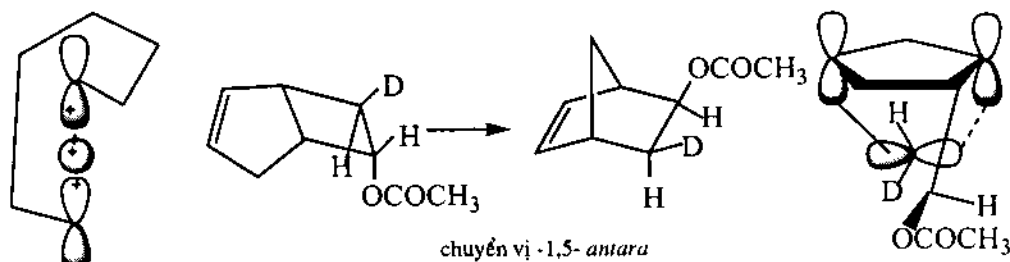
Sự chuyển vị cacbon 1,5 cũng là quá trình *supra* xảy ra với sự bảo toàn cấu hình. Quá trình nhiệt *supra* này xảy ra với tính đối xứng chỉ khi cacbon chuyển vị sao cho thùy ở cacbon đầu liên kết được với đầu hệ π :



Sự chuyển vi 1,5 bằng nhiệt có sự bảo toàn cấu hình:



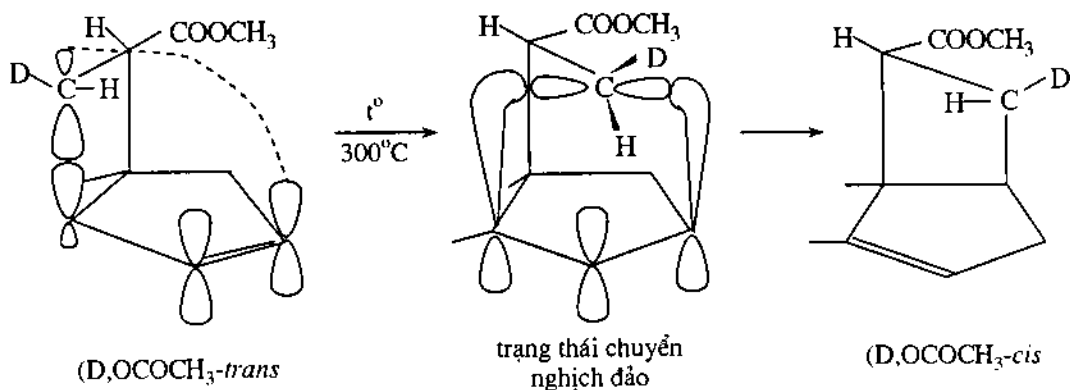
Chuyển vị 1,7 được phép nếu là chuyển vị *antara*, còn *supra* là bị cấm:



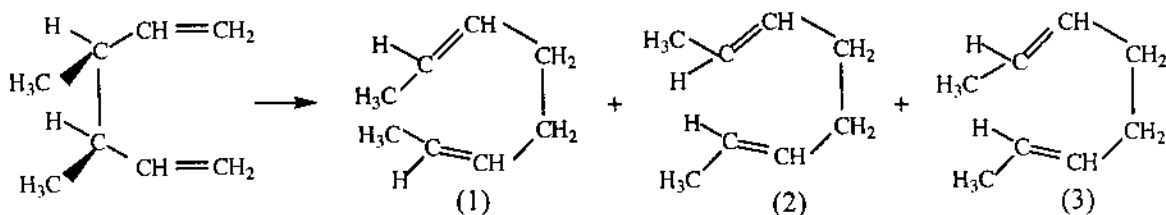
chuyển vị *antara-1,7* được
phép về tính đối xứng

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 C₇ tương ứng với quy tắc Woodward-Hoffmann.

Cần chú ý rằng khi chuyển vị sigma, các nhóm thế ở cacbon dời chuyển có sự nghịch đảo với trạng thái chuyển có năng lượng thấp hơn.

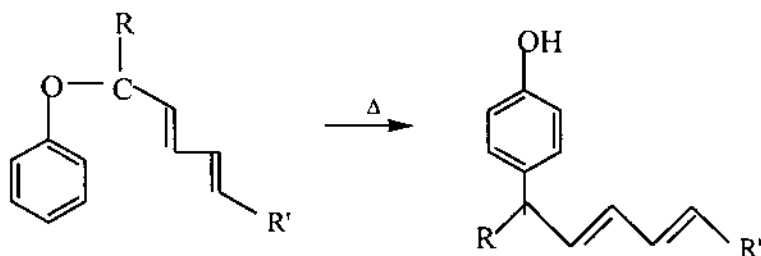


Phản ứng chuyển vị Cope cũng có chuyển vị 1,5, chẳng hạn từ *meso*-3,4-dimetyl-1,5-hexadien xảy ra qua ba dạng trạng thái chuyển đưa tới ba sản phẩm khác nhau:



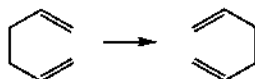
Sản phẩm (1) và (2) có trạng thái chuyển gần ở dạng thuyền có sự che khuất của cacbon, sản phẩm (3) có trạng thái chuyển gần với dạng ghế. Do đó trạng thái chuyển (3) bền hơn và sản phẩm (3) ưu tiên hơn.

Cũng như phản ứng chuyển vị 1,5 của Claisen như phản ứng:

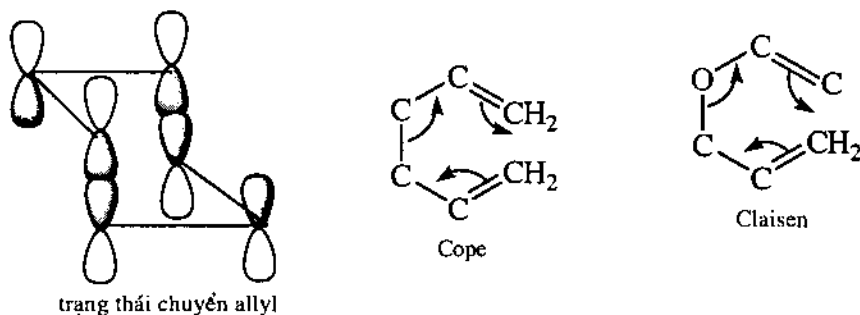


13.5.3. Phản ứng chuyển vị [3,3]

Phản ứng chuyển vị [3,3] xảy ra hiếm hơn:

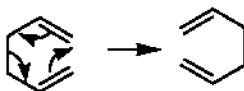


Có thể xem trạng thái chuyển của quá trình như là hai tương tác của hai thành phần allyl vì thế nó là thơm và được phép về nhiệt. Điển hình là phản ứng chuyển vị Cope và Claisen:

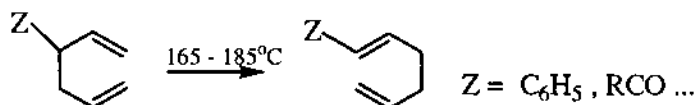


1- Chuyển vị Cope

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:



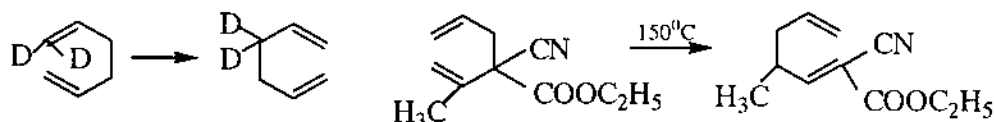
Nên chuyển vị Cope chỉ phân biệt được khi dien có nhóm thế hay không đối xứng với liên kết 3,4:



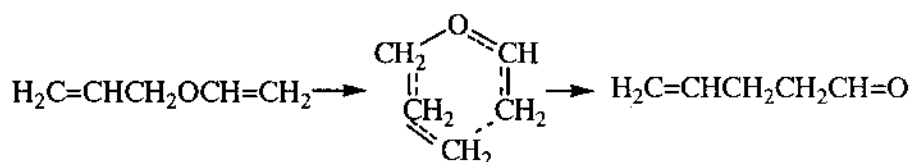
Phản ứng chuyển hoá phát nhiệt, vì tính bền của sản phẩm cao hơn chất ban đầu do trong sản phẩm có liên hợp của liên kết π đối với nhóm thế CN hay cacbetoxy.

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.

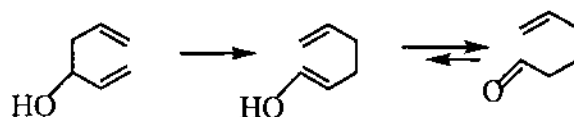
Phản ứng Cope của hệ dien 1,5-hexadien có đồng vị xảy ra với năng lượng hoạt hoá 33,6 kcal/mol, entropi hoạt hoá 13,5 đ.v.e.



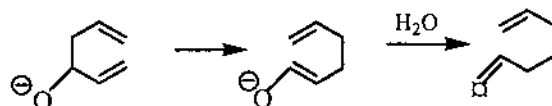
Tương tự hệ dien dị tố của ete ankylvinyl thành 1-penten-4-al có năng lượng hoạt hoá 30,6 kcal/mol và entropi hoạt hoá là 8 đ.v.e.



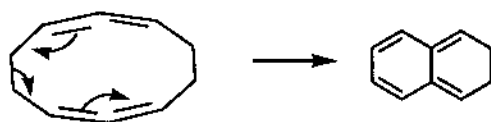
Phản ứng chuyển vị Cope chỉ có thể tách ra được khi dien không đối xứng, chẳng hạn, 3-metyl-1,5-hexadien đun nóng đến 300°C cho 1,5-heptadien. Phản ứng xảy ra dễ khi có nhóm thế ở cacbon 3 hay 4 với liên kết đôi mới liên hợp. Phản ứng là thuận nghịch và hình thành một hỗn hợp cân bằng của hai 1,5-dien, trong đó giàu sản phẩm nào bền 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:

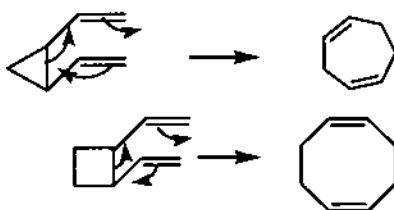


Đối với dien vòng hay một phần của hệ allenic chuyển vị vòng hoá, như:



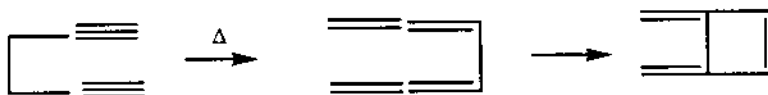
nhưng không phản ứng nếu một liên kết đôi là một phần của hệ thơm như 1-phenyl-1-buten.

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.

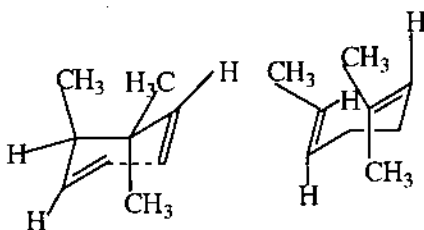
Các 1,5-diyn cùng chuyển hoá thành 3,4-dimetylenxyclobuten với giai đoạn đầu là chuyển vị Cope quyết định tốc độ, sau đó là phản ứng electrocyclic:



1,3,5-Trien và xyclohexadien cũng có chuyển vị Cope tương tự.

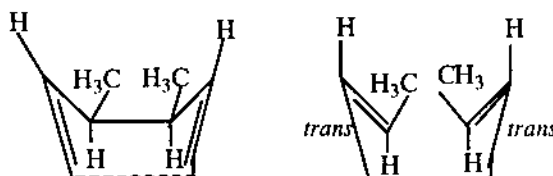
Phản ứng chuyển vị Cope của 1,5-dien đơn giản cũng được xúc tác bởi hợp chất kim loại chuyển tiếp, chẳng hạn dùng $\text{PCl}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2$ thì phản ứng xảy ra ở nhiệt độ phòng.

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*.

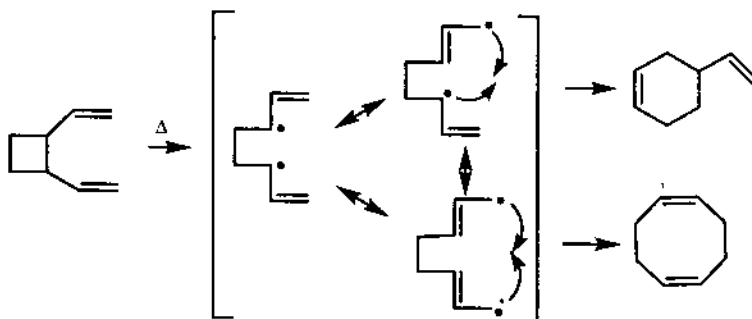
Cũng có hai trạng thái chuyển dạng thuyền của đồng phân *meso*, một cho olefin *trans-trans*, còn một cho olefin *cis-cis*:



còn đồng phân ($\pm$) ngược lại.

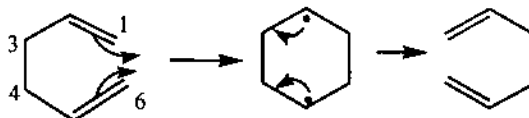
Nếu có trạng thái chuyển thuyền thì phải có olefin *cis-trans*, còn đồng phân ghế (*diaxial-metyl*) cho *cis-cis*, *diequatorial metyl* cho *trans-trans* nên chứng tỏ rằng trạng thái chuyển phải có cấu dạng ghế mà không có cấu dạng thuyền. Cũng chú ý là, đối với 3,4-dimetyl-1,5-hexadien có thể tự do ở dạng thuyền hay ghế, còn như đối với 1,2-divinylxyclopropan thì chỉ có phản ứng ở dạng thuyền. 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:



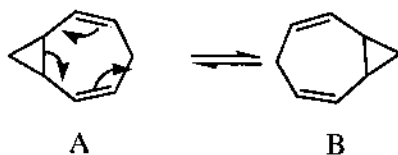
Phản ứng theo cơ chế gốc kép và một phần sản phẩm xyclooctadien sinh ra do *epime* hoá của *trans* thành *cis*-divinylxyclobutan tiếp theo bởi chuyển vị Cope.

Còn một vài phản ứng theo cơ chế gốc kép hai giai đoạn:



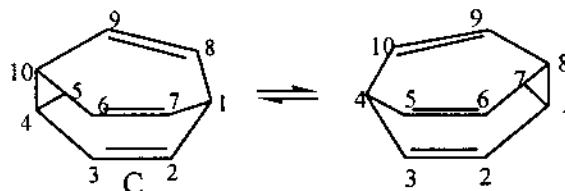
ở đây, liên kết 1,6 hình thành trước khi liên kết 3,4 bị phân cắt.

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°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:

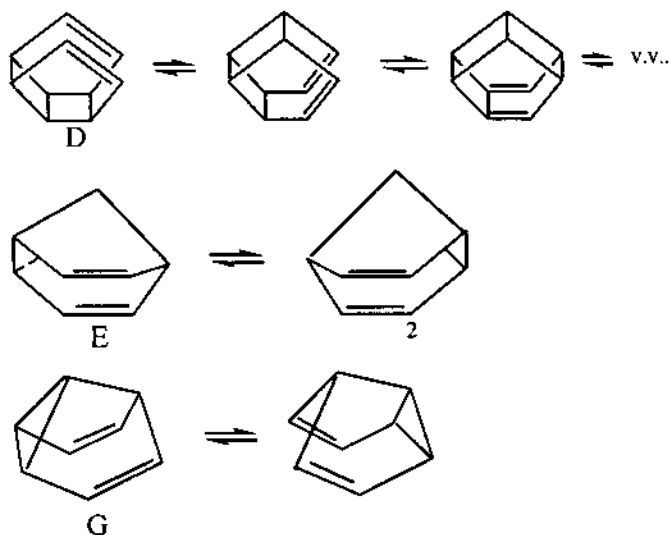


phân biệt bằng cộng hưởng chỉ với khung electron. Vị trí hạt nhân trong hai cấu trúc là khác nhau. Phân tử A là một tautome hoá trị (ở 180°C) có cấu trúc không ổn định thay đổi liên

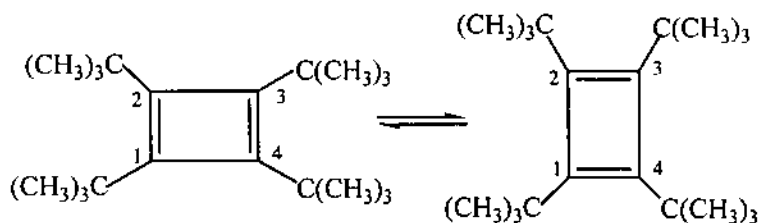
tục. Đối với *cis*-1,2-divinylxyclopropan không tồn tại ở nhiệt độ phòng nhanh chuyển vị thành 1,4-xycloheptadien nhưng trong A thì cấu trúc *cis*-divinyl xyclopropan được ổn định trong cả hai cấu trúc. Nhiều hợp chất đa vòng có vòng xyclopropan đều chịu chuyển vị Cope thành những dạng tautome hoá trị 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°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°C chỉ tìm thấy một *pic*, chứng tỏ ở 100°C hợp chất nhanh chuyển hoá cho nhau. Phổ $^{13}\text{CNMR}$ của bullvalen chỉ tìm thấy một *pic* ở 100°C . Các hợp chất khác như hypostrophen (D), barbaralan (E), semibullvalen (G)...

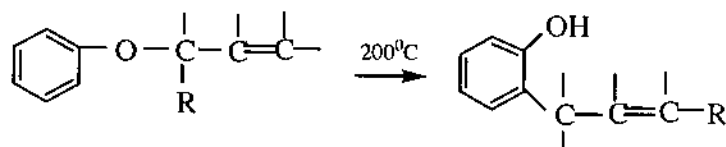


Trường hợp điển hình là hai đồng phân hình chữ nhật ở dưới có đồng phân động học đã xác định được bằng phổ ^{13}C :



2- Chuyển vị Claisen

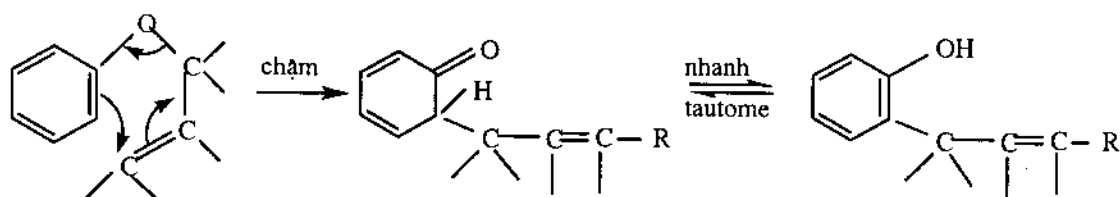
Các aryl allyl ete khi đun nóng chuyển vị thành *o*-allyl phenol, gọi là chuyển vị Claisen:



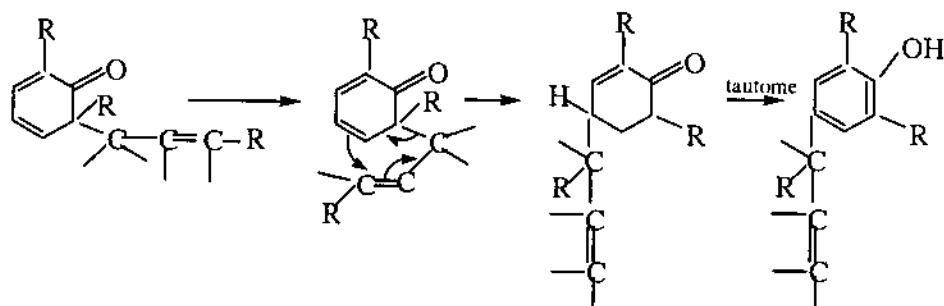
Nếu hai vị trí *ortho* bị chiếm thì chuyển vị tới vị trí *para* (thường gọi là chuyển vị *para*-Claisen) và không có phản ứng này khi vị trí *para* và hai *ortho* đều bị chiếm.

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 α đối với oxy thì bây giờ ở vị trí γ 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*:

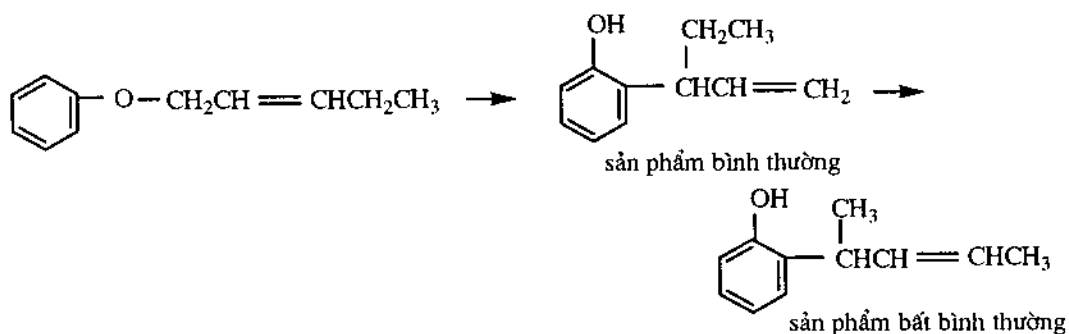


Phản ứng là bậc nhất đối với ete, không có sản phẩm chéo khi dùng hỗn hợp hai cấu tử và luôn có khung allyl trong cơ chế. Khung allyl trong chuyển vị *ortho* đã được chứng minh bằng ^{14}C . Tính hình học của trạng thái chuyển giống trạng thái chuyển Cope. Trạng thái chuyển Claisen thường ưu tiên giống dạng ghế. Khi vị trí *ortho* không có hydro, sự chuyển vị sigma [3,3] lần thứ hai tiếp theo:

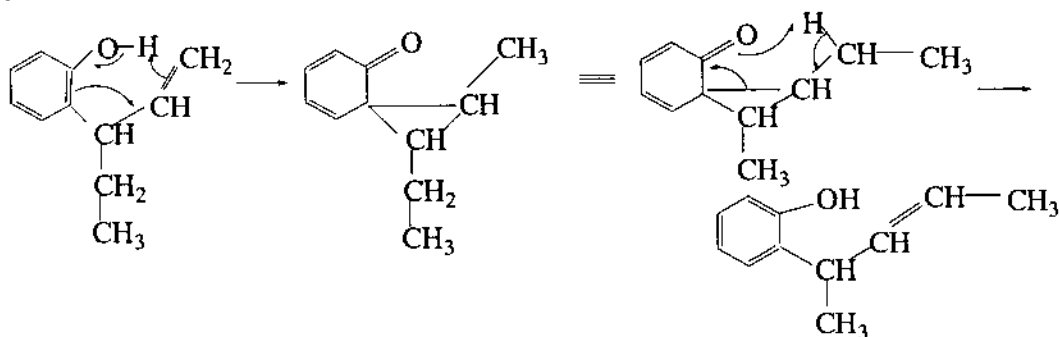


và nhóm chuyển vị vẫn giữ cấu trúc ban đầu.

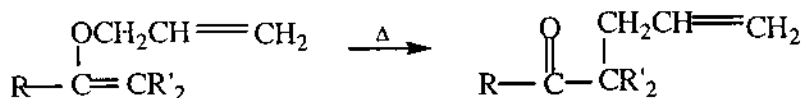
Ete có nhóm ankyl ở vị trí γ của ete (hệ $\text{Ar}-\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{R}$) thỉnh thoảng cho sản phẩm bất thường với cacbon β nối với vòng:



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:

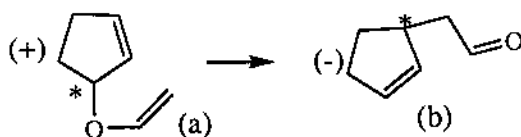


Ete allyl của enol (ete vinyl allyl) cũng chuyển vị Claisen nhưng thực tế mới phát hiện ra chất đầu tiên:

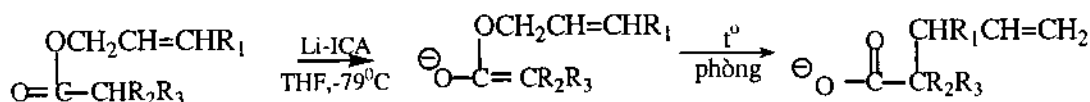


Trong trường hợp này, không có chất trung gian khi $\text{R} = \text{H}$ vì không có bản chất thơm và xeton bền hơn dạng enol và nếu dùng nước thì phản ứng được xúc tiến. Cơ chế tương tự như allyl aryl ete.

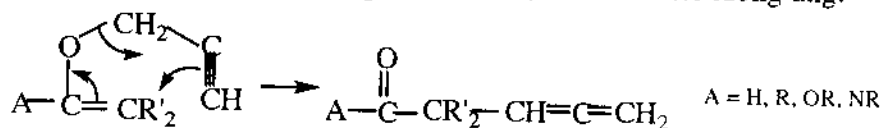
Đối với các chất hoạt động quang học như (a) chuyển thành (b) thì vẫn giữ tính quang hoạt như phản ứng sau:



Khi tác dụng xeton trực tiếp với ancol allylic và có xúc tác thu được xeton γ, δ - 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 γ, δ - không no:

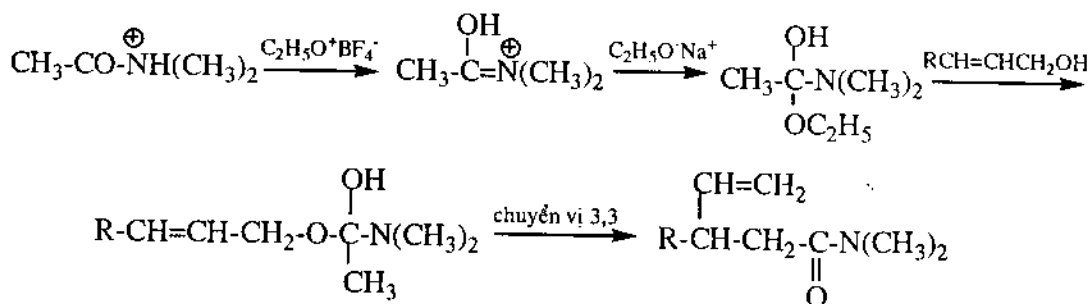


Các hợp chất propargyl vinyl cũng cho andehit, xeton và este tương ứng:

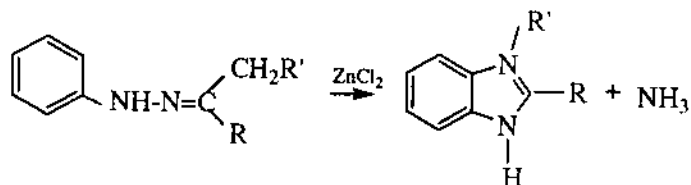


Chú ý rằng, các thioete allyl aryl $\text{ArSCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ chuyển vị thành *o*-allyl thiophenol, gọi là chuyển vị thio-Claisen không thu được vì không bền mà phản ứng cho hợp chất bixyclo. Nhiều sunfua allyl vinyl cũng cho phản ứng chuyển vị, các sunfon allyl vinyl $\text{H}_2\text{C}=\text{CRCH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 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.

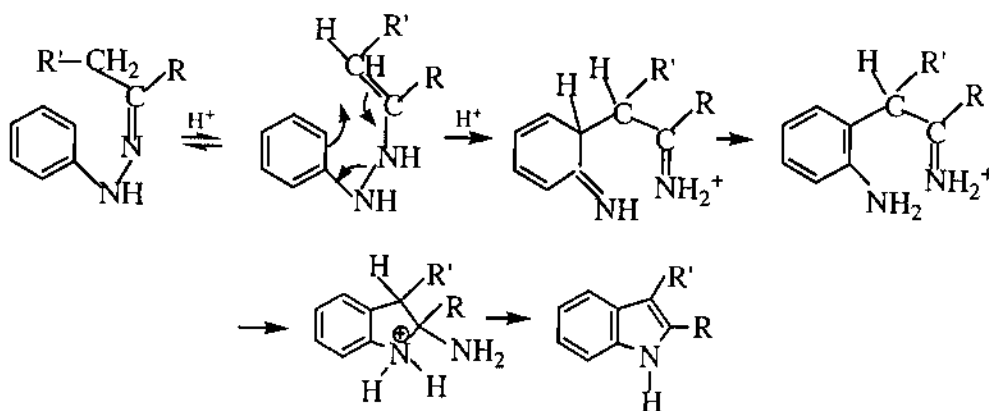
Phản ứng chuyển vị được áp dụng tổng hợp các hợp chất hình thành liên kết C-C đi qua hợp chất allyl ete trong quá trình, sau đó chuyển vị, chẳng hạn phản ứng sau:



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:

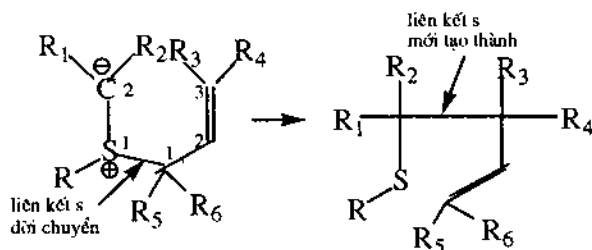


Phản ứng có giai đoạn chính là quá trình chuyển vị sigma [3,3] qua các giai đoạn như sau:

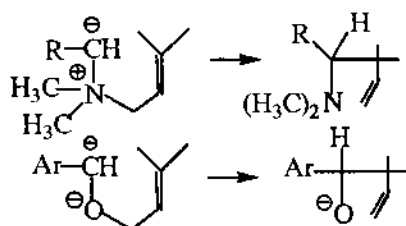


13.5.4. Phản ứng chuyển vị sigma [2,3]

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 nito và bazơ liên hợp của allyl ete (phản ứng này gọi là chuyển vị Wittig [2,3]):

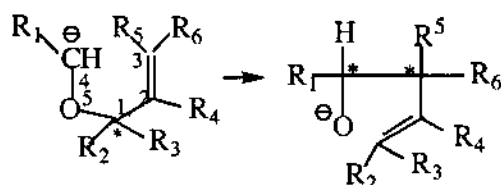


Trong phản ứng, nhóm allyl dời chuyển từ nguyên tử S, N hay O tới nguyên tử cacbon mang điện tích âm bên cạnh, là trường hợp riêng của chuyển vị Stevens và Wittig, chỉ khác là ở đây nhóm allyl dời chuyển. Khi nhóm allyl dời chuyển thì có hai cách:

1- cơ chế ion gốc hay cặp ion;

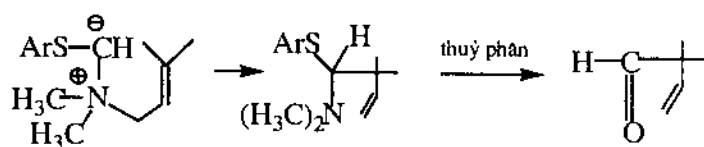
2- chuyển vị pericyclic đồng bộ sigma [2,3] nhưng chuyển vị allyl thì chỉ theo cơ chế đồng bộ.

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 C₃ và C₄ (R₅ ≠ R₆) và nếu chất ban đầu là quang hoạt do có trung tâm bất đối ở C₁, sản phẩm là hoạt động quang học:

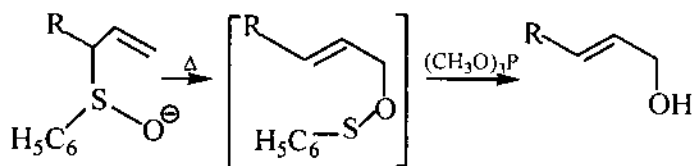


Nhiều công trình cho thấy ete hoạt động quang học thì sản phẩm cũng quang hoạt nếu có trung tâm bất đối ở C₃ hay C₄ hoặc cả hai.

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:



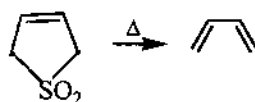
Một phản ứng chuyển vị sigma [2,3] là chuyển sunfoxit allyl tới ancol qua chuyển vị allyl khi tác dụng với tác nhân thiophin như trimetyl photphit:



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 (CHELATTROPIC)

Khi nghiên cứu phản ứng tách của các hợp chất như 2,5-dihydrothiophen-1,1-dioxit sẽ tách SO₂ cho điện là phản ứng tách 1,4 cũng là quá trình đồng bộ theo quy tắc đối xứng obitan với quá trình tách *supra*:

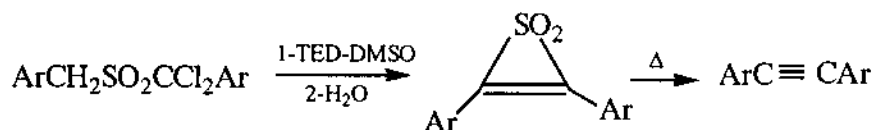


Còn đối với 2,7-dihydrothiepin-1,1-dioxit là phản ứng tách 1,6 là quá trình *antara* theo quy tắc đối xứng obitan:



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 SO₂ ở trên gọi là phản ứng *chelat*, là phản ứng được xác định bằng phản ứng có hai liên kết σ ở trên một nguyên tử bị phân cắt hay tạo thành cùng lúc.

Khi tác dụng α,α-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:

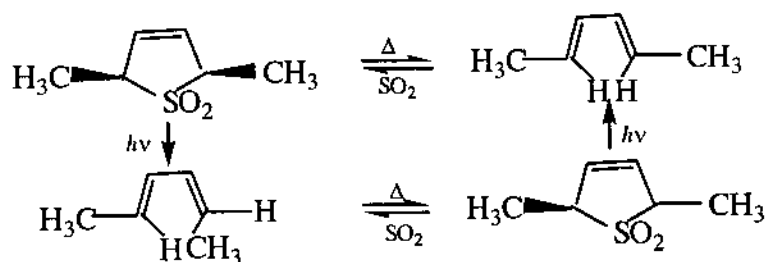


Ngược lại, tương tự như phản ứng cộng vòng của dien với dienophin, phản ứng *chelat* (phản ứng càng cua - *chelotropic reaction*) xảy ra từ dien với phân tử có hai obitan ở trên cùng một nguyên tử. Tiểu phân có cấu trúc đó là loại cacben như diclocacben hoặc oxit lưu huỳnh ở trạng thái singlet:

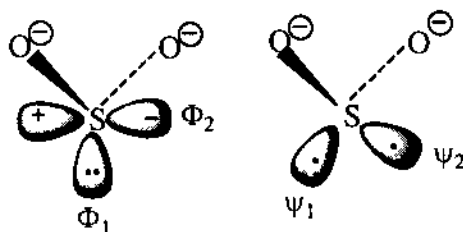


Phản ứng được nghiên cứu là phản ứng đặc thù lập thể của SO_2 với dien liên hợp.

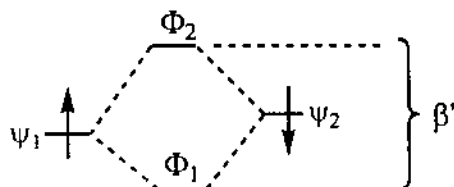
Phản ứng tạo sunfon vòng bằng cộng nhiệt của SO_2 vào dien và phản ứng tách của nó là phản ứng quay ngược chiều đặc thù lập thể:



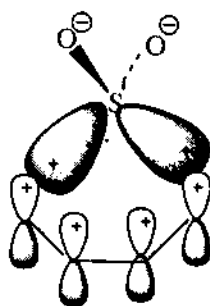
Phân tử SO_2 có hai AO, một là AO lai hoá bị chiếm ψ_1 có cặp electron và một AO trong $3p$ -AO ψ_2 :



Hai AO này trong SO_2 có thể thay thế bằng hai AO lai hoá ψ_1 và ψ_2 . Hai AO này chứa một electron. Khi tương tác hai AO này lại tạo ra Φ_1 và Φ_2 :



Phản ứng giữa 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.

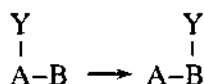
Ngoài những phản ứng ở trên, phản ứng tách nhiệt cũng xảy ra qua trạng thái chuyển vòng electron thuộc loại phản ứng pericyclic đã nói ở phản ứng tách.

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.

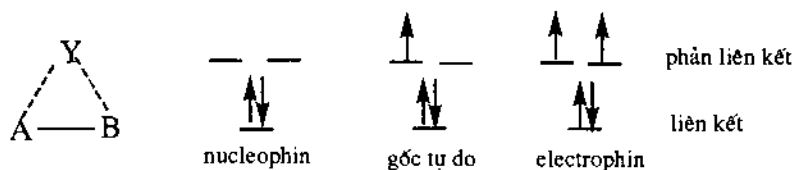
Phản ứng này thường xảy ra trong quá trình thế, tách hay cộng qua những chất trung gian như cacbocation hay cacbanion. Một số phản ứng chuyển vị liên quan tới sự chuyển vòng electron đã nói ở chương trước. Ở đây chỉ nói về những phản ứng chuyển vị ion hay gốc.

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 α, β , 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

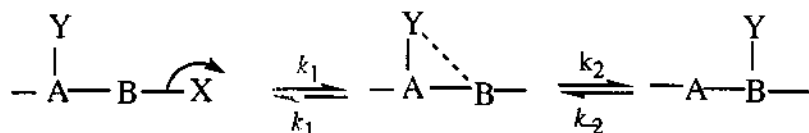
14.1.1. Chuyển vị nucleophin

1- Cơ chế và bản chất của chuyển vị

Cơ chế chung của chuyển vị nucleophin:

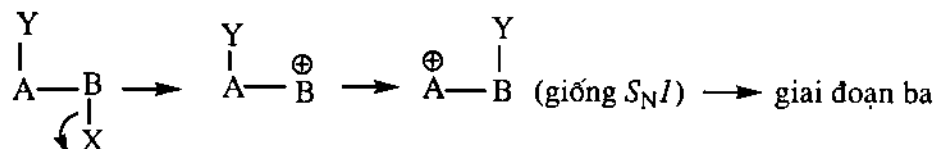


Phản ứng có ba giai đoạn, trong đó giai đoạn quyết định là giai đoạn chuyển nhóm chuyển vị từ A sang B:



Phản ứng chuyển vị xảy ra bằng sự tấn công nucleophin nội phân tử của nhóm thế vào cacbon 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.

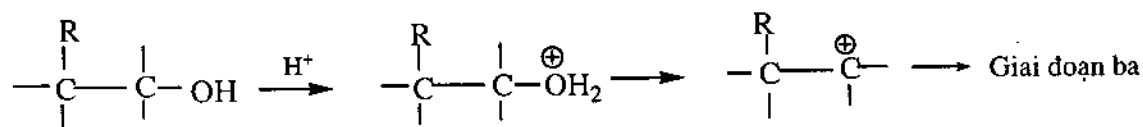
Cơ chế là ion đơn phân tử có thể tạo thành cation cố điển hay không cố điển:



Cation cố điển thường được ổn định bằng nhóm kề, phản ứng có sự quay cấu hình ở cacbon đầu chuyển vị, còn ở cacbon cuối chuyển vị có sự quay cấu hình phụ thuộc vào thời gian tồn tại của cation. Mức độ quay cấu hình này tăng lên theo thời gian tồn tại của cation.

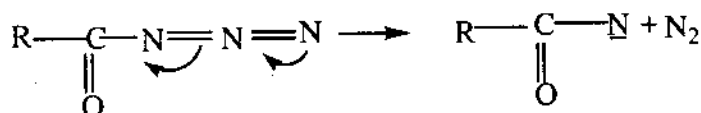
Cơ chế tạo thành cation không cố điển do có sự liên hợp với nhóm thế, điện tích được giải tỏa, cation ổn định có năng lượng đặc biệt thấp nên sự chuyển vị xảy ra đặc biệt nhanh, phản ứng thường được bảo toàn cấu hình ở cuối chuyển vị.

Chẳng hạn sự hình thành cabocation của ancol khi có axit mạnh:



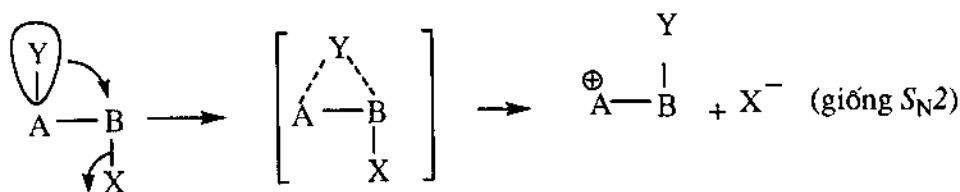
Giai đoạn này là hai giai đoạn đầu của phản ứng S_N1 hay phản ứng $E1$ của ancol.

Còn sự hình thành tiểu phân lục tử thiếu electron như sự hình thành nitren:



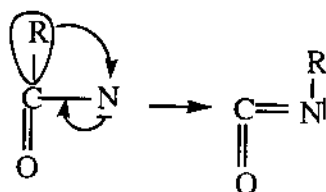
Ở đây nguyên tử A ban đầu là bất tử, nguyên tử A cản trở thành lục tử nên nhóm chuyển vị cùng với cặp electron chuyển sang B. Cabocation sau chuyển vị ở giai đoạn ba tổ hợp với anion trong phản ứng (chuyển vị với thế) hay tách H^+ (chuyển vị với tách).

Cơ chế đồng bộ như phản ứng S_N2 nội phân tử, xảy ra trạng thái chuyển. Nhóm chuyển vị đóng vai trò nhóm kề gây ra ảnh hưởng của nhóm kề hay ảnh hưởng *anchime*.



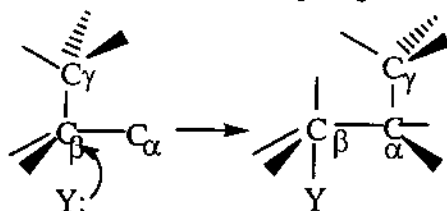
Trong trường hợp này, nhóm đi ra X đi ra đồng thời với nhóm kề R trong phản ứng thế nucleophin, chỉ khác là trong phản ứng chuyển vị liên kết R và A bị phân cắt.

Chẳng hạn trong phản ứng tạo nitren ở trên, phản ứng có thể theo S_N2 , trong đó hai hay ba giai đoạn là đồng thời, gọi là cơ chế đồng bộ.



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:

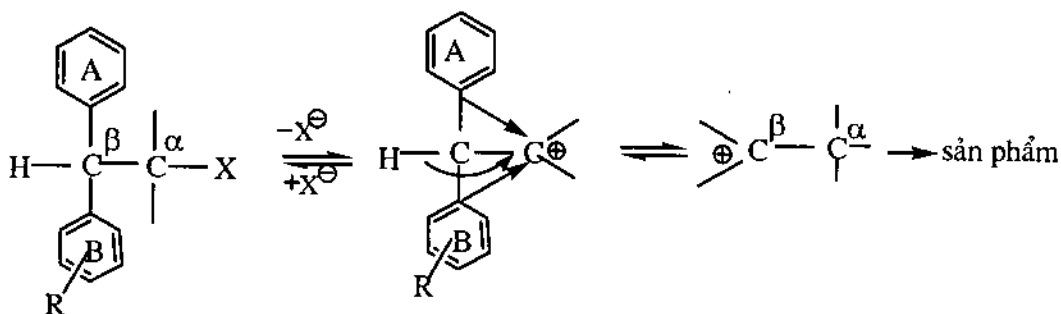


- Nguyên tử C ở nhóm chuyển vị được bảo toàn (C_γ)
- Nguyên tử C ở điểm đầu quay cấu hình (C_β)
- Nguyên tử C ở điểm cuối chuyển vị có sự nghịch đảo cấu hình (C_α).

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_α và sự chuyển vị nhóm thế từ C_β sang C_α gọi là chuyển vị 1,2 hay chuyển vị α,β . 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_α và tính bazơ của nhóm chuyển vị. Chẳng hạn:

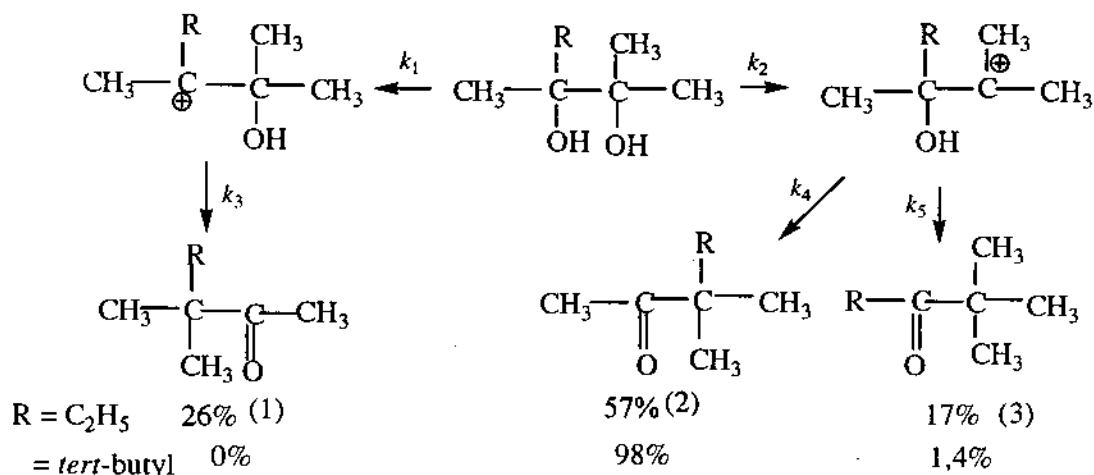


Ở đây khuynh hướng chuyển vị của nhân phenyl thế R lớn hơn nhân phenyl và lớn hơn nhóm methyl. Điều đó hợp lý khi thấy hằng số ρ của phản ứng âm. Khi chuyển vị, trung tâm mới tạo thành thường ổn định hơn trung tâm cũ nhưng luôn luôn ở trạng thái cân bằng hai trung tâm đó, ưu tiên ở trung tâm nào thuận 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 $10 \div 15 \text{ kcal/mol}$, entropi hoạt hoá bằng $0 \div 10 \text{ đ.v.e.}$

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.

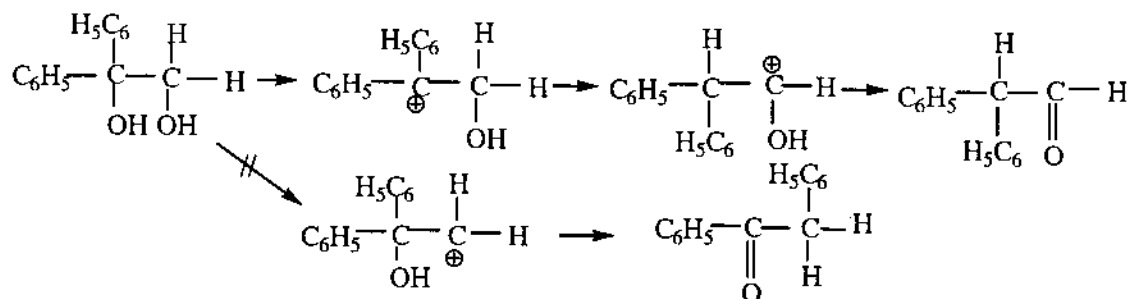
Chẳng hạn phản ứng:



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.

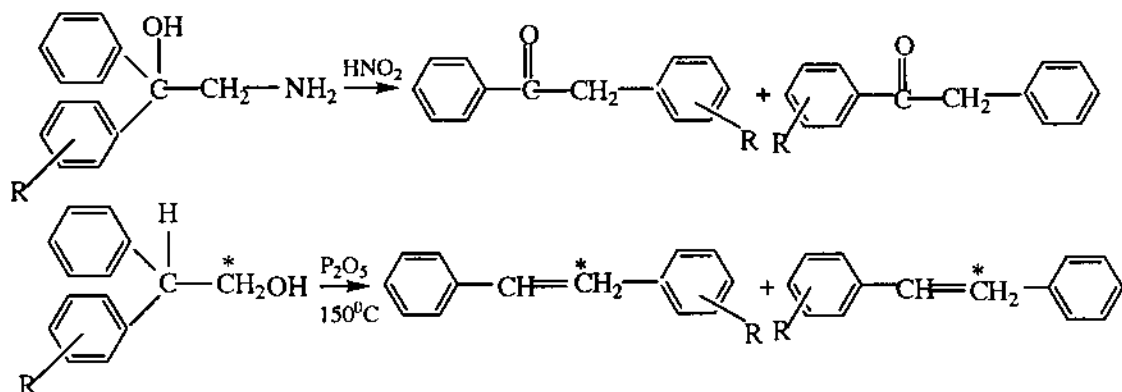
Có thể có những trường hợp pinacol loại $\text{RR}'\text{COHCOHRR}'$ cùng cho một cacbocation chỉ cần so sánh nhóm rời chuyển R hay R' phụ thuộc vào tính bền của cacbocation mới hình thành. Chẳng hạn nếu R rời chuyển cho $\text{R}'\text{C}^+(\text{OH})\text{CR}_2\text{R}'$ và R' rời chuyển cho $\text{RC}^+(\text{OH})\text{CRR}_2'$ 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:

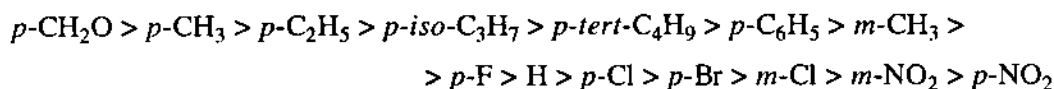


Ở đây cho thấy nhóm phenyl có khả năng hơn nhưng H lại chuyển vị để cacbocation tạo thành bền hơn vì tính ổn định cacbocation aryl > ankyl > hydro.

Về ảnh hưởng của các nhóm thế trong nhân benzen xác định theo phản ứng sau:



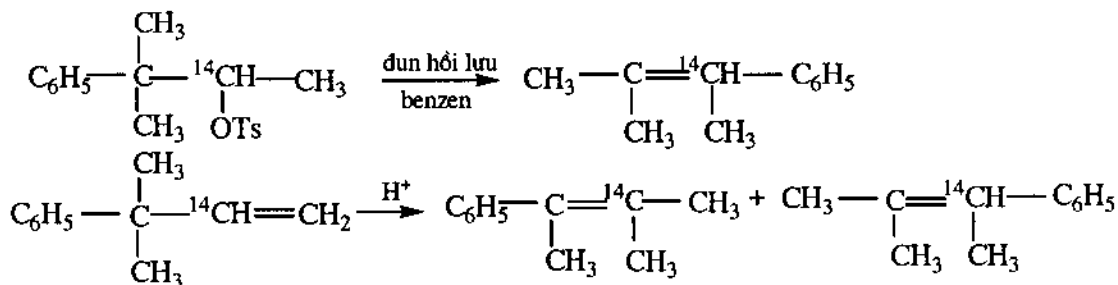
Chẳng hạn khi chuyển vị các nhóm phenyl thế khác nhau, ta có dãy:



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 hằng 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 $\text{CH}_3 = 1$ thì $\text{C}_2\text{H}_5 = 1,7$, *tert*-butyl ≥ 4000 .

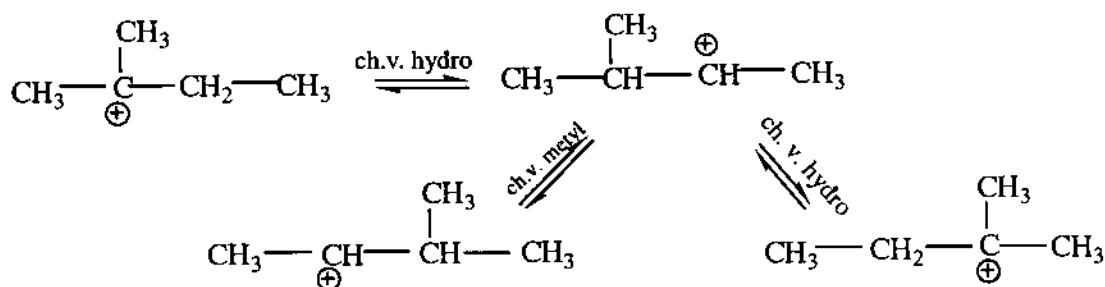
Các nhóm thế cho electron ở vị trí *para* và *meta* đều làm tăng khả năng chuyển vị, còn ở vị trí *ortho* làm giảm khả năng đó. Các nhóm thế hút electron làm giảm ở tất cả các vị trí. Khi xác định khả năng cho nhóm aryl thế, Bachmann và Ferguson xác định tốc độ tương đối của *p*-anisyl - 500; *p*-tolyl - 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

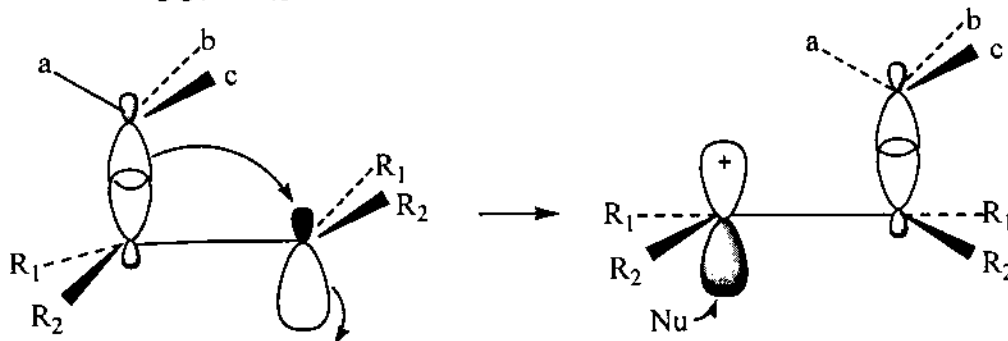
Cacbocation bậc ba bền trong dung dịch ngay ở nhiệt độ rất thấp, ngay ở dung dịch âm thì tốc độ chuyển vị của hydrua và gốc ankyl cũng rất nhanh nên tồn tại ở hỗn hợp cân bằng:



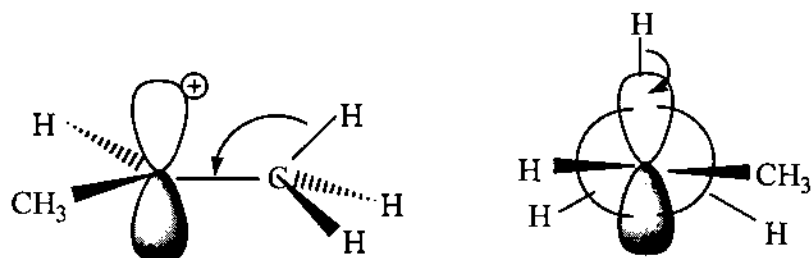
Neopentyl $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$, neophyl $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ và hệ norbornyl đặc biệt thiên về phản ứng chuyển vị cacbocation:



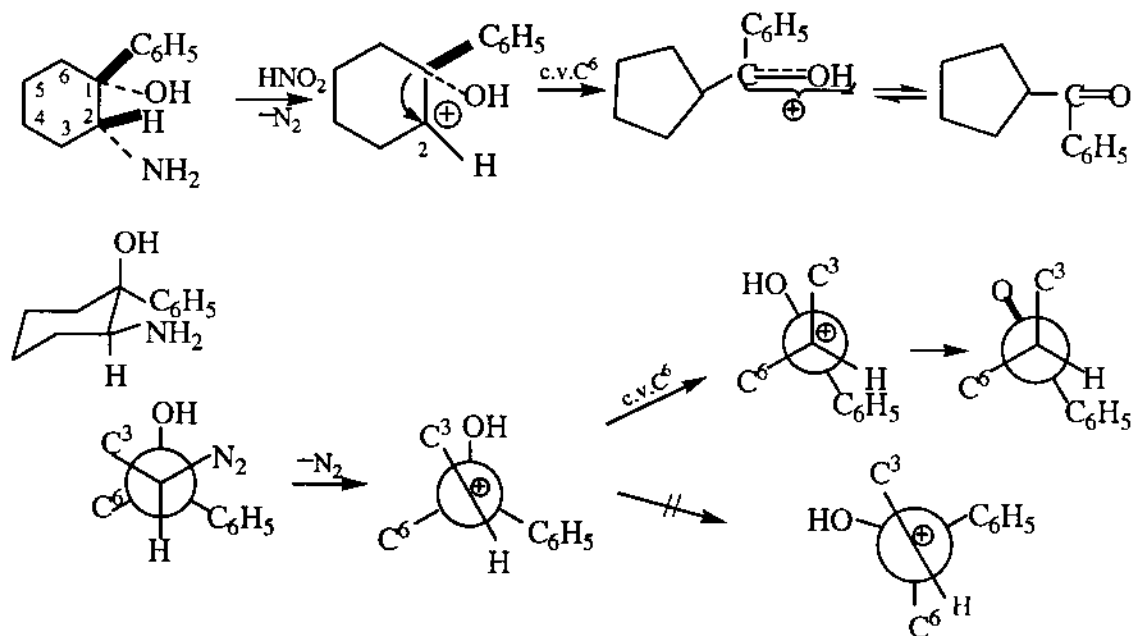
Mặt khác, phản ứng chuyển vị nucleophin thường có ảnh hưởng không gian rất lớn. Tuy sự chuyển vị xảy ra theo chiều tạo carbocation thuận lợi về năng lượng hơn, song phản ứng xảy ra rất nhanh và ưu tiên xảy ra theo hướng mà các nhóm thế tham gia vào chuyển vị thay đổi vị trí cục tiểu. Phản ứng chuyển vị ưu tiên với các nhóm thế ở vị trí *transoit* đối với nhóm đi ra, thường gọi là lập thể electron:



Chẳng hạn, khi chuyển vị H^- , cấu hình cho phép chuyển vị H^- khi orbital p của cacbon dương có hướng song song với liên kết C-H bên cạnh. Sự phân phối này đảm bảo tương tác cực đại giữa chúng:

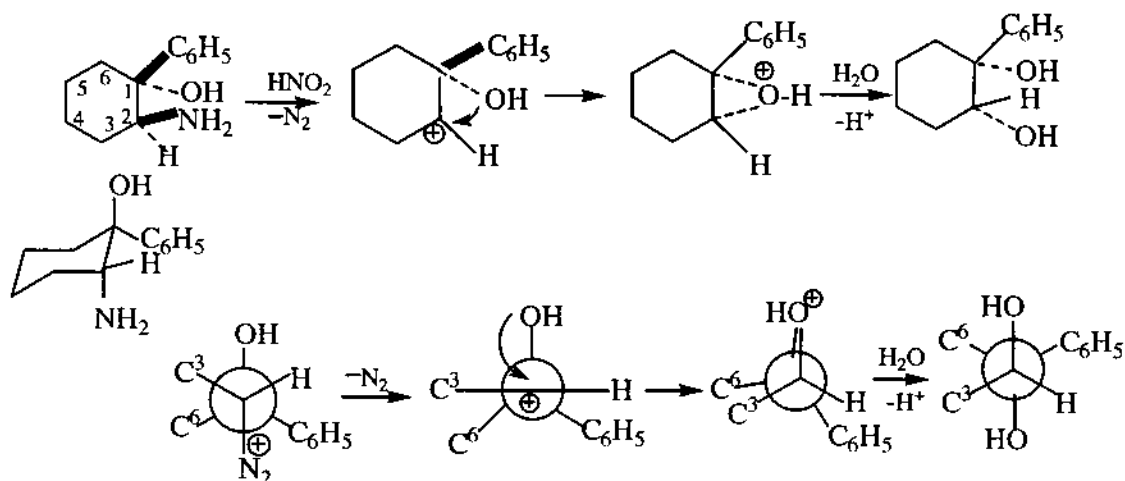


cũng tương tự như nhóm anky, orbital p của cacbon dương song song với orbital của C-CH₃. Điều đó được giải thích trong phản ứng loại amin của *trans*-1-phenyl-2-aminoxyclohexanol trong axit axetic 70% ở 0°C cho 99% phenylxyclopentylxeton



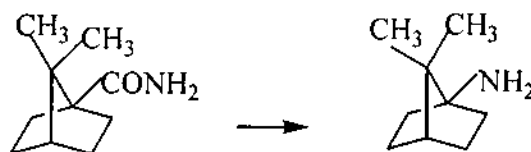
Chất ban đầu phản ứng với HNO₂ tạo cation diazoni có cùng cấu dạng với chất ban đầu, tách N₂ cho cation (2) trong đó chỉ nguyên tử C₆ có thể chuyển vị (quy tắc Krank-Kondon), tuy nhiên phenyl hay gốc anky có khả năng chuyển vị nhưng muốn chuyển vị thì phải chuyển cấu dạng, song thời gian chuyển vị rất 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:



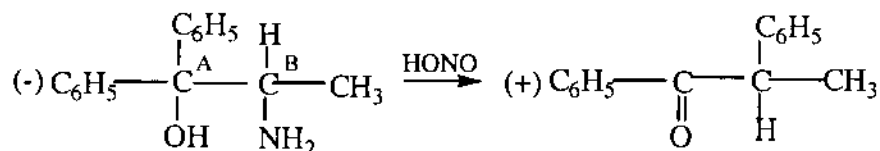
Những dữ kiện trên cho thấy nhân tố cấu dạng rất quan trọng trong quá trình chuyển vị.

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 (+)-C₆H₅CHCH₃COOH thành (-)-C₆H₅CHCH₃NH₂ 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:

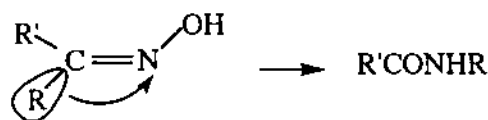


Không tìm thấy sự nghịch đảo hay raxemic hoá ở vị trí đầu cấu.

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:



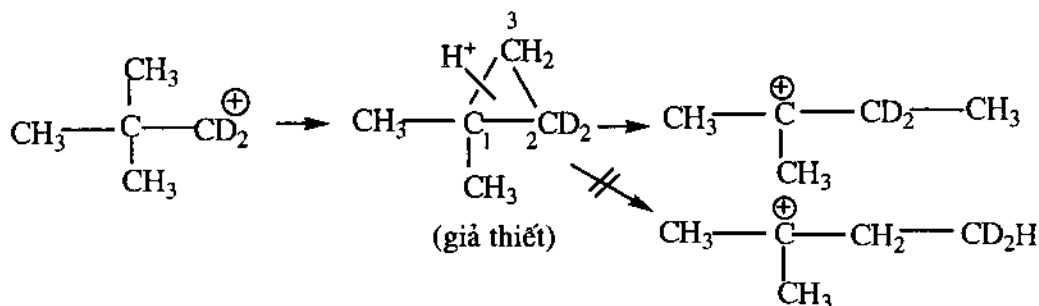
Nhiều phản ứng tìm thấy sự raxemic hoá ở A hay B hoặc cả hai, song phản ứng thường tuân theo quá trình chuyển vị của nhóm *trans* hay thường gọi là chuyển vị *anti* đối với nhóm thế ở vị trí cuối, chẳng hạn trong phản ứng chuyển vị Beckmann chỉ nhóm ở vị trí *trans* đối với nhóm hydroxyl chuyển vị và có nghịch đảo ở B.



Nói chung có thể rút ra một số điểm sau đây:

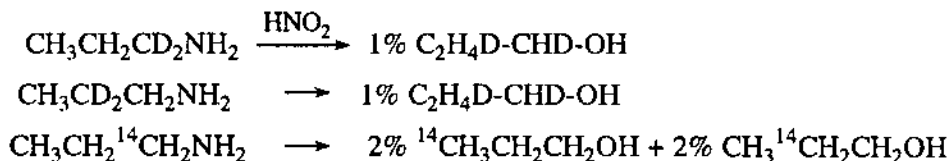
1- Quá trình S_N1 thường tìm thấy khi B là nguyên tử bậc ba hay có một nhóm aryl và một nhóm khác là ankyl hay aryl. Các trường hợp khác giống S_N2 hơn. Sự nghịch đảo cấu hình (loại S_N2) tìm thấy ở chất ban đầu neopentyl khi dùng ancol quang hoạt neopentyl-1-d, còn có chứng minh khác là hệ neopentyl 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:

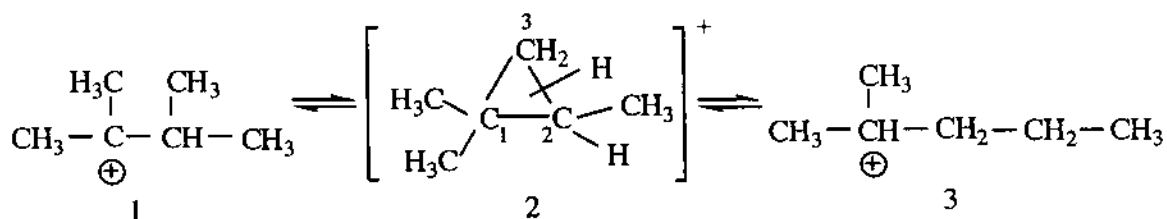


Cũng như từ $(\text{CH}_3)_3\text{C}^{13}\text{CH}_2^+$ chỉ cho *tert*-pentyl có đồng vị ở C_3 là dẫn xuất của $(\text{CH}_3)_2\text{C}^+-^{13}\text{CH}_2\text{CH}_3$ mà không cho dẫn xuất của $(\text{CH}_3)_2\text{C}^+-\text{CH}_2^{13}\text{CH}_3$.

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:



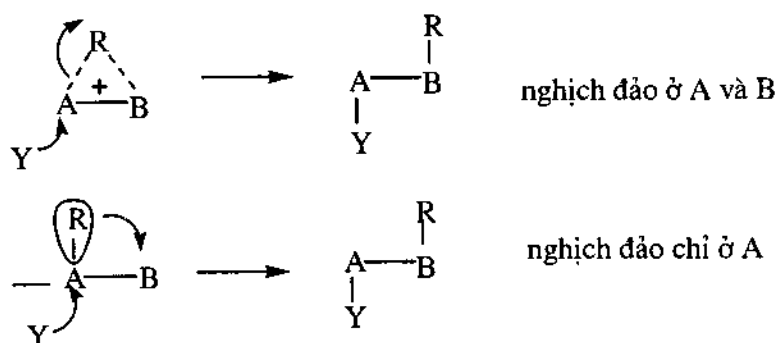
Trạng thái chuyển hay chất trung gian xyclopropan cũng tìm thấy trong một số phản ứng khác, nhưng không phải là chuyển vị 1,2, chẳng hạn như hai ion (1) và (3) trong dung dịch supeaxit tồn tại ở dạng cân bằng qua chất trung gian (2):



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.

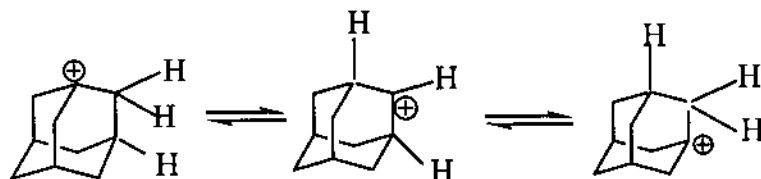
3- Nói về sự chuyển vị của H thì chưa có bằng chứng kết luận về sự tạo thành trạng thái chuyển ba trung tâm, còn đang tranh luận.

Về hoá học lập thể của vị trí đầu A có khả năng như sau:

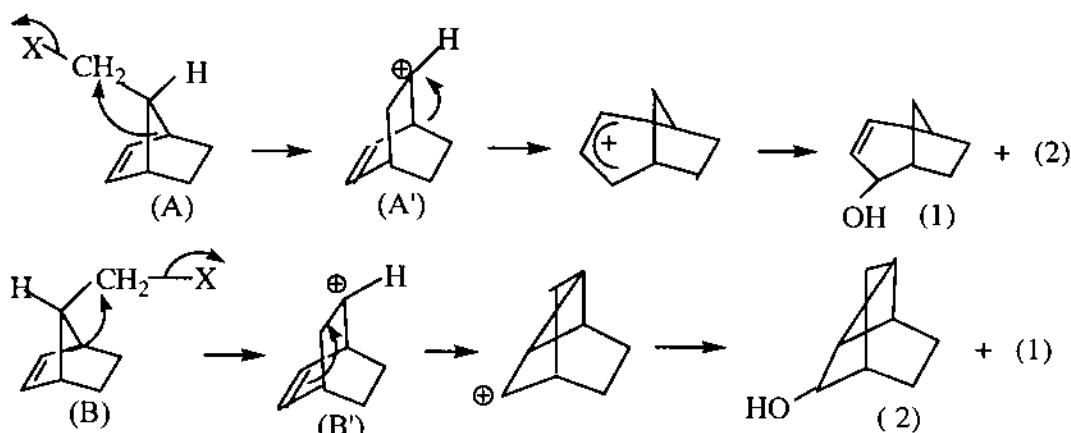


Trong vài trường hợp khi R là H thì cấu hình A được bảo toàn.

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, obitan trống của cacbon mang điện tích dương và obitan sp^3 của nhóm chuyển vị cân phải đồng phẳng nên các cation này không có chuyển vị cho nhau được:

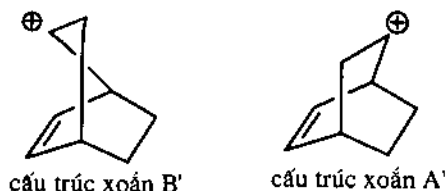


Khi dung môi phân hợp chất *endo* bixyclo A với X = ONs, Br cho ancol allylic bixyclic (1) với một lượng nhỏ ancol trixyclic (2), trong khi đó dung môi phân *exo* bixyclic B thì cho ancol trixyclic với một lượng nhỏ (1):



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 cacbon 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 cacbon dương ngược phía với liên kết đôi, còn B' thì cùng phía:



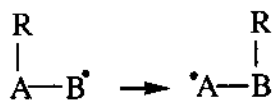
2- các ion ở dạng cặp ion, 3- các ion là không cố định.

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 (leakage).

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.

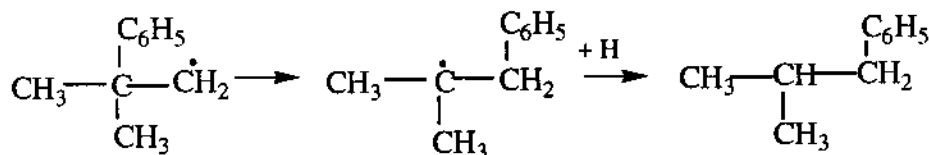
14.1.2. Chuyển vị gốc tự do

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.

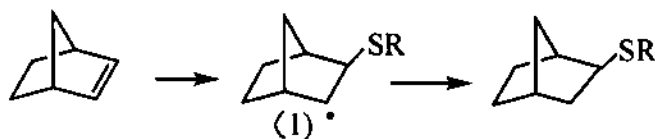
Phản ứng tạo thành gốc tự do được chứng minh rõ trong phản ứng decacbonyl hoá của andehit $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CHO}$ khi có peoxit di-*tert*-butyl cho một hàm lượng tương đương sản phẩm $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ bình thường và một lượng sản phẩm chuyển vị gốc phenyl:



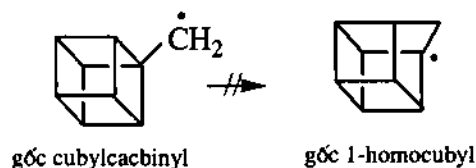
Nhiều phản ứng tìm thấy sự chuyển vị nhóm phenyl song chú ý rằng không có chuyển vị gốc metyl hay nói chung là không có chuyển vị gốc tự do của gốc ankyl ở nhiệt độ thường. Ngay trong hệ neopentyl và bornyl cũng không quan sát được sự chuyển vị gốc ankyl trừ khi cacbocation sinh ra dễ chuyển vị. Mặt 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:

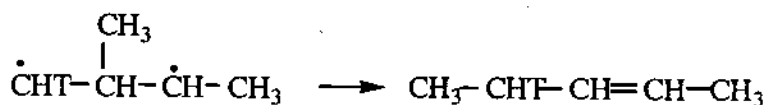


3) Gốc cubylcabinyl không chuyển vị thành gốc 1-homocubyl cho dù có giảm về sức căng:



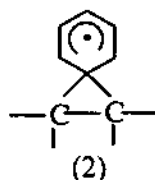
4) Không tìm thấy sự chuyển vị gốc isobutyl thành *tert*-butyl do hình thành gốc bền hơn bằng chuyển vị hydro khi clo hoá isobutan.

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:

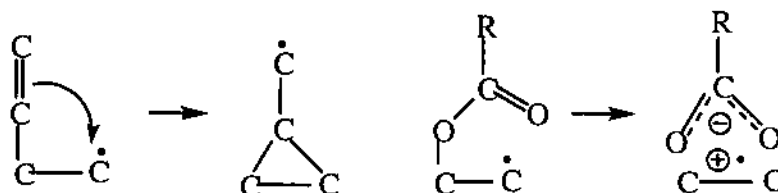


Trong trường hợp này, sự chuyển vị nhóm methyl ảnh hưởng trực tiếp tới sự hình thành hợp chất mà tất cả các electron đều được cặp đôi, đó là động lực cho phản ứng.

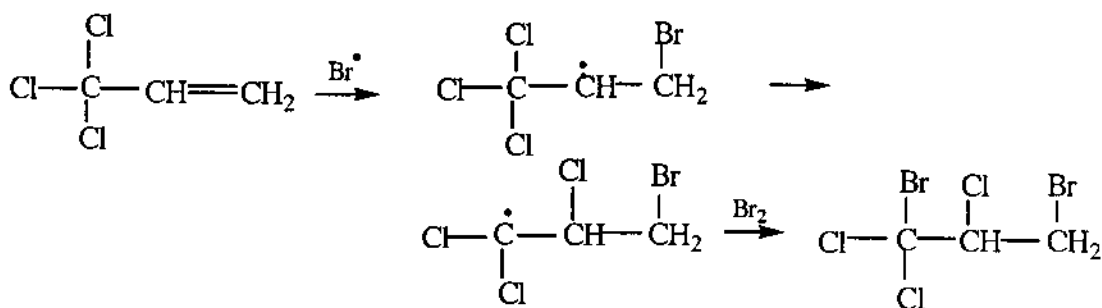
Các nhóm aryl có chuyển vị gốc do có giải toả electron tự do với vòng benzen như trạng thái chuyển (2) mà không phải chất trung gian, trong đó tìm thấy electron độc thân ở trên vòng benzen mà không có trong vòng ba cạnh:



Các nhóm aryl, vinyl và axetoxyl cũng chuyển vị. Nhóm vinyl chuyển vị bằng gốc trung gian xyclopropylcabinyl, còn gốc axetoxyl 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 $\text{BrCCl}_2\text{CHClCH}_2\text{Br}$:



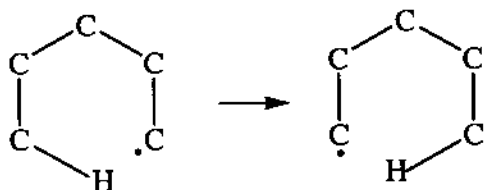
Trong trường hợp riêng, động lực cho sự chuyển vị là tính ổn định của gốc tự do dicloalkyl do electron độc thân được giải toả với orbital d của clo. Khả năng chuyển vị 1,2 của clo hay brom tìm thấy khi điểm đầu chuyển vị là bậc ba và điểm cuối là bậc nhất.

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,

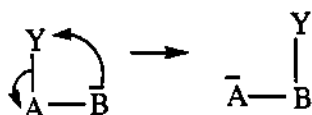
axetoxy và halogen. Hướng chuyển vị là gốc bền hơn nhưng cũng có vài bất thường.

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

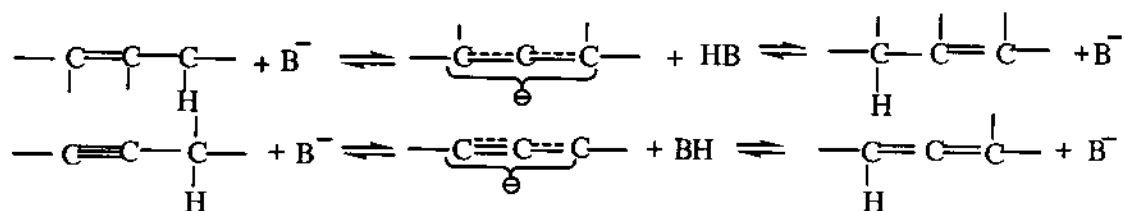
Phản ứng loại này thường là những phản ứng đồng phân hoá, tautome hoá như đồng phân hoá cation, anion, tautome hoá xeto-enol, amin-imin. Phản ứng này thường là chuyển vị proton hay nhóm thế trong mạch cacbon.

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:

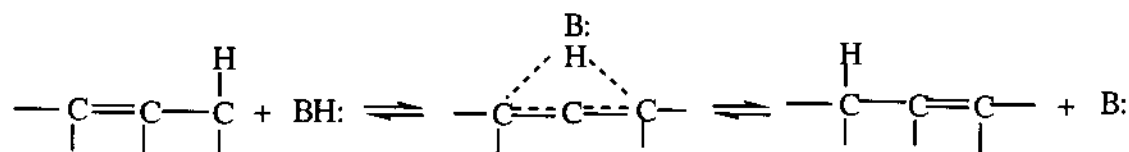


Khi có tác dụng của bazơ, phản ứng có thể xảy ra theo hai cơ chế chung sau:

+ Cơ chế đơn phân tử gọi là BS_EI' 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 BSE_2' trong trạng thái chuyển anion có quá trình chuyển proton nội phân tử:



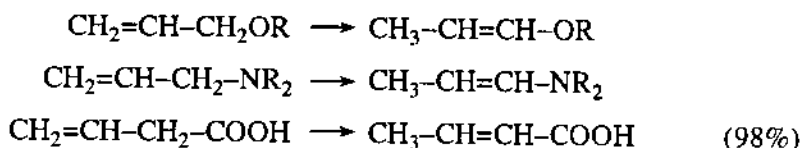
Quá trình chuyển proton xảy ra bằng cách tách proton ra khỏi trung tâm phản ứng để tạo cacbanion mesome và cộng tiếp proton để tạo trung tâm mới. Quá trình tạo cacbanion được xác nhận bằng hiệu ứng của các nhóm thế.

+ Các nhóm thế cho electron ở C_α làm chậm phản ứng, các nhóm thế hút electron làm tăng phản ứng.

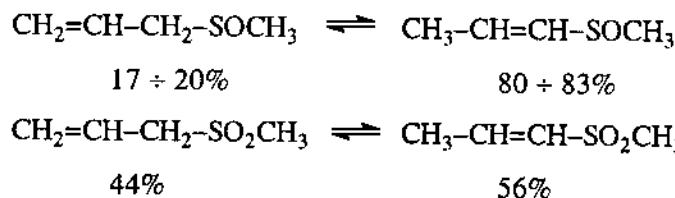
Các nhóm thế X ở C_α có hiệu ứng liên hợp với liên kết đôi α, β như:



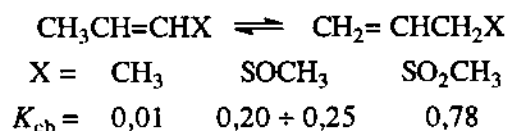
X = OR, SR, NR_2 ... hay nhóm có hệ electron π như: X = COOH, COOR, CN, CHO, COR... làm tăng độ bền của đồng phân α, β này. Do đó trong cân bằng giữa đồng phân chưa no như β, γ - β, α thì cân bằng chuyển về phía đồng phân α, β . Chẳng hạn:



Nếu X không có khả năng liên hợp với nối đôi, thì lượng đồng phân β, γ tăng lên:



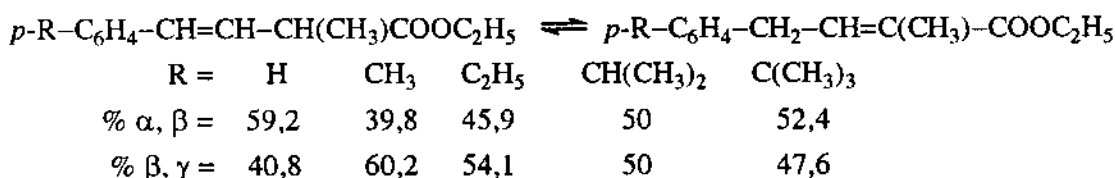
+ Các nhóm thế ở vị trí α là nhóm có hiệu ứng I, tính ổn định dạng α, β giảm khi tăng hiệu ứng I.



+ Các nhóm thế ở vị trí γ có ảnh hưởng lớn đến cân bằng. Nếu nhóm thế là nhóm ankyl làm chuyển dịch cân bằng sang đồng phân β, γ trong đó hiệu ứng siêu liên hợp của gốc R càng giảm thì lượng β, γ cũng giảm. Do đó lượng β, γ giảm theo dãy:

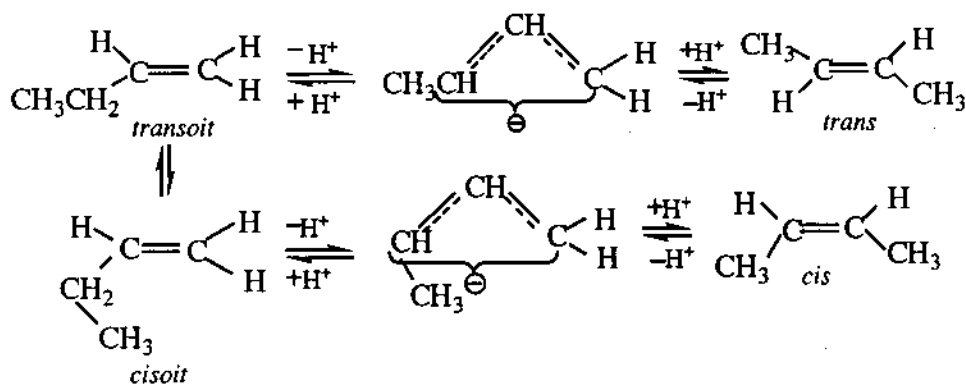


Chẳng hạn trong phản ứng:



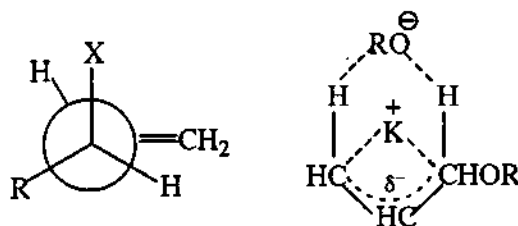
Sự chuyển vị proton cũng gây ra đồng phân hoá *cis* - *trans*: đặc tính hoá học lập thể của phản ứng chuyển hydro phụ thuộc nhiều nhân tố:

Phản ứng phụ thuộc vào cấu dạng của phân tử ban đầu:

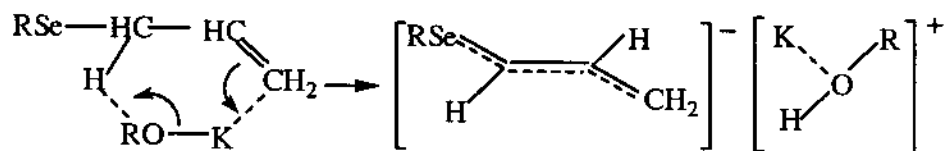


Người ta cho rằng trong điều kiện bình thường, olefin ban đầu tham gia vào những phản ứng ưu tiên ở cấu dạng mà phân tử C_β và các nguyên tử liên kết với nó chiếm vị trí *cisoit* đối với liên kết đôi và electron π của nối đôi tương tác với hydro ở C_β.

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.

Hóa học lập thể của chuyển vị phụ thuộc vào nhóm thế:

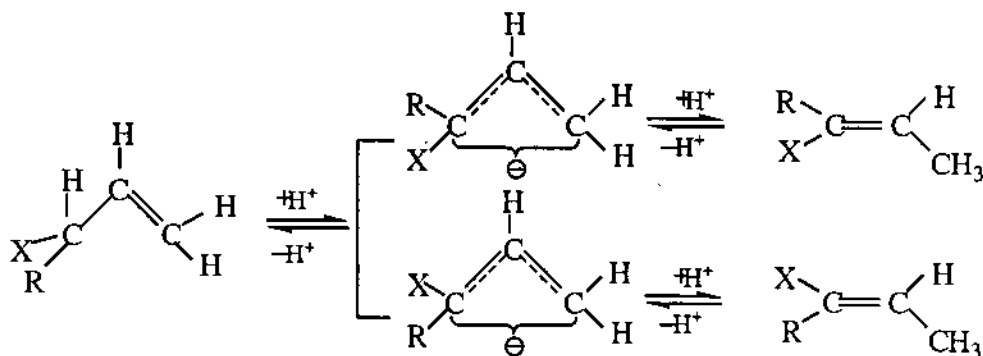
Đối với phản ứng có dạng $\text{CH}_2=\text{CX}-\text{CH}_2\text{R} \rightleftharpoons \text{CH}_3-\text{CX}=\text{CHR}$ ưu tiên dạng *cis*:

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 ₂ H ₅	100	0	Cl	COOC ₂ H ₅	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 ₂ H ₅	0	100

Hóa học lập thể đưa ra ở trên được xác định chỉ bằng hóa học lập thể của cacbanion trung gian:

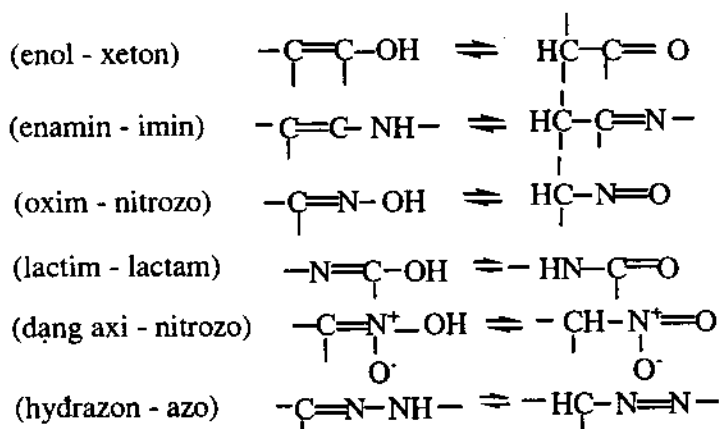


Người ta cho rằng sự tạo thành liên kết B-H trong trạng thái chuyển trước khi thủy phân liên kết C_α-H phân cực mạnh, còn bản thân trạng thái chuyển là cặp ion solvat mạnh không phân ly hoàn toàn.

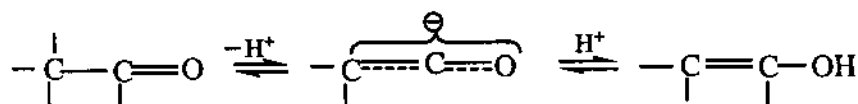
Dung môi cũng ảnh hưởng tới tốc độ phản ứng. Phản ứng nhanh trong dung môi aprotôn phân cực.

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:

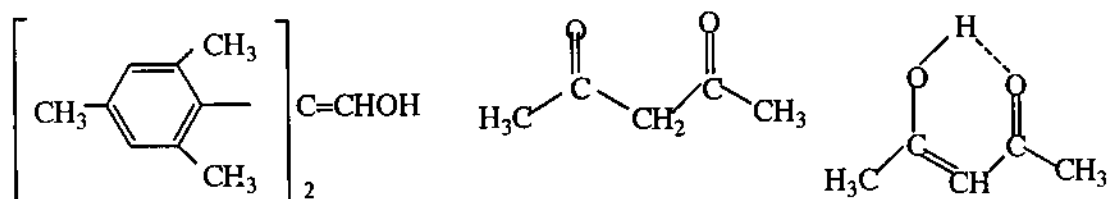


Phản ứng xảy ra trước hết là tách proton bằng bazơ, nên tốc độ enol hoá được xác định bằng tốc độ tách proton bằng bazơ:

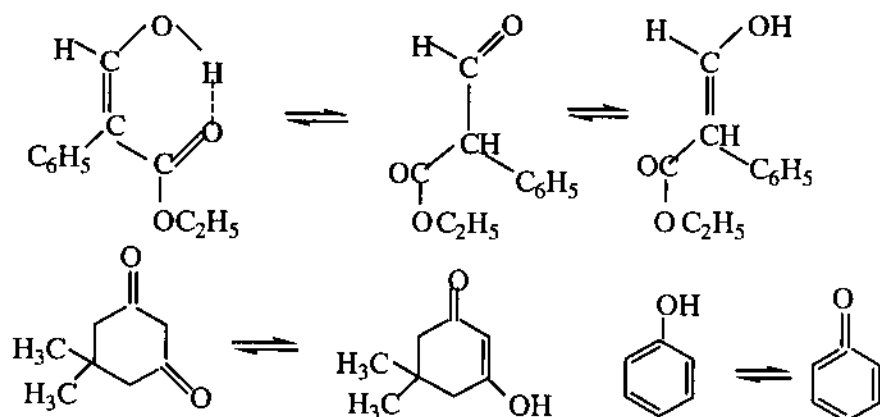


Cân bằng luôn chuyển dịch về cấu tử bền hơn. Chẳng hạn trong cân bằng enol-xeto, cân bằng thực tế chuyển mạnh về phía xeto vì năng lượng của dạng xeto thấp hơn dạng enol là 15 kcal/mol đối với andehit và 18 kcal/mol đối với xeton, do đó mức độ enol hoá của xeton và andehit rất thấp. Hàm lượng enol tăng lên khi chuyển tới những xeton vòng như xyclopentanon và xyclohexanon, khi trong hợp chất xeton có nhóm hút electron ở C_β do ổn định enol bằng liên hợp. Chẳng hạn, este axetoaxetat có 93% xeton và 7% enol trong cân bằng.

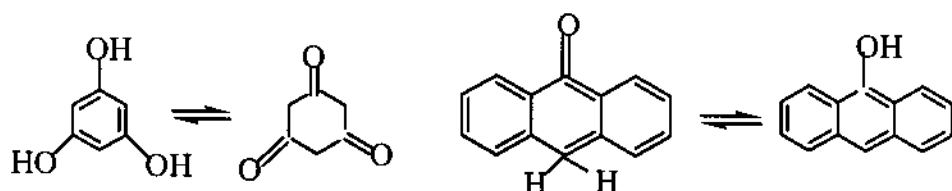
Dạng enol càng bền khi tạo được trạng thái chuyển vòng chelat, như trong trường hợp đixeton, như axetylaxeton có 80% dạng enol, mức độ enol hoá trong dung môi không thuận lợi cho sự tạo thành chelat, như trong nước axetylaxeton chỉ enol hoá đến 20%, do đó mức độ enol hoá còn phụ thuộc dung môi:



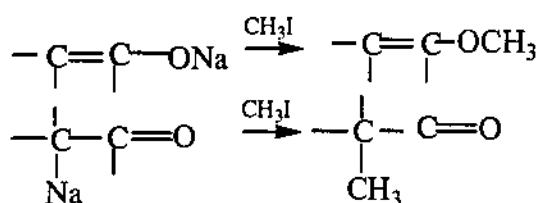
Sự tạo thành dạng chelat cho dạng enol tồn tại ở dạng *cis*, hiếm có trường hợp *trans*, chỉ vài trường hợp như:



Phenol là dạng enol bền nhất, bền hơn dạng xyclohexadienon, floroglucin có dạng trixeto bền hơn do năng lượng tạo thành cao hơn năng lượng cộng hưởng, còn antron có dạng xeton bền hơn dạng enol do năng lượng cộng hưởng ở nhân giữa làm giảm năng lượng:



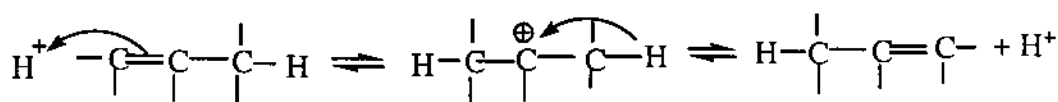
Trong tổng hợp hữu cơ, tautome thường có vai trò phản ứng kép. Chẳng hạn, khi axetyl hoá xeton có amidua natri hay CH_3I cho hai sản phẩm:



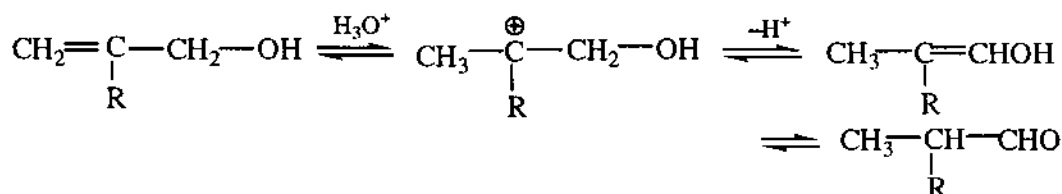
Phản ứng đặc trưng bằng hằng số cân bằng $K = k_e / k_x = [\text{Enol}] / [\text{Xeton}]$.

Phản ứng chuyển hydro trong olefin khi có xúc tác H^+ :

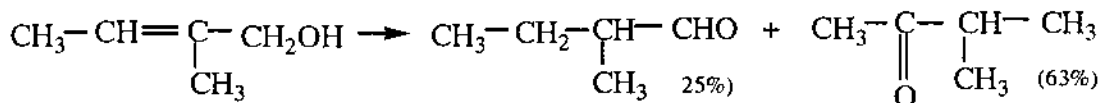
Phản ứng xảy ra qua cacbocation kèm theo chuyển vị allyl để thay đổi cấu trúc:



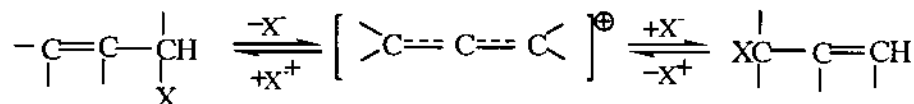
Cơ chế này thể hiện trong phản ứng chuyển hoá ancol β -ankylallylic thành andehit:



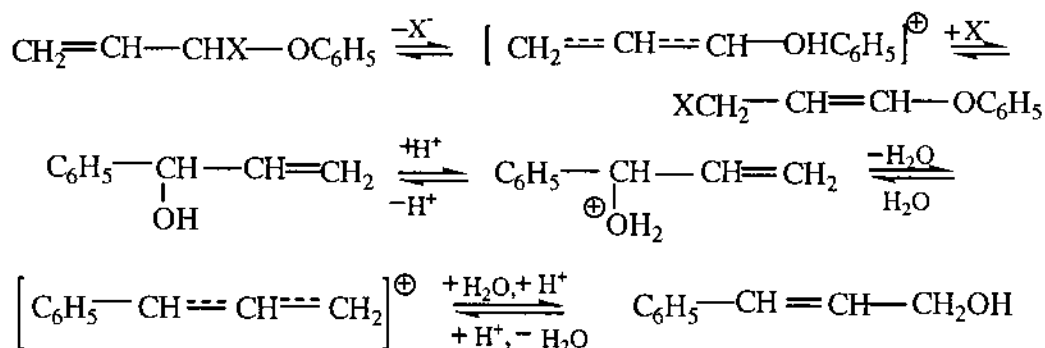
Proton cộng vào nối đôi rồi tách proton từ C_α . Do đó ancol allylic và đồng đẳng loại $\text{RCH}=\text{CHCH}_2\text{OH}$ trong H_2SO_4 thực tế không đồng phân hoá, còn ancol allylic thế β, γ có sự chuyển proton (tạo anđehit) đồng thời có sự chuyển anion (tạo xeton):



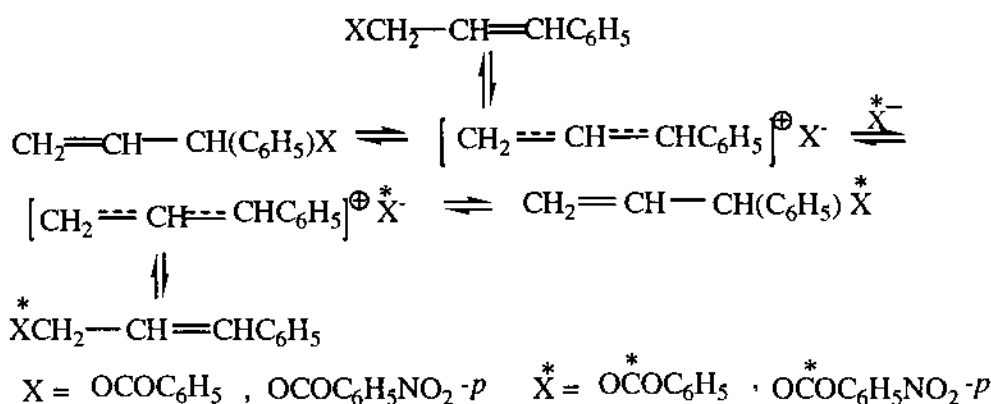
Phản ứng chuyển vị anion là sự chuyển vị nối đôi của olefin bằng sự dời chuyển nguyên tử hay nhóm nguyên tử âm điện cùng với cặp electron liên kết của mình. Chẳng hạn, chuyển vị halogenua allyl, ancol allylic:



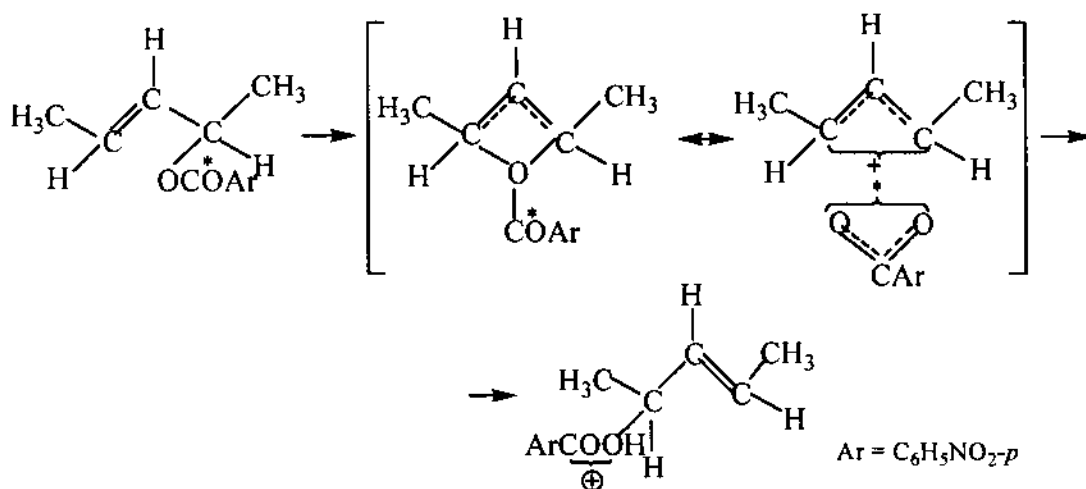
Phản ứng chuyển vị này tạo ra cacbocation trung gian, đơn phân tử nên theo $\text{S}_\text{N}1$. Do đó các nhóm cho electron xúc tiến phản ứng này, khuynh hướng chuyển vị nhóm dời chuyển thay đổi song song với khả năng đi ra của nó, có sự tham gia tạo sản phẩm thế với anion lạ, xúc tác bằng muối ion trung tính trong dung môi không phân cực, xúc tác bằng axit ở giai đoạn đầu. Chẳng hạn:



Phản ứng tiến hành theo $\text{S}_\text{N}1$, 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^- 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 $\text{S}_\text{N}1$. 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 cacbonyl:

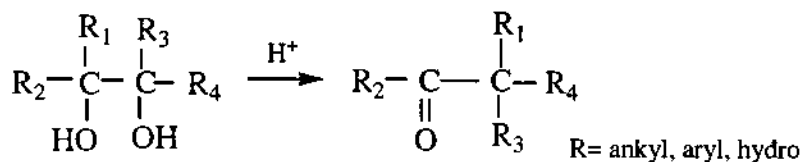


14.3. CÁC PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ NUCLEOPHIN 1,2

14.3.1. Chuyển vị từ cacbon tới cacbon

1- Phản ứng chuyển vị pinacol

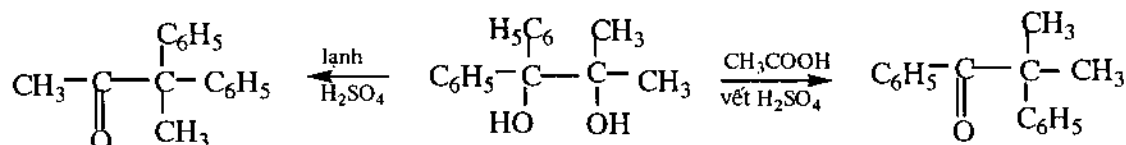
Phản ứng của 1,2-diol trong môi trường axit cho anđehit hay xeton có quá trình chuyển vị gọi là chuyển vị pinacol:



Phản ứng có tên từ hợp chất điển hình pinacol $(\text{CH}_3)_2\text{COHCOH}(\text{CH}_3)_2$ chuyển vị thành pinacolon $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCH}_3$. Các nhóm thế có thể là ankyl, aryl, hydro và etoxycarbonyl (COOC_2H_5) làm nhóm chuyển vị, trong nhiều trường hợp mỗi cacbon có ít

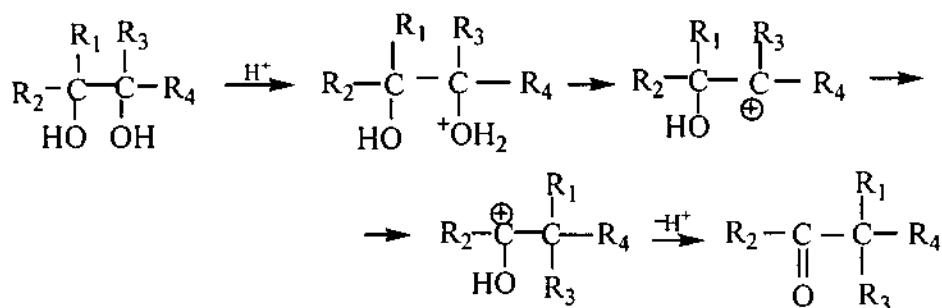
nhất một nhóm anky hay aryl và phản ứng thường đi từ glycol ba hay bốn lần thế.

Nếu glycol có bốn gốc R giống nhau thì cho một sản phẩm phụ thuộc vào nhóm nào dời 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.

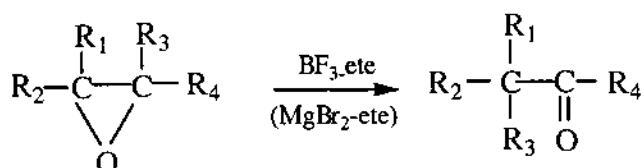
Cơ chế là chuyển vị 1,2 đơn giản:



Quá trình loại nước cho cacbocation và sự dời 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.

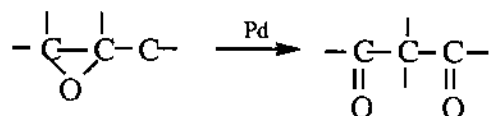
Một số hợp chất khác nếu có cacbon α bên cạnh cacbon có OH cũng có thể chuyển vị, như các β -aminoancol chuyển vị khi tác dụng với axit nitơ hay iothydrin chuyển vị khi có oxit thủy ngân hay nitrat bạc, β -hydroxylankyl selenua $R^2R^3C(OH)C(SeR^5)R^3R^4$ và ancol allylic chuyển vị khi có axit mạnh proton hoá liên kết đôi (thường gọi là chuyển vị semipinacol).

Các epoxit khi tác dụng với tác nhân axit như BF_3 -eterat, $MgBr_2$ -eterat hay đun nóng lâu cũng có chuyển vị:

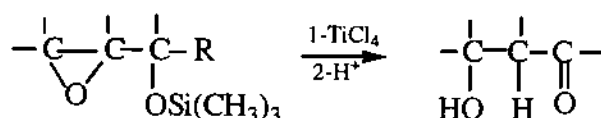


Do đó có thể tìm thấy epoxit là chất trung gian trong một số glycol. Các hợp chất $(\text{CH}_3)_2\text{COHCOH}(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{COHCNH}_2(\text{CH}_3)_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{COHCCl}(\text{CH}_3)_2$ xảy ra với tốc độ khác nhau nhưng đều cho hỗn hợp hai sản phẩm – pinacol và pinacolon 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 β -dixeton khi đun nóng α -epoxy ở $80 + 140^\circ\text{C}$ với một lượng nhỏ $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4\text{Pd}$:



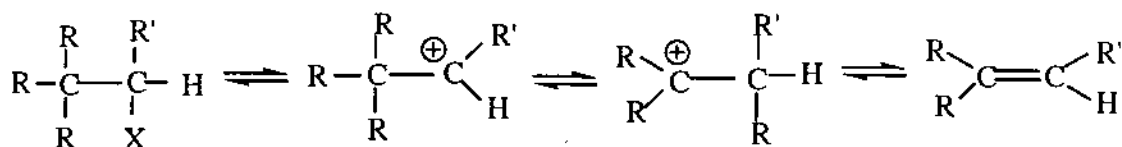
β -Hydroxy xeton tổng hợp được khi tác dụng silyl ete của α , β -epoxy ancol với TiCl_4 :



2- Phản ứng chuyển vị Wagner-Meerwein

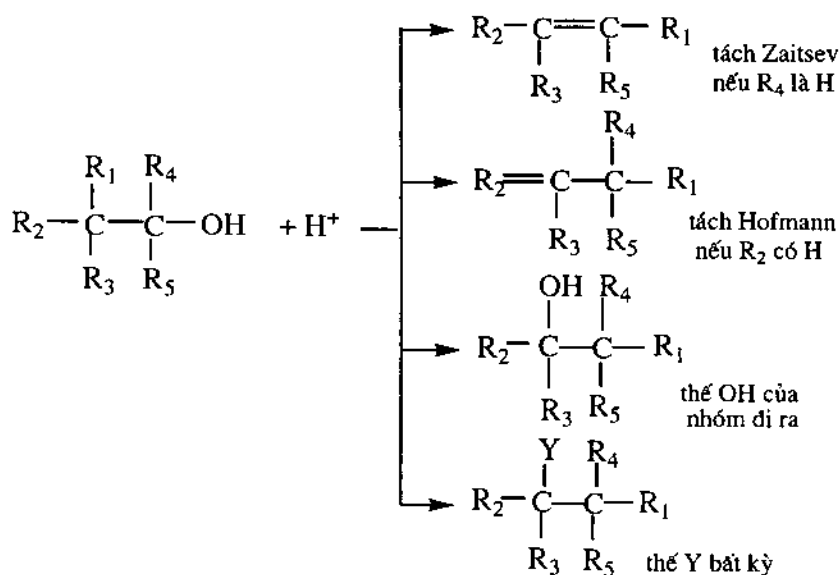
Phản ứng tách của dẫn xuất halogen, ancol hay tosylat cho olefin xảy ra theo cơ chế *E1* có quá trình chuyển vị gốc hydrocacbon, gọi là chuyển vị Wagner-Meerwein.

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 ankyl ở C_β 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:

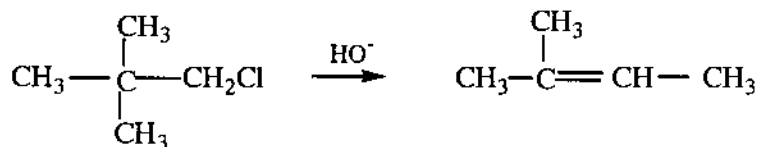


Cacbocation chuyển vị có thể cộng hợp với tác nhân nucleophin Y như là phản ứng thế có chuyển vị hay có thể loại H bên cạnh cho anken thì ưu tiên theo quy tắc Zaitsev. Sự chuyển vị ưu tiên trong hệ neopentyl và neophyl mà phản ứng thế bình thường xảy rất khó khăn. Dưới điều kiện $\text{S}_\text{N}2$, 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:

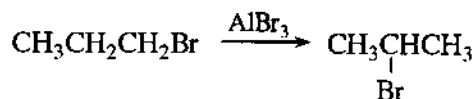


Phản ứng của dẫn xuất halogen:

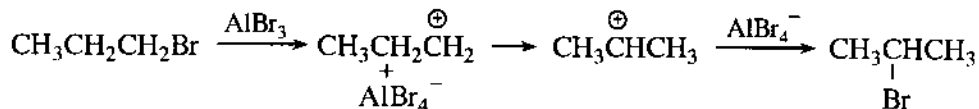


Phản ứng chuyển vị nhóm methyl và tách H cho anken theo Zaitsev. Nhóm đi ra có thể là halogen như Cl hay H₂O từ ancol, N₂ từ ion diazoni.

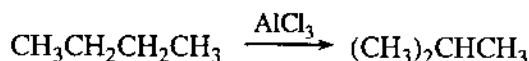
Còn trong phản ứng sau:



Phản ứng có chuyển vị hydrua mà không phải brom nên giai đoạn sau là thế không phải tách:

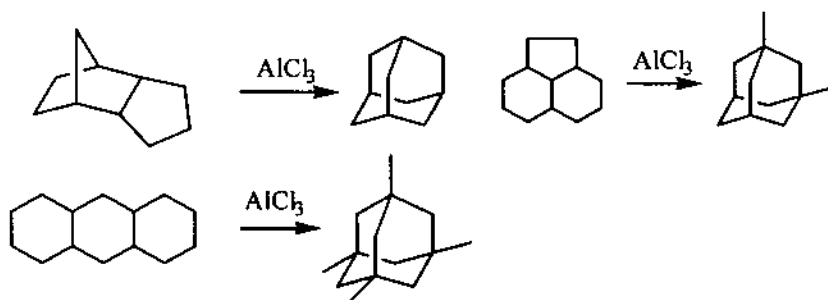


Đối với ankan, khi đun nóng ankan với axit Lewis và một lượng nhỏ chất kích thích cũng có chuyển vị do hình thành cacbocation trung gian từ ankan theo chuyển vị Wagner-Meerwein:

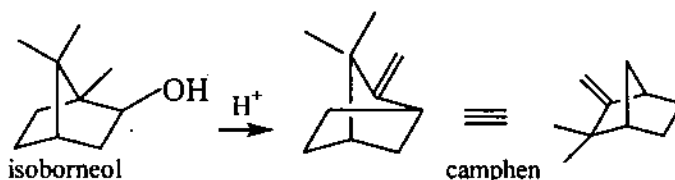


Thường áp dụng chuyển hoá này để chuyển hoá các phân tử tricyclic thành adamantan và dẫn xuất. Hầu như tất cả các ankan tricyclic 10 cacbon đều chuyển thành adamantan khi

đun nóng với axit Lewis như AlCl_3 . Nếu chất ban đầu chứa hơn 10 cacbon thì cho ankyladamantan (còn gọi phản ứng là adamantan hoá Schleyer):

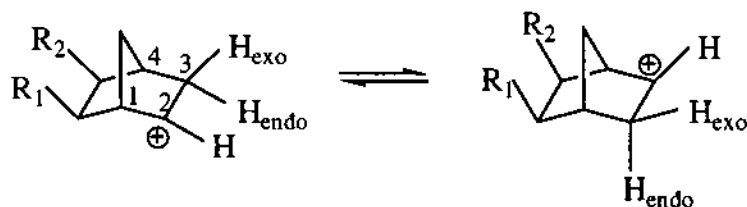


Chuyển vị Wagner-Meerwein được phát hiện đầu tiên khi nghiên cứu hệ terpen, chẳng hạn:



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 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.

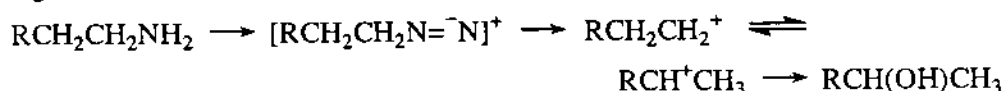
Các chuyển vị này thường là nội phân tử, đồng bộ hay liên tiếp nhanh, được dùng nhiều trong hệ triterpen của Fredelin có tính đặc thù lập thể.

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.

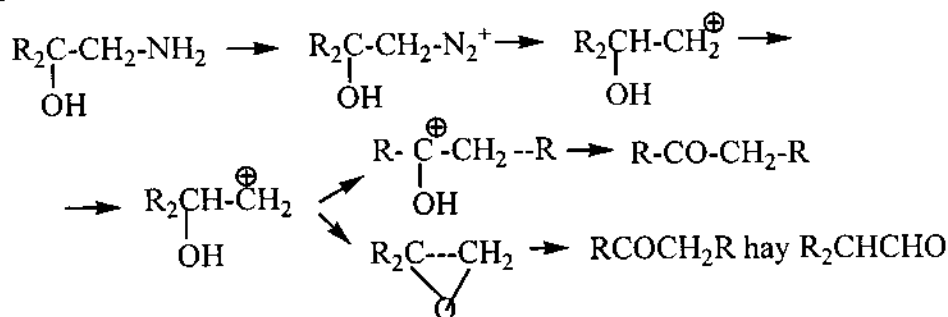
Song cũng chỉ với gốc aryl và vinyl còn nhóm ankyl không chuyển vị. Chẳng hạn $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CCH}_2\text{Cl}$ tác dụng với natri cho $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ cùng với một lượng sản phẩm không chuyển vị, còn gọi là chuyển vị Grovenstein. Chất trung gian là $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CCH}_2^-$ và nhóm phenyl chuyển vị để lại cặp electron.

3- Phản ứng chuyển vị Demyanov – Tiffeneau

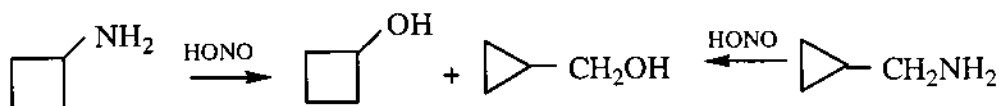
Phản ứng chuyển vị Demyanov cũng tương tự như chuyển vị Wagner-Meerwein nhưng phản ứng đi từ muối diazoni:



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:

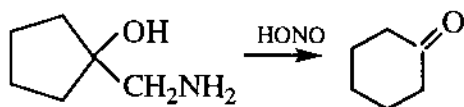


Khi điện tích dương ở trên cacbon vòng, sự dời chuyển một nhóm ankyl có thể xảy ra với sự rút vòng tạo nên vòng nhỏ hơn một cacbon so với vòng ban đầu:

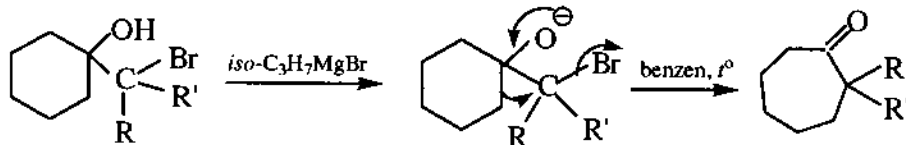


Chú ý là ở đây điện tích dương chuyển từ cation bậc hai sang cation bậc nhất. Bình thường, khi điện tích dương ở trên C_α của vòng no thì sẽ có mở vòng. Cation cũ và mới tương tác với nucleophin hay tách cho sản phẩm, thường thu được sản phẩm chuyển vị và không chuyển vị. Chẳng hạn như xyclopropylmetylamin 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:

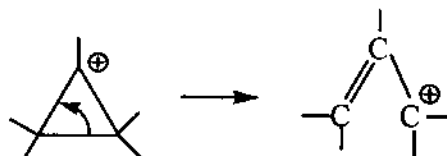


Phản ứng mở vòng từ C_4 tới C_8 nhưng tốt nhất từ C_5 tới C_8 :

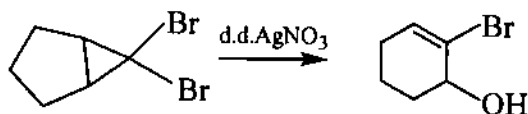


Trong phản ứng trên, chất ban đầu bromhydrin tác dụng với tác nhân Grignard như là bazơ lấy proton của OH cho ankoxit và ankoxit sẽ mở vòng khi đun nóng. Phản ứng xảy ra với một trong hai gốc R là phenyl hay metyl nhưng không xảy ra khi hai gốc R là hydro.

Ngoài ra, điện tích dương ở vòng ba cạnh cũng cho mở vòng thành cation allyl:

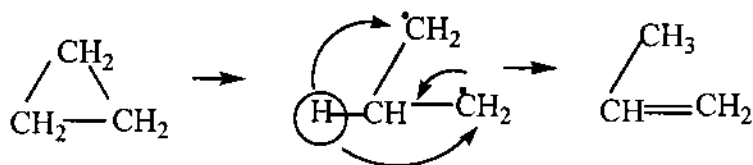


Vì thế không thấy có phản ứng thế nucleophin ở vòng xyclopropyl, các xyclopropyl halogenua và tosylat đều cho sản phẩm allylic, chẳng hạn như phản ứng:

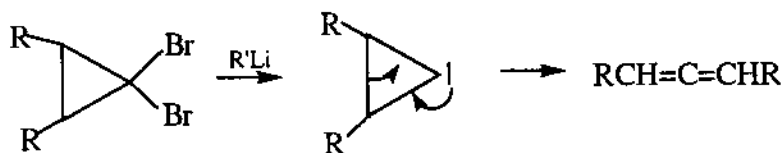


Hoá học lập thể của phân cắt vòng ba cạnh tuân theo quy tắc bảo toàn tính đối xứng obitan (chương 12).

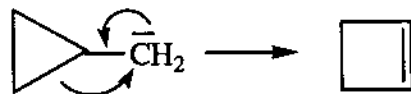
Song khi nhiệt phân xyclopropan ở $400 \div 500^\circ\text{C}$ thì mở vòng cho propen nhưng theo cơ chế gốc kép (cũng có thể coi là chuyển vị 1,2 của gốc kép):



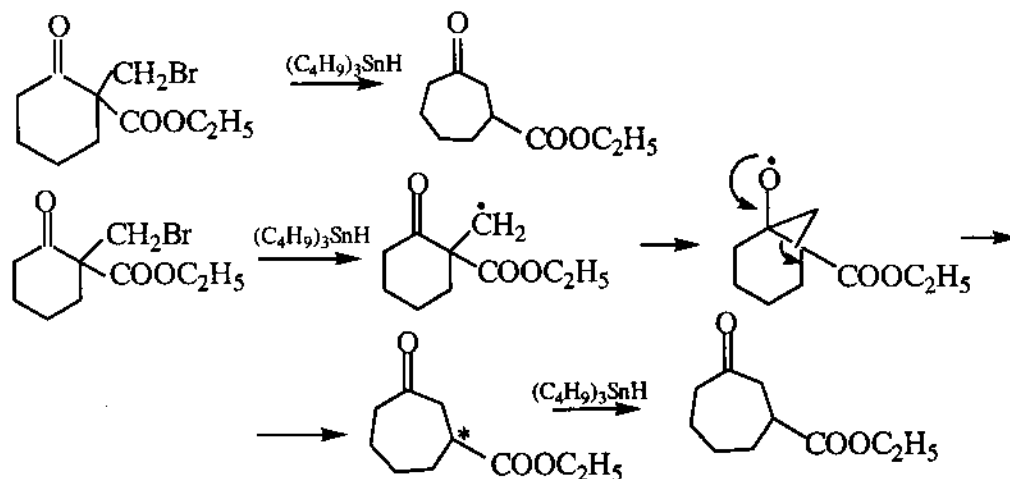
Nếu tác dụng vòng ba cạnh với ankyl liti thì phản ứng qua chất trung gian cacben hay cacbenoit rồi chuyển thành allen:



song với xyclopropylmetyl thì mở vòng:

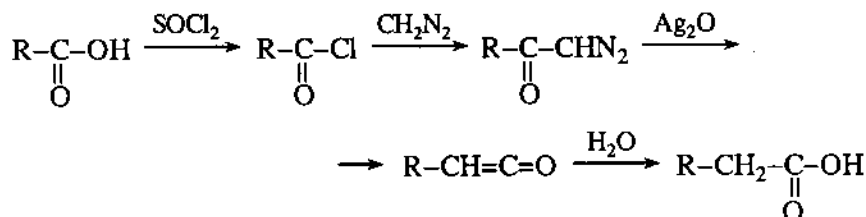


Phản ứng mở vòng theo cơ chế gốc tự do cũng đã thu được kết quả tốt với vòng 6, 7, 8 và 13 cạnh, như một số ví dụ sau:



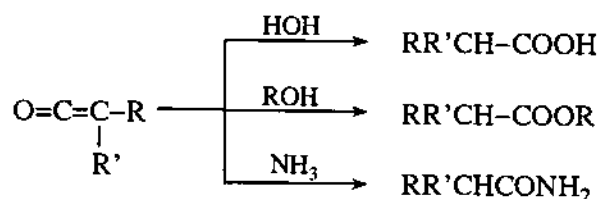
4- Phản ứng chuyển vị Wolff

Các axyl halogenua tác dụng với diazometan chuyển thành axit cacboxylic tăng thêm một cacbon là phản ứng Arndt-Eistert:



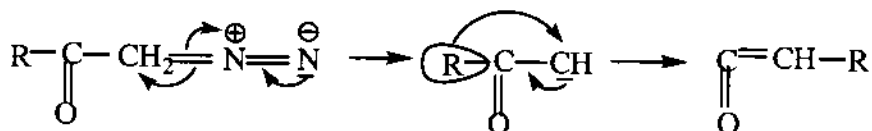
Phản ứng có giai đoạn tách N_2 tạo thành hợp chất trung gian thiếu electron là xetocacben, không phải là ion, sau đó có sự chuyển vị gốc ankyl hay aryl thành xeten. Phản ứng chuyển vị này gọi là chuyển vị Wolff.

Xeten tạo thành cho axit trong môi trường nước, cho amit trong môi trường amoniac, cho este trong môi trường rượu:



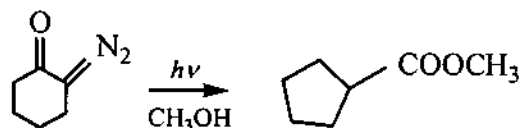
Giai đoạn này xảy ra sau giai đoạn xác định tốc độ là phản ứng chuyển vị.

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:

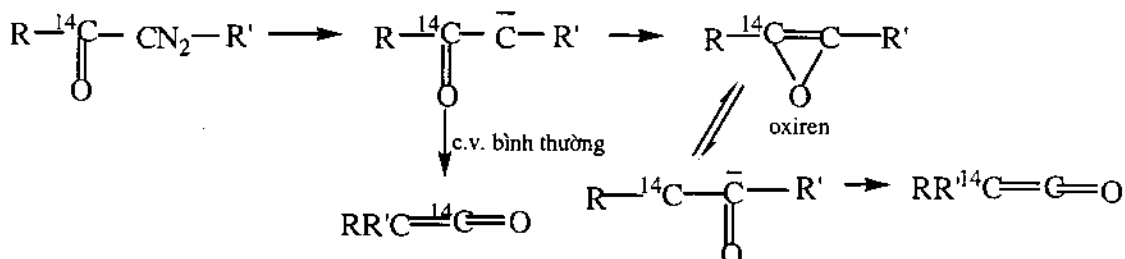


Sản phẩm thực của phản ứng là xeten phản ứng với nước, ancol, amoniac hay amin. Xeten bền như $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$, có thể tách ra được hay nhận biết bằng cách khác (giống β -lactam). Cơ chế trên là có cacben tự do và trong một vài trường hợp cả hai giai đoạn là đồng bộ 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:

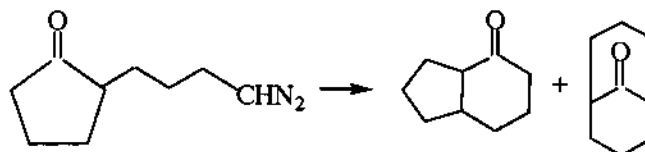


Khi chuyển vị Wolff dùng quang phân, cơ chế cũng tương tự nhưng có khác là xetocacben hình thành có chuyển vị cacben-cacben qua chất trung gian là oxiren. Phản ứng này được nghiên cứu bằng phương pháp đánh dấu đồng vị ^{14}C ở cacbon cacbonyl:



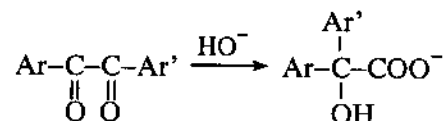
Cơ chế hình thành oxiren không tìm thấy trong phản ứng Wolff bằng nhiệt; chứng tỏ trong quang phân, xeto cacben ở trạng thái triplet cần cho quá trình tạo oxiren, còn trạng

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 BF_3 hay AlCl_3 . Các xeton không đối xứng trong phản ứng có BF_3 thì cacbon 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 bixyclic tạo thành từ các hợp chất alixyclic có nhóm diazo ở mạch nhánh:



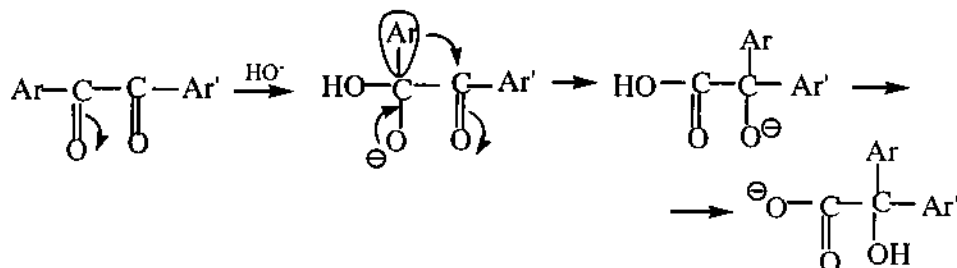
6- Phản ứng chuyển vị benzil-benzilic

Các α -dixeton tác dụng với bazơ chuyển vị cho muối của α -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 $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{COCOOH}$):



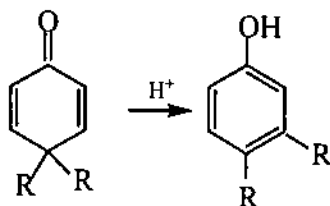
Phản ứng thường dùng nhóm aryl nhưng cũng dùng cho dixeton béo và α -xeto andehit. Nếu dùng ankoxit thay cho HO^- thì thu được este nhưng không dùng ankoxit có tính oxy hoá nhanh, như $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ và $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}^-$ vì khử benzil thành benzoin.

Cơ chế gần giống như chuyển vị trên nhưng có khác nhau là nhóm chuyển vị đi tới cacbon carbonyl phân cực bởi oxy mà không phải là cacbon lục tử. Giai đoạn đầu là cộng nucleophin bình thường vào nhóm $\text{C}=\text{O}$ rồi chuyển vị. Phản ứng không cân bằng:

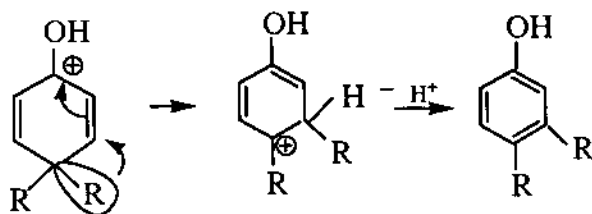


7- Phản ứng chuyển vị dienon-phenol

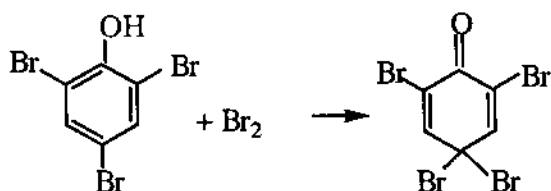
Hợp chất dienon khi có axit sẽ chuyển thành phenol:



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:

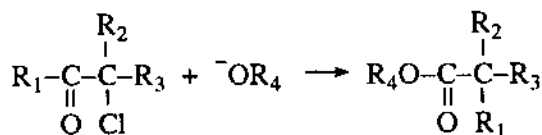


Ngược lại, triankyl phenol cũng có chuyển vị trở lại thành dienon, gọi là chuyển vị phenol-dienon:

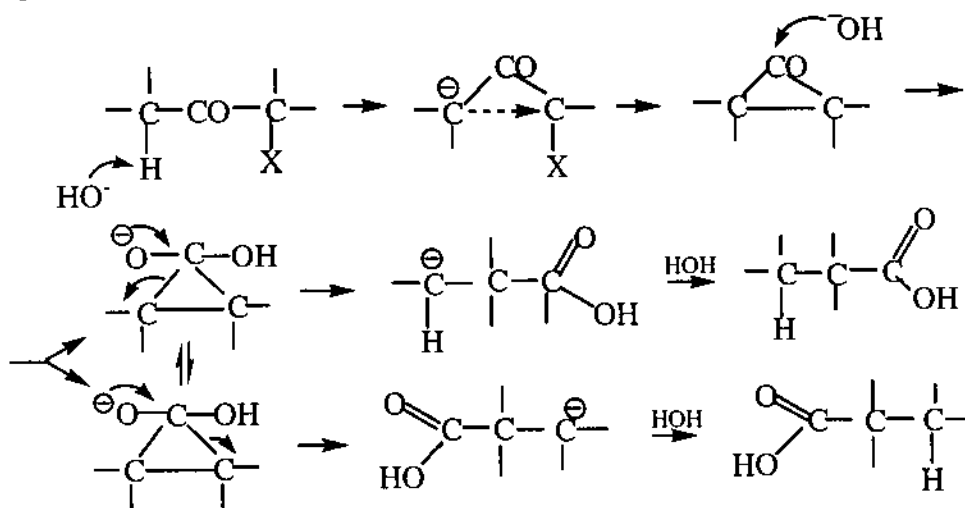


8- Phản ứng chuyển vị Favorski

Phản ứng chuyển hoá α -halogen xeton thành este khi có bazơ là chuyển vị Favorski:



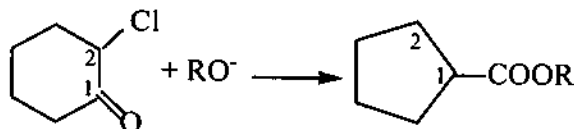
Khi có kiềm tạo thành cacbanion như là phản ứng thế nucleophin nội phân tử tạo thành hợp chất vòng ba cạnh có thể mở vòng theo hai hướng:



Cơ chế trên cho thấy, cacbanion tạo thành ở vị trí α' và thực hiện phản ứng thế

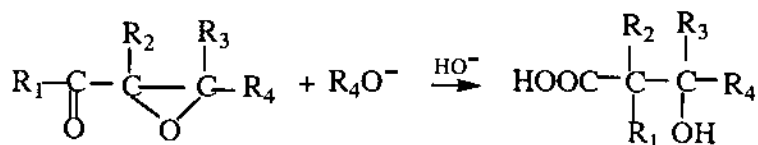
nucleophin ở nguyên tử cacbon α để tạo trạng thái chuyển vòng ba cạnh mở vòng dễ dàng theo hai hướng trên.

Các α -halogen xeton vòng cho phản ứng rút vòng:



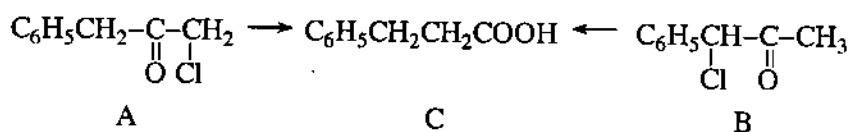
Khi có anion ankoxit thì thu được este chuyển vị hay amin cho amit.

Phản ứng cũng xảy ra tương tự với α, β -epoxy xeton:



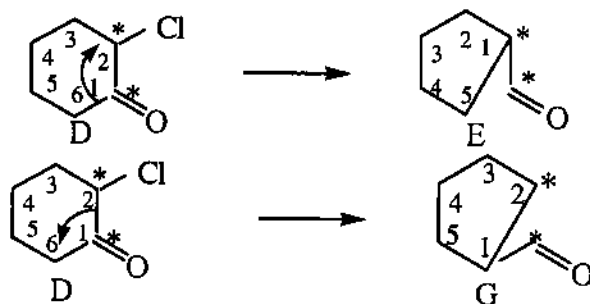
Thực tế, nhóm epoxit cho phản ứng tương tự như halogen, chứng tỏ rằng oxy và halogen là nhóm đi ra trong giai đoạn thế nucleophin.

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:



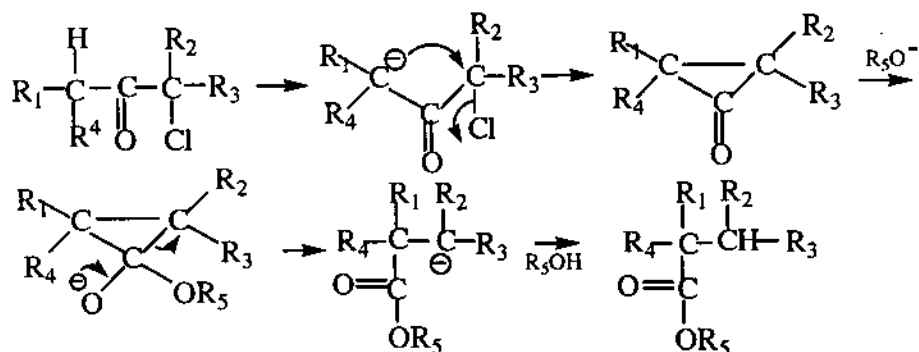
chứng tỏ khi halogen đi ra và R_1 chiếm chỗ là không cần cứ, thực tế A tìm thấy nhóm $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ chuyển vị cho C, B nếu CH_3 chuyển vị cho $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ không cho C nên nhóm $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$ chuyển vị không phải methyl.

Để chứng minh, người ta dùng phương pháp đánh dấu phóng xạ ^{14}C sau:

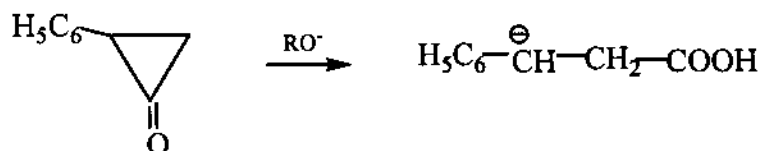


cùng là chất ban đầu D, nếu C_6 chuyển vị tới C_2 thì cho E, nếu C_2 chuyển vị tới C_6 thì cho G. E và G tương tác RO^- cho este như phản ứng trên. Thực tế thu được 50% đánh dấu ở cacbon cacbonyl, 25 % đánh dấu ở C_2 và 25% đánh dấu ở C_1 . Hai sản phẩm đánh dấu C_1 và C_2 bằng nhau thì hai chuyển vị 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:

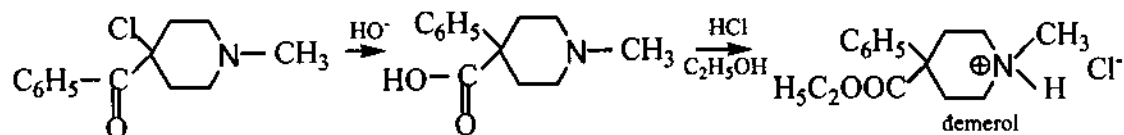


Chất trung gian xyclopropan trên là đối xứng và có hai khả năng mở vòng về hai phía nhóm cacbonyl tương đương. Nếu chất trung gian này không đối xứng thì ưu tiên mở vòng về phía nào tạo được cacbanion bền hơn. Chẳng hạn phản ứng sau:

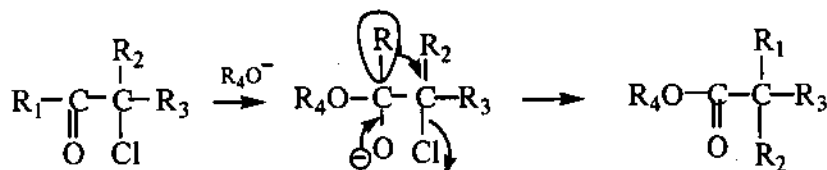


theo hướng cacbanion ổn định bằng cộng hưởng.

Trong trường hợp các α -halogen xeton có H_α 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:



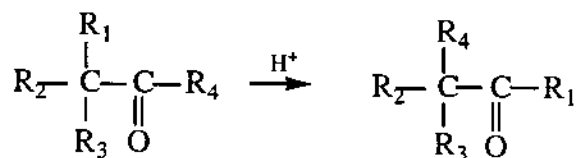
song không theo cơ chế xyclopropan mà giống như cơ chế gọi là cơ chế semibenzylic sau:



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

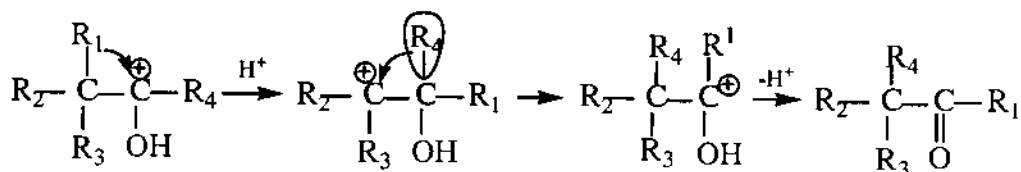
Phản ứng này xảy ra bằng sự chuyển đổi vị trí của nhóm đính cacbon α với nhóm đính với nhóm cacbonyl của xeton hay andehit:



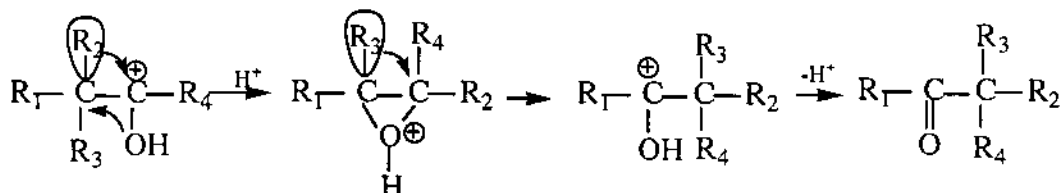
Các gốc R_2 , R_3 , và R_4 có thể là ankyt hay hydro. Như vậy, các anđehit có thể chuyển thành xeton, còn xeton chuyển thành xeton khác nhưng không có chuyển vị của xeton thành anđehit.

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:

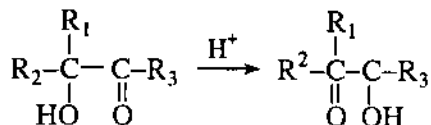


2- Hai chuyển vị cùng hướng qua chất trung gian epoxit:

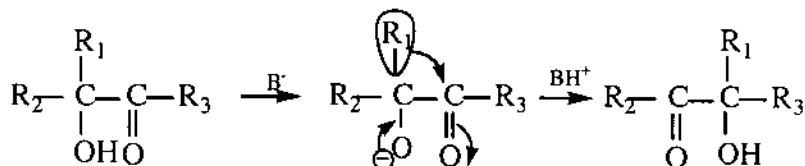


Bằng thực nghiệm đánh dấu ^{14}C , tìm thấy có trường hợp thu được hợp chất có ^{14}C ở nhóm cacbonyl, trường hợp khác có ^{14}C ở cacbon α , cho nên có thể xảy ra theo hai cơ chế.

Với các anđehit và xeton có nhóm hydroxyl ở cacbon α thì chỉ có một lần dời chuyển nên gọi là chuyển vị của α -xetol:

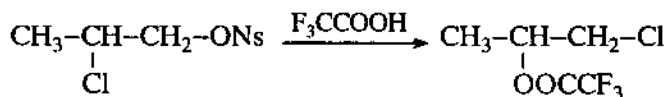


Phản ứng chuyển vị α -xetol có thể dùng bazơ nhưng chỉ với ancol bậc ba, còn nếu R_1 hay R_2 là hydro thì phản ứng enol hoá ưu tiên hơn là chuyển vị:

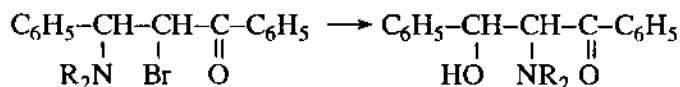


10- Phản ứng chuyển vị của các nhóm halogen, amin, hydroxyl...

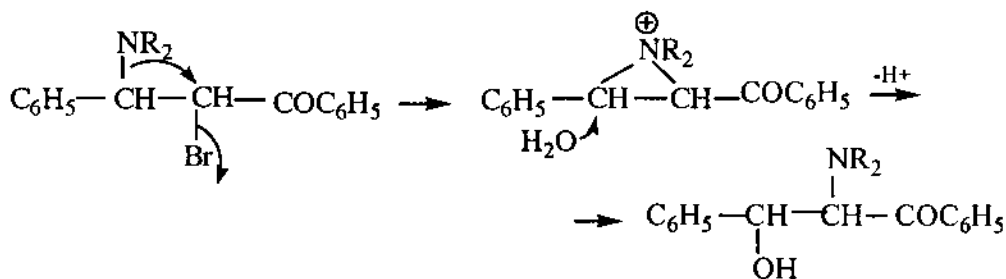
Chẳng hạn một số phản ứng:



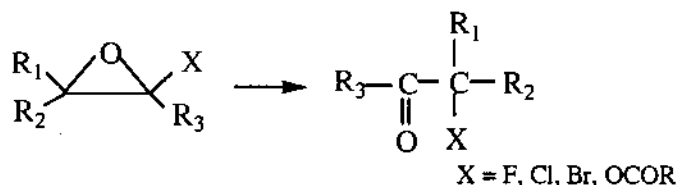
Trong phản ứng này, một nucleophin đi ra và nhóm kế bên cạnh sẽ tấn công tạo vòng ba cạnh rồi mở vòng:



Phản ứng như là thế nucleophin 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:



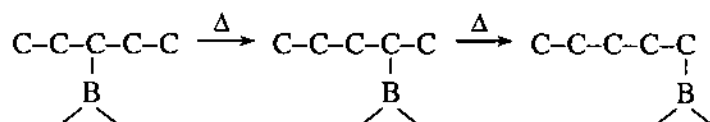
Các α -halogen và α -axyloxy cũng chuyển vị nhanh tới α -halogen và α -axyloxy xeton, thường mở vòng khi có xúc tác, thường xúc tác axit:



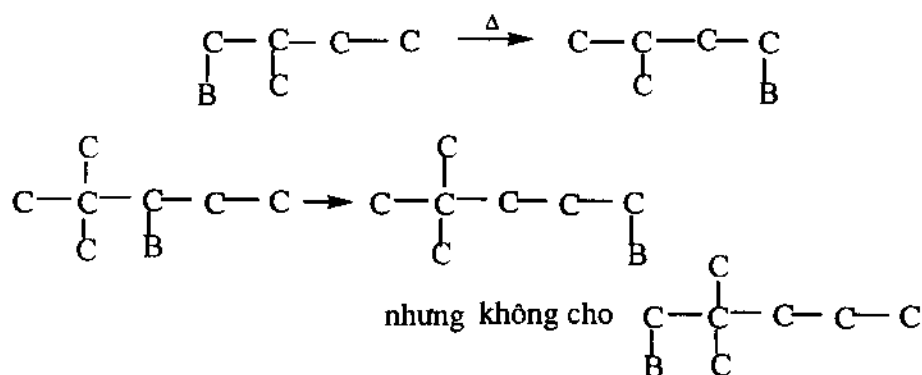
Thực tế, phản ứng là chuyển vị của epoxit, trừ khi halogen hay axyloxy là nhóm rời chuyển.

11- Phản ứng chuyển vị của bo

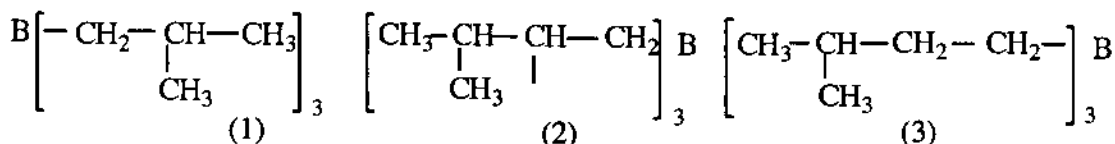
Các dẫn xuất ankyl boran ở trong mạch sẽ chuyển vị sang cuối mạch khi đun nóng ở nhiệt độ 100 tới 200°C:



Phản ứng được xúc tác bởi một lượng nhỏ boran hay ankyl boran 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:

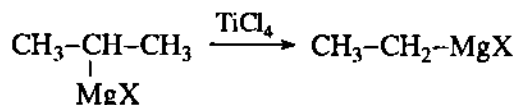


Phản ứng là cân bằng, thường cho hỗn hợp, chẳng hạn có 40% (1), 1% (2) và 59% (3):

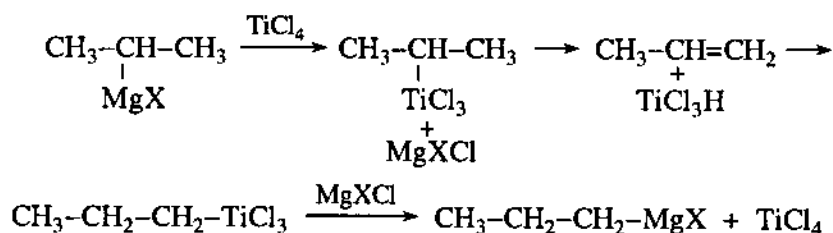


Nếu bo ở trên vòng xycloankyl thì chuyển theo vòng, nếu vòng có mạch nhánh thì bo chuyển sang mạch nhánh.

Magie cũng có khả năng chuyển vị, thường tới vị trí cuối mạch khi có một lượng nhỏ TiCl_4 :

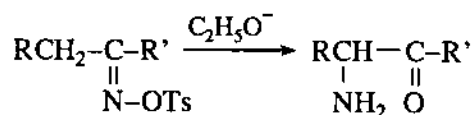


Cơ chế có thể là trao đổi kim loại, tách-cộng và trao đổi kim loại:



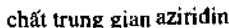
12- Phản ứng chuyển vị Neber

Các α -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:



Đối với trường hợp đicloamin, HCl sẽ mất đi đầu tiên cho $\text{RCH}_2\text{C}(=\text{NCl})\text{R}'$ rồi phản ứng tiếp tương tự.

Phản ứng quan trọng của loại này là tổng hợp amin từ dẫn xuất axit bằng sự dời chuyển nhóm thế cùng với cặp electron liên kết tới nitơ có 6 electron ngoài cùng. Sự dời chuyển thường là đồng bộ với nhóm đi ra. Phản ứng dùng điều chế amin từ dẫn xuất axit hay từ xeton.

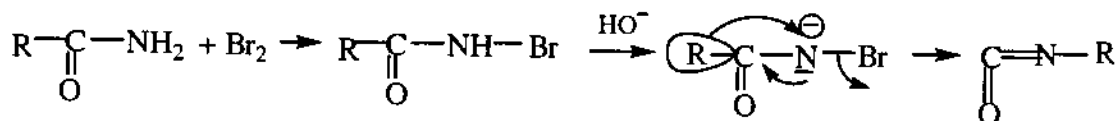
13- Phản ứng chuyển vị Hofmann

$$\text{RCONH}_2 + \text{NaOBr} \longrightarrow \text{R-N=C=O} \longrightarrow \text{RNH}_2$$

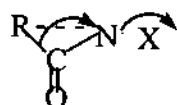
307

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:

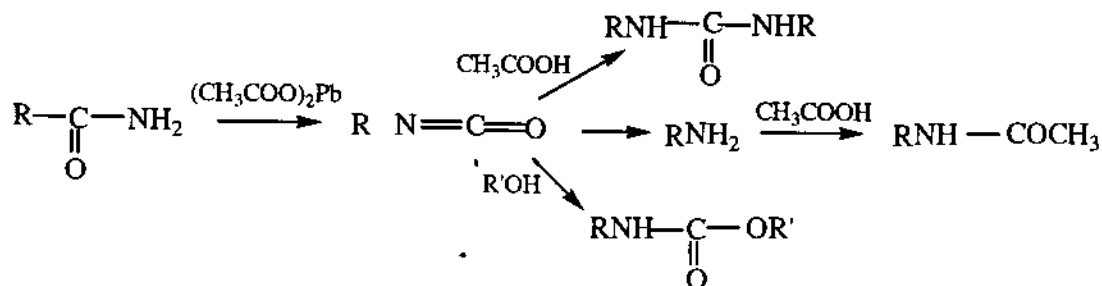


Giai đoạn đầu là tạo N-halogen amit có thể tách ra được. Giai đoạn thứ hai N-halogen amit mất proton với bazơ do có hydro trên nitơ có tính axit cao vì hai nhóm hút electron. Giai đoạn thứ ba có thể là hai giai đoạn: brom đi ra tạo nitren rồi chuyển vị gốc R nhưng thường hai giai đoạn này đồng bộ qua 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.

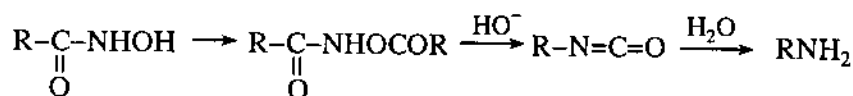
Có thể dùng tetraaxetat chì với amit hình thành isoxyanat phản ứng với axit axetic từ tetraaxetat chì cho ure và amit, nếu có ancôl cho cacbamat:



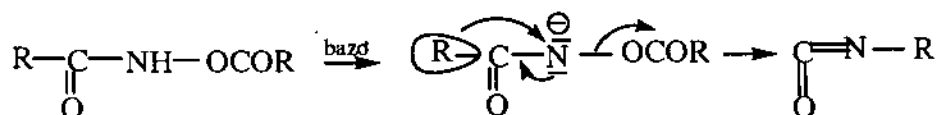
Các tác nhân khác chuyển RCONH_2 thành RNH_2 (R = ankyl không phải aryl) là phenyliodosyl bis(trifloaxetat) $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}(\text{OCOCF}_3)_2$ và hydroxy(tosyloxy)iotbenzen $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}(\text{OH})\text{OTs}$ cho hiệu suất tốt. Một hỗn hợp tác nhân gồm N-bromsuxinimit, $\text{Hg}(\text{OCOCCH}_3)_2$ và $\text{R}'\text{OH}$ dùng để chuyển hoá amit RCONH_2 (R = ankyl bậc nhất, hai, ba hay aryl) thành cacbamat cho hiệu suất tốt.

14- Phản ứng chuyển vị Lossen

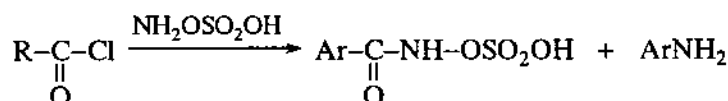
Phản ứng tương tự như Hofmann nhưng đi từ axit hydroxamic:



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:

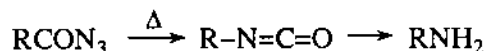


Các axyl halogenua thơm chuyển thành amin khi tác dụng với hydroxylamin-O-sulfonic axit:

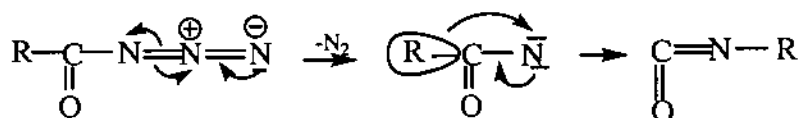


15- Phản ứng chuyển vị Curtius

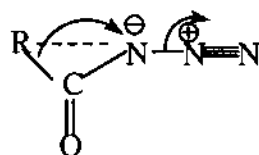
Phản ứng tương tự Hofmann nhưng phản ứng là phân tích azit của axit:



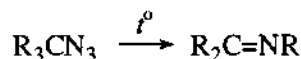
Axyl azit bị nhiệt phân cho isoxyanat với hiệu suất tốt. Phản ứng trong nước hay ancol cho amin, cacbamat hay axylure. Phản ứng áp dụng chung cho các axit: béo, thơm, dị vòng, chưa no và chứa nhóm chức. Cơ chế phản ứng như sau:



Phản ứng có thể xuất hiện nitren hay qua chất trung gian đồng bộ:

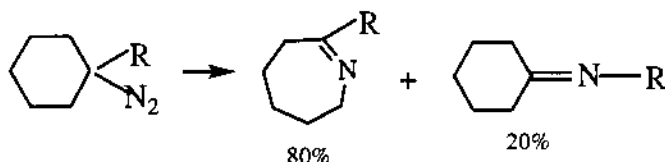


Các ankyl azit cũng nhiệt phân cho phản ứng tương tự:

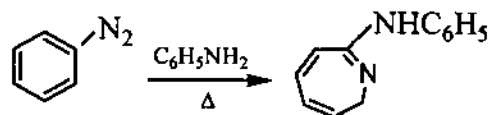


R có thể là ankyl, aryl hay hydro nhưng nếu hydro chuyển vị cho sản phẩm không bền $\text{R}_2\text{C}=\text{NH}$. Cơ chế giống như chuyển vị Curtius song khi nhiệt phân ankyl azit bậc ba cho ankyl nitren tự do là chất trung gian.

Các xycloankyl azit cho phản ứng mở vòng:



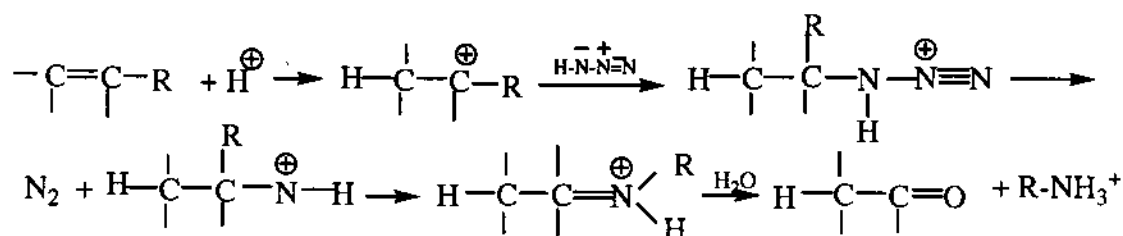
Arylazit cũng cho phản ứng mở vòng khi đun nóng:



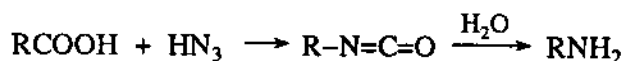
16- Phản ứng chuyển vị Schmidt

Phản ứng tương tự Curtius nhưng đi từ sản phẩm cộng của axit, andehit và xeton, ancol và olefin với axit hydroxamic, tách 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 ankyl, nhất là có mạch dài cho hiệu suất tốt, còn aryl cho hiệu suất thay đổi vì hiệu ứng lập thể.

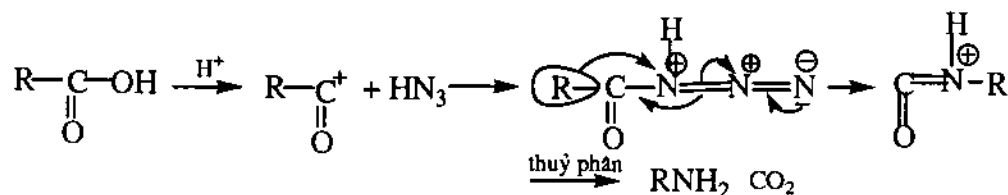
Với olefin cho ankyl azit và chuyển vị:



Phản ứng của axit:

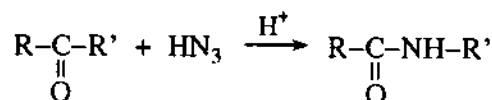


Cơ chế cũng tương tự như Curtius nhưng ở đây azit bị proton hoá rồi chuyển vị:



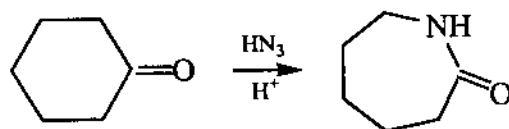
Giai đoạn đầu giống cơ chế AACI nên chất ban đầu có khó khăn lập thể cho hiệu suất tốt.

Các xeton cũng phản ứng với axit hydrazoic cho amit thể như là phản ứng cộng mạch vào giữa nhóm cacbonyl và gốc R, chuyển xeton tới amit:



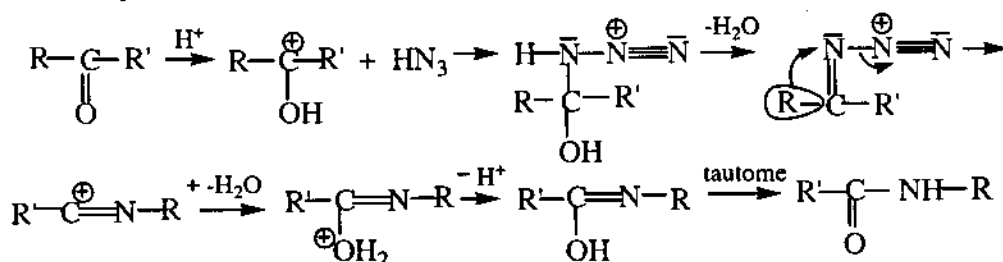
Gốc R có thể là ankyl hay aryl nhưng nói chung điankyl xeton và xeton vòng phản ứng nhanh hơn là ankyl aryl xeton. Phản ứng dùng axit sunfuric nhưng không phản ứng

trong axit HCl đặc. Diankyl 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.

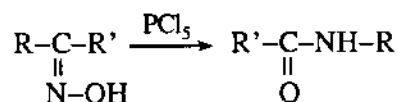
Cơ chế phản ứng từ xeton như sau:



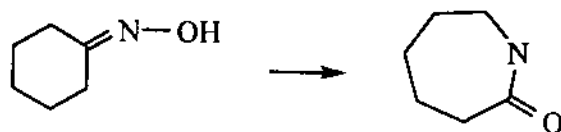
Trong cơ chế trên, sản phẩm azometin hình thành có thể chuyển hoá tiếp trong môi trường khác nhau, chẳng hạn tương tác với axit hydroxamic cho sản phẩm vòng tetrazol.

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:

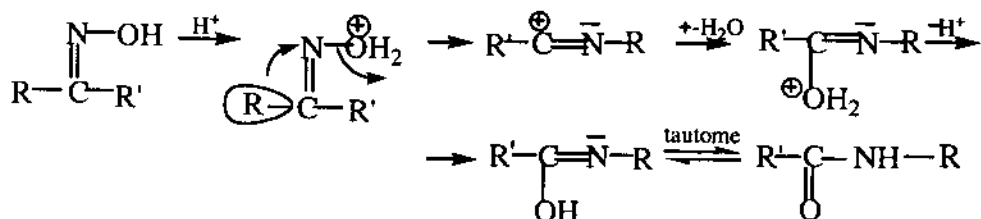


Phản ứng chuyển vị này gọi là chuyển vị Beckmann. Nhóm dời chuyển ở vị trí *anti* đối với nhóm hydroxyl nên thường dùng để xác định cấu hình của oxim. Song cũng tìm thấy khả năng chuyển vị của nhóm *syn*, nhất là khi R và R' đều là ankyl nên thu được hỗn hợp sản phẩm. Điều này cũng chưa chắc chắn vì 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°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:



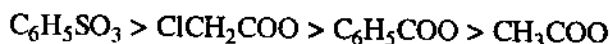
Các este của oxim với nhiều axit cũng có chuyển vị Beckmann. Sản phẩm phụ là nitrin, gọi là chuyển vị Beckmann bất thường. Các xeton vòng có thể trực tiếp chuyển thành lactam khi tác dụng với $\text{NH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$ và axit fomic.

Cơ chế phản ứng chuyển vị Beckmann như sau:

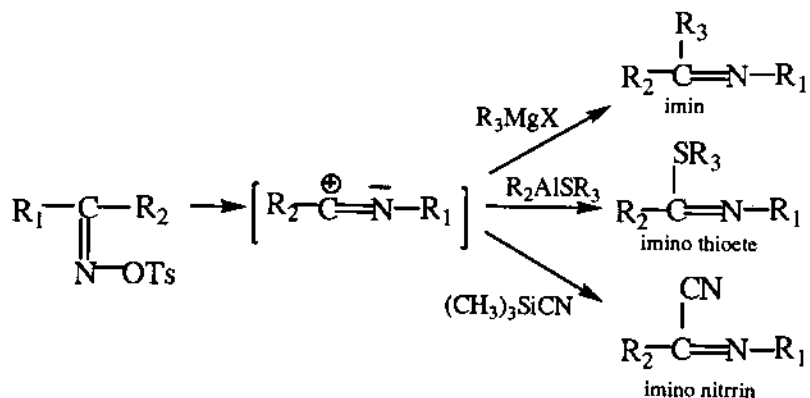


Giai đoạn đầu là chuyển nhóm OH thành nhóm dễ đi ra, sau đó chuyển vị tương tự chuyển vị Schmidt. Phản ứng có thể ở dạng cặp ion, giai đoạn quyết định là giai đoạn chuyển vị và giá trị ρ âm nhưng phản ứng thiên về hướng chuyển vị đồng bộ hơn.

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:



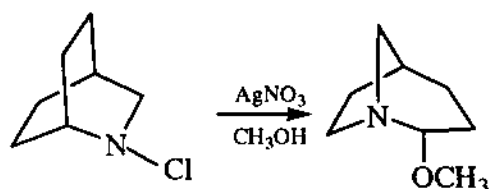
Chẳng hạn oxim sunfonat khi có tác nhân cơ nhôm, chất trung gian có thể nhận nucleophin liên kết với nhôm nên có thể cho các sản phẩm khác nhau:



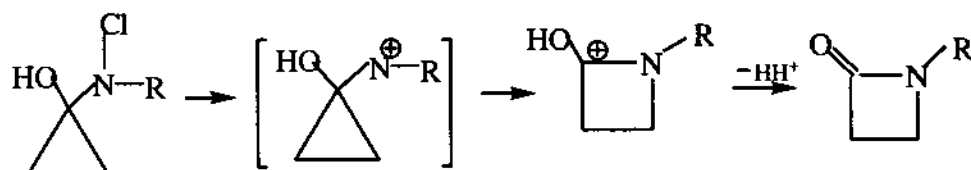
Ngoài ra chuyển vị Beckmann cũng có trong phản ứng quang hoá học.

18- Phản ứng chuyển vị Stieglitz

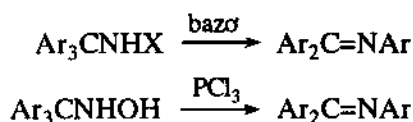
Phản ứng chuyển vị gốc ankyl từ C tới N xảy ra trong các N-halogenamin vòng khi dung môi phản với hiện diện nitrat bạc. Chẳng hạn từ N-clo-2-azabicyclo[2.2.2]octan bị dung môi phản khi có nitrat bạc:



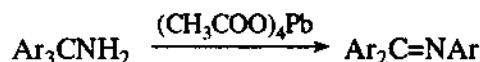
Phản ứng tương tự chuyển vị Wagner-Meerwein khi kích thích bằng xúc tác nitrat bạc với nhóm đi ra là clo. Phản ứng chuyển vị của các hợp chất vòng cũng có sự mở và rút vòng, chẳng hạn chuyển hoá 1-(N-cloamin)xyclopropanol thành β -lactam:



Phản ứng chuyển vị Stieglitz cũng áp dụng cho phản ứng chuyển vị của các hydroxylamin và trityl N-halogenamin:



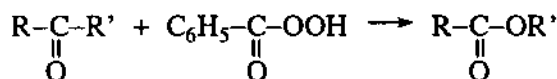
Phản ứng cũng chuyển vị tương tự chuyển vị ankyr của trityl azit. Các trityl amin chuyển vị khi có tetraaxetat chì:



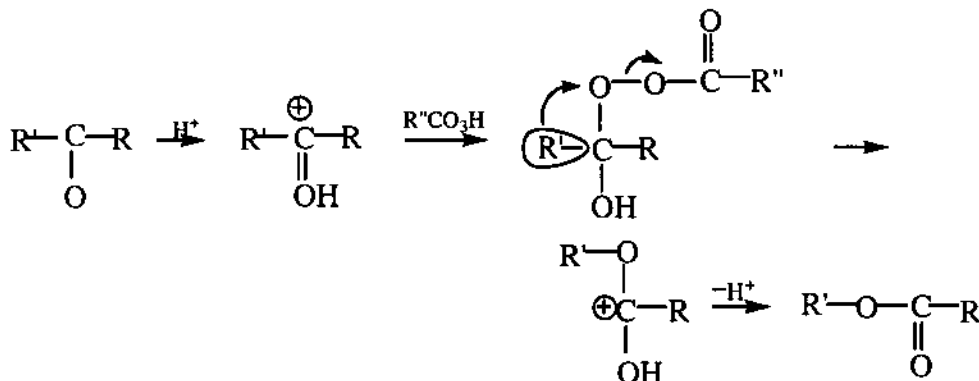
14.3.5. Phản ứng chuyển vị từ cacbon tới oxy

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:

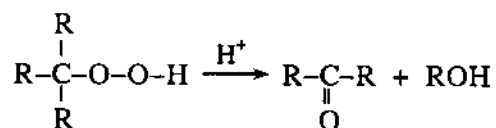


Giai đoạn quyết định tốc độ là giai đoạn hình thành sản phẩm cộng là sản phẩm dễ mất anion để chuyển vị của gốc R tới O thiếu electron. Phản ứng chuyển vị thường đồng thời với sự mất anion mang tính chất đồng bộ như trong phản ứng Hofmann. Nhóm R dời chuyển vẫn giữ nguyên cấu hình.

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_3 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_2O_2 .

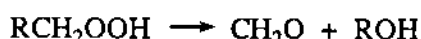
20- Phản ứng chuyển vị hydroperoxit

Các hydroperoxit khi có proton hay axit Lewis chuyển thành xeton với giai đoạn chính là chuyển vị gốc ankyl tới O thiếu electron:

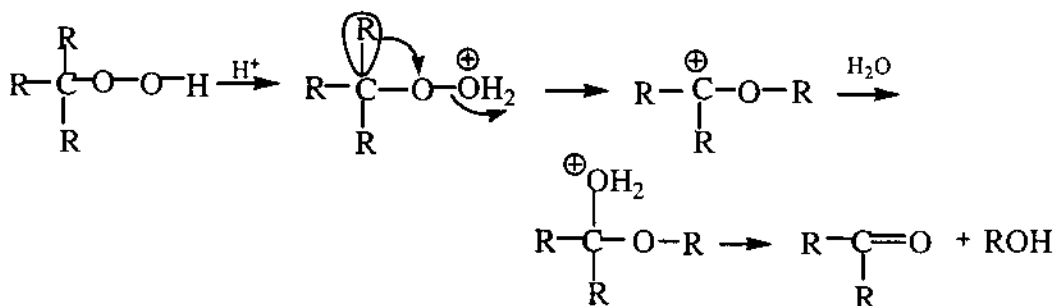


Phản ứng cũng áp dụng cho các peoxy este $\text{R}_3\text{COOCOR}'$ nhưng hiếm. Khi trong peoxit có cả ankyl và aryl thì ưu tiên chuyển vị aryl. Phản ứng cũng xảy ra khi ancol tác dụng với H_2O_2 và axit.

Sự chuyển vị nhóm ankyl của hydroperoxit bậc nhất cho ancol:

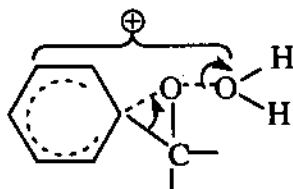
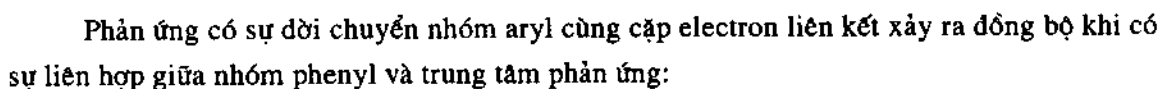


Cơ chế phản ứng chuyển vị như sau:



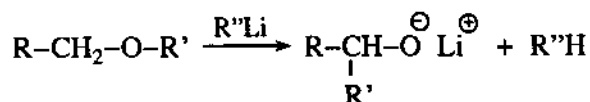
Giai đoạn sau là thủy phân hemiaxetan không bền. Cacbocation ankoxyl trung gian có thể tách ra trong dung dịch supeaxit ở nhiệt độ thấp và được xác định bằng NMR.

Phản ứng được nghiên cứu khi oxy hoá cumen thành axeton và phenol, có ứng dụng trong công nghệ:

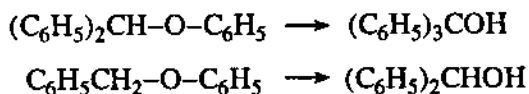


Phản ứng chuyển vị của nhóm thế từ dị tố tới cacbon hiếm hơn, xảy ra với nhóm chuyển vị thiếu electron hay mang điện tích dương tới trung tâm có mật độ electron lớn hay mang điện tích âm. Phản ứng thường có bazơ và theo cơ chế electrophin.

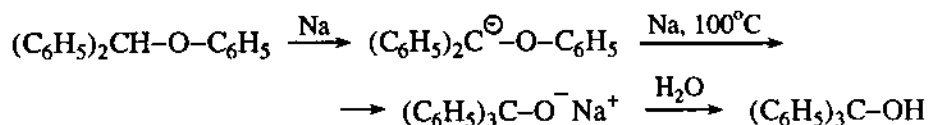
Phản ứng khi đun nóng các ete với kim loại cho ancol:



Chẳng hạn, các phản ứng sau:



Phản ứng chuyển vị có sự hình thành anion hay trung tâm dư electron, nhóm rời chuyển để lại cặp electron để đi tới trung tâm dư electron:

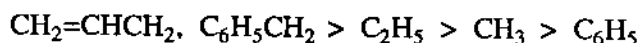


Phản ứng xảy ra khi có Na, Li, amđua kim loại trong amoniac lỏng hay ankyl liti.

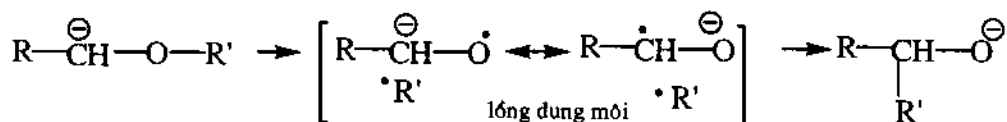
Phản ứng gọi là chuyển vị Wittig (không phải phản ứng Wittig) với bazơ mạnh như phenylliti hay amidua natri, với R và R' có thể là ankyl, aryl hay vinylic, cũng có thể một

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:



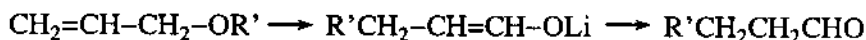
Cơ chế đầu tiên là hình thành cacbanion do bazơ cắt lấy proton rồi cơ chế tiếp theo là cơ chế cặp gốc. Một trong hai gốc đó là gốc xetyl:



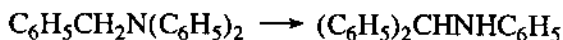
Những chứng minh cho cơ chế này là các đặc tính sau: 1- phản ứng chuyển vị là nội phân tử, 2- khả năng dời chuyển theo thứ tự tính bền của gốc tự do mà không phải theo tính bền của cacbanion, 3- tìm thấy sản phẩm phụ là andehit, 4- quan sát thấy sự raxemic hoá một phần của R', 5- đã tách ra được sản 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 phân 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_γ (tốt hơn là C_α) rồi thủy phân cho andehit:



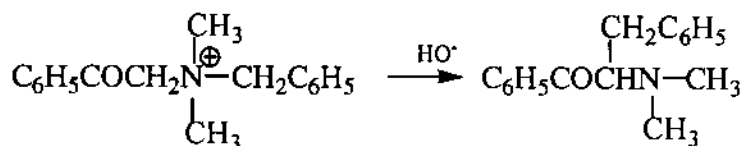
Một số amin benzylic bậc ba khi tác dụng với C₄H₉Li cũng có chuyển vị Wittig:



trong trường hợp này chỉ gốc aryl chuyển vị.

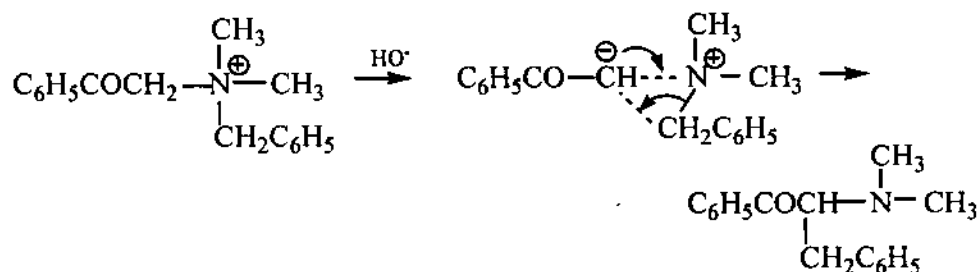
22- Phản ứng chuyển vị Stevens

Phản ứng tạo thành amin từ muối benzylamoni với sự dời chuyển nhóm benzyl khi có kiềm hay amđua natri:

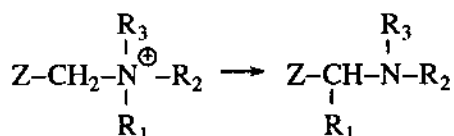


Phản ứng xảy ra như là thế electrophin nội phân tử qua chất trung gian cacbanion, phản ứng xảy ra với sự bảo toàn cấu hình nhóm dời chuyển với sự tạo thành liên kết C-C và phân cắt liên kết C-N xảy ra đồng thời.

Phản ứng cũng có thể xảy ra qua trạng thái chuyển vòng:

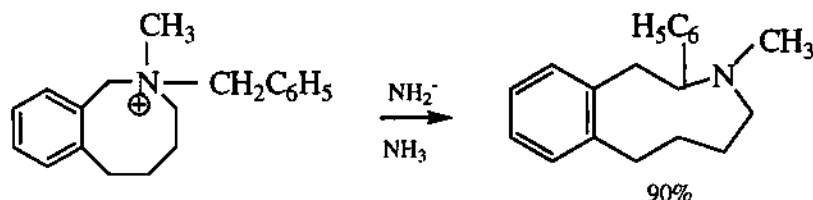


Nói chung, phản ứng xảy ra từ muối amoni bậc bốn có nhóm thế hút electron Z ở trên cacbon nối với nitơ khi tác dụng với bazơ mạnh (NaOR, NaNH₂) cho amin bậc ba chuyển vị:



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.

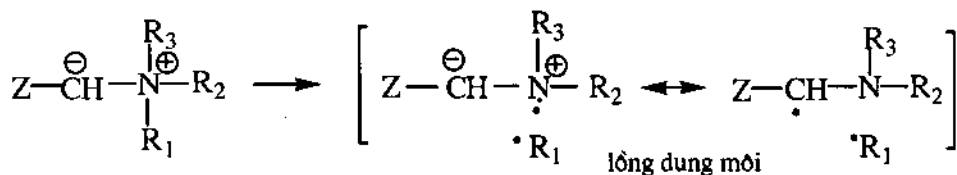
Các muối amoni vòng cũng có phản ứng mở vòng:



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 ¹⁴C tìm thấy sự bảo toàn cấu hình của R₁.

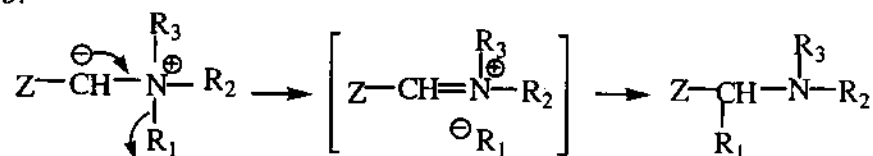
Phổ CIDNP tìm thấy trong nhiều phản ứng là sản phẩm trực tiếp tạo thành từ tiền tố gốc tự do ở giai đoạn sau nên có thể có hai cơ chế:

Cơ chế a:



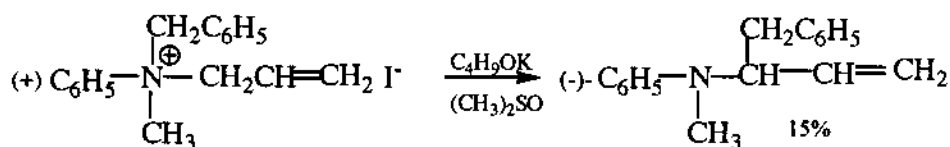
Theo cơ chế cặp gốc trong dung môi này, các gốc •R₁ kết hợp nhanh vì không có raxemic hoá của R₁ và cũng có chứng minh cho cơ chế này là trong một số trường hợp tìm thấy sản phẩm tổ hợp hai gốc cho R₁R₁ tách ra được do gốc •R₁ lọt ra khỏi lồng dung môi.

Cơ chế b:



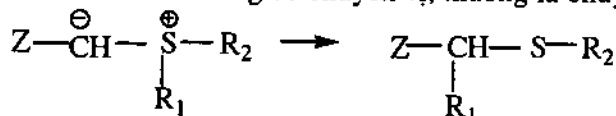
Cơ chế b cũng tương tự như cơ chế a nhưng ở dạng cặp ion trong lồng dung môi.

Ngoài ra có thể có cơ chế chuyển vị 1,2 đồng bộ nhưng theo quy tắc đối xứng obitan thì R₁ phải quay cấu hình, thực tế R₁ 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:



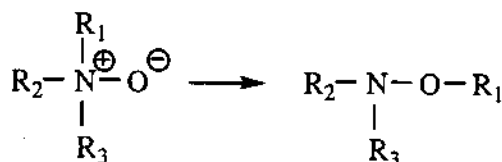
Khi Z là gốc aryl thì có phản ứng Sommelet Hause cạnh tranh và khi gốc R có nguyên tử hydro β thì có phản ứng tách cạnh tranh.

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.

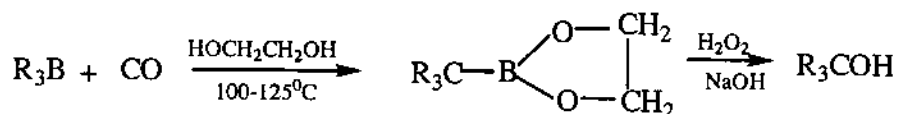
Trường hợp các amin oxit khi đun nóng cũng chuyển thành hydroxylamin thể theo cơ chế tương tự gọi là chuyển vị Meisenheimer:



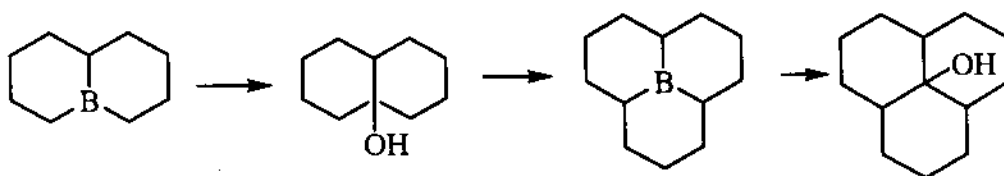
trong đó nhóm dôi chuyển vị R₁ luôn là allyl và benzyl; R₂, R₃ có thể anky hay aryl nhưng nếu gốc R chứa H_β có phản ứng tách Cope cạnh tranh.

23- Phản ứng chuyển vị từ bo tới cacbon

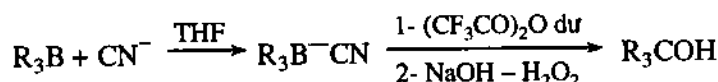
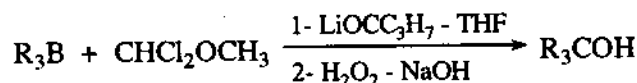
Triankyl bo tổng hợp được từ olefin với cacbon monoxit ở 100 + 125°C khi có etylenglycol cho 2-bo-1,3-dioxolan rồi bị oxy hoá cho ancol bậc ba:



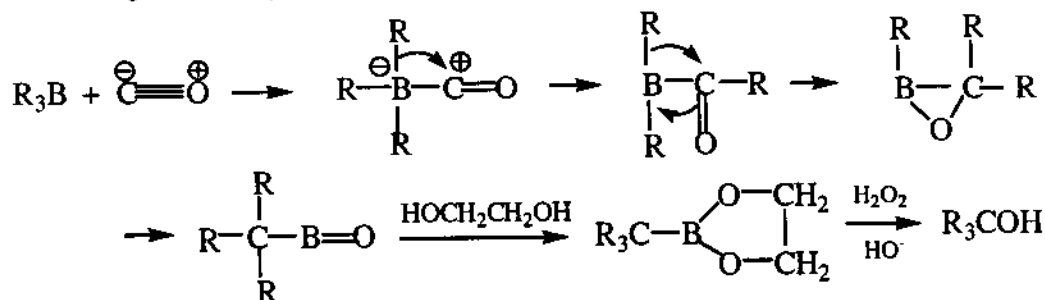
Phản ứng có ứng dụng quan trọng trong tổng hợp những ancol khó khăn lập thể:



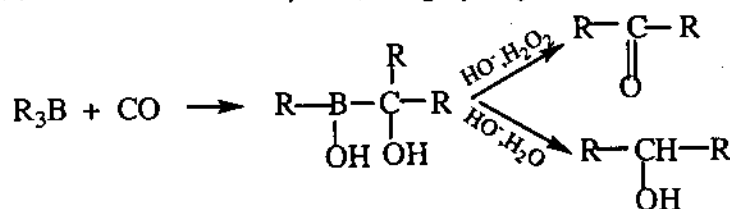
Còn có những phương pháp khác tổng hợp ancol bậc ba từ trialkyl bor:



Phản ứng có sự chuyển vị gốc ankyl từ B tới C theo cơ chế sau:



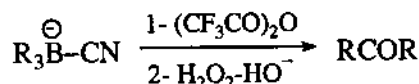
Phản ứng chuyển vị là nội phân tử và thực tế thu được hỗn hợp sản phẩm qua sự dời chuyển gốc ankyl từ B tới C. Khi có etylen glycol, sự hình thành boepoxit chuyển vị tiếp gốc ankyl thứ ba thành anhydrit bo mà trong etylenglycol cho ancol bậc ba, nếu có nước thì không có khả năng dời chuyển gốc thứ ba từ B tới C nên nước thủy phân boepoxit cho diol. Diol này trong nước - kiểm cho ancol bậc hai, trong hydroepoxit - kiểm cho xeton:



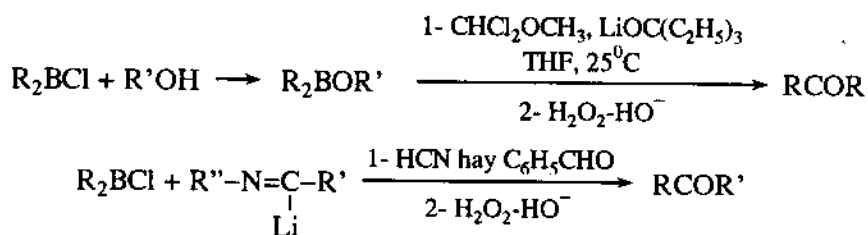
Phản ứng trên được dùng để tổng hợp ancol bậc hai hay xeton.

Phản ứng có thể tổng hợp xeton không đối xứng khi dùng boran ở dạng $R_2R'B$, trong đó một nhóm chuyển vị kém hơn nhóm khác (biên độ chuyển vị bậc nhất > bậc hai > bậc ba).

Một phương pháp khác để tổng hợp xeton từ trialkyl boran là dùng xyanoboran:

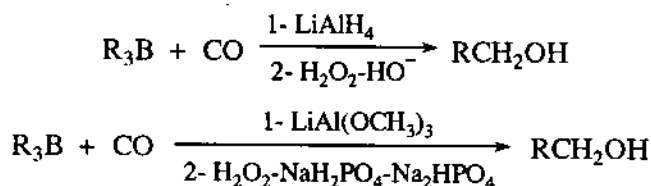


hoặc dùng dialkylcloboran với ancol hoặc với liti andimin:

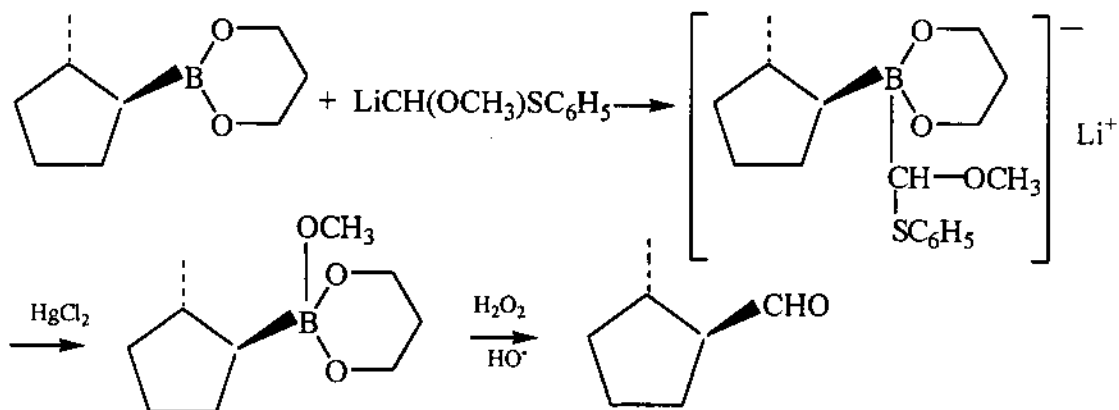


Từ trialkylboran với CO có thể tổng hợp ancol bậc nhất, andehit hay axit cacboxylic.

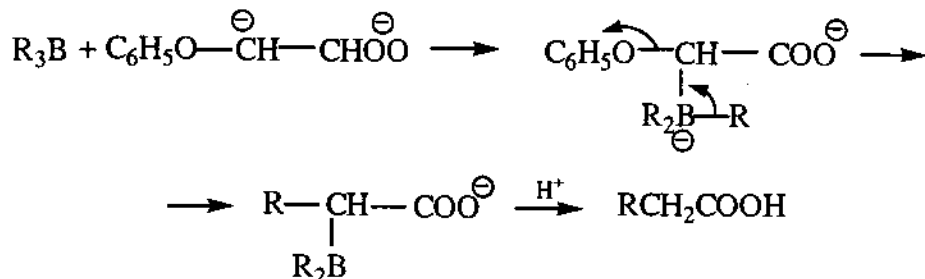
Muốn có ancol bậc nhất cần thêm chất khử: chỉ có một lần chuyển vị rồi thủy phân cho ancol:



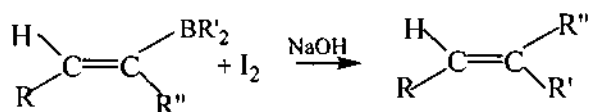
Để tổng hợp andehit có tính chọn lọc lập thể cao (hơn 99%), dùng este boronic $RB(OR')_2$ tinh khiết quang hoạt tác dụng với metoxy(phenylthio)metylliti $LiCH(OCH_3)SC_6H_5$ cho muối, tác dụng tiếp với $HgCl_2$ và rồi với H_2O_2 :



Boran có thể trực tiếp chuyển thành axit khi có axit phenoxycacetic:

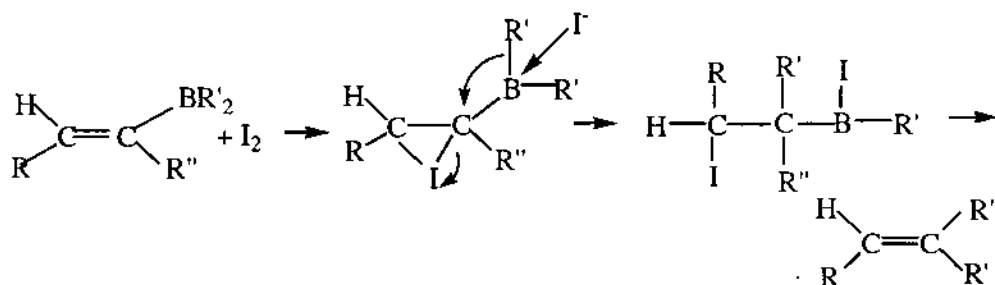


Các vinyl bo cũng chuyển vị cho anken:

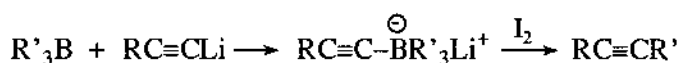


Khi chất ban đầu có nhóm vinyl, phản ứng có chuyển vị gốc R' tới cacbon cho anken. Phản ứng là đặc thù lập thể: 1- nếu nhóm R và R' là *cis* trong chất ban đầu thì thu được sản phẩm *trans*, 2- bảo toàn cấu hình của nhóm chuyển vị. Nếu R' là H thu được *cis*-anken, nếu R' là vinyl thu được dien liên hợp.

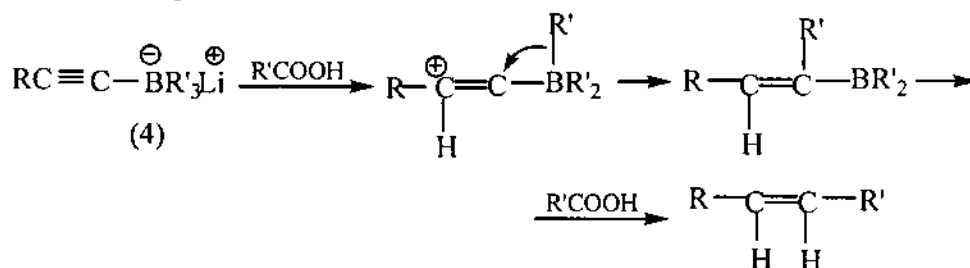
Cơ chế phản ứng như sau:



Trialkyl bor tác dụng với ankynua liti cho ankynyltrialkylborat phản ứng với I₂ cho anken:

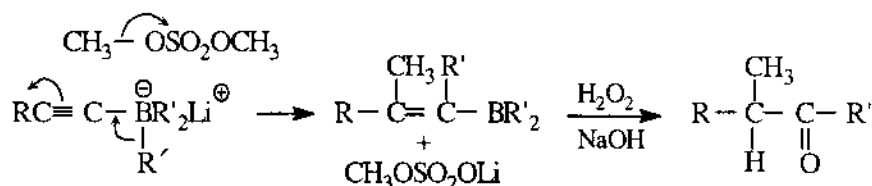


nếu cho tác dụng với tác nhân electrophin như axit propanoic hay tributyl thiếc clorua cho Z-anken chọn lọc lập thể:

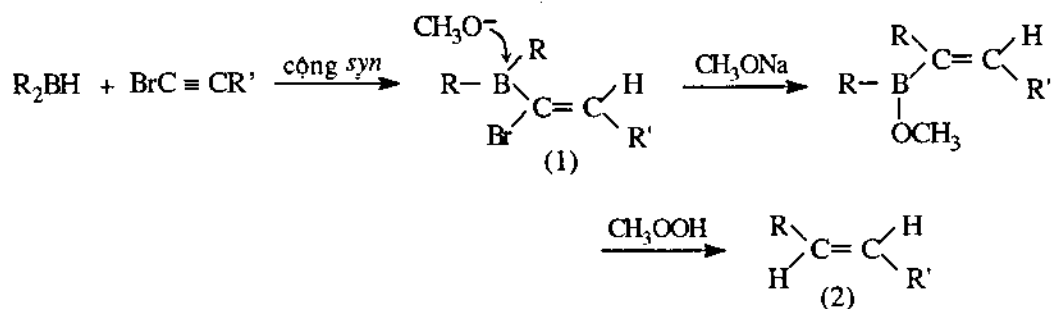


Phản ứng với (C₄H₉)₃SnCl cho Z-anken đặc thù lập thể.

Nếu tác dụng (4) với electrophin khác như methyl 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 NaOCH₃ 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)

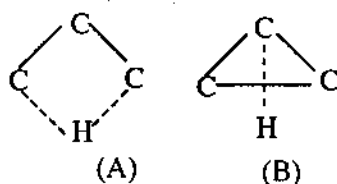
Phản ứng chuyển vị có thể ở vị trí xa hơn 1,3; 1,4; 1,5... gọi chung là chuyển vị xa hay không 1,2. Một số chuyển vị electrocyclic, chuyển vị sigma, chuyển vị Cope, chuyển vị Claisen... đã nói ở chương 12 - phản ứng nhiệt và quang hoá, ở đây nói về một số chuyển vị nucleophilin xa hơn.

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 ankyl 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.

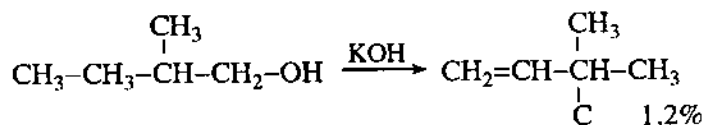
Sự hình thành sản phẩm chuyển vị 1,3 phải trực tiếp đi qua trạng thái chuyển A hay qua chất trung gian xyclopropan proton hoá B:



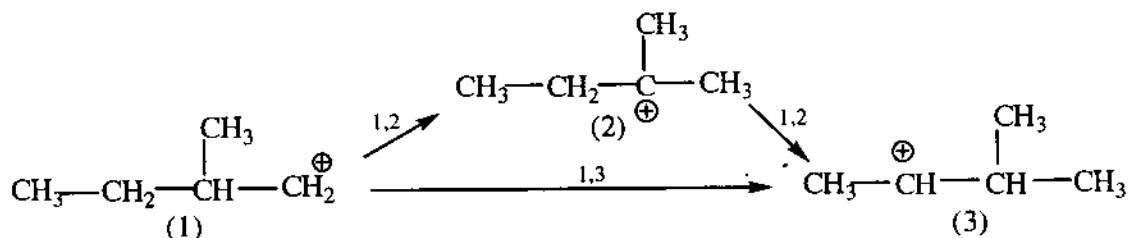
Có chứng minh là thực tế sự chuyển vị hydro 1,3 là kết quả của hai lần chuyển vị 1,2 nhưng trong một số trường hợp không tìm thấy một lượng nhỏ hình thành không bằng con đường này.

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:

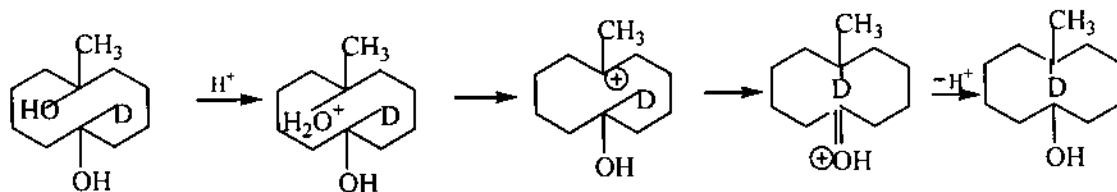


Nếu sản phẩm này hình thành thì đi qua xyclopropan proton hoá hay từ hai lần 1,2:



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.

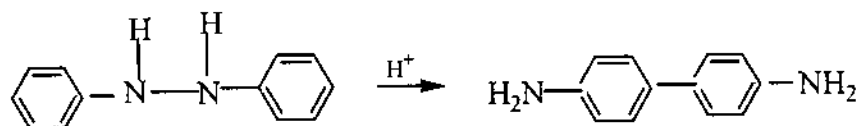
Phản ứng chuyển vị xa hơn thường quan sát thấy trong các vòng lớn từ 8 đến 11 cạnh bằng phản ứng chuyển vị gọi là chuyển vị qua nhân:



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:

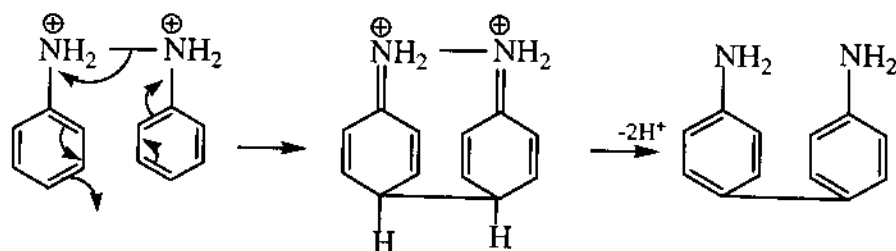


Phản ứng là chung cho loại chất N,N'-diarylhydrazin cho sản phẩm chính là 4,4'-diaminobiphenyl, còn có 2,4'-diaminobiphenyl và 2,2'-diaminobiphenyl, ngoài ra còn có *o*- và *p*-arylaminoanilin gọi chung là semidin.

Trong phản ứng luôn thu được sản phẩm chính là 4,4'-diaminobiphenyl trừ khi vị trí *para* bị thế, nhưng có nhóm SO₃H, 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 $[H^+]$ ở nồng độ thấp và bậc hai ở nồng độ cao.

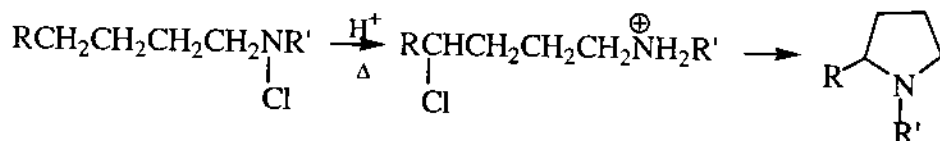
Sự hình thành 4,4'-điaminobiphenyl có sự phân cắt liên kết N-N và hình thành liên kết C-C nằm trong phương trình tốc độ nên cơ chế là đồng bộ, xem như là chuyển vị sigma [5,5]:



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

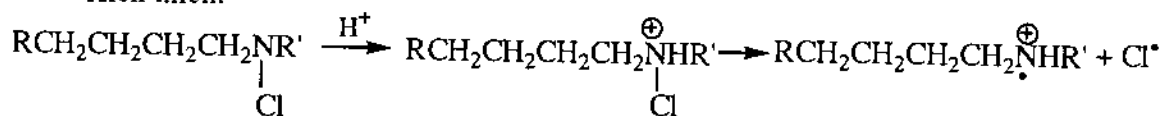
Khi đun nóng N-halogenamin có gốc R ở vị trí 4 hay 5 có hydro trong mạch hydrocacbon R với axit sunfuric sẽ hình thành pyrrolidin hay piperidin:



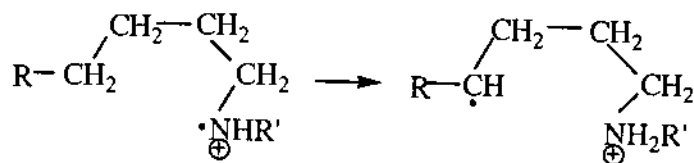
Phản ứng gọi là chuyển vị Hofmann Löffler trong đó R' là ankyt còn R' = H cần trong dung dịch axit sunfuric đặc và muối sắt. Giai đoạn đầu là chuyển vị của halogen từ N tới vị trí 4 hay 5 của nhóm ankyt, giai đoạn hai là đóng vòng.

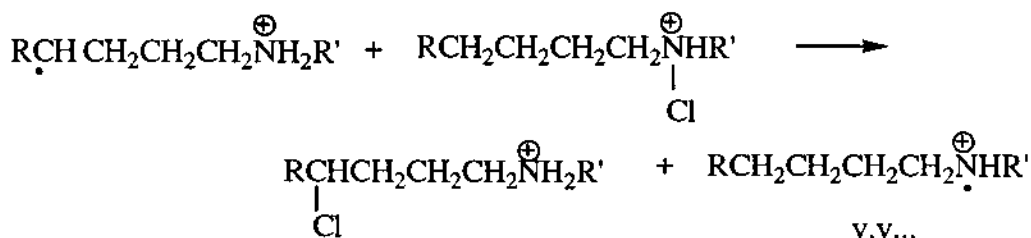
Phản ứng thường có kích thích bằng ánh sáng hay chất kích thích với nhiệt. Phản ứng theo cơ chế gốc tự do.

Kích thích:

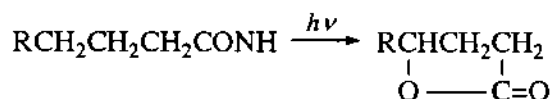


Chuyển mạch:



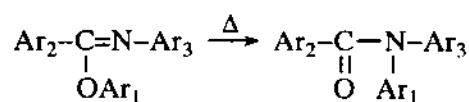


Đối với các N-halogen amit cho γ -lacton:

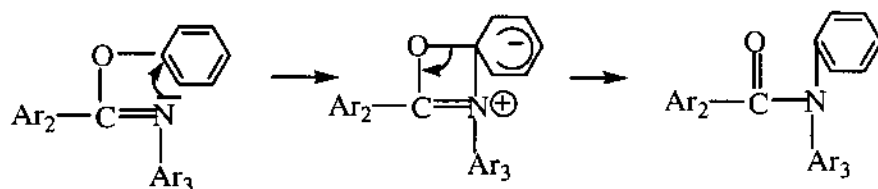


26- Phản ứng chuyển vị Chapman

Phản ứng đun nóng aryl imino este tạo thành N,N-diaryl amit:

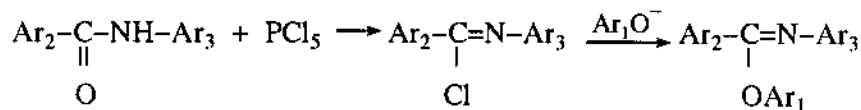


Phản ứng gọi là chuyển vị Chapman, thường đun hồi lưu chất trong tetrametylen glycol. Nhóm aryl có thể chứa nhóm chức như ankyl, halogen, OR, CN, COOR, và nhóm aryl chuyển vị tốt khi có nhóm hút electron trong nhân:



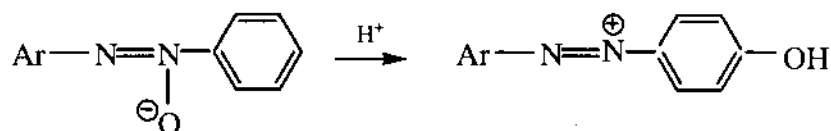
Cơ chế phản ứng như là thể nucleophin nội phân tử thơm có sự chuyển từ O tới N ở vị trí 1,3. Sản phẩm có thể thủy phân cho diarylamin.

Aryl imino este tổng hợp từ N-aryl amit khi có PCl_5 rồi với ion ankoxit:



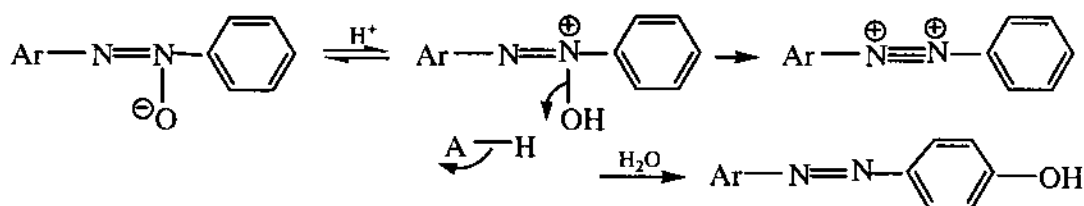
27- Phản ứng chuyển vị Wallach

Phản ứng chuyển hoá hợp chất azoxy trong axit tạo thành hợp chất *p*-hydroxy azo (đôi khi cho đồng phân *o*-hydroxy) gọi là chuyển vị Wallach:



Khi vị trí *para* đã bị thế, có thể thu được sản phẩm *ortho* nhưng còn có khả năng thế

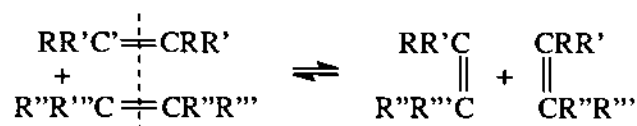
ipso vào vị trí *para*, bằng phương pháp đồng vị tìm thấy những nhân tố sau: 1- chuyển vị *para* là nội phân tử, 2- oxy không có chuyển vị ở trong vòng, 3- động học tìm thấy hai proton trong phản ứng nên đưa ra cơ chế như sau:



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.

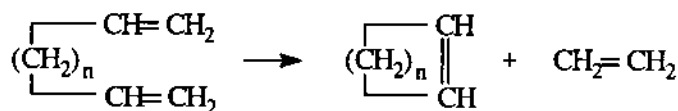
28- Phản ứng trao đổi của olefin (phản ứng metathesis của olefin)

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:

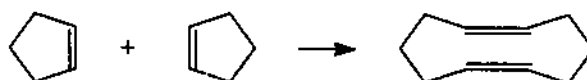


Chẳng hạn như 2-penten hay hỗn hợp *cis*- và *trans*-2-penten chuyển thành hỗn hợp gồm 50% 2-penten, 25% 2-buten và 25% 3-hexen. Phản ứng là cân bằng và hỗn hợp trên cũng có thể tìm thấy khi dùng một hỗn hợp đương lượng 2-buten và 3-hexen. Sản phẩm phụ thuộc vào tính đối xứng hay không đối xứng của olefin, chẳng hạn từ $RR'C=CR'R''$ 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 $R_5R_6C=CR_7R_8$ 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%.

Diên cho phản ứng nội hay ngoại phân tử:



Olefin vòng cho diên dime hoá:



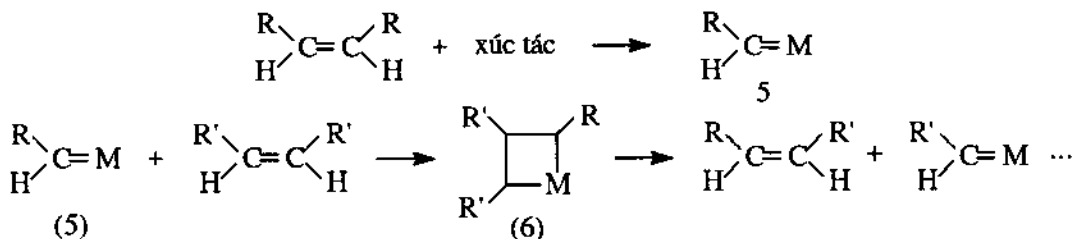
Phản ứng giữa olefin vòng và olefin mạch hở cho dien mở vòng:



Phản ứng cũng áp dụng cho ankyn nhưng không dùng cho ankyn cuối mạch:

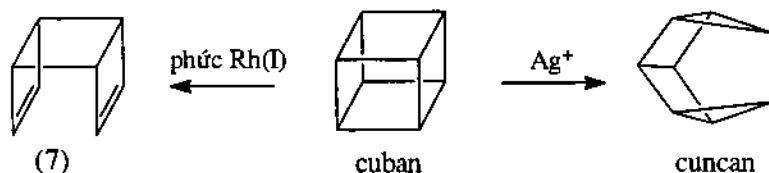


Cơ chế là cơ chế chuỗi: qua phức kim loại (5) và vòng bốn cạnh chứa kim loại (6):



29- Phản ứng chuyển vị σ xúc tác ion kim loại

Khi đun nóng các phân tử có sức căng lớn với xúc tác ion kim loại như Ag^+ , $\text{Rh}(\text{I})$ hay $\text{Pd}(\text{II})$ sẽ có chuyển vị:



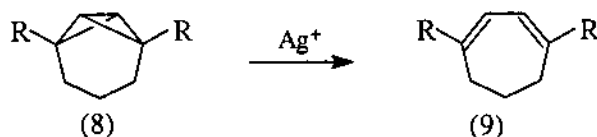
Phản ứng chuyển vị được xem như là hai loại chính (1) là mở vòng 2 + 2 của xyclobutan và chuyển hoá (2) của hệ bixyclo[2.2.0] thành hệ bixyclopropyl:



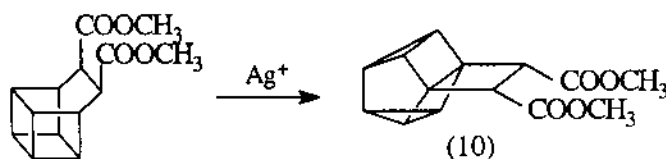
Chẳng hạn ví dụ điển hình của loại này là chuyển hoá cuban thành trixyclo[4.2.0.0^{2,5}]-octa-3,7-dien là thuộc loại (1), còn khi có Ag^+ hay $\text{Pd}(\text{II})$ là chuyển hoá loại (2) cho cuncan.

Một số ví dụ khác:

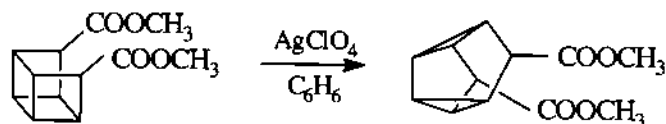
Loại 1:



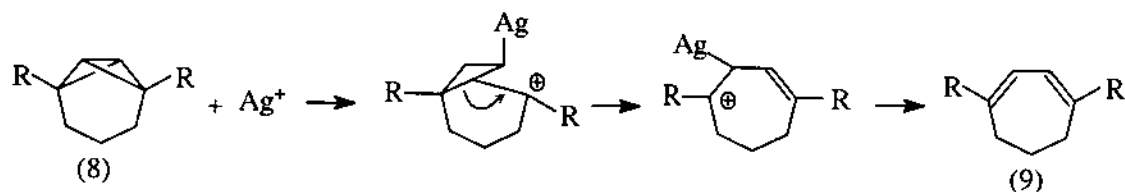
Loại 2:



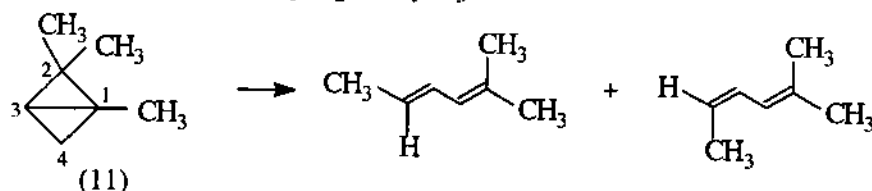
Loại 2:



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^+ tấn công vào một liên kết bên để chuyển (8) thành (9):

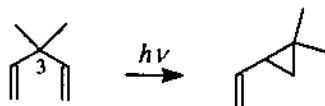


Các xyclobutan đơn giản cũng chuyển thành dien nhưng trong trường hợp này có sự phân cắt một liên kết trung tâm và một liên kết bên. Chẳng hạn, từ (11) tác dụng với AgBF_4 cho hỗn hợp hai dien do phân cắt $\text{C}_1\text{--C}_2$ và $\text{C}_1\text{--C}_3$:

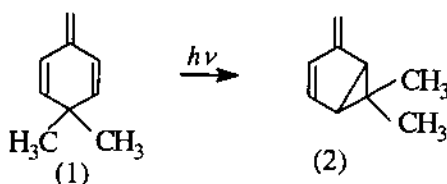


30- Phản ứng chuyển vị di- π -metan

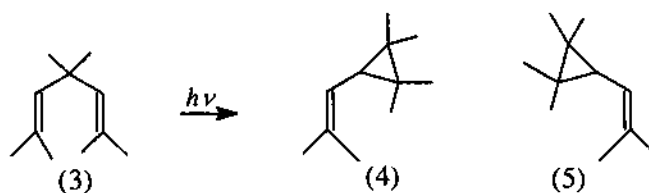
1,4-dien chứa nhóm ankyl hay aryl ở C_3 có thể chuyển vị quang hoá cho vinylxyclopropan, gọi là phản ứng chuyển vị di- π -metan:



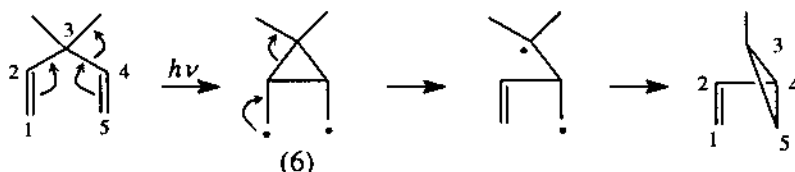
Chẳng hạn như chuyển vị (1) thành (2):



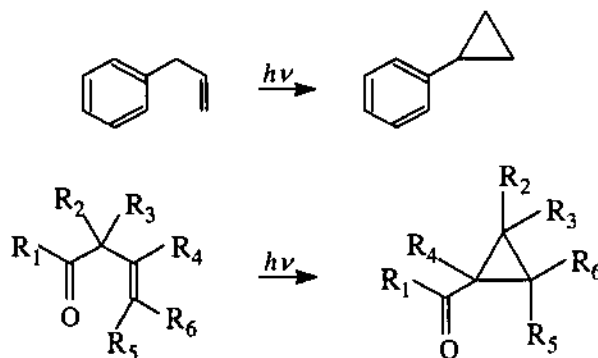
Đối với nhiều 1,4-dien thì chỉ ở trạng thái kích thích singlet cho phản ứng còn ở trạng thái triplet cho phản ứng khác. Đối với dien không đối xứng có chọn lọc vị trí, chẳng hạn từ (3) cho (4) mà không cho (5):



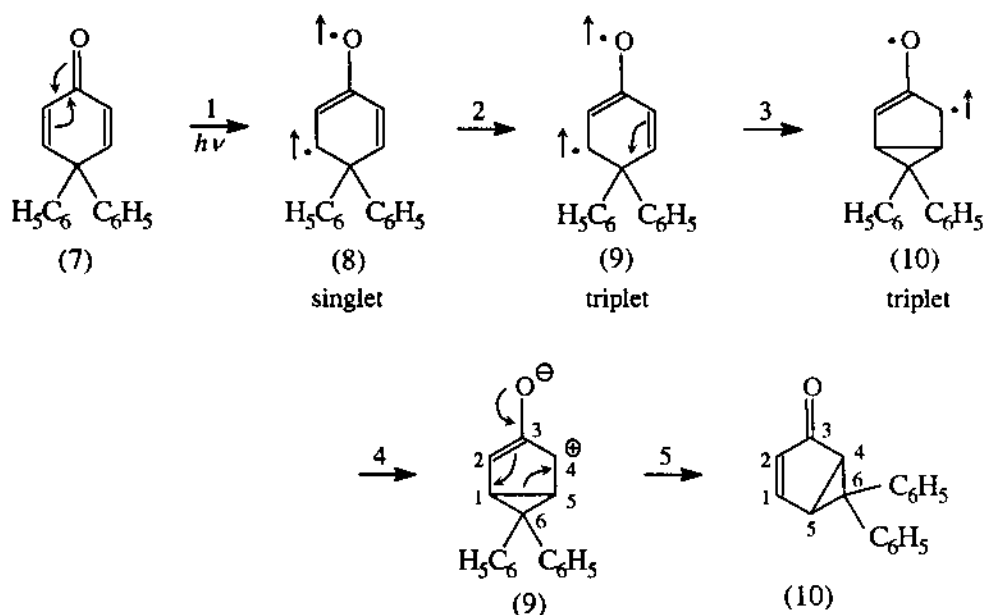
Cơ chế có thể mô tả theo cơ chế gốc kép. Nhóm thế ở C_3 làm ổn định gốc, tìm thấy tiểu phân (6) là trạng thái chuyển mà không phải là chất trung gian và trong nhiều trường hợp chất ban đầu có nhóm thế thì cấu hình ở C_1 và C_5 được bảo toàn, còn cấu hình C_3 là nghịch đảo:



Phản ứng cũng chuyển thành allyl benzen khi C_3 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:



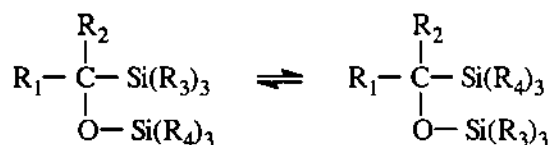
Khi quang phân 2,5-xyclohexadienon có thể cho các phản ứng khác nhau, trong đó về hình thức giống phản ứng chuyển vị di- π -metan. Như khi quang phân hợp chất (7) cho bixyclo[3.1.0]hexenon (12). Mặc dù về hình thức giống phản ứng từ (1) tới (2) ở trên nhưng cơ chế có khác là ở đây do bức xạ xeton gây 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 anky 1,2. Liên kết cũ C_6-C_5 trở thành liên kết mới C_6-C_4 và liên kết cũ C_6-C_1 trở thành liên kết mới C_6-C_5 .



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 σ :



Có hai loại:

Loại 1 là hai liên kết σ trao đổi vị trí cho nhau, như ví dụ trên và vài phản ứng sau, chẳng hạn:

Loại 1:

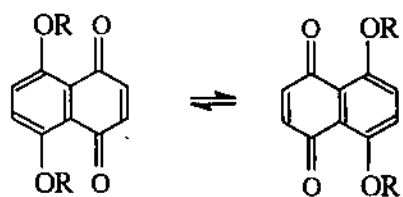


Loại 1:

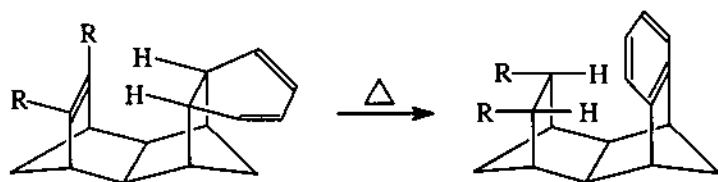


Loại 2 không có sự trao đổi vị trí hai liên kết σ :

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 dễ dàng số oxy hoá trong một số trường hợp như số oxy hoá của cacbon trong 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.

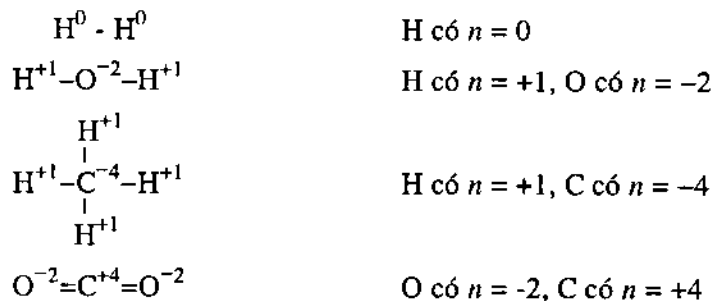
Bảng 15.1. Trạng thái oxy hoá của một số nhóm chức

RH	$\begin{array}{c} \quad \\ -C=C- \\ \quad \\ ROH \\ RCl \\ RNH_2 \\ \text{v.v...} \end{array}$	$\begin{array}{c} -C\equiv C- \\ \quad \\ R-C-R \\ \\ O \\ \\ -C-Cl \\ \\ -C-Cl \\ \quad \\ Cl \quad Cl \\ \quad \\ -C-Cl \\ \quad \\ OH \quad OH \\ \text{v.v...} \end{array}$	$\begin{array}{c} R-C-OH \\ \\ O \\ R-C-NH_2 \\ \\ O \\ \\ Cl \\ \\ -C-Cl \\ \\ Cl \end{array}$	$\begin{array}{c} CO_2 \\ \\ CCl_4 \end{array}$
Số oxy hoá				
-4	-2	0	+2	+4

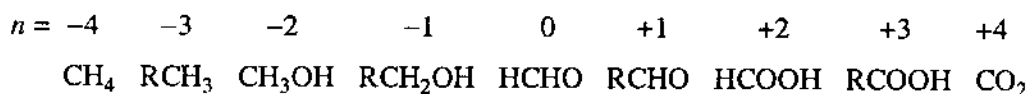
Trong hoá hữu cơ, người ta dùng các khái niệm khác là số oxy hoá và bậc oxy hoá.

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.

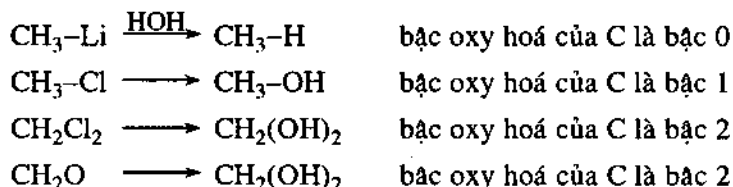


Như vậy, cacbon có thể có số oxy hoá từ -4 đến +4.



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:

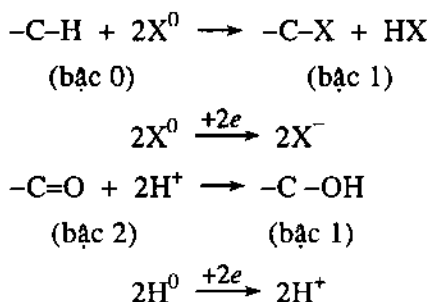


Từ định nghĩa trên và dựa vào khái niệm độ âm điện, có thể thấy rằng bậc oxy hoá của nguyên tử cacbon tương ứng với số liên kết của cacbon đính với các nguyên tử khác có độ âm điện lớn hơn hydro.

C-H	bậc 0
C-Z (C-Cl, C-O, C-S, C-N) và C=C	bậc 1
CZ ₂ , C=Z, C-C-Z, C≡C	bậc 2
CZ ₃ , C=C=Z, C=C-Z, C≡Z	bậc 3
CZ ₄ , Z=C=Z, Z=CZ ₂ , 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:

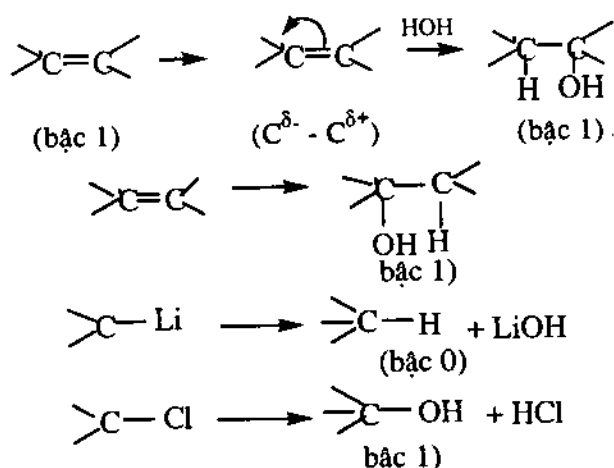


Như vậy bậc oxy hoá được xác định đơn giản bằng độ âm điện, do đó sự thay đổi dạng oxy hoá và khử là do sự chuyển electron liên kết. Chẳng hạn:

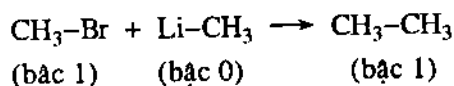
C ← Li	C trở nên giàu electron hơn, là dạng bị khử hay dạng oxy hoá Li nghèo electron hơn, là dạng bị oxy hoá hay dạng khử.
C → Cl	C là dạng nghèo electron, là dạng khử Cl là dạng giàu electron hơn, là dạng oxy hoá.

Sự thay đổi bậc oxy hoá phụ thuộc vào sự thay đổi độ âm điện của nguyên tố liên kết với cacbon.

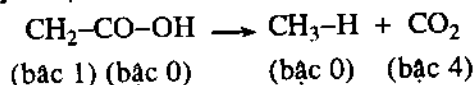
Trong phản ứng không thay đổi mạch cacbon, chẳng hạn:



Cũng như những phản ứng có sự thay đổi mạch cacbon:



và phản ứng tách hay chuyển vị:

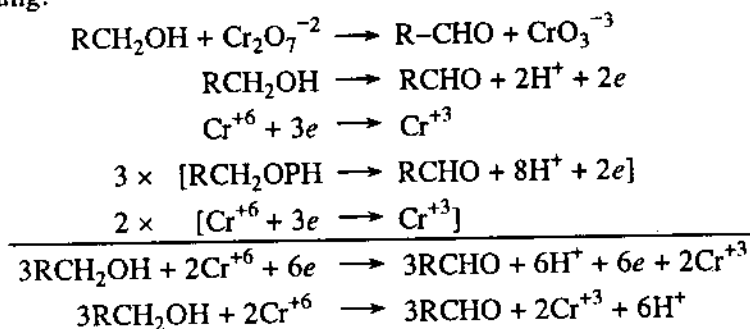


Những khái niệm trên cho thấy, có thể phân loại các phản ứng hữu cơ theo quan niệm oxy hoá khử, song ở đây cũng cần thấy rằng, sự chuyển electron liên kết của phản ứng hữu cơ nằm trong trạng thái chuyển, có nghĩa là phản ứng oxy hoá khử hữu cơ có liên quan tới cơ chế của phản ứng oxy hoá khử. Do đó phản 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:



Bảo hoà bằng ion của chất ban đầu, ta có phương trình:



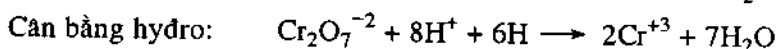
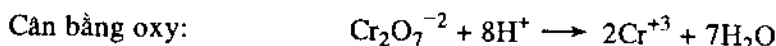
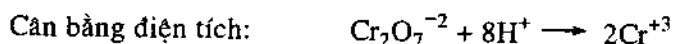
Được phổ biến hơn cả là phương pháp cân bằng theo các nguyên tắc sau:

- 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 .

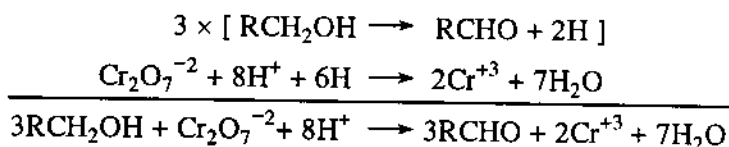
- Hydro được cân bằng bằng H.

Áp dụng nguyên tắc này vào phản ứng trên cho thấy:

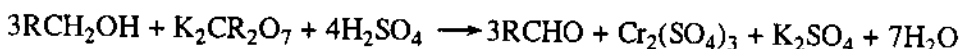


Không cần cân bằng điện tích và O, chỉ cân bằng H: $\text{RCH}_2\text{OH} \longrightarrow \text{RCHO} + 2\text{H}$

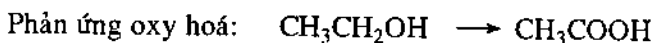
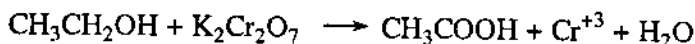
Kết hợp hai phương trình trên, loại bỏ thành phần H bằng nhân hệ số có H giữa hai phản ứng:



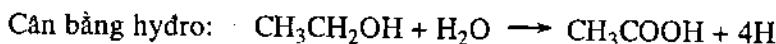
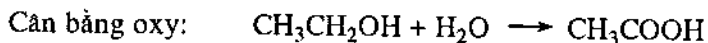
Bảo hoà bằng gốc axit và muối ta có phương trình:



Ví dụ phản ứng:

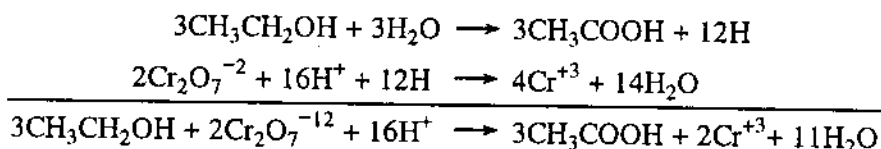


Không cần cân bằng điện tích:

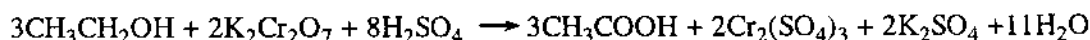


Phản ứng khử như trên.

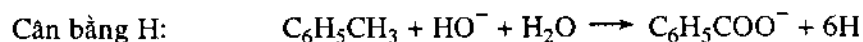
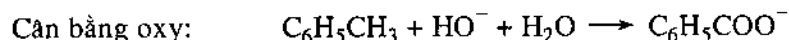
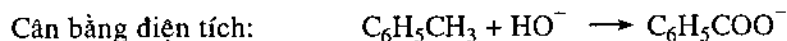
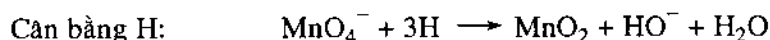
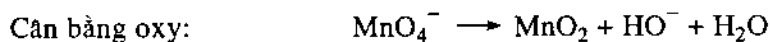
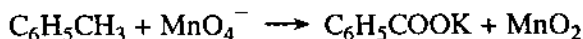
Kết hợp hai phương trình và loại H được:



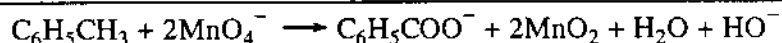
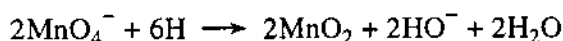
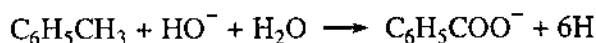
Phương trình tổng quát:



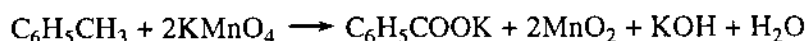
Ví dụ phản ứng xảy ra trong môi trường kiềm:



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

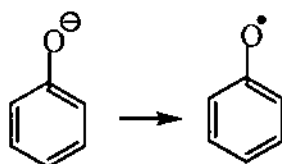
Định nghĩa chung về oxy hoá và khử ở trên hầu như không liên quan tới cơ chế phản ứng. Chẳng hạn, sự chuyển hoá brometan thành metanol bằng KOH và thành metan bằng LiAlH_4 giống cơ chế $\text{S}_{\text{N}}2$ nhưng theo định nghĩa trên thì một là phản ứng khử còn phản ứng khác thì không, do đó khi nói 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 $\text{C}=\text{C}$ thành $\text{X}-\text{C}-\text{C}-\text{Y}$ 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);

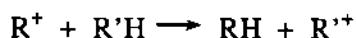
2- Oxy hoá của điện tích âm hay khử của điện tích dương tới gốc tự do, chẳng hạn oxy hoá amin hay anion phenoxit thành gốc phenoxy:



3- Oxy hoá hay khử điện ly như trong phản ứng Kolbe.

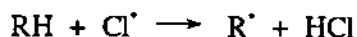
15.2.2. Cơ chế chuyển ion hydrua

Một số phản ứng, ion hydrua chuyển đi hay chuyển tới chất ban đầu, chẳng hạn như khử epoxy bằng LiAlH₄ hoặc phản ứng Cannizzaro. Phản ứng mà cacbocation mất ion hydrua cũng thuộc loại này:



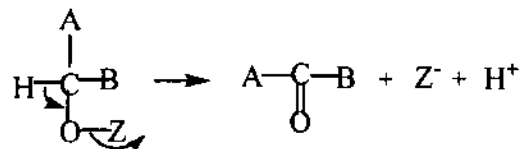
15.2.3. Cơ chế chuyển nguyên tử hydro

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

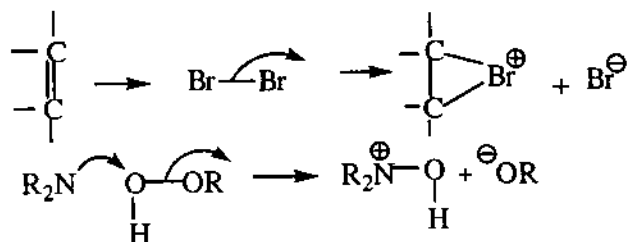
Một số phản ứng oxy hoá hình thành chất trung gian và phân cắt chất trung gian này, chẳng hạn:



với Z thường là CrO₃H, MnO₃ hay axit bán vô cơ, chẳng hạn phản ứng oxy hoá andehit bằng axit cromic khi A là ankyl hay aryl; B là OH; Z là CrO₃H hoặc oxy hoá ancol bậc hai tới xeton với A và B là ankyl hay aryl, còn Z là CrO₃H.

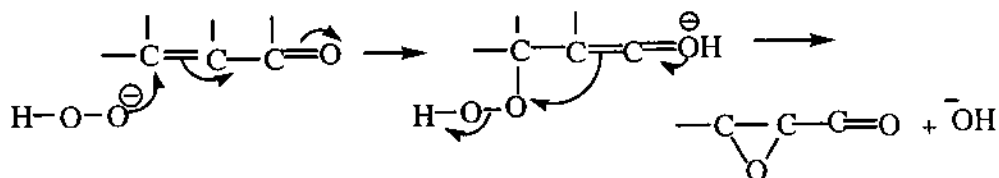
15.2.5. Cơ chế thế

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 α, β -xeton chưa no và hydroperoxit, tác nhân oxy hoá cộng vào chất ban đầu rồi đi ra một phần:

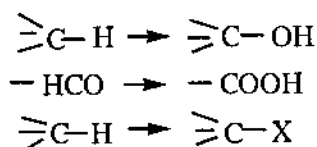


Trong trường hợp này, oxy của tác nhân oxy hoá ở trạng thái -1 và $\text{HO}^\ominus$ đi ra với oxy ở trạng thái -2 nên là chất bị khử, chất ban đầu là bị oxy hoá.

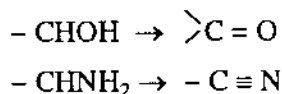
15.3. PHẢN ỨNG OXY HOÁ VÀ CƠ CHẾ

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 π của $\text{C}=\text{C}$ hoặc cặp electron σ của liên kết $\text{C}-\text{H}$.

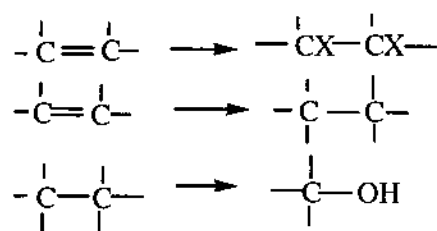
Phản ứng xảy ra khi tăng bậc oxy hoá thường được thực hiện bằng phản ứng thế:



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

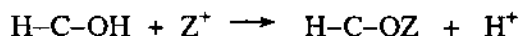
0	1	2	3
$\begin{array}{l} >\text{CH} \\ -\text{CH}_3 \\ -\text{CH}_2- \\ -\text{CHOH}- \end{array}$	$\begin{array}{l} >\text{CO} \\ -\text{CH}_2\text{OH} \\ -\text{CH}_2\text{X} \\ -\text{CHOH} \\ >\text{C}=\text{C} \end{array}$	$\begin{array}{l} -\text{CHO} \\ -\text{CHX}_2 \\ -\text{CO}- \\ -\text{CX}-\text{CX}-, \text{C}\equiv\text{C}- \\ -\text{CHOH}-\text{CHOH}- \\ \text{Cyclic peroxide} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{COOR}, \text{COCl} \\ \text{COOH} \\ \text{CX}_3 \\ \text{RN}^+\text{NR} \\ \text{RN}^+=\text{O} \\ \text{R}_2\text{N}-\text{NO} \\ \text{R}_3\text{N}^+-\text{O}^- \\ \text{R}-\text{CN}^+-\text{O}^- \\ \text{R}-\text{S}^+-\text{R} \\ \text{R}-\text{S}^+-\text{OH} \\ \text{R}_2\text{S}^+-\text{O}^- \end{array}$
$\begin{array}{l} \text{RNH}_2 \\ \text{R}_2\text{NH} \\ \text{R}_3\text{N} \\ \text{RCN} \\ \text{RSH} \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{RNH}-\text{NHR} \\ \text{R-NHOH} \\ \text{R-S-R} \\ \text{R-S-OH} \\ \text{R-S-X} \\ \text{R-S-NR}_2 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{RN}=\text{NR} \\ \text{R-NO} \\ \text{R-S-S}^+-\text{R} \\ \text{R-S}^+-\text{OH} \\ \text{R}_2\text{S}^+-\text{O}^- \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{RN}^+=\text{O} \\ \text{R}_2\text{N-NO} \\ \text{R-S-S}^+-\text{R} \\ \text{R-S}^+-\text{OH} \end{array}$

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.

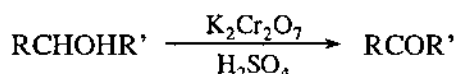
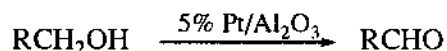
15.4. CÁC PHẢN ỨNG OXY HOÁ

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

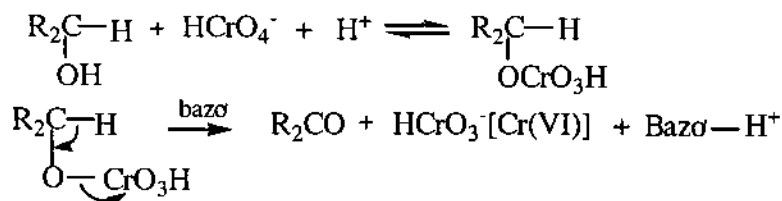


Phản ứng xảy ra theo 4 cách như dưới đây.

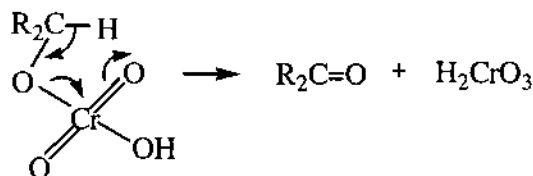
a- Tác nhân oxy hoá mạnh

Ancol bậc hai tạo thành xeton với axit dicromat ở nhiệt độ phòng hay cao hơn một ít. Tác nhân chung là KMnO_4 , Br_2 , 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, MnO_2 oxy hoá ancol allylic tới andehit α , β - chưa no, Cl_2 - pyridin oxy hoá OH bậc hai khi có OH bậc nhất, H_2O_2 -tetraoxit amoni, NaOCl trong CH_3COOH , peoxit 2,2'-bipyridylcronium oxy hoá OH bậc nhất khi có OH bậc hai, đikali nitrozodisunfonat $(\text{KSO}_3)_2\text{N}-\text{O}$ (muối Fremy) oxy hoá ancol benzylic khi có allylic hay ancol no, K_2MnO_4 với xúc tác chuyển pha oxy hoá ancol benzylic và allylic thành andehit khi có ancol no,

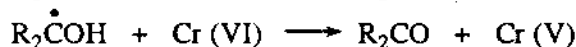
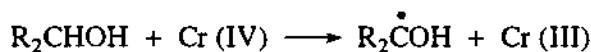
Cơ chế oxy hoá bằng axit dicromat đã được nghiên cứu kỹ bởi Wesheimer:



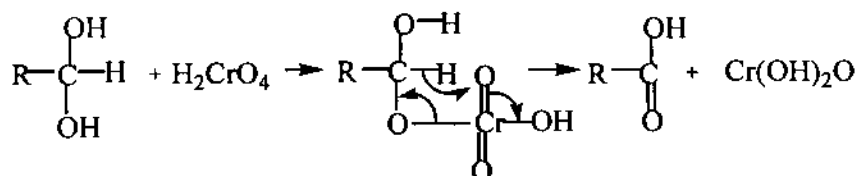
Ở giai đoạn thứ hai, bazơ hay nước sẽ tách lấy proton, nếu không có bazơ thì proton trực tiếp chuyển tới một oxy của CrO_3H và bằng phương pháp đồng vị đã xác định được quá trình tách proton ở giai đoạn quyết định tốc độ phản ứng:



Ngoài quá trình oxy hoá ion, còn có khả năng hình thành ion crom bạc 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

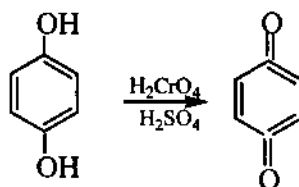
Phản ứng xảy ra khi có bazơ là phản ứng Oppenauer, ngược với phản ứng Meerwein-Ponndorf-Verley đã nói trên. Xeton thường dùng là axeton, butanon và xyclohexan, bazơ là *tert*-butoxit nhôm. Phương pháp có tính chọn lọc cao, dùng để điều chế xeton, cũng dùng cho andehit.

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.

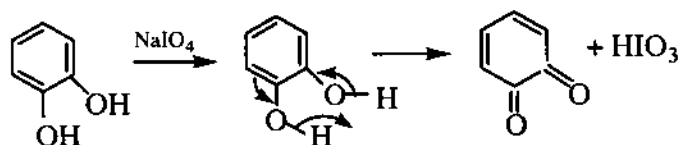
2- Phản ứng oxy hoá phenol và amin thành quinon



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 NH₂ cũng cho cùng sản phẩm, tác nhân oxy hoá thường dùng là axit bicromic, oxit bạc, cacbonat bạc, tetraaxetat chì, HIO₄. Cơ chế tương tự như ancol nhưng ít nghiên cứu hơn.

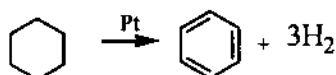
Khi oxy hoá catechol bằng NaIO₄ trong H₂¹⁸O không thu được quinon đánh dấu nên đưa ra cơ chế sau:



Khi dùng MnO₄⁻ 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:

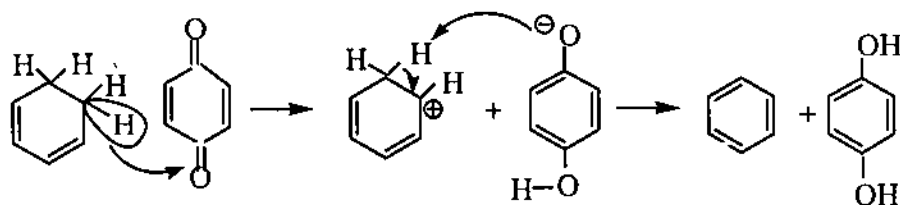


Vòng dễ thơm hoá nếu trong vòng đã có sẵn một hay hai liên kết đôi hay vòng ngưng tụ. Phản ứng cũng áp dụng cho dị vòng 5, 6 cạnh. Nhóm thế ankyl trong vòng thường dời chuyển hay tách, nhóm OH và COOH thường tách ra. Xeton vòng chuyển thành phenol, vòng 7 cạnh hay lớn hơn thường đồng phân hoá thành vòng 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.

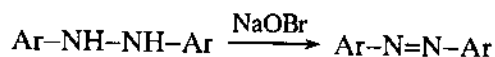
Thường thêm chất nhận hydro như axit maleic, xyclohexen hay benzen. Chất nhận hydro thành hợp chất no. Chẳng hạn dehydro hoá 1-metylxcyclohexen-1-¹³C trên xúc tác nhôm cho toluen có cacbon đồng vị trong vòng benzen.

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 hydrua tới oxy của quinon và chuyển tiếp tới ion phenolat:

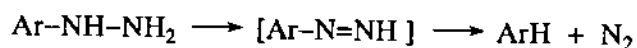


4- Phản ứng oxy hoá hydrazin, hydrazon, hydroxylamin

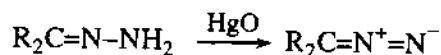
N,N-diarylhiazin (hydrazo) bị oxy hoá tới hợp chất azo:



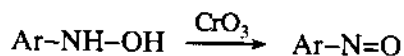
Với tác nhân: NaOBr, HgO, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ với xúc tác chuyển pha, MnO_2 (tác nhân cho *cis*-azobenzen), CuCl_2 và không khí với NaOH. Phản ứng cũng dùng cho N,N'-diakyl và N,N'-diacylhiazin. Hydrazin một lần thế cũng cho sản phẩm azo nhưng không bền phân tích cho hydrocacbon và N_2 :



Hydrazon bị oxy hoá bởi HgO, Ag_2O , MnO_2 , tetraaxetat chỉ cho hợp chất diazo:

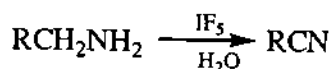


Hydrazon dạng ArCH=NNH_2 với HgO trong etanol cho nitrin ArCN . Hydroxylamin thơm dễ bị oxy hoá cho hợp chất nitrozo:



5- Phản ứng dehydro hoá amin:

Amin bậc nhất bị dehydro hoá cho nitrin:

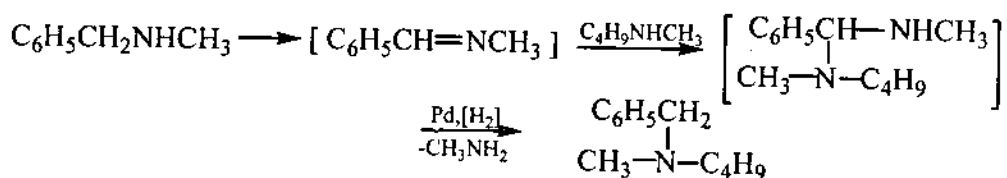


Các tác nhân thường dùng là IF_5 , tetraaxetat chì, niken peoxit, NaOCl trong mixen, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ - NiSO_4 và CuCl-O_2 -pyridin.

Amin bậc hai cũng phản ứng tương tự cho imin mà thường tác dụng với iodosylbenzen $\text{C}_6\text{H}_5\text{IO}$ hay khi có phức rutheni, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ và oxalyl clorua, *tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ 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_3 hay RNH_2 cho amin bậc hai hay ba.

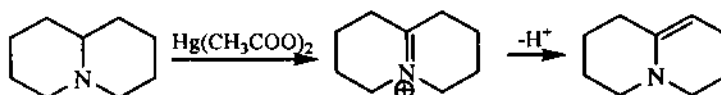
Chẳng hạn phản ứng giữa N-metylbenzylamin và butylmetylamin cho 95% N-metyl-butylbenzylamin:



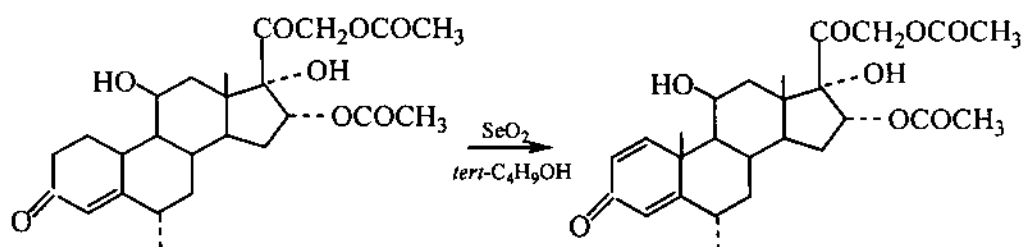
Phương pháp khác chuyển $2\text{RNH}_2 \longrightarrow \text{R}_2\text{NH}$ là dùng một lượng xúc tác của hydrua natri.

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 SeO_2 chuyển hợp chất cacbonyl thành hợp chất cacbonyl α , β -không no bằng cách loại H_2 thường được dùng nhiều trong tổng hợp các steroid:

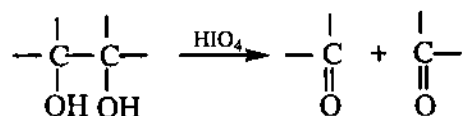


SeO_2 là tác nhân dehydro hoá như dehydro hoá 1,4-diceton $\text{RCOCH}_2\text{CH}_2\text{COR} \rightarrow \text{RCOCH}=\text{CHCOR}$, 1,2-diarylankan $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Ar} \rightarrow \text{ArCH}=\text{CHAr}$. Các andehit và xeton bị dehydro hoá bằng PdCl_2 , FeCl_3 hay anhydrit benzenseleninic như xyclopentanone $\rightarrow$ xyclopentenone...

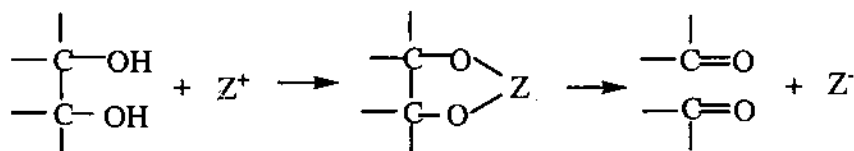
Breslow và Badvin đã tổng hợp liên kết đôi không có nhóm chức bên cạnh bằng phương pháp bức xạ hay UV đi qua chất trung gian là gốc kép được dùng nhiều trong tổng hợp steroid như chuyển hoá 3 α -cholestanol thành 5 α -cholest-14-en-3 α -ol...

15.4.2. Phản ứng oxy hoá phân cắt liên kết C-C

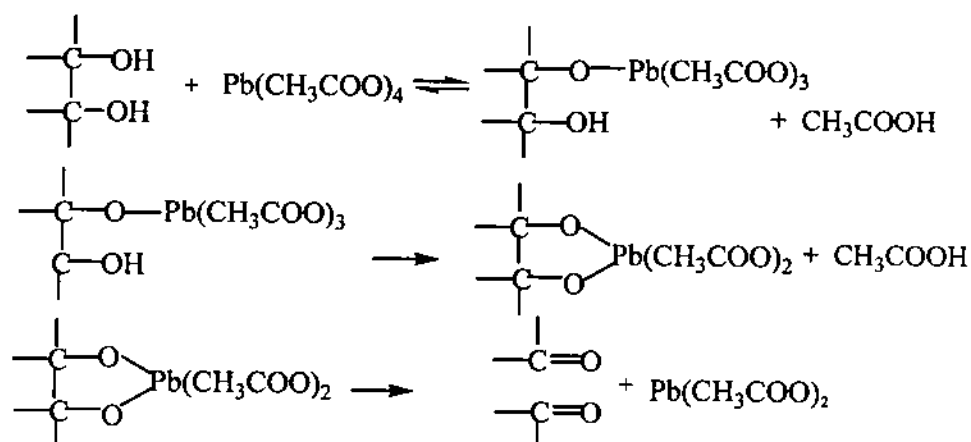
7- Phản ứng oxy hoá của diol thành hợp chất cacbonyl



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:

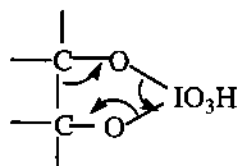


Phản ứng cho hai mol andehit hay hai mol xeton. Tác nhân thường dùng là tetraaxetat chì:

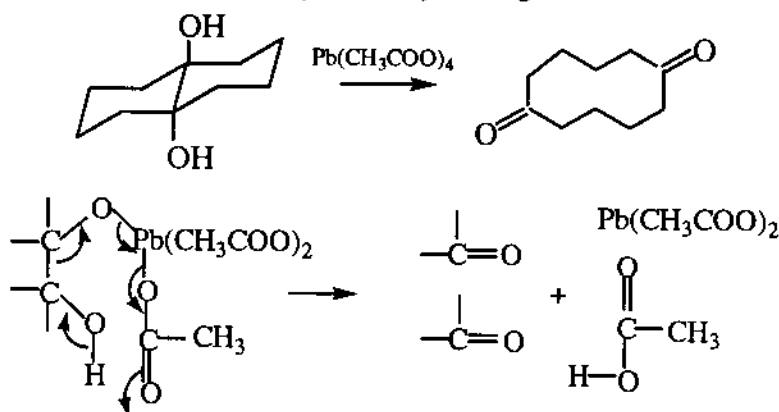


Cơ chế có các đặc tính: 1) phản ứng là bậc hai (bậc một cho mỗi tác nhân); 2) thêm axit axetic làm chậm phản ứng; 3) *cis*-glycol phản ứng nhanh hơn *trans*-glycol.

Với HIO_4 cho trạng thái chuyển vòng:



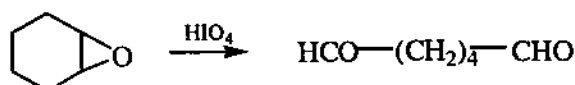
Hợp chất trung gian là chất trung gian vòng, tuy nhiên một vài glycol không thể hình thành este mà vẫn bị phân cắt qua trạng thái chuyển vòng:



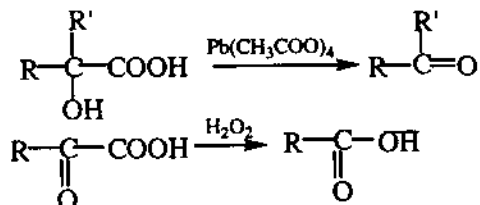
Các hợp chất chứa oxy hay nitơ ở hai cacbon cạnh nhau cũng bị phân cắt:



Các α -đioxeton và α -hydroxyxeton bị phân cắt bởi H_2O_2 , HIO_4 phân cắt hợp chất epoxy cho andehit:

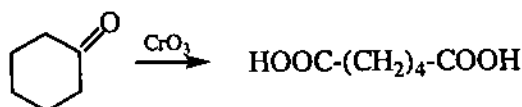


Các α -hydroxy axit và α -xeto axit không bị phân cắt bằng HIO_4 nhưng bị phân cắt bởi $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ và H_2O_2 kiểm. α -Hydroxy axit cho andehit hay xeton, α -xeto axit cho axit cacboxylic:

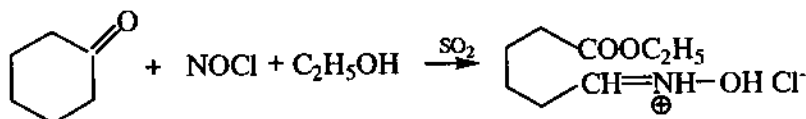


8- Phản ứng phân cắt oxy hoá andehit, xeton hay ancol

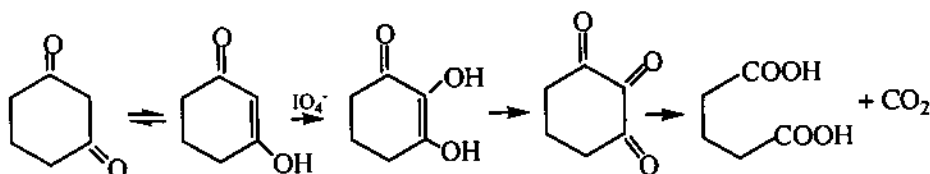
Các andehit, xeton hay ancol mạch hở khó oxy hoá phân cắt mạch trừ loại diaryl xeton nhưng dùng nhiều cho các xeton vòng hay ancol bậc hai và axit dicarboxylic, trong đó phản ứng tổng hợp axit adipic từ cyclohexanon có ý nghĩa công nghiệp. Tác nhân thường dùng là axit crôm và pemanganat:



Nếu dùng NOCl và ancol trong SO_2 lỏng cho este ω -oximinocacboxylic este:

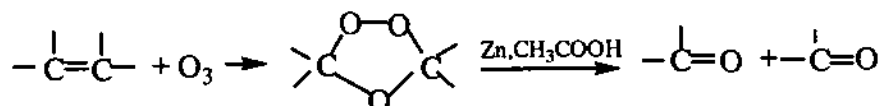


1,3-Dixeton vòng bị phân cắt vòng bằng NaIO_4 cho diacid kém một cacbon:



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:

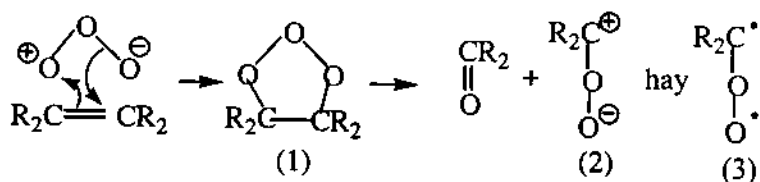


Ozonit có thể phân tích bằng trimetyl photphat, thioure và dimetyl sunfit hay với oxy, peaxit hay H_2O_2 cho xeton hay axit cacboxylic hoặc khử với LiAlH_4 , NaBH_4 , BH_3 hay

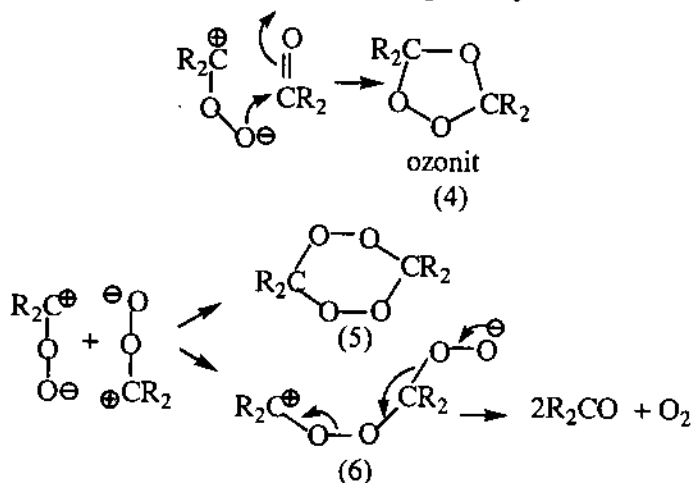
hydro hoá xúc tác dư H_2 cho 2 mol ancol. Tác dụng ozonit với amoniac, hydro và xúc tác cho amin, với ancol và HCl khan cho este cacboxylic.

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*-xilen cho tỷ lệ glyoxal / CH_3COCHO / $CH_3COCOCH_3$ là 3: 2: 1.

Cơ chế ozon hoá của Criegee như sau:

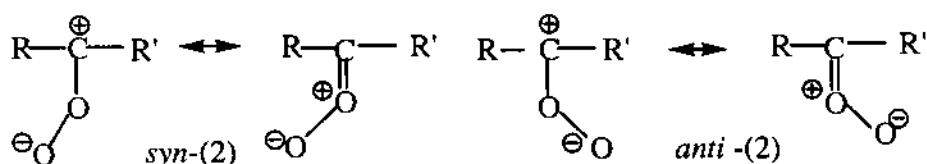


Giai đoạn đầu là phản ứng cộng lưỡng cực 1,3 của ozon vào chất ban đầu cho molozonit (1) có cấu trúc 1,2,3-trioxolan đã tìm thấy bằng phương pháp phổ, nhưng không bền phân tích cho andehit hay xeton và chất trung gian (2) ở dạng lưỡng ion hay gốc kép (3). Ion (2) tổ hợp với andehit hay xeton cho ozonit (4) hay dime hoá cho biperoxit (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.

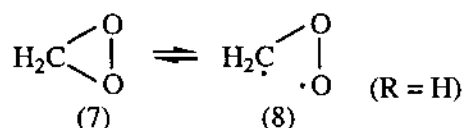
Cơ chế Criegee có đặc tính: 1- Sự hình thành molozonit (1) là đặc thù lập thể vì cộng lưỡng cực 1,3; 2- hợp chất xeton và lưỡng ion (2) ở dạng cặp ion; 3- ion lưỡng cực tồn tại dạng *syn* và *anti*; 4- sự tổ hợp giữa ion lưỡng cực (2) và xeton cũng là cộng vòng lưỡng cực 1,3.



Cơ chế Criegee được chứng minh bằng thực nghiệm nguyên tố đánh dấu ^{18}O , nếu dùng andehit đánh dấu ^{18}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 KMnO_4 và dicromat hay HIO_4 có vết MnO_4^- (tác nhân Lemieux-von Rudloff). MnO_4^- là tác nhân oxy hoá thực bị khử thành trạng thái manganat và HIO_4^- tái oxy hoá manganat thành MnO_4^- . Tác nhân khác cũng hay dùng là 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.

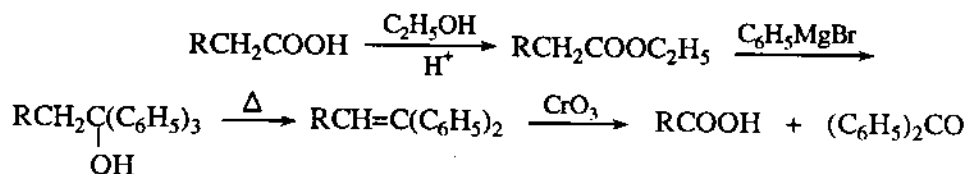


Tác nhân thường dùng là KMnO_4 và dicromat hay HIO_4 có vết MnO_4^- (tác nhân Lemieux- von Rudloff). Dung dịch KMnO_4 hay dicromat thường cho hiệu suất thấp nhưng có hiệu suất cao khi dùng KMnO_4 tan trong benzen có thêm ete crown như đixyclohexano-1,8-crown-6. Ete crown phối trí với K^+ cho phép KMnO_4 tan trong benzen.

Tác nhân cromyl tricloaxetat, *tert*-butyl iotbenzen, 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.

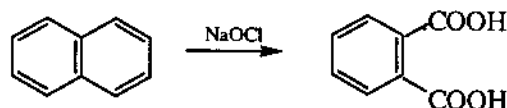
Cơ chế oxy hoá là giai đoạn đầu hình thành glycol hay ete vòng rồi oxy hoá tiếp cho sản phẩm phân cắt nối đôi. Sự oxy hoá liên kết đôi dừng lại ở giai đoạn tạo andehit tương tự như sản phẩm ozon phân. Enol ete RC(OR')=CH_2 phân cắt thành este cacboxylic RC(OR')=O bằng oxy khí quyển.

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:

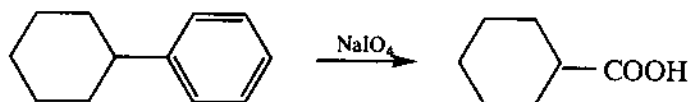


Hợp chất có nối ba bền hơn liên kết đôi với các tác nhân oxy hoá. Hợp chất ankyn cuối mạch bị phân cắt cho axit cacboxylic ($\text{RCH}=\text{CH} \rightarrow \text{RCOOH}$) khi dùng nitrat tali (III) hay [bis(trifloaxetoxylot)pentaflorobenzen $\text{C}_6\text{F}_5\text{I}(\text{OCOCF}_3)_2$].

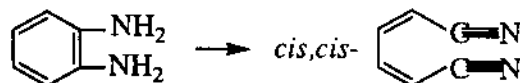
Vòng thơm bị phân cắt khó hơn, cần tác nhân mạnh như tetraoxit ruten, NaIO_4 hay NaOCl , chẳng hạn oxy hoá naphtalen bằng NaOCl hay V_2O_5 cho anhydrit phtalic, benzen cho anhydrit maleic:



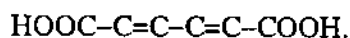
Oxy hoá xyclohexylbenzen cho axit xyclohexanacacboxylic:



o-Điamin bị oxy hoá bởi peoxit niken, tetraaxetat chì và O_2 xúc tác CuCl :

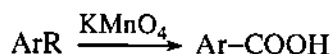


Catechol (*o*-đihydroxybenzen) với tác nhân oxy hoá trên khi có CH_3OH cho este:



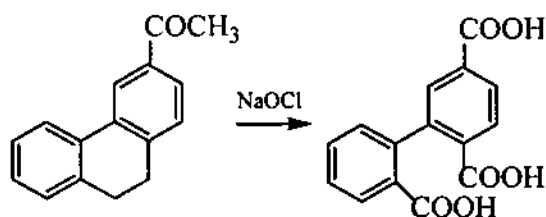
11- Phản ứng oxy hoá mạch nhánh của ankyl benzen

Mạch nhánh ở nhân benzen có thể bị oxy hoá thành COOH bởi nhiều tác nhân như pemanganat, axit nitric, axit dicromic:

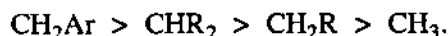


Phương pháp thường áp dụng cho nhóm metyl và ankyl benzen mạch dài. Nhóm ankyl bậc ba bền với chất oxy hoá và khi bị oxy hoá thường thấy sự phân cắt vòng.

Các gốc ankyl có thể chứa mạch nhánh phụ, nhưng nếu ở vị trí α 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:

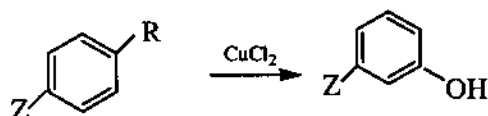


Hoạt tính của các gốc trên vòng bị oxy hoá theo thứ tự:



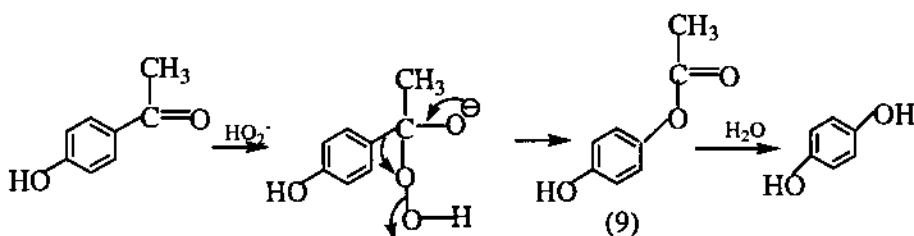
Phản ứng với oxy gọi là quá trình tự oxy hoá theo cơ chế gốc với chất trung gian là hydroperoxit và chủ yếu oxy hoá ở C_α chứa hydro. Bằng phương pháp đánh dấu, khi oxy hoá $\text{Ar}_2\text{CH}_2 + \text{CrO}_3 \rightarrow \text{Ar}_2\text{CO}$ có hiệu ứng đồng vị 6,4 cho thấy giai đoạn quyết định tốc độ là hình thành gốc $\text{Ar}_2\text{CH}^\bullet$ hay Ar_2CH^+ . 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.

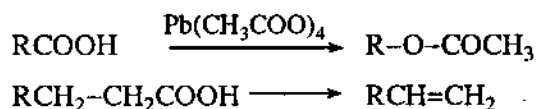
Các anđehit thơm và xeton thơm cũng chuyển tới phenol ArOH khi tác dụng với H_2O_2 kiềm nhưng phải có nhóm OH hay NH_2 ở vị trí *ortho* hay *para*. Phản ứng gọi là phản ứng Dakin với cơ chế giống cơ chế Baeyer-Villiger:



Chất trung gian (9) đã tìm thấy. Phản ứng dùng cho anđehit thơm và nhóm ankoxi trên vòng nhưng không phải là OH hay 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_β 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(CH₃COO)₂ cùng với Pb(CH₃COO)₄, nếu không có Cu(CH₃COO)₂ 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:

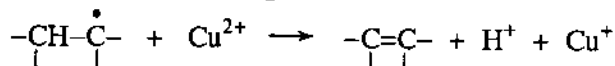


Sau đó là cơ chế gốc chuỗi:

- kích thích: $\text{Pb(OCOCH}_3)_3\text{OCOR} \rightarrow \cdot\text{Pb(OCOCH}_3)_3 + \cdot\text{R} + \text{CO}_2$
- lớn mạch: $\cdot\text{R} + \text{Pb(OCOCH}_3)_3\text{OCOR} \rightarrow \text{R}^+ + \cdot\text{Pb(OCOCH}_3)_2\text{OCOR} + \text{CH}_3\text{COO}^-$
 $\cdot\text{Pb(OCOCH}_3)_2\text{OCOR} \rightarrow \text{Pb(OCOCH}_3)_2 + \cdot\text{R} + \text{CO}_2$

Các sản phẩm hình thành từ R[•] và R⁺. Gốc R[•] lấy H bởi dung môi cho RH hay dime hoá cho RR, R⁺ loại H⁺ cho anken và phản ứng với CH₃COOH cho este hay phản ứng với dung môi hay nhóm chức khác cho sản phẩm tương ứng hoặc chuyển vị.

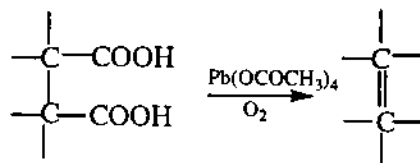
Tác dụng của ion Cu²⁺ là ion hoá gốc tới anken:



chúng tỏ chỉ có chất ban đầu bậc nhất hay hai cho hiệu suất anken tốt, còn bậc ba thì không.

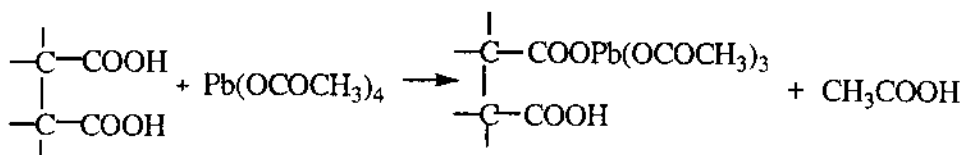
Các arylaxetic bị oxy hoá bằng tetraankylamoni periodat cho andehit kém một cacbon (ArCH₂COOH → ArCHO). Các axit béo tác dụng với anhydrit trifloaxetic và NaNO₂ trong trifloaxetic cho nitrin (RCH₂COOH → RC≡N).

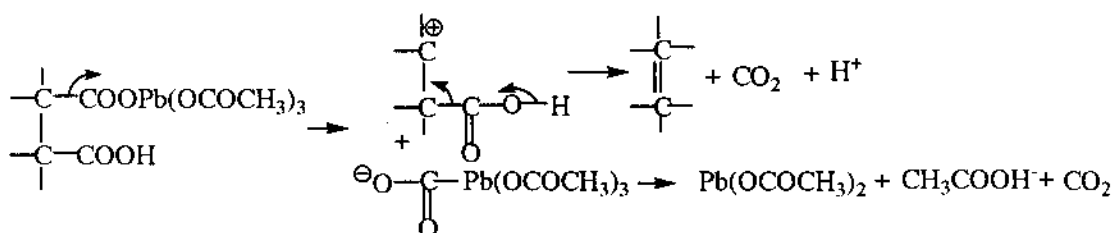
Các điaxit chứa hai nhóm cacboxyl liền nhau như axit suxinic với tetraaxetat chỉ khi có O₂ có hai lần decacboxyl hoá cho anken gọi là phản ứng *bis*-decacboxyl hoá:



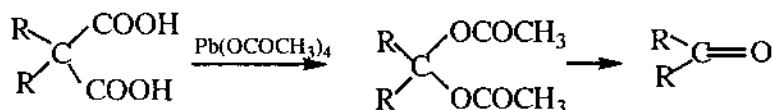
Phản ứng có tính chọn lọc lập thể nhưng không có tính đặc thù lập thể, chẳng hạn từ *meso*- và *d,l*-2,3-diphenylsuxinic cho *trans*-stylen.

Cơ chế như sau:



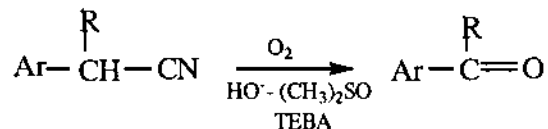


Hợp chất geminal dicarboxylic có hai nhóm cacboxyl ở một cacbon như dẫn xuất của axit malonic cũng decarboxyl hoá khi có tetraaxetat chì, khi có O_2 cho *gem*-diacetat (axylal) dễ thuỷ phân cho xeton:



14- Phản ứng dextyan oxy hóa

Các nitrin thế α có H_α đủ tính axit có thể chuyển thành xeton bằng phản ứng oxy hoá với không khí và chất chuyển pha:

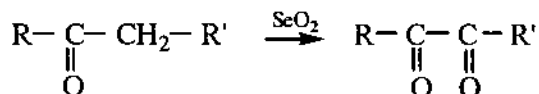


Nitrin cộng bởi NaOH trong benzen hay $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ chứa một lượng xúc tác của clorua trietylbenzylamoni (TEBA). Phản ứng này không áp dụng cho nitrin béo nên phải làm gián tiếp, còn α -điankylamino nitrin chuyển thành xeton ($\text{R}_2\text{C}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CN} \rightarrow \text{R}_2\text{C=O}$) khi thuỷ phân với CuSO_4 trong dung dịch metanol hay tự oxy hoá khi có *tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OK}$.

15.4.3. Phản ứng oxy hoá do thế hydro bằng oxy

15- Phản ứng oxy hoá metylen thành cacbonyl

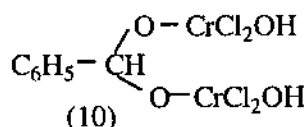
Các nhóm metyl hay metylen ở vị trí α của nhóm cacbonyl bị oxy hoá bởi tác nhân oxy hoá như dioxit selen:



Sản phẩm là α -xeto andehit hay α -dixeton. Tác nhân khác là N_2O_3 . Các monoaryl-ankan bị oxy hóa thành xeton khi dùng CrO_3 -axit axetic và tác nhân Jones, pyridin cloric. Anken ở dạng $-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-$ oxy hoá thành xeton α, β -chưa no bằng natri dicromat trong $\text{CH}_3\text{COOH}-(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$. Ankyn dạng $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}-$ chuyển thành α -xeto axetylen khi dùng CrO_3 -pyridin. Metyl xeton RCOCH_3 phản ứng với peoxydisunfat $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ và xúc tác diphenyl diselen trong metanol cho α -xetoaxetan $\text{RCOCH}(\text{OCH}_3)_2$.

Cơ chế được nghiên cứu với SeO_2 , có thể có hai cơ chế khác nhau về chất trung gian. Cơ chế với chất trung gian là este selenat của enol:

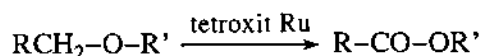
ArCH_2Cl vì phản ứng rất chậm với cromyl clorua mà tạo phức từ toluen theo Etard có cấu trúc (10):



Phản ứng dừng sau khi hai hydro đã bị thế vì phức này không tan Theo Nenitzescu khi nghiên cứu bằng ESR cho là $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCrCl}_2\text{OCrCl}_2\text{OH}$ (11) như là đồng phân của (10) còn theo Wiberg và Eisenthal dùng ESR cho là có cấu trúc như (10).

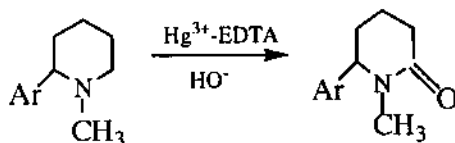
17- Phản ứng oxy hoá ete thành este

Ete có một nhóm ankyl bậc nhất bị oxy hoá cho este tương ứng:

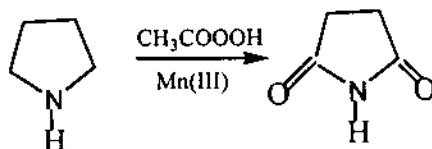


Các ete vòng cho lacton với tác nhân có thể dùng là CrO_3 trong axit sunfuric, benzyl-trietylamonium pemanganat khi có dư nước.

Các amin bậc ba vòng chuyển thành lactam khi có chất oxy hoá phức Hg(II)-EDTA trong dung dịch kiềm:



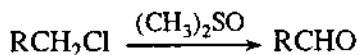
Các lactam không thể ở N chuyển thành imit vòng khi có hydroperoxit hay peaxit và muối Mn(II) hay Mn(III) :



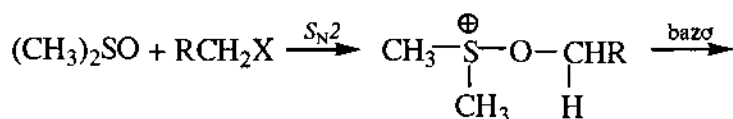
Một số amin bậc ba oxy hoá nhóm metyl bằng MnO_2 , CrO_3 -pyridin.

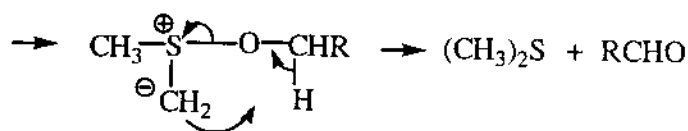
18- Phản ứng oxy hoá halogenua bậc nhất thành andehit

Các dẫn xuất halogen bậc nhất RCH_2X ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) dễ bị oxy hoá cho andehit với dimethylsunfoxit:



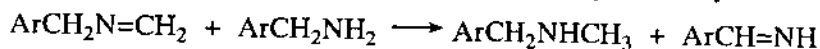
Cơ chế phản ứng:





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 andehit còn epoxit cho α -hydroxy xeton hay andehit. Phản ứng oxy hoá halogenua ankyl bậc nhất bằng hexametylentetramin khi có nước cho andehit gọi là phản ứng Sommelet nhưng giới hạn cho halogenua benzylic và áp dụng để chuyển hoá amin ArCH_2NH_2 thành andehit. 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:

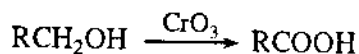


rồi thuỷ phân cho andehit. Sự chuyển hoá halogenua benzylic thành benzandehit khi có 2-nitro propan- NaOC_2H_5 trong etanol hay nitrat thuỷ ngân (II) và ancolat kiềm, gọi là phản ứng Krohnke.

Nói chung, halogenua bậc nhất bị oxy hoá cho andehit bởi trimetylamin oxit, 4-dimetylaminopyridin-N-oxit hay amin oxit khác bằng K_2CrO_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:



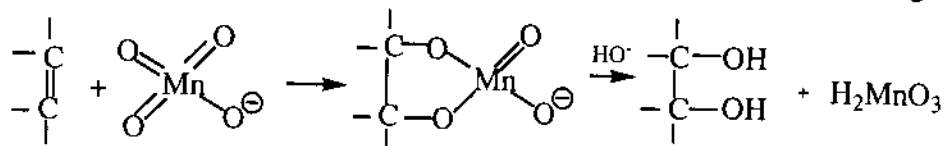
Phản ứng có thể coi như là gồm hai phản ứng oxy hóa tới andehit rồi oxy hoá tiếp thành axit như trên. Sản phẩm phụ là este, có thể do axit tác dụng với ancol dư hay andehit tác dụng với ancol cho axetal và hemiaxetal rồi oxy hoá tiếp cho este.

Ancol bậc nhất bị oxy hoá thành axyl florua ($\text{RCH}_2\text{OH} \rightarrow \text{RCOF}$) bằng cesi flooxysulfat. Ete ankyl bậc nhất phân cắt chọn lọc cho axit cacboxylic bằng dùng dịch Br_2 ($\text{RCH}_2\text{OR}' \rightarrow \text{RCOOH}$). Andehit chuyển thành este cacboxylic ($\text{RCHO} \rightarrow \text{RCOOR}'$) bằng Br_2 khi có ancol.

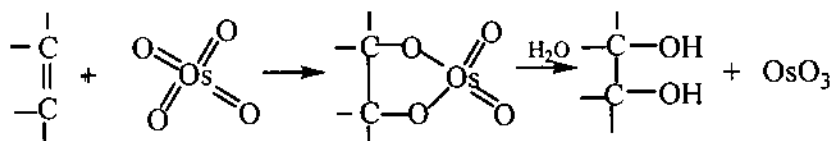
20- Phản ứng oxy hoá olefin

Phản ứng oxy hoá olefin như là phản ứng cộng electrophin vào nối đôi hay là cộng electrophin vào liên kết π .

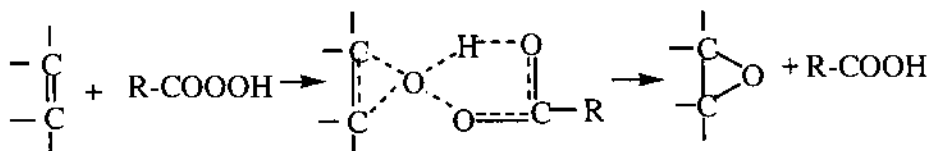
Phản ứng oxy hoá olefin bằng KMnO_4 trong môi trường kiềm cho diol (chương 10):



Tương tự với OsO₄:

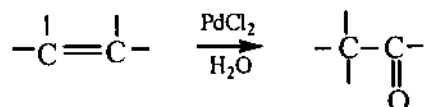


Với peaxit:



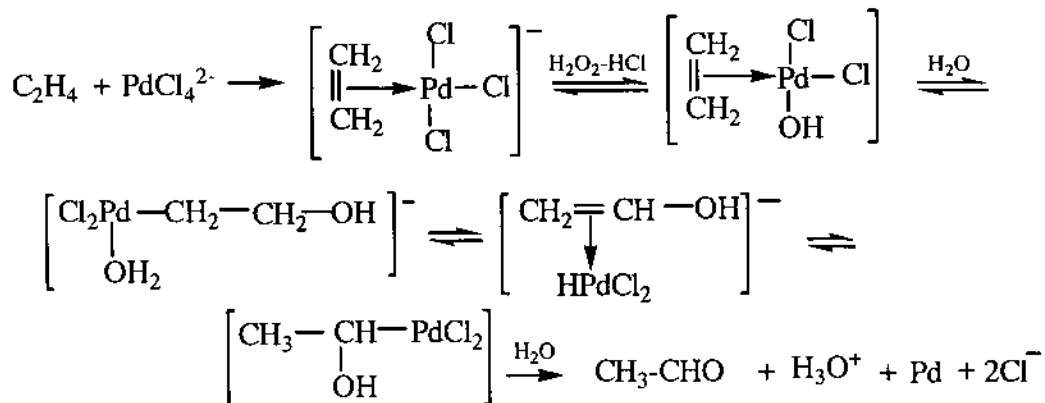
Hằng số phản ứng của phản ứng epoxy hoá này âm, chứng tỏ phản ứng là electrophin, thường từ -0,8 đến -1,2; entropi cũng âm, chứng tỏ phản ứng tạo thành sản phẩm trung gian đối xứng. Phản ứng có đặc thù lập thể cộng *cis* nghiêm ngặt tương ứng với cấu trúc *cis* hay *trans*-olefin.

Olefin cũng bị oxy hoá thành andehit hay xeton:



Phản ứng cần dùng xúc tác paladi clorua và muối của kim loại hiếm. Nói chung, olefin 1,2- thế cho kết quả kém hơn. Phản ứng dùng trong công nghiệp tổng hợp axetanđehit từ etylen (phản ứng Wacker) nhưng cũng dùng trong phòng thí nghiệm. Trong phản ứng, clorua paladi bị khử thành paladi và thường cần đồng xúc tác như CuCl₂ với chức năng tái oxy hoá Pd thành Pd (II), còn CuCl₂ bị khử tới Cu (I) rồi tự tái oxy hoá thành Cu (II) bằng không khí.

Sản phẩm andehit chỉ thu được từ etylen còn olefin khác cho ưu tiên là xeton theo quy tắc Markovnikov. Cơ chế chung như sau:



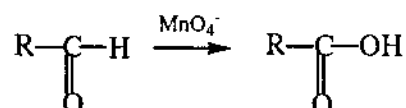
Bằng phương pháp đồng vị cho thấy tất cả hydro trong andehit đều là của etylen không lấy từ dung môi. Phản ứng tương tự cũng xảy ra với các tác nhân oxy hoá khác. Chẳng hạn như oxy hoá $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ thành $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$ bằng axit peoxyfloaxetic-triflorua 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 dioxan. 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 KMnO_4 trong axeton nước chứa axit axetic cho α -hydroxy xeton, 2- anken hai lần thế 1,2 hay ba lần thế oxy hoá bằng cromyl clorua trong axeton cho α -clo xeton, 3- α -iot xeton tạo thành khi đun nóng anken với bis-(sym-collidin)iot(I) tetraflororat, 4- 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 α -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 α -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 HgSO_4 trong $\text{CH}_3\text{COOH-H}_2\text{SO}_4$ thu được RCH_2COOH .

21- Phản ứng oxy hoá andehit thành axit

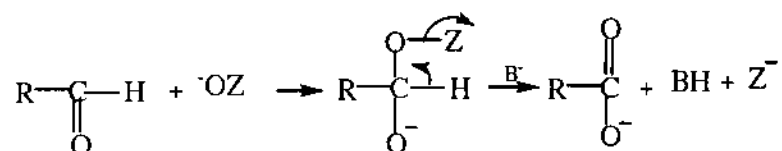
Andehit dễ bị oxy hoá thành axit là phản ứng chung nhất trong hoá hữu cơ:



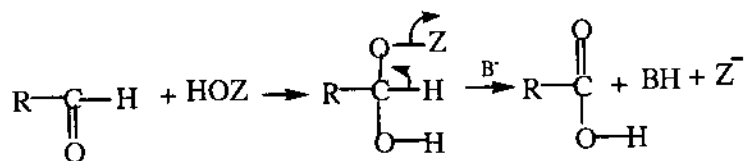
Tác nhân thường dùng nhất là pemanganat trong môi trường axit, bazơ hay trung tính. Thường dùng axit crômíc và brom, oxit bạc là tác nhân oxy hoá andehit mà không ảnh hưởng tới nhóm chức khác.

Phản ứng có thể xảy ra theo cơ chế ion hay gốc tự do.

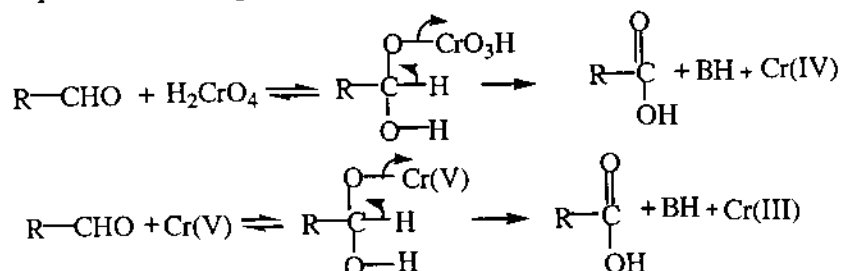
Trong cơ chế ion trong môi trường kiềm, giai đoạn đầu là tấn công nucleophin ^-OZ tới liên kết carbonyl cho sản phẩm cộng rồi mất proton bởi bazơ với Z đi ra cùng với cặp electron liên kết:



Trong môi trường axit hay trung tính, cơ chế như sau:

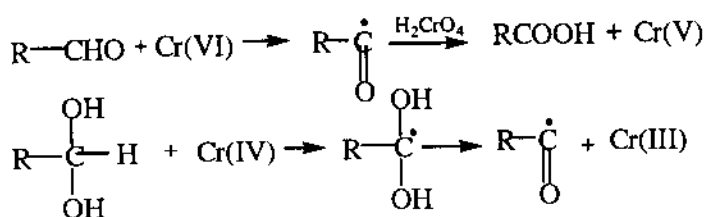


Thực tế, cơ chế oxy hoá andehit thành axit rất phức tạp, chẳng hạn với axit dicromic thường có cả hai quá trình ion và gốc:



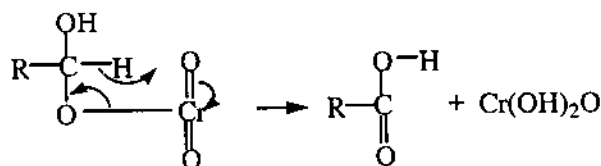
Hai quá trình trên, ion hoá bằng Cr (VI) và Cr (V) với quá trình chuyển electron.

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:



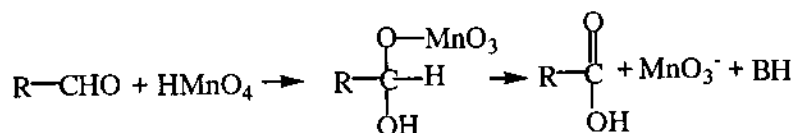
Hai quá trình này theo cơ chế gốc tự do.

Ngoài ra còn một khả năng khác là este axit cromic phân huỷ tiếp cho axit:

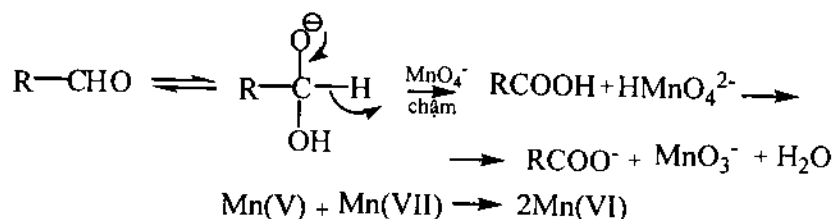


Phản ứng của pemanganat cũng tương tự tuy ít được chú ý hơn nhưng cũng có cơ chế ion trong môi trường trung tính hay axit.

Trong môi trường trung tính hay axit:

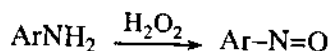


Trong môi trường kiềm:



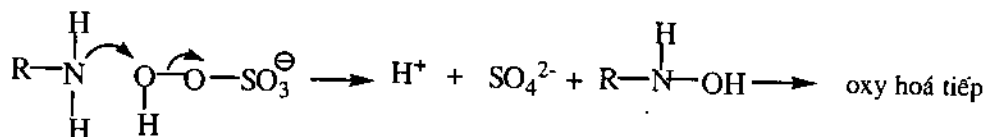
22- Phản ứng oxy hoá amin, oxim, azit, isoxyanat, nitrozo

Amin thơm bậc nhất bị oxy hoá thành hợp chất nitrozo, thường dùng axit Caro H_2SO_5 hay H_2O_2 trong CH_3COOH :



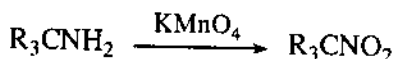
Phản ứng thường đi qua giai đoạn hình thành hydroxylamin.

Amin béo bậc nhất cũng bị oxy hoá như trên nhưng hợp chất nitrozo chỉ bền khi không có H_α , còn nếu có H_α thì chuyển thành oxim:



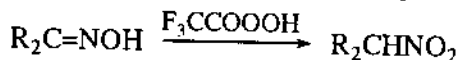
Amin bậc hai oxy hoá cho hydroxylamin R_2NHOH bằng dimetyloxiran và bằng benzoyl peoxit và Na_2HPO_4 .

Các amin bị oxy hoá đến hợp chất nitro bằng tác nhân mạnh như KMnO_4 cho hiệu suất tốt:



Tất cả các loại amin ankyl 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:

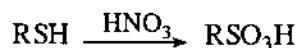


Dimetyldioxiran trong axeton oxy hoá isoxyanat tới hợp chất nitro. Oxim bị oxy hoá tới hợp chất nitro bằng peoxytrifloaxetic axit.

Các ankyl 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

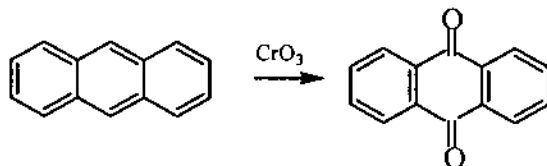
Thiol, sunfoxit, sunfon, disunfua và sunfua có thể bị oxy hoá thành axit sunfonic với nhiều tác nhân, chẳng hạn axit nitric sôi, bari pemanganat. Phản ứng có thể kèm theo phản ứng tự oxy hoá bằng oxy không khí:



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 naphtalen, có thể trực tiếp oxy hoá thành quinon với các tác nhân khác nhau:



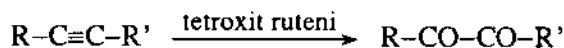
Phản ứng nói chung cho hiệu suất không cao, hiệu suất tốt nhất khi dùng sunfat amoni ceric. Benzen không thể bị oxy hoá bằng tác nhân oxy hoá mạnh nhưng có thể oxy hoá bằng điện phân cho quinon.

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 α -dixeton

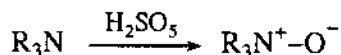
Các ankyn có nối ba trong mạch tác dụng với chất oxy hoá cho α -dixeton:



Tác nhân oxy hoá thường dùng là tetroxit ruteni, KMnO_4 trung tính, SeO_3 với một lượng nhỏ axit sunfuric, $\text{NaIO}_4-\text{RuO}_2$, $\text{I}_2-(\text{CH}_3)_2\text{SO}$, SeO_2 với một lượng nhỏ H_2SO_4 oxy hoá arylaxetylen cho α -xetoaxit ($\text{ArC}\equiv\text{CH} \rightarrow \text{ArCOCOOH}$). Ozon oxy hoá ankyn cho axit.

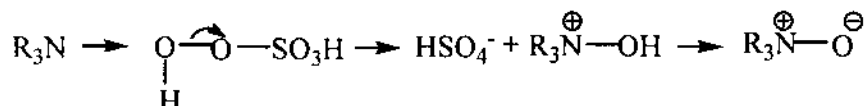
26- Phản ứng oxy hoá amin bậc ba thành amin oxit

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 $\text{R}_3\text{N}\cdot\text{H}_2\text{O}_2$ bị phân tách bằng HO^- của H_2O_2 .

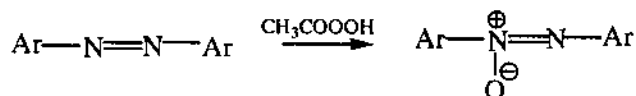
Oxy hoá bằng axit Caro xảy ra theo cơ chế sau:



Cơ chế với peaxit cũng tương tự phản ứng (8), chỉ khác là oxit amin bậc ba không cho oxy hoá tiếp. Amin β -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%.

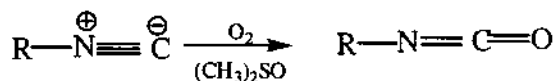
27- Phản ứng oxy hoá azobenzen thành azoxybenzen



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

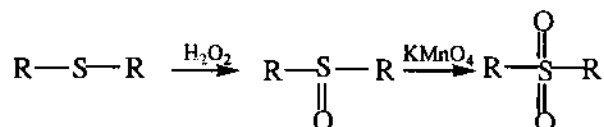
Phản ứng oxy hoá bằng O_2 khi có HgO :



Có thể dùng clo và dimetylsunfoxit với tác nhân oxy hoá là clo chuyển isoxyanua thành $\text{R}-\text{N}=\text{CCl}_2$ rồi thủy phân cho isoxyanat.

Isoxyanua có thể chuyển thành isothioxyanat ($\text{RNC} \rightarrow \text{RNC(S)}$) bằng tác dụng với đisunfua như $\text{C}_6\text{H}_5\text{COSSCOC}_6\text{H}_5$ và axetat chì (II) hay tali (I).

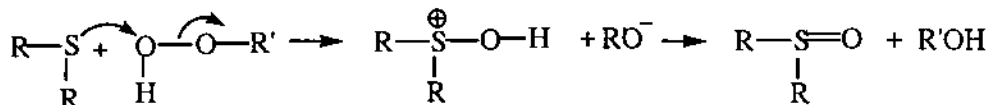
29- Phản ứng oxy hoá thioete thành sunfoxit và sunfon



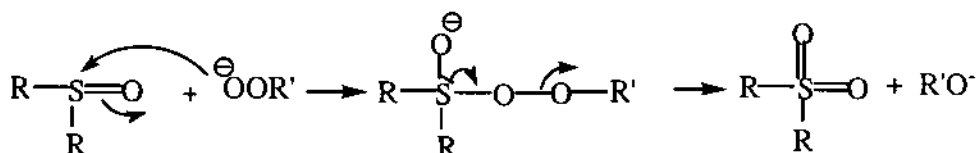
Thioete bị oxy hoá thành sunfoxit bằng H_2O_2 30% hay tác nhân khác như NaIO_4 , *tert*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OCl}$, $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, NaOCl , NClO_2 , peaxit, O_2 và xúc tác nitrat ceric amoni.

Sunfoxit bị oxy hoá xa hơn đến sunfon bằng H_2O_2 , KMnO_4 , natri peborat, KHSO_4 . Khi có chất oxy hoá này, thioete có thể oxy hoá thành sunfon.

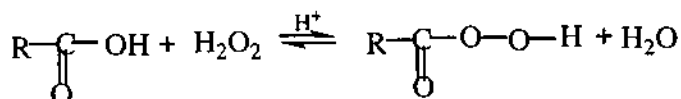
Cơ chế tương tự như oxy hoá amin trên, chẳng hạn với peoxit:



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^- tấn công vào nhóm SO như là một nucleophin:



30- Phản ứng oxy hoá axit cacboxylic bằng hydropeoxit

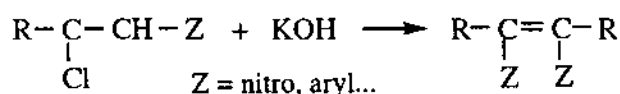


Phản ứng thường dùng H_2O_2 với xúc tác axit, thường H_2SO_4 . Phản ứng cân bằng và chuyển về bên phải bằng loại nước hay dùng dư tác nhân oxy hoá. Chẳng hạn R là gốc thơm thì dùng metansunfonic axit là tốt nhất cũng như là dung môi.

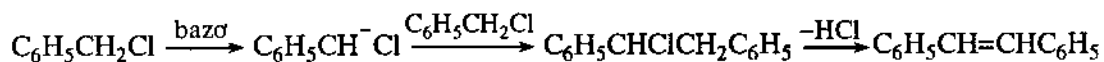
15.4.5. Phản ứng ghép oxy hoá

31- Phản ứng tổ hợp hay dime hoá cacbanion

Các ankyll halogenua có nhóm thế hút electron ở cacbon chứa halogen có thể dime hoá cho olefin khi có bazơ:

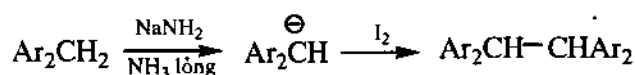


Cơ chế như là thế nucleophin ở giai đoạn đầu sau đó là tách, chẳng hạn benzyl clorua:



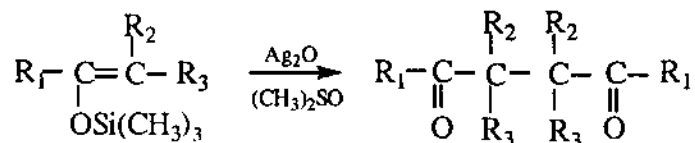
α, α -Đibromtoluen ArCHBr_2 cho tolan $\text{ArC}=\text{CAr}$ do debrom hoá $\text{ArCBr}=\text{CBrAr}$, tương tự diarylmetan Ar_2CX_2 dime hoá cho tetraaryl anken $\text{Ar}_2\text{C}=\text{CAr}_2$ bằng natri selenua, đồng, sắt (II), dihydrat oxalat và pentacacbonyl sắt.

Các β -xetoeste, aryl axetonitrin, ArCH_2CN và hợp chất loại ZCH_2Z sẽ cho sản phẩm ghép khi có tác nhân oxy hoá như I_2 , AgO , muối Cu (II), PbO_2 :



32- Phản ứng dime hoá silyl enol ete hay enolat liti

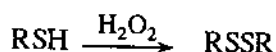
Silyl enol ete dime hoá khi có AgO thành 1,4-dixeton:



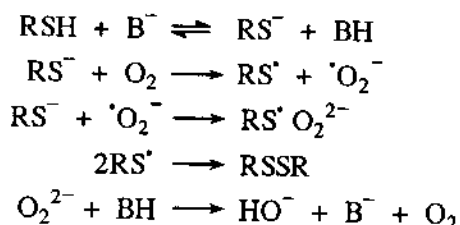
Phản ứng thực hiện trong dimetyl sunfoxit hay dung môi aproton phân cực. Phản ứng cho hiệu suất tốt khi R_2, R_1 là hydro hay ankyll, tốt nhất là $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$. Có thể dùng hỗn hợp hai silyl enol ete để tổng hợp 1,4-dixeton không đối xứng, thường dùng iotbenzen- BF_3 -(C_2H_5)O, nitrat amoni ceric và tetraaxetat chl. Nếu $\text{R}_1=\text{RO}$ (xeten silyl axetal) dime hoá bằng TiCl_4 cho diankyll 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:



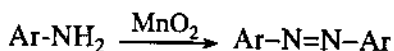
Hydroperoxit là tác nhân chung nhất, có thể dùng axetat tali (III), $(\text{CH}_3)_2\text{SO}-\text{I}_2, \text{Br}_2$ với xúc tác chuyển pha, natri peborat, NO và NO_2 . Nếu dùng tác nhân oxy hoá mạnh cho sunfoxit hay sunfon. Oxy không khí oxy hoá thiol khi có kiềm theo cơ chế sau:



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 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 MnO , 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.

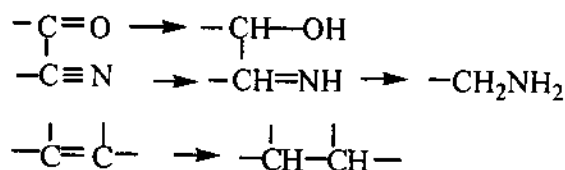
15.5. PHẢN ỨNG KHỬ VÀ CƠ CHẾ

Phản ứng khử xảy ra do sự chuyển electron từ tác nhân giàu electron – chất khử tới chất nghèo electron – chất oxy hoá.

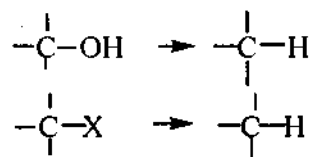
Phản ứng có thể xảy ra bằng sự chuyển trực tiếp cặp electron theo cơ chế ion như khử bằng ion H^- , bằng cách chuyển cặp electron theo cơ chế electron như khử bằng kim loại hoặc bằng cách liên kết với hydro phân tử.

Các trung tâm nhạy với tác nhân khử là trung tâm có mật độ electron thấp, nghĩa là nhạy với tác nhân nucleophin.

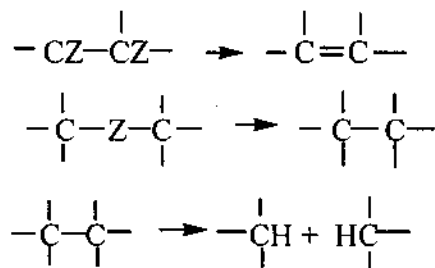
Phản ứng khử xảy ra ở cacbon làm giảm bậc oxy hoá của nó bằng phản ứng cộng như:



bằng phản ứng thế:



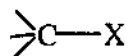
hoặc bằng phản ứng tách:



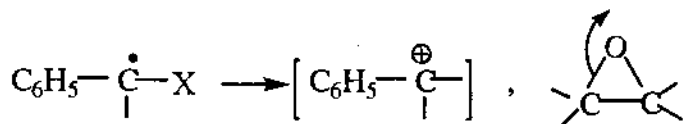
Từ những thay đổi trên trong các chuyển hoá, những trung tâm nhạy với tác nhân khử ion hay gốc là các liên kết đôi phân cực $\text{C}=\text{C}$ hay liên kết đôi liên hợp với nó:



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 $\text{S}_{\text{N}}1$ 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

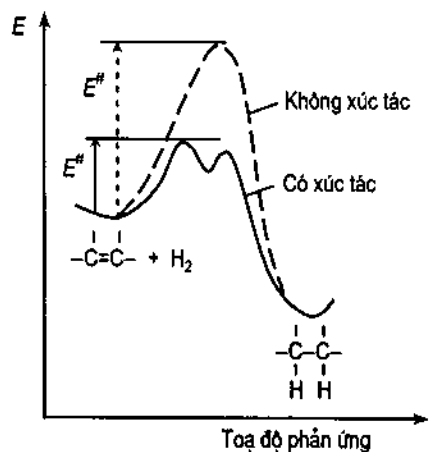
Phản ứng dùng để khử các hợp chất chưa no trong xúc tác dị thể hay đồng thể như khử olefin và hợp chất chưa no có nhóm chức $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}\equiv\text{N}$.

Khi khử bằng xúc tác, thường dùng Pt, Pd, Rh, Th hay phức xúc tác của kim loại CuCr_2O_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

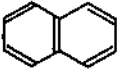
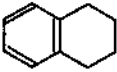
3	2	1	0
-COOH	-CHO	-CHOH-	-CH ₃
-COOH			
-COCl			
-CN	-CH=NH	$\begin{array}{c} \\ \text{-CHNH}_2 \end{array}$	-CH ₃
-CONH ₂	$\begin{array}{c} \\ \text{-C=NOH} \end{array}$		
	-CO-	$\begin{array}{c} \\ \text{-CHOH} \end{array}$	-CH ₃
		-CHX	-CH-
		-CHOTs	-CH-
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \quad \\ \text{-CZ- CX-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \quad \\ \text{-C=C-} \end{array}$	
	$\begin{array}{c} \quad \\ \text{-C=C-} \end{array}$	-CH=CH-	-CH ₂ -CH ₂ -
-N=N ⁺ O ⁻	-N=N-	$\begin{array}{c} \quad \\ \text{-N-N-} \end{array}$	-NH ₂
$\begin{array}{c} \text{-N}^+ \cdot \text{O}^- \\ \\ \text{O} \end{array}$	-NX ₂	-NX-	-NH ₂
	-NO	-NOH	-NH-
$\begin{array}{c} \text{-S-S}^+ \cdot \text{O}^- \\ \\ \text{O} \end{array}$	-S-S ⁺ -O ⁻	-S-S-	-SH
-SO ₃ H	-SO ₂ H	-SX	-S-
-SO ₂ N-	$\begin{array}{c} \text{-S}^+ \cdot \text{O}^- \\ \\ \text{O} \end{array}$	-SN	
-SO ₂ X		-SOH	
		-S ⁺ -O ⁻	
		-O-O-	OH
		-O-X	-OR



Hình 15.1. Ảnh hưởng của xúc tác đến thế năng

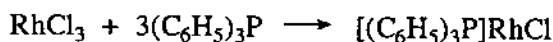
cũng như khử các hợp chất thơm, dị vòng, các nhóm chức khác như O (epoxy), OH như CH_2OH , COOH , $\text{COOR}\dots$

Bảng 15.3. Khả năng khử các nhóm chức bằng hydro xúc tác

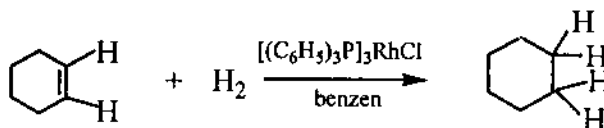
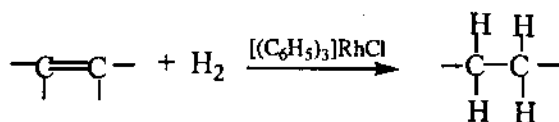
Chất ban đầu	Sản phẩm	Khả năng bị khử
RCOCl	RCHO	giảm khả năng khử
RNO_2	RNH_2	
$\text{RC}\equiv\text{CR}$	RCH=CHR	
RCHO	RCH_2OH	
RCH=CHR	$\text{RCH}_2\text{=CH}_2\text{R}$	
RCOR	RCHOHR	
ArCH_2OR	$\text{ArCH}_3 + \text{ROH}$	
$\text{RC}\equiv\text{N}$	RCH_2NH_2	
		
RCOOR'	$\text{RCH}_2\text{OH} + \text{R}'\text{OH}$	
RCONHR'	$\text{RCH}_2\text{NHR}'$	
		rất khó
RCOO^-		

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.

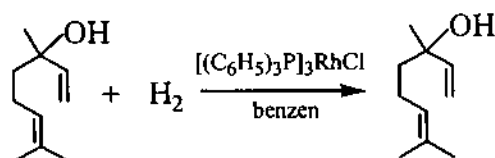
Thường dùng $\text{RhCl}[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_3$ vì dễ điều chế:



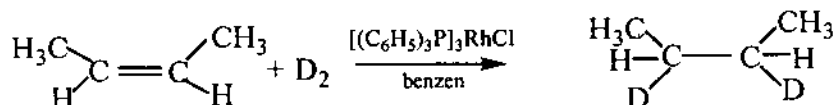
Xúc tác dùng để hydro hoá các liên kết đôi riêng rẽ ở áp suất và nhiệt độ thường:



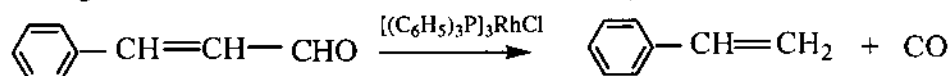
Tính khử phụ thuộc vào mức độ thế ở liên kết đôi, liên kết đôi có ba hay bốn nhóm thế hydro hoá chậm hơn là một hay hai lần thế, do đó có thể khử chọn lọc khi chất có chứa hai hay nhiều nối đôi khác nhau. Chẳng hạn:



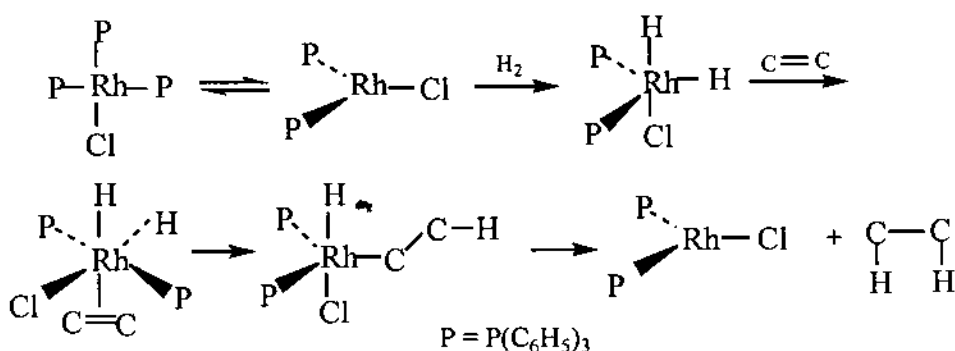
Phản ứng cũng là cộng *cis*:



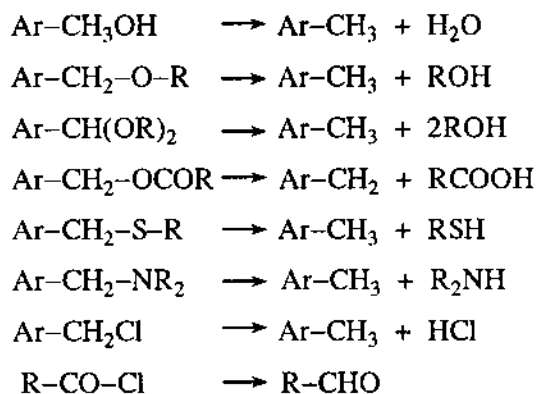
Khi trong anken có nhóm anđehit thì có sự decacboxyl hoá nhóm anđehit:



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 H^-

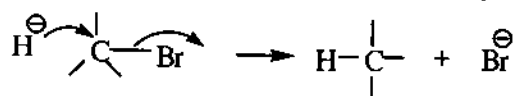
Tác nhân khử quan trọng và thông dụng là các hydrua kim loại của nhôm và bo, nhất là LiAlH_4 , NaBH_4 , KBH_4 trong đó khả năng khử giảm $\text{LiAlH}_4 > \text{KBH}_4 > \text{NaBH}_4$, nếu thay

hydro bằng các gốc ancol thì tính chất khử giảm nhưng lại tăng tính chất chọn lọc hơn như $\text{LiAl}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, $\text{LiAl}(\text{tert-OC}_4\text{H}_9)_2$.

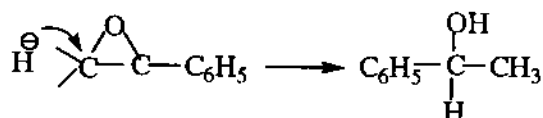
LiAlH_4 là chất bột và khử không chọn lọc, còn các hydrua kim loại khác có chọn lọc hoá học, là tác nhân nucleophin cho ion hydrua H^- .

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.

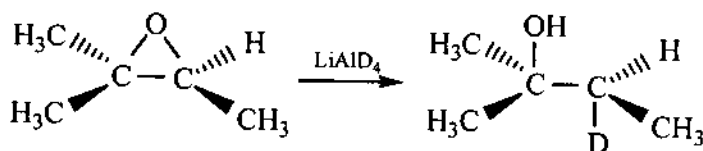
Các tác nhân này cung cấp nucleophin hydrua H^- trong các phản ứng thế nucleophin $\text{S}_{\text{N}}2$, như khử tất cả các loại anky halogenua kể các dẫn xuất vinylic đầu cầu và xyclopropyl:



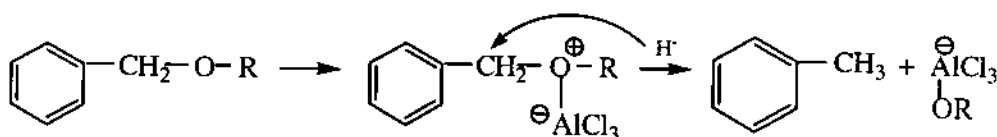
Khử oxit etylen:



Phản ứng thu được ancol bậc cao hơn, nghĩa là ion H^- tấn công vào cacbon ít án ngữ không gian nhất theo $\text{S}_{\text{N}}2$, chẳng hạn:

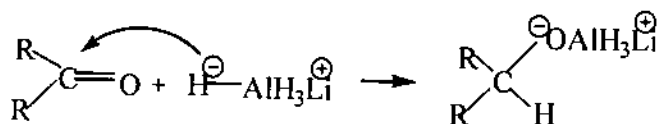


Ete bị khử bằng LiAlH_4 khi có xúc tác axit Lewis, chẳng hạn AlCl_3 , làm tăng sự phân cực của nó để dễ phân cắt anionit:

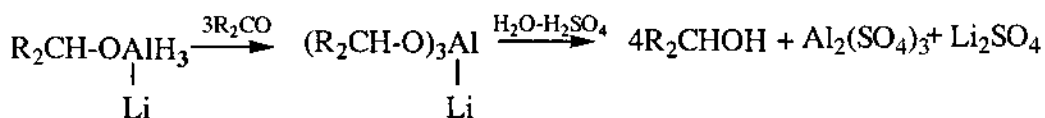


Ete khó bị khử nhưng dễ khử là các ete loại benzyl và allyl.

Phản ứng khử andehit, xeton bằng tác nhân 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 H^- tương tự như chuyển R^- từ hợp chất cơ kim vào nhóm cacbonyl. Hợp chất trên thủy phân cho R---CHOH---R nếu dư RCOR sẽ có sản phẩm:

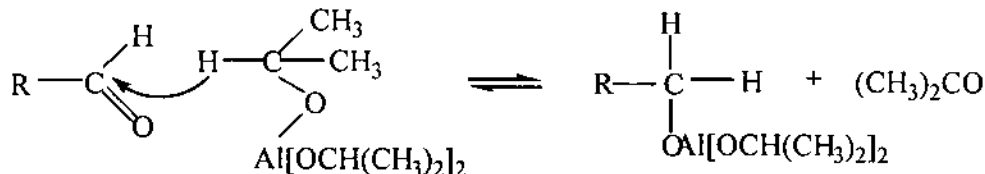


NaAlH_4 là tác nhân yếu hơn, có thể khử andehit và xeton nhưng không khử được axit và este nhưng nó bền với nước hơn.

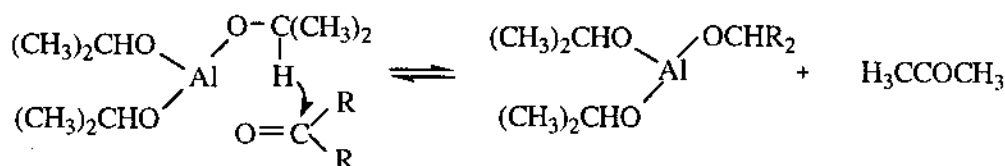
Nguồn cho hydrua có thể là các ancolat. Các andehit và xeton có khả năng bị khử bởi các ancolat, đặc biệt là andehit và sản phẩm thu được là các andehit khác nhau và andehit và xeton khác nhau:



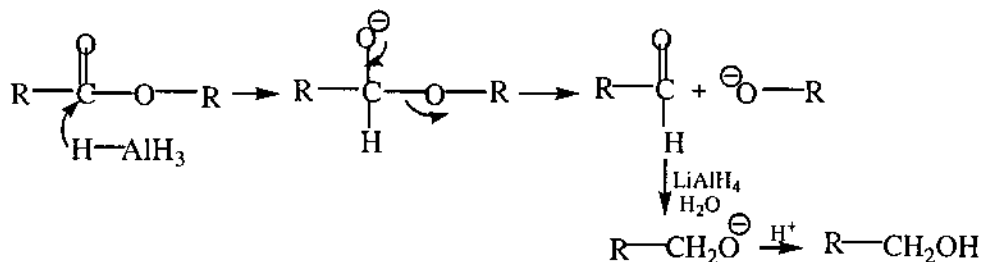
Tác nhân thường dùng nhất là isopropylat nhôm, là chất rắn, nóng chảy ở nhiệt độ thấp ($t_{\text{nc}}^\circ = 140 + 180^\circ\text{C}$) cho khả năng chuyển dịch cân bằng đến sản phẩm khử hoàn toàn. Phản ứng gọi là phản ứng Meerwein-Ponndorf-Openauer:



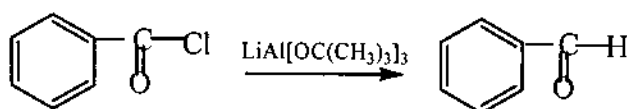
Tốt nhất là R chứa liên kết đôi hay gốc chứa halogen:



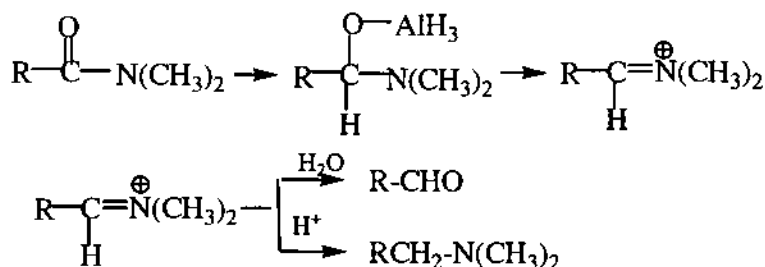
Khi khử các este hay dẫn xuất axit, phản ứng xảy ra qua giai đoạn cộng H^- vào cacbonyl rồi tách:



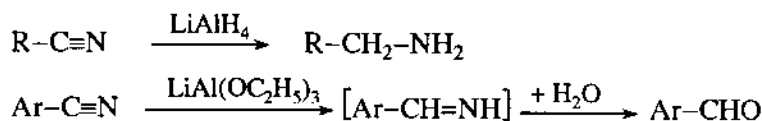
Khi dùng các tác nhân có khó khăn không gian lớn hơn như $\text{LiAl}[\text{OC}(\text{CH}_3)_2]_3$, có thể dùng lại ở giai đoạn đầu, chẳng hạn:



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 andehit.

Khả năng khử bằng LiAlH_4 giảm từ andehit đến ankan như trong bảng 15.4.

Bảng 15.4. Khả năng khử của các nhóm chức bằng LiAlH_4

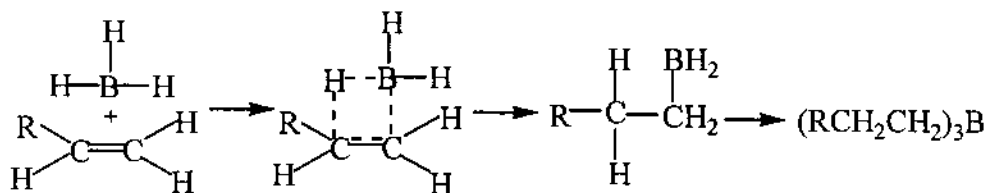
Chất ban đầu	Sản phẩm	Khả năng
RCHO	RCH ₂ OH	dễ nhất
RCOR	RCHOHR	giảm khả năng ↓
RCOCl	RCH ₂ OH	
Lacton	Điol	
$\text{RCH}-\text{CHR}$ $\diagup \quad \diagdown$ O	RCH ₂ CHOHR	
RCOOR'	RCH ₂ OH + R'OH	
RCOOH	RCH ₂ OH	
RCOO ⁻	RCH ₂ OH	
RCONR' ₂	RCH ₂ NR' ₂	
RC≡N	RCH ₂ NH ₂	
RNO ₂	RNH ₂	
ArNO ₂	ArN=NAr	rất khó trở
RCH=CHR		

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, diboran 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.

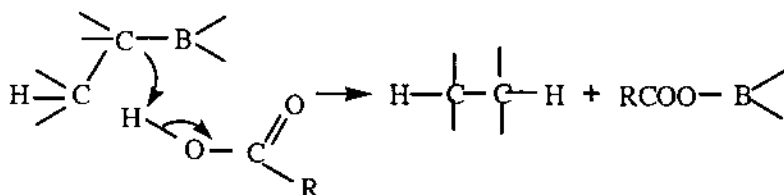
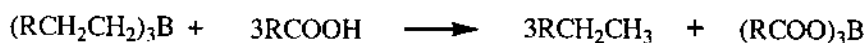
Phản ứng khử của boran là phản ứng cộng electrophin vào liên kết đôi C=C hay C=Z.

Đối với anken, boran có thể cộng trực tiếp bằng tấn công electrophin:

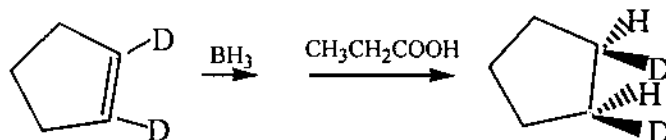


Phản ứng qua ba giai đoạn tạo thành mono, di và trialkylboran.

Trialkyl boran trong môi trường axit RCOOH sẽ cho ankan (axit RCOOH hoạt động hơn axit vô cơ):

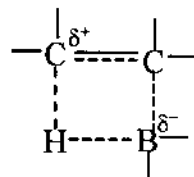


Phản ứng cộng cũng là cộng *cis*, do đó sự chuyển hoá liên kết C-B thành C-H bảo toàn cấu hình nên sản phẩm ưu tiên là sản phẩm *cis*:



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.

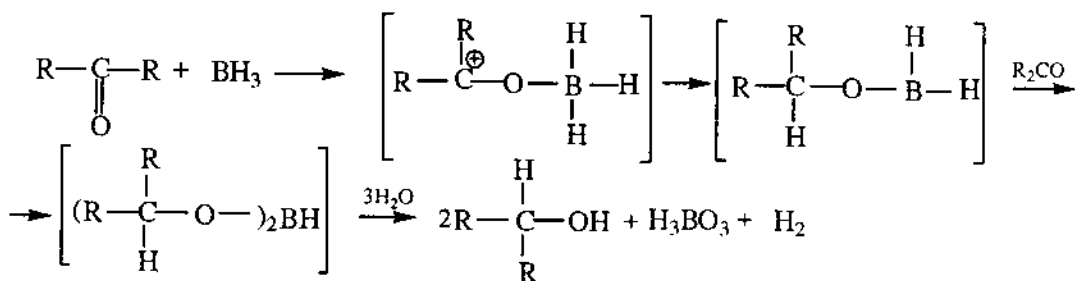
Mặt khác, liên kết C-B tạo thành dễ hơn liên kết C-H, cacbon cần mang phần điện tích dương và B hình thành một phần điện tích âm, do đó phản ứng giống cation nên cacbon có nhiều nhóm thế hơn sẽ ổn định hơn, phức hoạt hoá bền hơn, đòi hỏi năng lượng thấp hơn. Boran cũng còn cộng hợp với nối ba cho *cis*-olefin:



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 NaBH₄ không khử được axit.

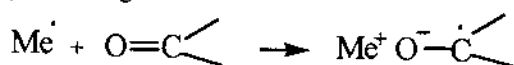
Bảng 15.5. Khả năng khử của boran

Chất ban đầu	Sản phẩm	Khả năng
RCOOH	RCH ₂ OH	dễ nhất
RCH=CHR	(RCH ₂ CHR) ₃ B	giảm khả năng khử ↓
RCOR'	RCHOHR'	
RCN	RCH ₂ NH ₂	
RCH-CHR' \ / O	RCH ₂ CHOHR'	
RCOOR'	RCH ₂ OH + R'OH	khó
RCOCl	-	trơ

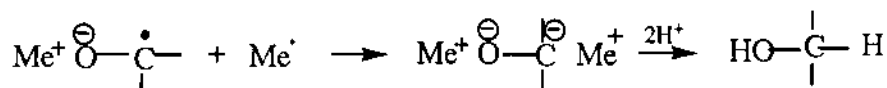
Phản ứng khử bằng sự chuyển electron từ các kim loại như Na, K, Li, Zn, Sn, Fe là chất cho electron tấn công hướng vào các dị tố.

Cơ chế phản ứng qua nhiều giai đoạn:

- Chuyển electron tạo thành gốc- ion:

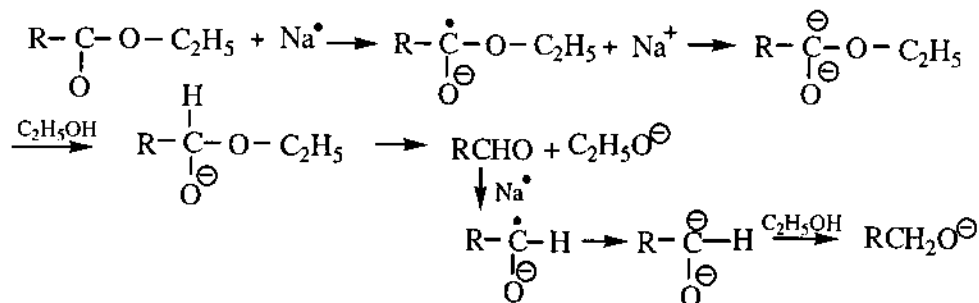


Gốc này có thể dime hoá hay lấy electron thứ hai để cho dianion kết hợp với H⁺:



H⁺ lấy từ dung môi chẳng hạn NH₃, ancol, nước, phụ thuộc vào kim loại dùng.

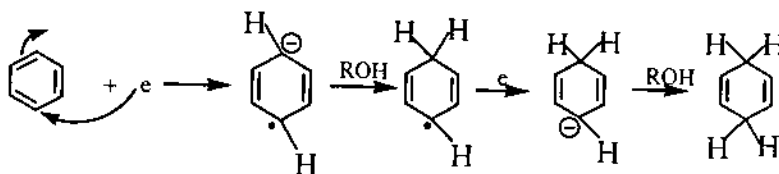
Chẳng hạn phản ứng Bouveault - Blanc:



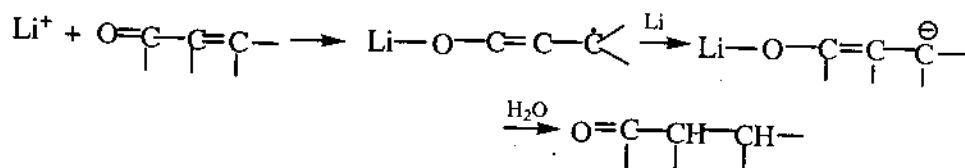
Bảng 15.6. Hoạt tính chọn lọc của nhóm chức với hydrua kim loại và hydro hoá xúc tác

	Kim loại trong etanol	NaBH ₄ + LiCl trong diglim	NaBH ₄ + AlCl ₃ trong diglim	BH ₃ -THF	Bis-3-methyl-2-butyloboran trong THF (disiamylboran)	9-BBN	LiAlH(O- <i>tert</i> -butyl) ₃ trong THF	LiAlH(OCH ₃) ₃ trong ete	LiAlH ₂ trong ete	AlH ₃ trong THF	LiBH(C ₂ H ₅) ₂	(<i>isobutyl</i>) ₂ AlH(DIBALH)	NaAlH ₂ (C ₂ H ₅) ₂	Hydro hoá xúc tác
RCHO → RCH ₂ OH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCOR → RCHOHR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCOCl → RCHO	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCOCl → RCH ₂ OH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lacton → diol	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Epoxit → ancol	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCOOR' → RCH ₂ OH + R'OH	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCOOH → RCH ₂ OH	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCOO → RCH ₂ OH	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCONR' ₂ → RCH ₂ NR' ₂	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCHO → RCH ₂ OH	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RC≡N → RCH ₂ NH ₂	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RNO ₂ → RNH ₂	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RN=NR → RNH ₂	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCH=CHR → RCH ₂ CH ₂ R	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

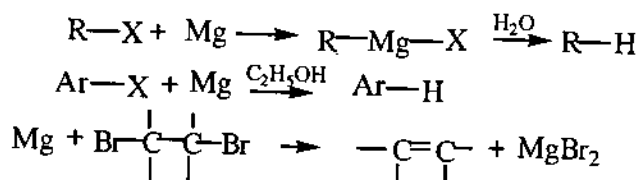
Các olefin, aren, dien, ankyn cũng có thể khử bằng kim loại:



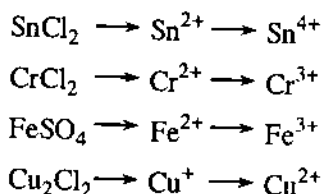
Khử xeton α, β -chưa no:



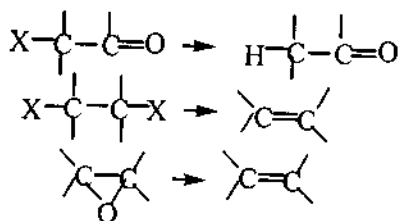
Kim loại có thể dùng khử phân tích các liên kết của cacbon với dị tố:



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 α -halogenxeton, dẫn xuất thế α, β -oxit etylen:



Từ cơ chế trên sản phẩm thu được trong phản ứng khử, có thể chia ra các loại sau:

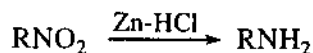
- 1- khử thế oxy bằng hydro;
- 2- khử loại oxy ra khỏi chất ban đầu;
- 3- khử phân cắt mạch;
- 4- khử tổ hợp.

15.6. CÁC PHẢN ỨNG KHỬ

15.6.1. Phản ứng khử do thể oxy bằng hydro

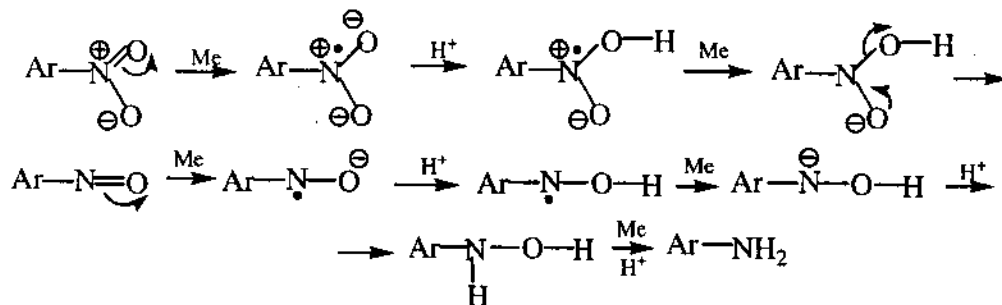
37- Phản ứng khử hợp chất nitro thành amin

Các amin béo và thơm đều bị khử bằng kim loại trong axit nhưng thường dùng cho amin thơm hơn:



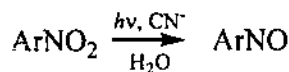
Tác nhân thường dùng là Zn, Se, Fe và axit và hydro hoá xúc tác, ngoài ra còn dùng $\text{AlH}_3\text{-AlCl}_3$, hydrazin và xúc tác, TiCl_4 , axit fomic và Pd-C, NaHS, $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (phản ứng dùng sunfua và polysunfua gọi là phản ứng khử Zinin), LiAlH_4 chỉ dùng khử amin béo cho amin còn nitro thơm chỉ cho hợp chất azo, NaBH_4 và BH_3 thường không dùng khử hợp chất nitro mặc dù có thể khử amin béo và thơm đến amin bằng NaBH_4 và xúc tác NiCl_4 , CoCl_2 . Hợp chất nitro thơm khử bằng NaBH_4 sẽ khử vòng thơm cho xyclohexan, 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:

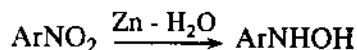


Phản ứng khử trong axit luôn thu được amin, không tách được các chất trung gian và nếu ankyl là quang hoạt thì vẫn được bảo toàn cấu hình.

Một số hợp chất nitrozo thơm thu được khi bức xạ hợp chất nitro với dung dịch KCN bằng UV:

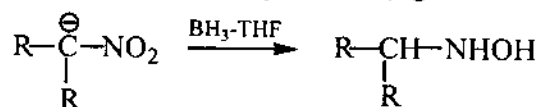


Hợp chất nitro bị khử đến hydroxylamin:



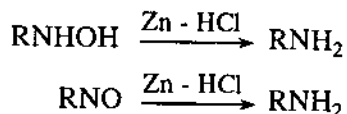
Khi hợp chất nitro thơm bị khử bằng kẽm trong nước dưới điều kiện trung tính sẽ hình thành hydroxylamin. Cũng dùng tác nhân khác như SmI_2 , $\text{N}_2\text{H}_2\text{-Rh-C}$ và $\text{NaBH}_4\text{-Se}$.

Boran trong THF khử hợp chất nitro aliphatic ở dạng muối cho hydroxylamin:

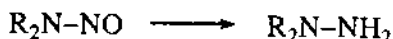


38- Phản ứng khử hợp chất nitroso và hydroxylamin thành amin

Hydroxylamin và nitroso khử đến amin cùng một tác nhân như khử nitro:



Hợp chất N-nitroso bị khử đến hydrazin:



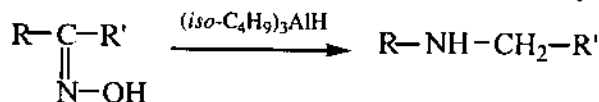
39- Phản ứng khử các oxim thành amin

Các oxim, andoxim và xetoxim cũng bị khử đến amin, thường dùng LiAlH_4 :

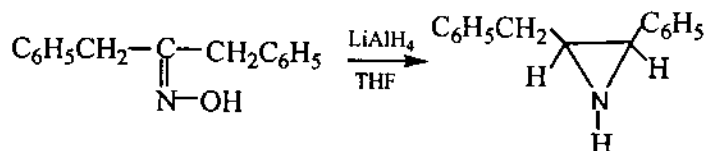


Phản ứng của xetoxim có chậm hơn, chẳng hạn $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}=\text{NHOH}$ cho 34% $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOHCH}=\text{NOH}$. Có thể dùng tác nhân khác như kẽm và axit axetic, natri etoxit, BH_3 , $\text{NaBH}_3\text{CN-TiCl}_3$, natri và ancol.

Khi khử xetoxim bằng DIBALH , thu được amin bậc hai do chuyển vị:



Oxim loại $\text{ArCH}_2\text{CR}=\text{NOH}$ tác dụng với LiAlH_4 cho aziridin:

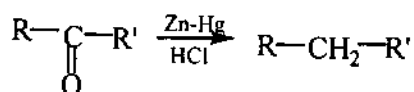


Các hydrazon, arylhydrazon và semicacbazon bị khử đến amin với các tác nhân khác nhau kể cả Zn-HCl , H_2 và Ni Raney .

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 CO thành 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 α -hydroxy xeton cho xeton hay olefin, 1,3-dion (nhưng thường có chuyển vị).

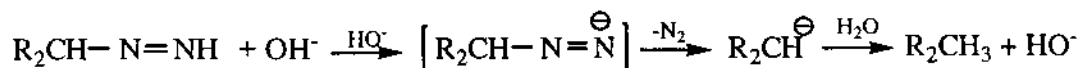
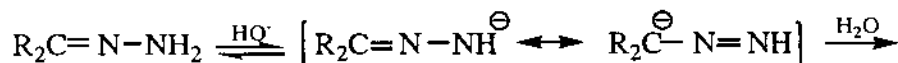
Cơ chế khử Clemmensen là cơ chế khử trên bề mặt kim loại đi qua chất trung gian kẽm-cacben mà ancol không phải là chất trung gian vì ancol không bị khử bằng Clemmensen và có sản phẩm phụ là pinacol.

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.

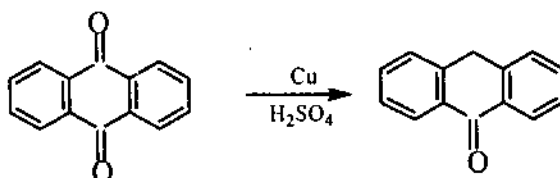
Cơ chế của Wolff-Kishner đi qua chất trung gian là hydrazon:



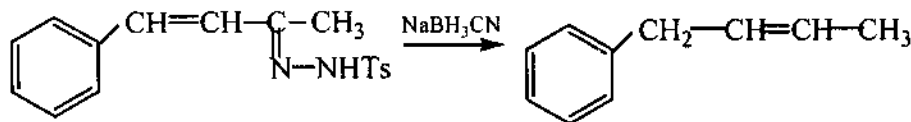
Chất trung gian này tiếp tục phản ứng khử khi có bazơ:



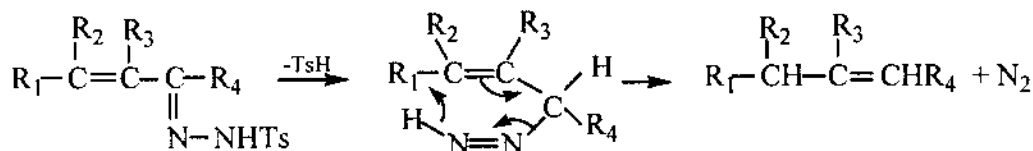
Andehit $ArCHO$ bị khử đến $ArCH_3$ bằng $NaBH_4-AlCl_3$, $LiAlH_4-P_2I_4$. Andehit béo bị khử thành RCH_3 bằng titanoxen điclorua $(C_5H_5)_2TiCl_2$. 1,2-Dioxeton khử chọn lọc bằng H_2S với xúc tác amin, khử một nhóm cacbonyl trong quinon bằng Cu và axit sunfuric:



Phương pháp gián tiếp khử tosylhydrazon $R_2C=N-NHTs$ thành R_2CH_2 bằng $NaBH_4$, BH_3 , catecholboran... Phản ứng khử tosylhydrazon α , β -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

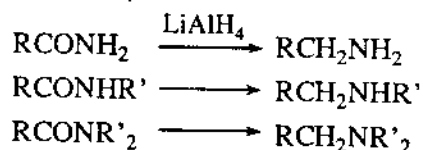
Axit cacboxylic bị khử thành ancol bằng LiAlH_4 :



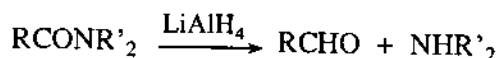
Phản ứng không dừng lại ở giai đoạn andehit nên cần điều kiện êm dịu ở nhiệt độ phòng. Có thể dùng các hydrua khác nhưng không dùng NaBH_4 , hydro hoá xúc tác không hiệu dụng còn boran có thể khử chọn lọc khi có nhóm chức khác.

42- Phản ứng khử amit thành amin

Amit bị khử tới amin bằng LiAlH_4 :



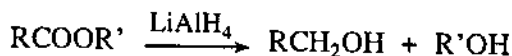
Phản ứng khử khó hơn các nhóm chức khác, NaBH_4 không khử được amit. Boran và natri trong 1-propanol khử tốt tất cả các loại amit. Trong trường hợp RCONR'_2 , LiAlH_4 phân cắt liên kết và cho andehit hay ancol:



Các lactam cũng bị khử bằng LiAlH_4 cho amin vòng hiệu suất tốt mặc dù cũng có phân cắt liên kết.

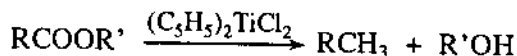
43- Phản ứng khử este thành ancol, ete và ankan

LiAlH_4 khử este của axit cacboxylic cho hai mol ancol:

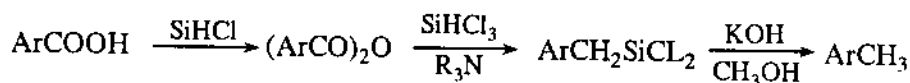


Este cacboxylic cũng bị khử bằng hydro hoá trên cromat đồng ở nhiệt độ và áp suất cao.

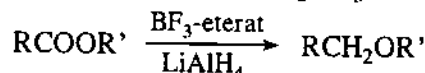
Muốn khử đến ankan và ancol dùng tác nhân titanoxen điclorua:



Cơ chế phản ứng đi qua chất trung gian anken. Axit thơm bị khử đến metylbenzen khi dùng triclosilan trong CH_3CN rồi cộng với tripropylamin và cuối cùng bằng KOH trong CH_3OH :

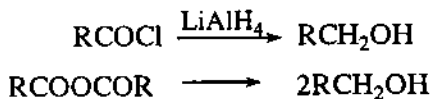


Este cacboxylic và lacton bị khử tới ete bằng BF_3 -eterat và LiAlH_4 :



Phản ứng khử lacton bằng BF_3 -eterat và LiAlH_4 hay NaBH_4 với triclosilan và ánh sáng cho ete vòng. Thioeste cho ete $\text{RCH}_2\text{OR}'$ bằng Ni Raney.

Các dẫn xuất khác như clorua axit bị khử cho ancol bằng NaBH_4 hay LiAlH_4 nhưng không dùng boran, anhydrit cũng bị khử bằng LiAlH_4 cho diol hay lacton:



Phản ứng khử epoxit:



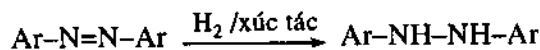
Sản phẩm khử epoxit thường là ancol, còn khi dùng titanoxen diclorua cho ankan.

44- Phản ứng khử Miscellaneuos của hợp chất nitơ

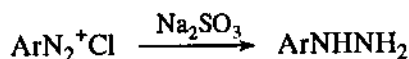
Phản ứng khử isoxyanat thành amin:



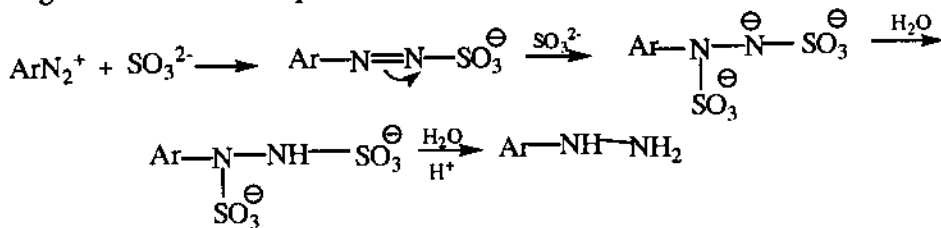
Isoxyanat hay thioisoxyanat bị khử thành amin bằng LiAlH_4 nhưng LiAlH_4 không khử hợp chất azo nhưng có thể khử thành hợp chất hydrazo bởi hydro hoá xúc tác hay với diimide:



Muối diazoni bị khử thành hydrazin bằng natri sunfua:

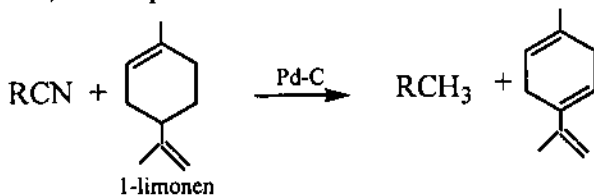


Phản ứng theo cơ chế nucleophin:



Sản phẩm ban đầu là axit hydrazinsunfonic rồi chuyển thành hydrazin khi có axit.

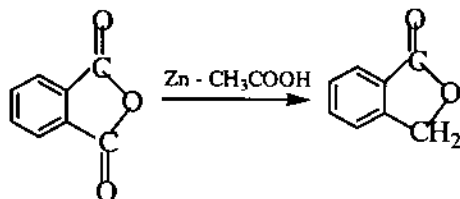
Nhóm CN có thể bị khử thành nhóm metyl khi tác dụng với tecpen, chẳng hạn như limonen làm tác nhân khử, khi có paladi-charcoal:



Nhóm CN khử thành CH_2OH ở pha hơi với 2-propanol và oxit zirconi.

45- Phản ứng khử anhydrit vòng thành lacton

Anhydrit vòng cho lacton khi khử bằng $\text{Zn}-\text{CH}_3\text{COOH}$ hay với hydro và platin:

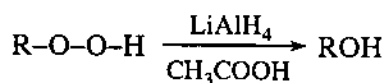


Phản ứng có tính chọn lọc vị trí, nghĩa là chỉ một trong hai nhóm $\text{C}=\text{O}$ bị khử.

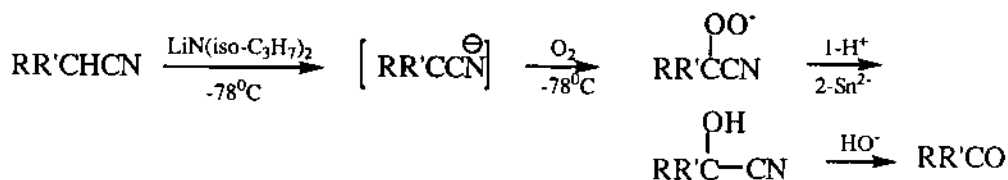
15.6.2. Phản ứng khử loại oxy

46- Phản ứng khử hydroperoxit

Hydroperoxit bị khử tới ancol bằng LiAlH_4 , $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$ hay hydro xúc tác:



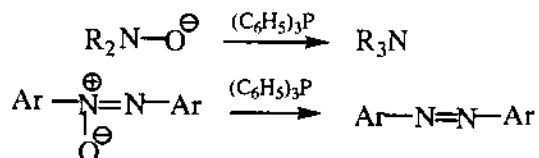
Phản ứng này là một giai đoạn quan trọng trong phản ứng loại nhóm xyan của nitrin có H_α :



Nitrin đầu tiên chuyển thành α -hydroxyperoxy nitrin do tác dụng với bazơ ở -78°C rồi phản ứng tiếp với O_2 . Hydroxy nitrin bị khử tới xanohydrin phân cắt cho xeton. Phương pháp này cũng dùng tổng hợp andehit nếu $\text{R}' = \text{H}$.

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_4 , H_2/Ni , PCl_5 , CS_2 , NaHTe , TiCl_4 với LiAlH_4 .

Nitrin oxit $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}^+-\text{O}^-$ có thể bị khử đến nitrin bằng triankylphosphin và isoxyanat RNCO thành RNC với $\text{Cl}_2\text{SiH}-(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$.

48- Phản ứng khử hợp chất nitro thành oxim và nitrin

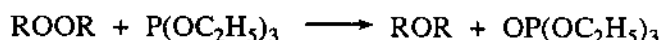
Hợp chất nitro chứa H_α bị khử bằng kẽm trong CH_3COOH hay $\text{CS}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$:

51- Phản ứng khử peoxit

Khi khử bằng LiAlH_4 , peoxit bị phân cắt thành hai ancol:



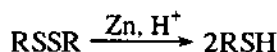
Nếu dùng tác nhân $\text{P(OC}_2\text{H}_5)_3$ khử peoxit chỉ cho ete:



RSSR cũng có phản ứng tương tự cho RSR khi tác dụng với tris(diethylamin)photphin $[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}]_3\text{P}$.

52- Phản ứng khử disulfua tới thiol

Muốn khử disulfua tới thiol thì dùng tác nhân khử nhẹ như kẽm trong axit loãng hay $\text{P(C}_6\text{H}_5)_3$ và H_2O :

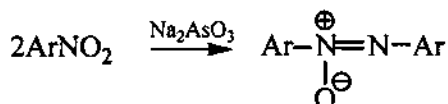


Phản ứng có thể thực hiện đơn giản khi đun nóng với kiềm. Tác nhân khác có thể dùng là LiAlH_4 , $\text{KBH(O-iso-C}_3\text{H}_7)_3$ và hydrazin hay hydrazin thế.

15.6.4. Phản ứng khử ghép

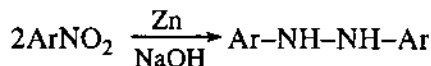
53- Phản ứng khử nitro thành azoxy, hydrazo và azo

Hợp chất azoxy thu được khi khử hợp chất nitro bằng tác nhân khử như natri asenit, natri etoxit, NaTeH , chì, và glucosơ:



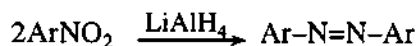
Cơ chế phản ứng là một phân tử nitro bị khử đến nitroso và phân tử khác tới hydroxylamin rồi tổ hợp lại với nhau cho azoxy. Giai đoạn tổ hợp này nhanh hơn quá trình khử. Hợp chất nitroso bị khử đến azoxy bằng trietyl photphit hay triphenyl photphit hay dung dịch kiềm nước của ancol.

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_4 hay VCl_4 .

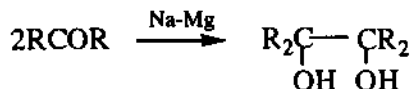
Muốn khử đến hợp chất azo cũng dùng kẽm trong kiềm hay LiAlH_4 :



Sản phẩm là tổ hợp của ArN=O và ArNH_2 trong phản ứng khử. Nếu dùng tác nhân NaBH_4 hay $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{ONa}$ thu được chất trung gian azoxy. Hợp chất nitroso cũng bị khử bằng LiAlH_4 đến azo.

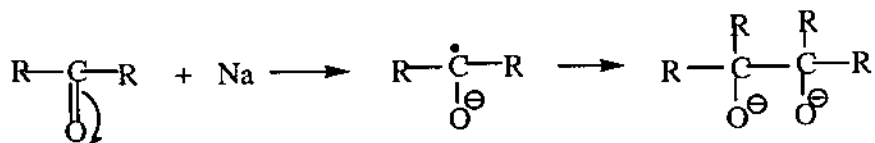
54- Phản ứng khử hai phân tử andehit hay xeton thành 1,2-diols

Pinacol hay 1,2-diols tạo thành bằng cách khử andehit hay xeton bằng kim loại hoạt động như Na, Mg, Al:



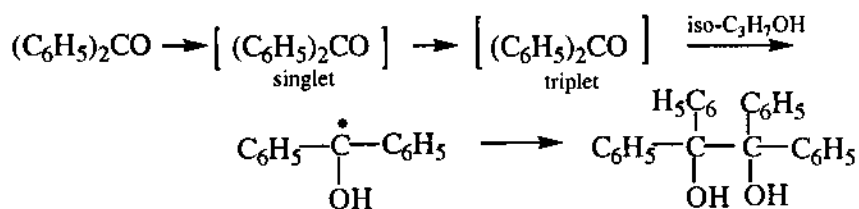
Xeton thơm cho hiệu suất tốt hơn xeton mạch hở. Phản ứng dùng Mg-MgI gọi là phản ứng Gomberg-Bachmann.

Chẳng hạn khi dùng Na, phản ứng có sự chuyển electron để chuyển xeton thành xetyl rồi dime hoá:

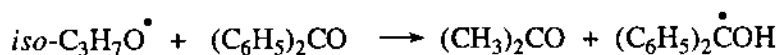


Cũng dùng tác nhân khác: Ce-I₂, Yb, TiCl₄ và hỗn hống Mg. Các diandehit với TiCl₃ cho 1,2-diols vòng hoá với hiệu suất cao. Phản ứng ghép không đối xứng của hai andehit khác nhau khi dùng phức vanadi hay còn dùng TiCl₃ trong dung dịch nước để tổ hợp hai xeton khác nhau.

Phản ứng dime hoá xeton thành 1,2-diols 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:

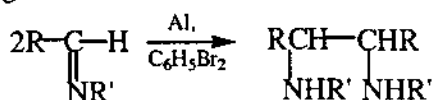


Khi có ánh sáng, gốc $iso-(CH_3)_2CHO^\bullet$ hình thành cho $H^\bullet$ tới phân tử benzophenon ban đầu khác để cho axeton và gốc benzophenon:

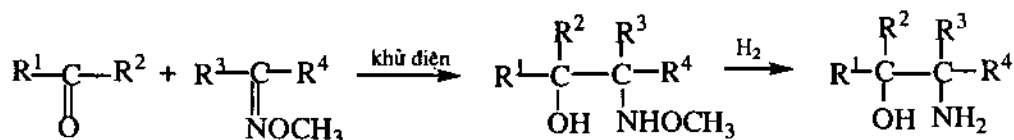


Hiệu suất lượng tử bằng 2 vì một lượng tử chuyển hoá được 2 mol benzophenon.

Tương tự các imin cũng dime hoá cho 1,2-diamin với Al-C₆H₅Br₂, TiCl₄-Mg:

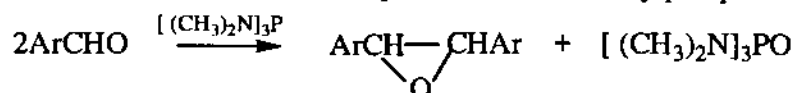


Khi khử điện ly cũng tìm thấy sản phẩm ngưng tụ chéo của xeton thành O-metyl oxim:



55- Phản ứng khử hai phân tử andehit hay xeton cho epoxit

Andehit thơm có thể dime hoá thành epoxit khi có hexametylphospho triamit:

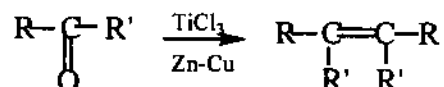


Tác nhân chuyển thành hexametylphosphoric triamit (HMPA). Phản ứng có thể dùng tổng hợp epoxit hỗn tạp khi dùng hai andehit nhưng andehit kém hoạt động ưu tiên hơn.

Epoxit cũng tổng hợp được từ andehit thơm hay xeton với anion $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{P}^-\text{O}$ và $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}^-\text{O}$.

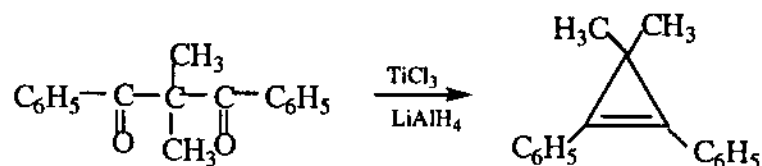
56- Phản ứng khử hai phân tử andehit hay xeton thành anken

Andehit và xeton thơm hay béo có thể chuyển thành dime anken khi có TiCl_3 và kẽm-đồng, gọi là phản ứng McMurry:

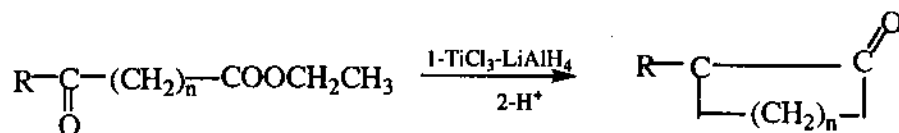


Tác nhân khử dùng ở đây thường gọi là tác nhân titan hoá trị thấp thường đi từ Mg và phức $\text{TiCl}_3\text{-THF}$, từ TiCl_4 và Zn hay Mg, từ TiCl_3 và LiAlH_4 ...

Bằng phương pháp này, khi dùng diandehit và dixeton sẽ cho xycloanken, có thể thu được vòng 3 tới 16 hay 22 cạnh:



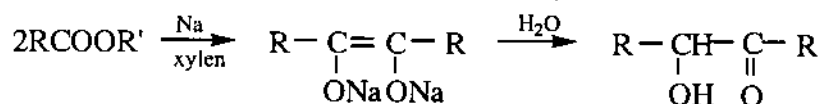
Các xeto este cũng cho xycloankanon:



Phản ứng là cơ chế gốc, tổ hợp hai gốc cho hợp chất 1,2-dioxy (hợp chất titan pinacolat) rồi loại oxy.

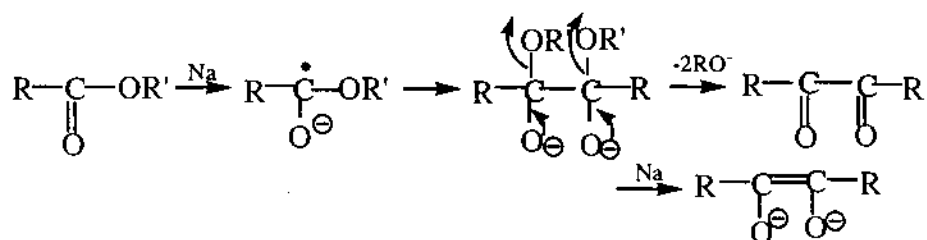
57- Phản ứng ngưng tụ axyloin

Khi đun nóng este axit cacboxylic với natri trong ete hay benzen hồi lưu có phản ứng khử hai phân tử cho sản phẩm α -hydroxy xeton (gọi là axyloin):



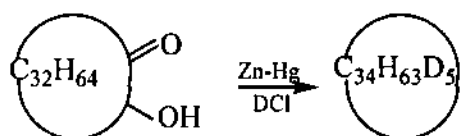
Phản ứng ngưng tụ axyloin thuận lợi khi R = ankyl, đặc biệt dùng để ngưng tụ vòng rộng. Phản ứng thực hiện trong xylen sôi khi tổng hợp các axyloin vòng từ dieste. Hiệu suất đóng vòng 6 ÷ 7 cạnh đạt 50 ÷ 60%, 8 ÷ 9 cạnh đạt 30 ÷ 40%, 10 ÷ 20 cạnh đạt 60 ÷ 95%. Phản ứng đóng vòng 4 cạnh nói chung không 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:

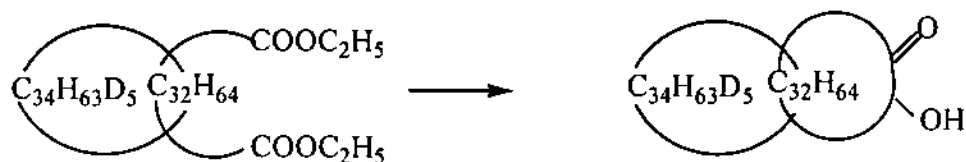


Các axit cacboxylic thơm ngưng tụ cho α -dixeton ($2\text{ArCOOH} \rightarrow \text{ArCOCOAr}$) khi tác dụng với Li trong THF khan khi có siêu âm.

Phương pháp này cũng dùng để tổng hợp catenan, chẳng hạn este diethyl của axit dicarboxylic C_{34} (tetratricontandioic axit) cho axyloin vòng rồi khử bằng Clemmensen với DCl trong D_2O trong H_2O 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-phenanthroline 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:

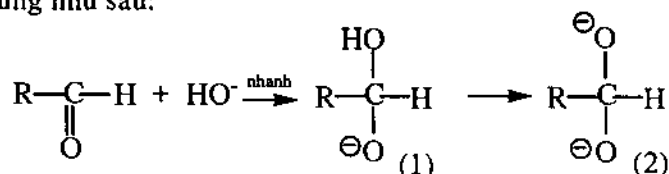
58- Phản ứng Cannizzaro

Phản ứng của andehit không có H_α khi tác dụng với NaOH hay kiềm mạnh khác tạo thành ancol và axit tương ứng:

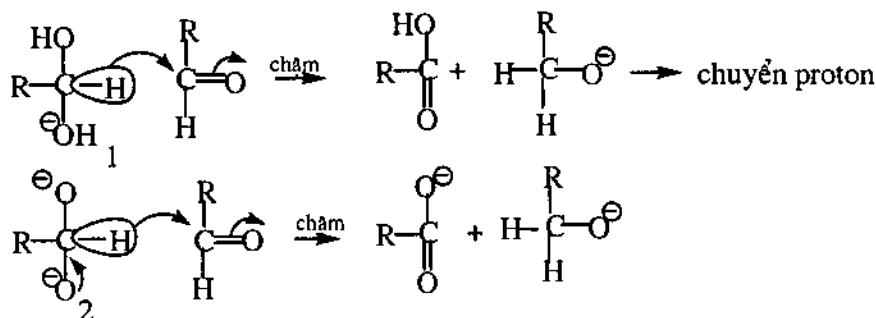


Trong phân tử này, một phân tử andehit bị oxy hoá thành axit, phân tử khác bị khử thành ancol.

Cơ chế phản ứng như sau:



Phản ứng Cannizzaro có giai đoạn đầu là HO^- 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^- 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 ankoxyl lấy proton từ dung môi cho sản phẩm cuối cùng.

Cơ chế trên xác nhận bởi:

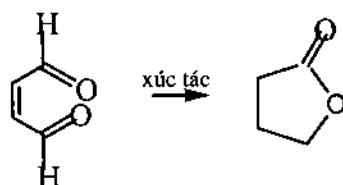
1- Phản ứng là bậc nhất đối với bazơ và bậc hai đối với chất ban đầu (từ (1)) còn ở môi trường bazơ cao thì bậc hai cho mỗi tác nhân (từ (2));

2- Khi phản ứng có D_2O thì ancol thu được không có deuteri chứng tỏ hydro từ phân tử andehit mà không đi từ môi trường.

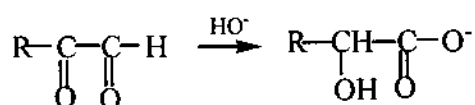
Andehit có H_α không cho phản ứng này vì phản ứng enol hoá xảy ra nhanh hơn.

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-diandehit khi có xúc tác phức photphin rodi cho lacton vòng:



Còn α -xetoandehit cho phản ứng Cannizzaro nội phân tử ;



59- Phản ứng Tischenko

Khi andehit không có H_α 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:

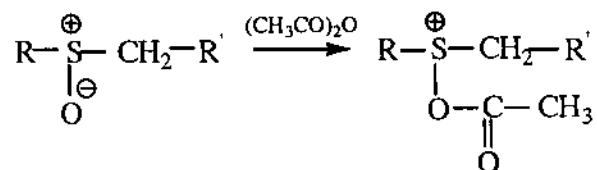


Các andehit có H_α khi có bazơ mạnh như etoxit magie hay natri cho phản ứng andol.

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 dinatri tetracacbonylferat $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_6$.

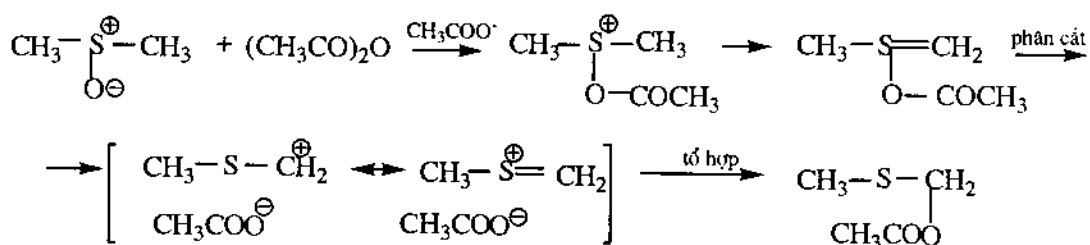
60- Phản ứng Pummerer

Các sunfoxit có H_α khi có anhydrit axetic cho sản phẩm α -axetoxysulfua:



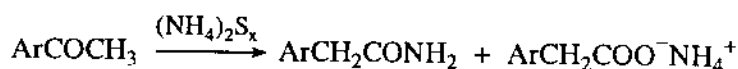
Trong phản ứng, sunfua bị khử và cacbon bên cạnh bị oxy hoá. Anhydrit axetic hay các anhydrit khác hay axyl halogenua cho phản ứng tương tự. Có thể dùng axit HCl cho phản ứng và $\text{RSOCH}_2\text{R}'$ cho $\text{RSCH}_2\text{R}'$. Sunfoxit cũng chuyển thành α -halogen sunfua với tác nhân sunfuryl clorua, N-bromsuxinimit và N-closuxinimit.

Cơ chế gồm bốn giai đoạn như phản ứng của anhydrit axetic và dimetylsunfoxit:



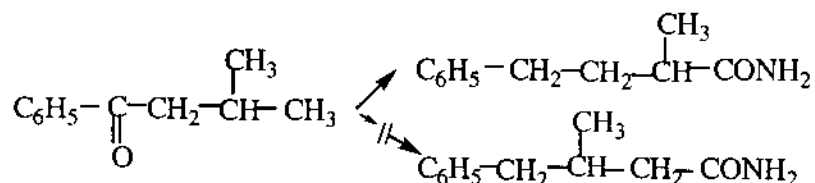
61- Phản ứng Willgerodt

Các aryl ankyt xeton khi đun nóng với polysulfua amoni chuyển thành amit hay muối amoni của axit gọi là phản ứng Willgerodt:



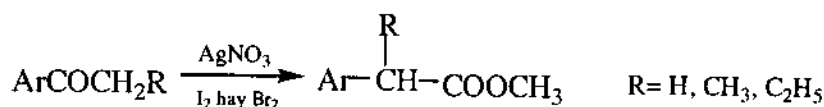
Nhóm cacbonyl của sản phẩm luôn ở cuối mạch, chẳng hạn $\text{ArCOCH}_2\text{CH}_3$ cho amit và muối của $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ và $\text{ArCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ cho dẫn xuất của $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. Hiệu suất giảm khi tăng chiều dài mạch ankyt.

Cơ chế của phản ứng chưa thật rõ, có tài liệu cho là nhóm ankyt tách ra khỏi vòng rồi kết hợp với vòng ở đầu kia, song có nhiều chứng minh khác như isobutylphenyl xeton theo phản ứng Willgerodt thì thu được sản phẩm:



Và có phản ứng cho thấy các chất $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ đều cho một sản phẩm $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$.

Có thể thực hiện phản ứng trên bằng tác nhân nitrat bạc và I_2 hay Br_2 hay với nitrat tali, CH_3OH :



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. Днерровский, Т. И. Темникова; Теоретические основы органической химий. Химия, 1978.
- 15- А. Терней; Современная органической химий. Мир, 1981.
- 16- К. Ингольд; Теоретические основы органической химий. Мир, 1975.
- 17- Р. Пирсон; Правила симметрии в органической химий. Мир, 1979.
- 18- Ж. Матье, Р. Панико; Курс теоретических основ органической химий. Химия, 1975.
- 19- А. Н. Немеянов; Начала органической химий. Химия, 1974.
- 20- A. Streiwieser; Introduction to organic chemistry; McGraw- Hill, 1977.
- 21- R. T. Morrison, R. N. Boyd; Organic chemistry, Boston, 1970.
- 22- Thái Doãn Tĩnh; Cơ sở lý thuyết hoá hữu cơ. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội, 2000.
- 23- Thái Doãn Tĩnh; Cơ sở hoá học hữu cơ Tập I, II, III. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội, 2001.

MỤC LỤC

Lời nói đầu	3
Các chữ viết tắt và thuật ngữ	4
Chương 11. PHẢN ỨNG CỘNG NUCLEOPHIN A_N	5
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
Chương 12. PHẢN ỨNG CỦA GỐC TỰ DO	131
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
Chương 13. PHẢN ỨNG NHIỆT VÀ QUANG HOÁ	191
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

Chương 14. PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ	269
14.1. Cơ chế chuyển vị	270
14.2. Phản ứng chuyển vị proton	283
14.3. Các phản ứng chuyển vị nucleophin 1,2	290
 Chương 15. PHẢN ỨNG OXY HOÁ KHỬ	 332
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
 TÀI LIỆU THAM KHẢO	 391

CƠ CHẾ VÀ PHẢN ỨNG HOÁ HỌC HỮU CƠ

TẬP 3

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/101.3-02/KHKT-21/2/2008
In xong và nộp lưu chiểu Quý II năm 2008.

2 0 8 0 5 6



Giá: 98.000^d