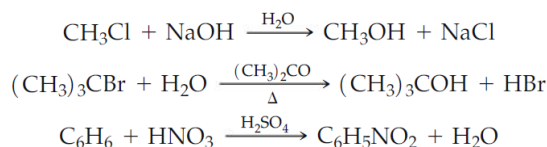


Chương 2: Phản ứng của các hợp chất hữu cơ

1. Phản ứng hữu cơ: lời mở đầu
2. Giới thiệu về phản ứng thế thân hạch
3. Giới thiệu về phản ứng tách loại
4. Phản ứng của alcohol
5. Giới thiệu về phản ứng cộng: phản ứng của alkene
6. Phản ứng thế thân điện tử hương phương
7. Phản ứng của alkane
8. Polymer và phản ứng trùng hợp
9. Tổng hợp hợp chất hữu cơ

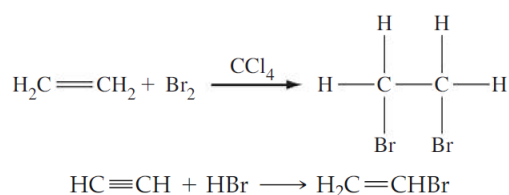
1. Phản ứng hữu cơ: lời mở đầu

Các hợp chất hữu cơ trải qua nhiều phản ứng khác nhau. Trong **phản ứng thế** (substitution reaction), một nguyên tử, một ion hay một nhóm trong phân tử được thay thế bằng nhóm khác. Đây là một số ví dụ về phản ứng thế:

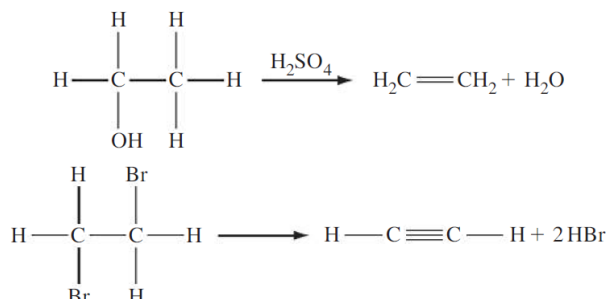


Trong mỗi phương trình, dung môi sử dụng được ghi trên mũi tên. Trong phản ứng đầu tiên, nguyên tử Cl trong phân tử CH_3Cl được thay thế bởi nhóm $-\text{OH}$. Trong phản ứng thứ hai, Br trong phân tử $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$ được thay thế bởi nhóm $-\text{OH}$, và ở phản ứng thứ ba, nguyên tử H trong phân tử C_6H_6 được thay thế bởi nhóm $-\text{NO}_2$. Mặc dù mỗi phản ứng đều là phản ứng thế nhưng chúng xảy ra theo các cơ chế khác nhau

Trong **phản ứng cộng** (addition reaction), một phân tử cộng vào nối đôi hay nối ba của một phân tử khác. Sau đây là hai ví dụ:

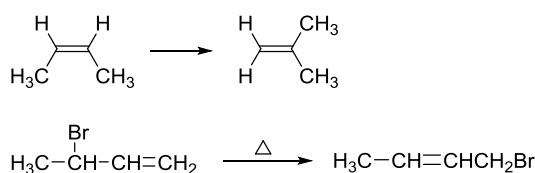


Trong **phản ứng tách loại** (elimination reaction), các nguyên tử hoặc nhóm nối với nguyên tử bên cạnh bị tách loại dưới dạng một phân tử nhỏ. Thông thường, phản ứng tách loại dẫn đến bậc của nối giữa hai nguyên tử kế cận tăng, như các phản ứng dưới đây:



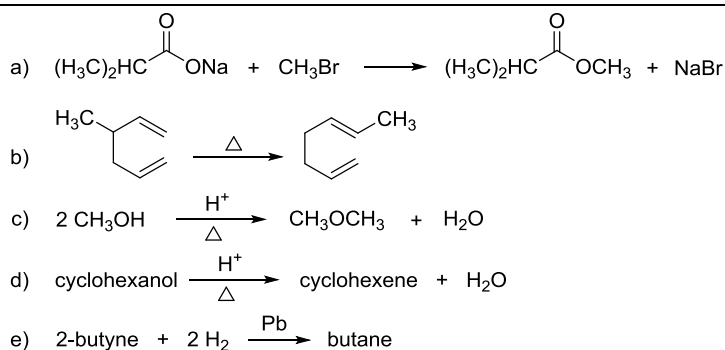
Phản ứng đầu tiên minh họa rằng alkene có thể được điều chế từ alcohol (ROH). Phản ứng thứ hai, trong đó hai phân tử HBr bị loại và tạo ra alkyne, là một ví dụ của phản ứng tách loại hai lần.

Khi một phân tử hữu cơ thực hiện **phản ứng chuyển vị** (rearrangement reaction) (hay phản ứng đồng phân hóa isomerization reaction), khung sườn carbon của phân tử được sắp xếp lại.



Ví dụ 2.1: Xác định loại phản ứng hữu cơ

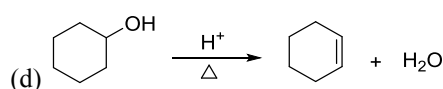
Các phản ứng sau là phản ứng thế, phản ứng cộng, phản ứng tách loại hay phản ứng chuyển vị. (Trong mỗi phương trình sau, H^+ và Pb là xúc tác).



☺ (a) Bởi vì nguyên tử Br trong CH_3Br được thay thế bởi nhóm $(\text{CH}_3)_2\text{CHCOO}$ nên phản ứng a là **phản ứng thế**.

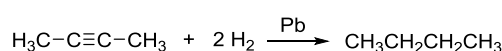
(b) Phản ứng có sự thay đổi khung sườn cấu trúc (cấu tạo) nên phản ứng b là **phản ứng chuyển vị**.

(c) Khi viết phương trình phản ứng ra $\text{CH}_3\text{OH} + \text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{CH}_3\text{OCH}_3 + \text{H}_2\text{O}$, chúng ta thấy nhóm $-\text{OH}$ ở một phân tử được thay thế bởi nhóm $\text{CH}_3\text{O}-$. Phản ứng c là **phản ứng thế**.

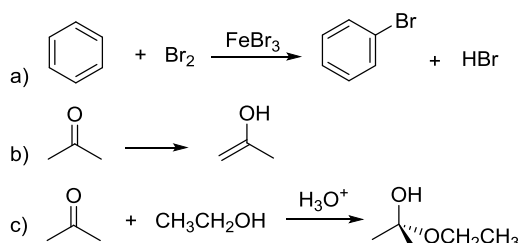


Phản ứng tách loại OH và H từ hai nguyên tử carbon kế cận ở cyclohexanol. Vì vậy phản ứng d là **phản ứng tách loại**.

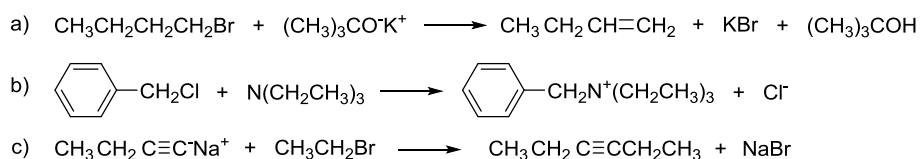
(e) Trong phản ứng này, alkyne chuyển hóa thành alkane. Nguyên tử H được cộng vào nối ba nên phản ứng e là **phản ứng cộng**.



Ví dụ A: Các phản ứng sau là phản ứng thế, phản ứng cộng, phản ứng tách loại hay phản ứng chuyển vị.



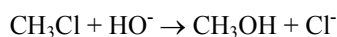
Ví dụ B: Phân loại các phản ứng sau là phản ứng thế, phản ứng cộng, phản ứng tách loại hay phản ứng chuyển vị.



2. Giới thiệu về phản ứng thế thân hạch

Trong phần này, chúng ta sẽ xem xét các đặc trưng quan trọng của phản ứng thế liên quan đến các hợp chất trong đó các nhóm chức được nối với carbon lai hóa sp^3 . Chúng ta sẽ tập trung chủ yếu vào phản ứng thế haloalkane. Trong một haloalkane, nguyên tử carbon nối với halogen lai hóa sp^3 . Với những thay đổi thích hợp, các khái niệm học trong phần này có thể được sử dụng để hiểu phản ứng thế của các hợp chất khác.

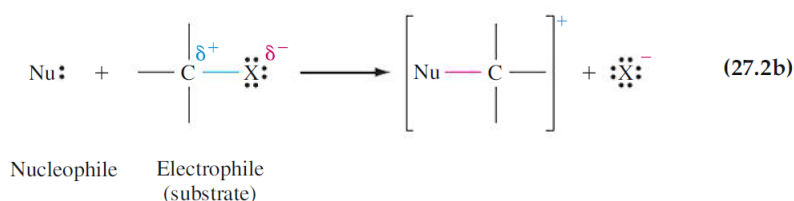
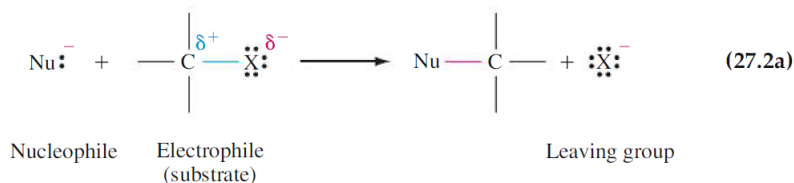
Ví dụ: sự thay thế của nguyên tử Cl trong CH_3Cl bởi nhóm ^-OH tạo ra methanol



Loại phản ứng này là **phản ứng thế thân hạch** (nucleophilic substitution reaction), bởi vì ion hydroxide là **chất thân hạch** (nucleophile) - chất tìm kiếm các tâm có mật độ điện tử thấp trong phân tử. Chất thân hạch giàu điện tử và nó cho đôi điện tử cho phân tử khác. Nguyên tử C trong CH_3Cl được xem như thiếu điện tử vì nguyên tử Cl kéo mật độ điện tử ra xa

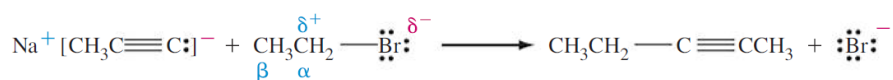
nguyên tử C; nguyên tử C được gọi là thân điện tử. **Chất thân điện tử** (electrophile) là chất bị tấn công bởi chất thân hạch và nhận đôi điện tử. Chất thân điện tử chứa nguyên tử thiếu điện tử. Trong phản ứng trên, ion hydroxide tấn công vào nguyên tử C thiếu điện tử, thay thế ion chloride, ion Cl^- được gọi là **nhóm xuất** (leaving group).

Chất thân hạch, thường được viết tắt là Nu, có thể mang điện tích âm hay trung hòa điện, nhưng mỗi chất thân hạch phải chứa ít nhất một đôi điện tử không dùng chung. Chất thân hạch là base Lewis. Phản ứng thế thân hạch của haloalkane được mô tả theo một trong hai phương trình tổng quát sau:



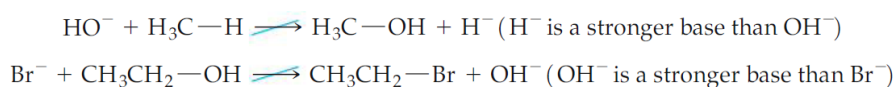
Trong phản ứng thế thân hạch, nối (màu xanh) giữa carbon và nhóm xuất bị bẻ gãy và nối mới (màu đỏ) được tạo thành bằng cách sử dụng đôi điện tử chưa liên kết của chất thân hạch. Cặp electron từ nối bị bẻ gãy trở thành đôi điện tử cô lập ở nhóm xuất. Sự cân bằng ưu đãi sự tạo thành sản phẩm thế nếu nhóm xuất là base yếu hơn chất thân hạch.

Phản ứng thế của haloalkane xảy ra qua một trong hai cơ chế. Trước khi kiểm tra các cơ chế, chúng ta cùng xem xét một số phản ứng thế thân hạch cụ thể sau đây:



Trong phản ứng này, ion $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}^-$ là chất thân hạch và $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ là chất thân điện tử. Carbon α thiếu điện tử ($\delta+$), là nguyên tử của chất thân điện tử bị tấn công bởi chất thân hạch. Bởi vì cả hai chất thân hạch và nhóm xuất đều là base Lewis, nên chúng ta có thể dùng khái niệm acid-base để thiết lập phản ứng trên. Ion $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}^-$ có điện tích âm ở trên C, một nguyên tử rất nhỏ khi so sánh với Br, vì vậy $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}^-$ là base mạnh hơn Br^- . Bởi vì phản ứng tạo ra base yếu hơn nên phản ứng xảy ra như đã viết.

Ngược lại với ví dụ trên, phản ứng thế sau không xảy ra vì cả hai phản ứng đều tạo thành base mạnh hơn nucleophile:

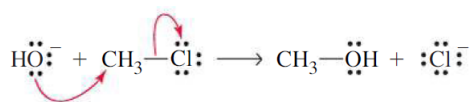


Cơ chế phản ứng thế thân hạch $\text{S}_{\text{N}}1$ và $\text{S}_{\text{N}}2$

Nghiên cứu hóa học, bắt đầu từ những năm 1890, đã chỉ ra rằng phản ứng thế thân hạch có liên quan đến hai loại cơ chế. Phản ứng giữa chloromethane và ion hydroxide (2.2), có vận tốc phản ứng tỉ lệ với nồng độ chất thân hạch và thân điện tử:

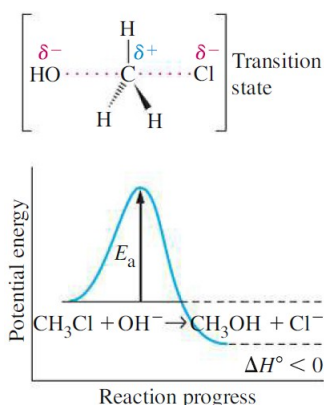
$$\text{vận tốc} = k[\text{HO}^-][\text{CH}_3\text{Cl}]$$

Cơ chế của phản ứng này liên quan đến bước xác định vận tốc lưỡng phân tử mà ở đó nhóm thân hạch tiến gần carbon thân điện tử và đồng thời nhóm xuất ra đi. Sự tiến vào và ra đi của các nhóm xảy ra cùng một lúc được gọi là *concerted step*, như hình vẽ sau:



Cặp mũi tên cong tóm tắt hình dung của chúng ta về cách làm thế nào các electron di chuyển tạo nối và đứt nối. Vì vậy mũi tên bắt đầu từ tâm giàu điện tử (electron-rich center) (điện tử trên nhóm hydroxyl trong trường hợp này) đến vùng thiếu điện tử (electron-poor region) (nguyên tử carbon trong nối phân cực carbon-chloro).

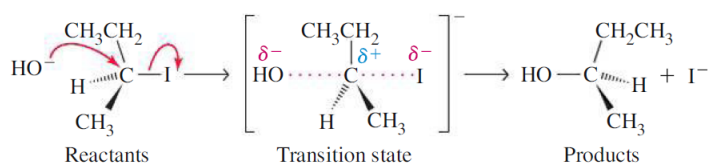
Đây là cơ chế S_N2 , với S là thay thế (substitution), N là thân hạch (nucleophilic) và 2 là lưỡng phân tử (bimolecular) (số phân tử tham gia vào giai đoạn quyết định vận tốc phản ứng là 2). Sơ đồ phản ứng S_N2 được trình bày trong hình 2.1, trong đó trạng thái chuyển tiếp được tạo thành bởi ion HO^- và chloromethane. Ion hydroxide tấn công vào phía đối diện nguyên tử Cl, và nối C-Cl bắt đầu đứt, đồng thời nối C-O bắt đầu hình thành, tạo ra trạng thái chuyển tiếp (transition state) như hình vẽ. Trong cơ chế S_N2 , chất thân hạch cho chất thân điện tử đôi điện tử tạo thành nối cộng hóa trị.



Hình 2.1: Sơ đồ phản ứng S_N2

Đường nét đứt biểu diễn các nối đang tạo thành và đang đứt gãy.

Có bằng chứng nào ủng hộ cơ chế và trạng thái chuyển tiếp mặc định này không? Đầu tiên, công thức vận tốc gợi ý đây là phản ứng lưỡng phân tử; thứ hai là năm 1893, Paul Walden xác nhận sự tạo thành trạng thái chuyển tiếp như hình 2.2. Walden phát hiện ra rằng nếu nguyên tử C nối với halogen là thủ tính thì cấu hình tại các carbon thủ tính bị đảo ngược, nghĩa là cấu trúc phân tử được đảo ngược và một đối phân có cấu hình ngược lại được tạo thành. Vì vậy, khi (*S*)-2-iodobutane thực hiện phản ứng thế thân hạch bởi nhóm hydroxide, hợp chất (*R*)-2-butanol được tạo thành (Hình 2.2). Sự nghịch chuyển cấu hình này chính là sự xác nhận cơ chế lưỡng phân tử đã được đề nghị và trạng thái chuyển tiếp năm liên kết.



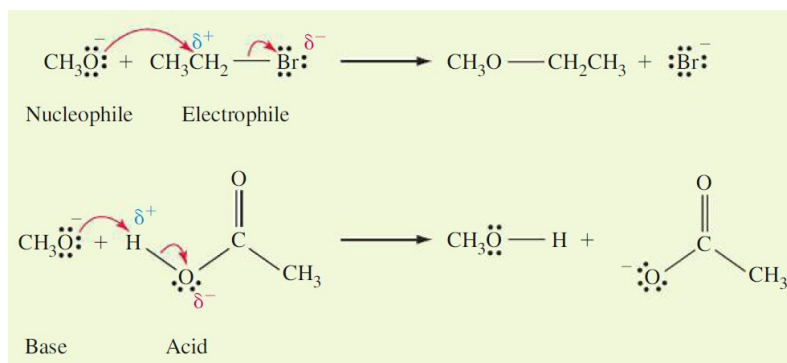
Hình 2.2: Sự nghịch chuyển cấu hình trong cơ chế phản ứng S_N2

Sự khác biệt giữa một base và một chất thân hạch?

Chúng ta thấy rằng một phân tử hoặc một ion có đôi điện tử cô lập có thể hoạt động như một chất cho điện tử trong phản ứng với một proton hoặc carbon thân điện tử. Trong cả hai trường hợp, một nối mới được hình thành. Khi nối với proton, chất cho đôi điện tử phản ứng như là một base. Khi nối với carbon, đôi điện tử phản ứng như là một chất thân hạch. Các nhà hóa học sử dụng thuật ngữ *tính base* (basicity) và *tính thân hạch* (nucleophilicity) khi đề cập đến xu hướng của chất cho đôi electron phản ứng như là một base hay chất thân hạch trong một phản ứng. **Tính base** là sự đo lường xu hướng của chất cho đôi điện tử phản ứng với proton. **Tính thân hạch** là sự đo lường một chất thân hạch phản ứng với carbon thân điện tử nhanh như thế nào. Chúng ta sử dụng hằng số cân bằng (K_b) khi so sánh tính base của các phân tử hay ion, và do đó tính base là một đặc tính cân bằng nhiệt động học (equilibrium thermodynamic property). Khi so sánh tính thân hạch của các phân tử hay ion,

chúng ta so sánh tốc độ phản ứng của chúng với carbon thân điện tử, và vì vậy tính thân hạch là đặc tính động học (kinetic property).

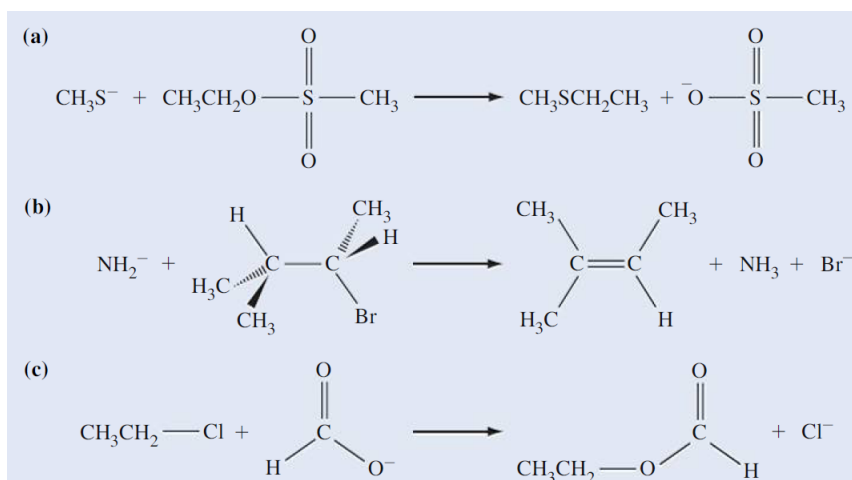
Một phân tử hay ion với đôi điện tử cô lập có thể phản ứng như là base hoặc chất thân hạch. Ví dụ ion methoxide CH_3O^- vừa là base mạnh vừa là chất thân hạch tốt.



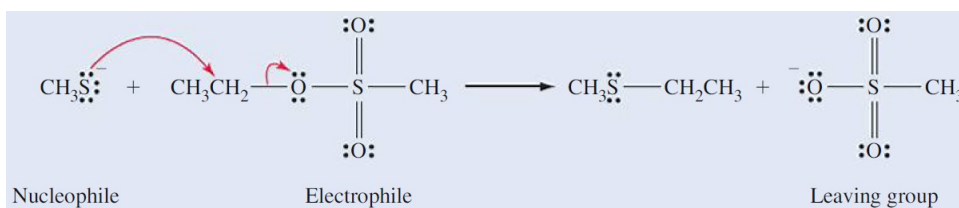
Vì vậy, điều quan trọng là phải hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến tính base cũng như các yếu tố ảnh hưởng đến tính thân hạch.

Ví dụ 2.2: Xác định chất thân hạch, thân điện tử, nhóm xuất, acid và base

Phân biệt được chất cho đôi điện tử phản ứng như là một base hay là một chất thân hạch rất quan trọng. Sau đây là một số phản ứng cơ bản. Trong mỗi trường hợp, xác định chất cho đôi điện tử hoạt động như là base Brønsted-Lowry hay chất thân hạch. Sau đó, xác định acid, chất thân điện tử, nhóm xuất thích hợp. Cuối cùng, sử dụng mũi tên để chỉ sự di chuyển của điện tử.

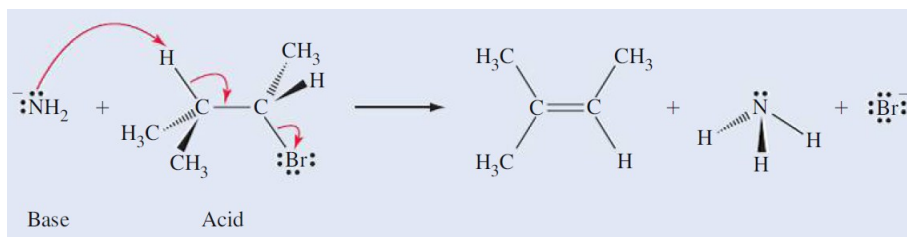


☺ (a) Trong phương trình dưới đây, tác chất và sản phẩm được trình bày với tất cả đôi điện tử cô lập. Chúng ta thấy rằng một nối mới được hình thành giữa sulfur và carbon, và nối giữa carbon và oxygen bị bẻ gãy. **CH_3S^- là chất thân hạch, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ là chất thân điện tử (hay chất nền substrate), và $^-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ là nhóm xuất.** Mũi tên đỏ chỉ sự di chuyển của điện tử.

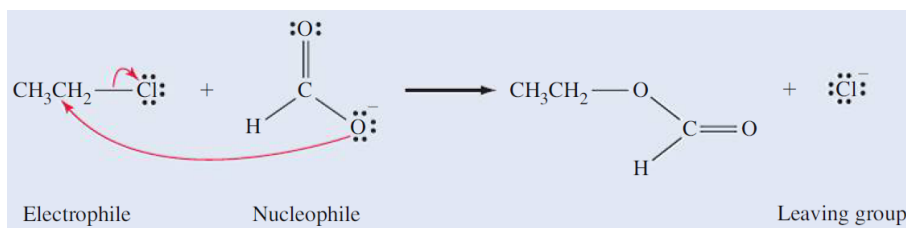


(b) Trong phản ứng này, NH_2^- phản ứng tạo NH_3 . Bởi vì công thức hóa học của những chất này khác nhau bởi một

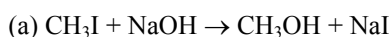
proton duy nhất, chúng ta biết rằng NH_3 và NH_2^- là một cặp acid-base liên hợp. NH_2^- là Brønsted-Lowry và $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHBrCH}_3$ là acid.



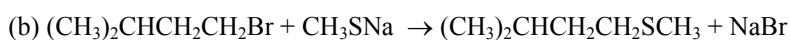
(c) Chúng ta thấy từ phương trình dưới đây, một liên kết mới carbon-oxygen được tạo thành và một nối carbon-chloro bị bẻ gãy. Phân tử HCOOH là chất thân hạch và $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ là chất thân điện tử, và Cl^- là nhóm xuất.



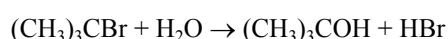
Ví dụ A: Trong mỗi phản ứng sau đây, xác định chất cho đôi điện tử hoạt động như là base Brønsted-Lowry hay chất thân hạch. Xác định chất nào là acid, chất thân điện tử, nhóm xuất và sử dụng mũi tên để chỉ sự di chuyển của các điện tử.



Ví dụ B: Trong mỗi phản ứng sau đây, xác định chất cho đôi điện tử hoạt động như là base Brønsted-Lowry hay chất thân hạch. Xác định chất nào là acid, chất thân điện tử, nhóm xuất và sử dụng mũi tên để chỉ sự di chuyển của các điện tử.



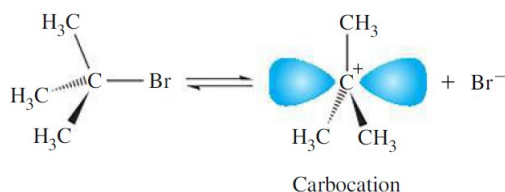
Cơ chế phản ứng thế thân hạch tại haloalkane khác có vận tốc phản ứng tỉ lệ với chỉ duy nhất nồng độ haloalkane. Ví dụ, phản ứng giữa 2-bromo-2-methylpropane trong đó H_2O là chất thân hạch:



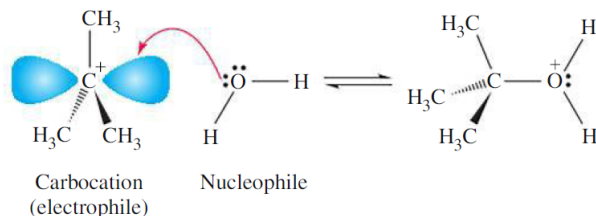
có công thức vận tốc là $\text{vận tốc} = k[(\text{CH}_3)_3\text{CBr}]$.

Công thức vận tốc này gợi ý giai đoạn quyết định vận tốc phản ứng là đơn phân tử (unimolecular). Cơ chế phản ứng được trình bày trong hình 2.3. Giai đoạn đầu tiên là giai đoạn chậm đơn phân tử, mà ở đó haloalkane ion hóa tạo thành ion bromide và carbocation. Carbocation có dạng phẳng và carbon mang điện tích dương lai hóa sp^2 . Trong giai đoạn hai, carbocation ngay lập tức phản ứng với chất thân hạch, phân tử H_2O trong trường hợp này, tạo ra acid liên hợp của alcohol (alcohol bị proton hóa). Trong lượng thừa nước, alcohol bị proton hóa ngay lập tức phân ly tạo thành alcohol trung hòa điện và ion hydronium H_3O^+ .

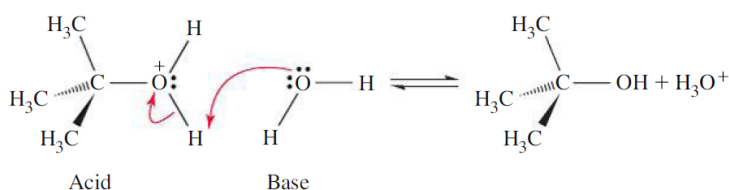
Step 1: Formation of a carbocation (slow)



Step 2: Nucleophilic attack of carbocation (fast)



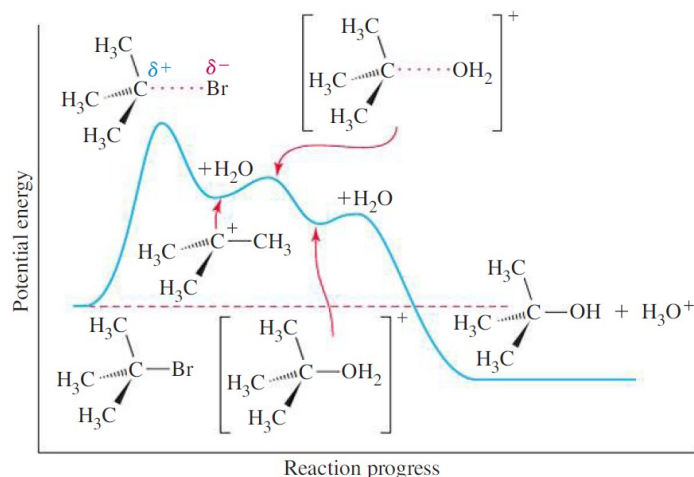
Step 3: Loss of proton (fast)



Hình 2.3: Cơ chế phản ứng S_N1

Giai đoạn đầu tiên tạo thành carbocation. Đây là giai đoạn chậm, quyết định vận tốc phản ứng. Trong giai đoạn hai, chất cho đôi điện tử (chất thân hạch) tấn công carbon thân điện tử của carbocation, tạo thành nối σ

Cơ chế này là S_N1 , với S là thay thế (substitution), N là thân hạch (nucleophilic) và 1 là đơn phân tử (unimolecular) (số phân tử tham gia vào giai đoạn quyết định vận tốc phản ứng là 1). Sơ đồ phản ứng S_N1 được trình bày trong hình 2.4, hình gồm ba trạng thái chuyển tiếp và hai trung gian.

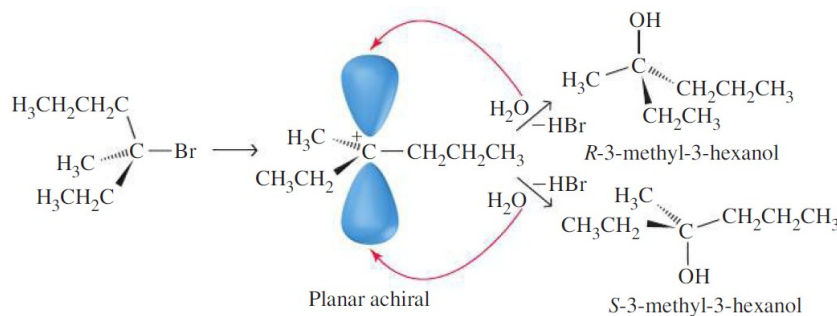


Hình 2.4: Sơ đồ phản ứng giữa *t*-butyl bromide và nước

Carbocation được tạo thành trong giai đoạn quyết định vận tốc phản ứng có dạng phẳng. Nguyên tử C trung tâm trong carbocation trung gian bị lai hóa. Ván đạo *p* còn lại được sử dụng để tạo liên kết mới. Sau đó, nguyên tử C trung tâm của ion 2,2-dimethylethyloxonium (trung gian thứ hai) lai hóa.

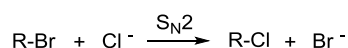
Ngoài công thức vận tốc, có bằng chứng nào chứng tỏ sự tồn tại của carbocation phẳng? Lần nữa, chúng ta sử dụng một haloalkane thủ tính và nghiên cứu tính thủ tính của sản phẩm. Khi một trong các đồng phân của 3-bromo-3-methylhexane phản ứng với nước, sản phẩm là hỗn hợp tiêu triền của 3-methyl-3-hexanol. Trung gian carbocation được tạo thành trong giai đoạn quyết định vận tốc phản ứng có cấu trúc phẳng. Phân tử nước (chất thân hạch) có thể tạo một nối mới trên cả hai mặt của

carbocation trung gian. Điều này dẫn đến kết quả hỗn hợp sản phẩm các đối phân (Hình 2.5). Sự tạo thành hỗn hợp tiêu triển xác nhận cho giai đoạn quyết định vận tốc phản ứng đơn phân tử trong cơ chế S_N1 .



Hình 2.5: Sự tạo thành hỗn hợp tiêu triển trong phản ứng S_N1

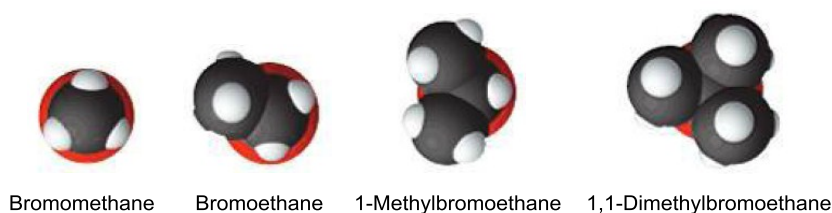
Khi nào là cơ chế S_N1 và khi nào là cơ chế S_N2 ? Để trả lời câu hỏi này, chúng ta cần thảo luận ngắn gọn một số nghiên cứu động học thực hiện bởi Christopher Ingold và Edward Hughes vào năm 1937. Đo tốc độ phản ứng dưới những điều kiện thực nghiệm khác nhau có thể cung cấp cái nhìn sâu về cơ chế phản ứng. Ví dụ, xem xét tốc độ của các phản ứng bậc hai sau đây giữa bromoalkane và chất thân hạch Cl^- :



Theo quan điểm nhiệt động lực học, sự thế Br^- bởi Cl^- được ưu đãi bởi vì Br^- là base yếu hơn Cl^- . Vận tốc phản ứng phụ thuộc đáng kể vào độ phân nhánh của carbon α .

	CH_3Br	CH_3CH_2Br	$CH_3CH_2CH_2Br$	$CH_3CHBrCH_3$	$CH_3CBr(CH_3)_2$
Relative rate (for S_N2)	1200	40	16	1	Too slow to measure

Trong cơ chế S_N2 , chất thân hạch tấn công tâm thân điện tử ở phía *đối diện* với nhóm xuất, thường gọi là *tấn công phía sau* (backside attack). Bởi vì chất thân hạch tấn công từ phía sau của carbon α , những nhóm thế cồng kềnh nối với carbon α sẽ gây khó khăn cho chất thân hạch tiến đến phía sau nhiều hơn. Sự cản trở chất thân hạch tương tác với carbon thân điện tử là một ví dụ của chướng ngại lập thể (steric hindrance). Sự tấn công phía sau của bromomethane là nhanh nhất vì có chướng ngại lập thể nhỏ nhất (Hình 2.6).

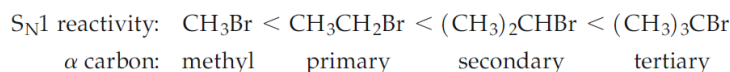


Hình 2.6: Mô hình space-filling của bromomethane, bromoethane, 1-bromoethane, và 1,1-dimethylbromoethane

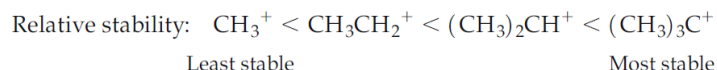
Các mô hình được nhìn từ hướng tấn công thuận lợi của chất thân hạch vào carbon α từ phía sau. Khi số nhóm methyl nối với carbon α tăng thì đường vào diện tích dương một phần trên carbon α giảm.

Tuy nhiên phía sau của 1,1-dimethylbromoethane là gần như hoàn toàn bị khóa khỏi sự tấn công của chất thân hạch và vì vậy chất này không thực hiện phản ứng S_N2 , thay vào đó là phản ứng thế thân hạch S_N1 .

Sự thay thế nhóm alkyl ảnh hưởng gì đến vận tốc phản ứng S_N1 ? Khi khảo sát một loạt các bromoalkane phản ứng với nước, thứ tự độ phản ứng được quan sát như sau:

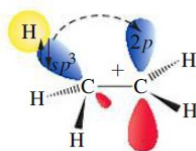


Thứ tự độ phản ứng, ngược chiều với thứ tự độ phản ứng ở phản ứng S_N2 , theo thứ tự độ bền của carbocation. Độ phản ứng liên quan đến độ bền của carbocation bởi vì bước quyết định vận tốc trong phản ứng S_N1 là sự tạo thành carbocation (Hình 2.4) Độ bền các carbocation như sau:



Vì vậy, các tác chất hoặc điều kiện phản ứng ưu đãi sự tạo thành carbocation sẽ tăng tốc độ phản ứng S_N1 .

Tuy nhiên, điều quan trọng cần nhấn mạnh là các carbocation không bền, ít nhất là không bền theo nghĩa thông thường. Carbocation là trung gian hoạt động với khoảng thời gian tồn tại ngắn. Carbocation tam cấp, như $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$, có thời gian sống khoảng 10^{-10} giây trong nước, trong khi carbocation nhị cấp, như $(\text{CH}_3)_2\text{CH}^+$, có thời gian sống khoảng 10^{-12} giây trong nước. Sự giải thích cho độ bền tương đối của methyl, carbocation nhất, nhị, tam cấp là gì? Nhóm alkyl làm bền carbocation vì chúng có vai trò cho điện tử. Tuy nhiên, sự giải thích làm thế nào nhóm alkyl bền hóa carbocation là một vấn đề còn nhiều tranh cãi. Một giải thích dựa trên khái niệm *siêu liên hợp* (hyperconjugation), được minh họa trong hình 2.7 cho carbocation nhất cấp CH_3CH_2^+ . Carbon dương điện lai hóa sp^2 . Xung quanh nguyên tử carbon mang điện tích dương, sự sắp xếp các nguyên tử khác tạo tam giác phẳng và vân đạo $2p$ trống vuông góc với mặt phẳng lai hóa. Nguyên tử carbon lân cận lai hóa sp^3 và tạo nối σ với nguyên tử hydrogen. Các nối C-H có thể cho mật độ electron vào vân đạo $2p$ trống, như đề nghị bằng các mũi tên nét đứt trong hình 2.7. Nếu nhiều nhóm alkyl hiện diện trong một carbocation, thì các tương tác kiểu này xảy ra nhiều hơn, và kết quả là làm tăng độ bền của carbocation. Vì vậy, carbocation tam cấp bền hơn carbocation nhị cấp, và carbocation nhị cấp bền hơn carbocation nhất cấp. Bởi vì không có nhóm alkyl nào hiện diện trong carbocation methyl, nên carbocation methyl là kém bền nhất; trong thực tế, nó được cho rằng không bao giờ được tạo thành.



Hình 2.7: Hiệu ứng siêu liên hợp (hyperconjugation) làm bền carbocation

Cách giải thích khác về sự bền hóa của carbocation là do các nhóm alkyl. Tuy nhiên, tất cả các giải thích đều có chung một điểm: sự cho mật độ điện tử từ các orbital đầy điện tử liên kết với các orbital $2p$ trống trên nguyên tử carbon mang điện tích dương của carbocation. Bất kể lời giải thích nào, các nhóm alkyl đều giúp bền hóa carbocation; vì vậy khi số nhóm alkyl nối với carbon α tăng, độ bền của carbocation cũng như tốc độ của phản ứng S_N1 tăng.

Ví dụ 2.3: Nhận biết phản ứng S_N1 và S_N2, dự đoán sản phẩm

Xét các phản ứng sau, trong mỗi trường hợp phản ứng thế có xảy ra không? Nếu có, xác định sản phẩm và đề nghị cơ chế phản ứng.



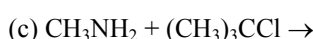
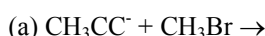
☺ (a) Chất thân hạch là ion CN^- , chất thân điện tử là chloropropane, và nhóm xuất là ion Cl^- . Ion CN^- là base mạnh hơn.

ion Cl^- nên hằng số cân bằng cho phản ứng này lớn. Chloropropane là haloalkane nhất cấp, nên **cơ chế phản ứng là $\text{S}_{\text{N}}2$ và sản phẩm là 1-cyanopropane $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$.**

(b) Chất thân hạch là ion Br^- , chất thân điện tử là ethanol, và nhóm xuất là ion HO^- . HO^- là base mạnh hơn ion Br^- nên hằng số cân bằng cho phản ứng này nhỏ hơn một. **Không có phản ứng nào xảy ra.**

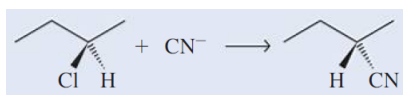
(c) Chất thân hạch là CH_3OH , chất thân điện tử là *t*-butyl chloride, và nhóm xuất là ion Cl^- . Trong trường hợp này chúng ta phải biết tính base của CH_3OH so với Cl^- để quyết định chiều phản ứng xảy ra. Nếu giả định rằng tính base của CH_3OH và ion Cl^- như nhau, cân bằng sẽ được thiết lập. Tuy nhiên, chúng ta đang sử dụng lượng thừa methanol (methanol là dung môi) nên cân bằng dịch chuyển theo hướng tạo ra sản phẩm (nguyên lý Le Châtelier). **Sản phẩm là *tert*-butyl methyl ether, $(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$, cơ chế phản ứng là $\text{S}_{\text{N}}1$ vì chất thân điện tử là haloalkane tam cấp.**

Ví dụ A: Dự đoán các phản ứng sau có xảy ra không và đề nghị cơ chế có khả năng.



Ví dụ B: Từ các thông tin sau đây, trình bày cơ chế phản ứng.

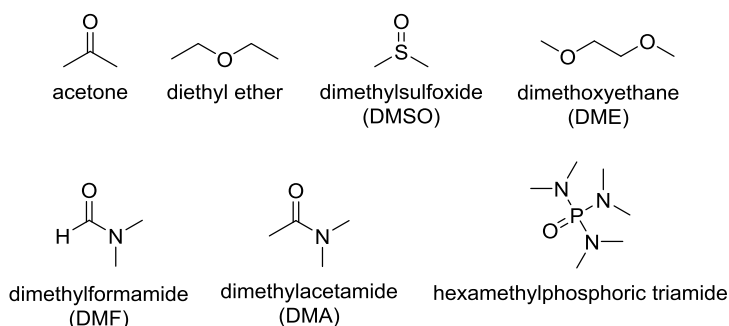
(a) Phản ứng thực hiện trong acetone (propanone)



(b) Một mẫu chỉ chứa một đối phân (*R* hay *S*) của một hợp chất quang hoạt gọi là *tinh khiết quang học* (optically pure). Một mẫu tinh khiết quang học 2-iodobutane được hòa tan trong methanol. Dung dịch thu được là *sec*-butyl methyl ether không có tính quang hoạt.

Ảnh hưởng của dung môi trong phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$ và $\text{S}_{\text{N}}2$

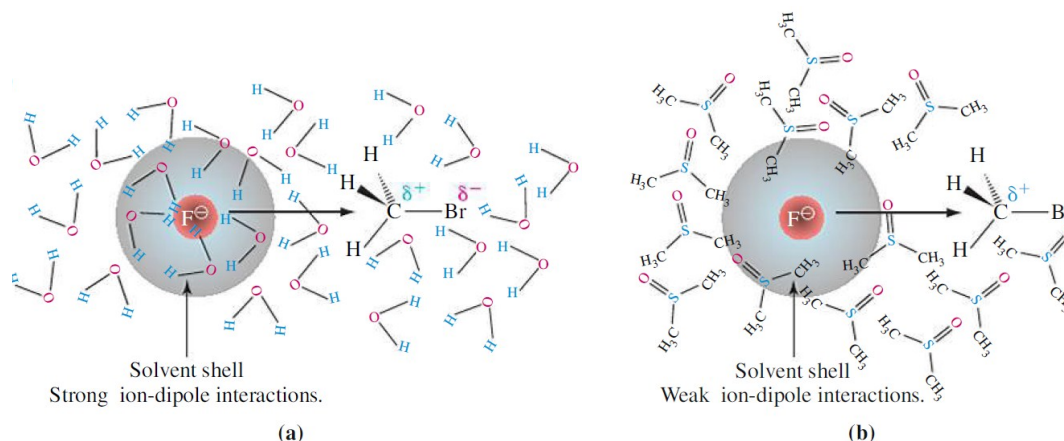
Chất thân hạch trong phản ứng thế thường là ion mang điện tích âm hay phân tử phân cực. Vì vậy để hòa tan vật liệu ban đầu, chúng ta thường sử dụng dung môi phân cực. Tuy nhiên, bản chất của dung môi và đặc biệt cách phân tử dung môi tương tác với chất thân hạch đóng vai trò quan trọng trong việc quyết định phản ứng xảy ra theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}1$ hay $\text{S}_{\text{N}}2$. Để hiểu rõ hiệu ứng của dung môi cần phân biệt dung môi proton (protic solvent) và dung môi phi proton (aprotic solvent). **Dung môi proton** là dung môi mà phân tử của nó có nguyên tử hydrogen liên kết với nguyên tử âm điện, như oxygen hay nitrogen. Nước, methanol, ethanol, acid acetic và methylamine là những ví dụ của dung môi proton *phân cực* (polar protic solvent). **Dung môi phi proton** là những dung môi mà phân tử của nó không có nguyên tử hydrogen liên kết với nguyên tử âm điện. Dung môi phi proton có thể *phân cực* hoặc *không phân cực*. Một số ví dụ về dung môi phi proton phân cực: acetone, diethyl ether, dimethylsulfoxide (DMSO), dimethoxyethane (DME), dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMA), hexamethylphosphoric triamide (HMPT). Một số ví dụ về dung môi phi proton không phân cực: hexane, benzene.



Loại dung môi nào ưu đãi phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$? Giai đoạn quyết định vận tốc trong phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$ là giai đoạn tạo thành carbocation và anion. Nếu dung môi không làm bền hóa các ion này, phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$ sẽ không xảy ra. Dung môi proton có độ

phân cực cao, như nước và methanol, thúc đẩy phản ứng S_N1 bởi vì dung môi này bền hóa cả carbocation và anion, tương tự như cách nước làm bền các ion của muối khi hòa tan muối vào nước. Phân tử của dung môi phân cực proton làm bền carbocation bằng cách cho đôi electron chưa liên kết từ nguyên tử oxygen hay nitrogen, và làm bền các anion thông qua sự tạo thành liên kết hydrogen.

Loại dung môi nào ưu đãi phản ứng S_N2 ? Dung môi phân cực phi proton hoạt động tốt nhất cho phản ứng S_N2 . Phản ứng S_N2 gồm một giai đoạn trong đó chất thân hạch tấn công chất thân điện tử. Hoạt tính của chất thân hạch sẽ bị giảm nếu phân tử dung môi có khả năng tạo liên kết hydrogen với chất thân hạch. Khi phân tử dung môi tạo liên kết hydrogen với chất thân hạch, mỗi phân tử chất thân hạch bị bao quanh bởi một lớp vỏ dung môi, cản trở phản ứng giữa chất thân hạch và chất thân điện tử (Hình 2.8). Sử dụng dung môi phi proton sẽ tránh được sự tạo thành liên kết hydrogen và do đó dung môi phi proton thúc đẩy phản ứng S_N2 .



Hình 2.8: Tương tác chất thân hạch - dung môi và ảnh hưởng của dung môi lên tính thân hạch

(a) Khi tương tác ion-lưỡng cực mạnh, tính thân hạch giảm. Chất thân hạch bị solvate hóa mạnh bởi dung môi và sự tấn công vào carbon thân điện tử bị cản trở. (b) Khi tương tác ion-lưỡng cực yếu, chất thân hạch không bị solvate hóa mạnh và sự tấn công vào carbon thân điện tử ít bị cản trở hơn bởi dung môi.

Các yếu tố ảnh hưởng đến tính thân hạch

Tính thân hạch là sự đo lường khả năng chất thân hạch tấn công carbon thân điện tử mang nhóm xuất nhanh như thế nào. Nhưng điều gì tạo nên một chất thân hạch tốt? Không có mối liên hệ nào giữa tính thân hạch và tính base. Tính thân hạch là một tính chất động học (liên quan đến tốc độ phản ứng) và tính base là một tính chất nhiệt động học (liên quan đến độ bền nhiệt động học của base).

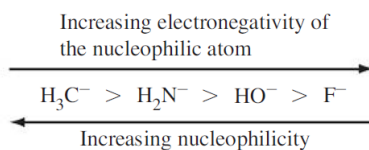
Nhiều tài liệu giải thích sự tương quan trong chiều hướng giữa tính base và tính thân hạch. Cả tính thân hạch và tính base đều phụ thuộc vào độ âm điện, kích thước và sự lai hóa của nguyên tử mang đôi electron chưa liên kết; sự bất định xứ điện tích; và hiệu ứng của nhóm cho và rút điện tử. Tuy nhiên, chiều hướng trong tính thân hạch phụ thuộc vào những yếu tố khác nữa, như tương tác giữa chất thân hạch và dung môi, hiệu ứng lập thể, và bản chất của chất thân điện tử. Do đó, chiều hướng trong tính thân hạch không phải lúc nào cũng theo chiều hướng trong tính base.

Sau đây là một số nguyên tắc chúng ta có thể sử dụng để hiểu chiều hướng trong tính thân hạch. Khi áp dụng các nguyên tắc này, điểm tham chiếu của chúng ta là nguyên tử thân hạch, chất mà sử dụng đôi điện tử chưa liên kết của nó tạo nối với chất thân điện tử.

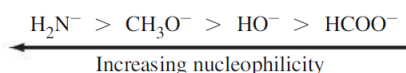
1. Chất thân hạch mang điện tích âm sẽ phản ứng nhanh hơn chất thân hạch không mang điện tích. Ví dụ, HO⁻ là chất thân hạch mạnh hơn H₂O, và CH₃O⁻ là chất thân hạch mạnh hơn CH₃OH. Nguyên tử mang điện tích âm sẽ hấp dẫn tâm thân điện tử hơn là nguyên tử không mang điện hoặc mang một phần điện tích âm.

2. Khi so sánh các phân tử hay ion có nguyên tử thân hạch nằm cùng một hàng của bảng hệ thống tuần hoàn, độ âm điện của nguyên tử thân hạch là yếu tố quan trọng bởi vì nó ảnh hưởng đến khả năng của đôi điện tử chưa liên kết tạo nối với

nguyên tử thân điện tử. Trong các anion sau đây, nguyên tử thân hạch ở chu kì thứ hai, F^- có tính thân hạch không bằng H_3C^- vì F âm điện hơn C, vì vậy đôi điện tử chưa liên kết ở F^- sẵn sàng tạo nối kém hơn đôi điện tử chưa liên kết ở H_3C^- .



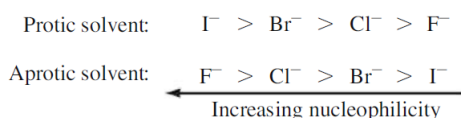
Đôi khi có thể dự đoán ảnh hưởng của các yếu tố khác, như là sự bất định xứ điện tích hay sự hiện diện của nhóm cho và rút điện tử. Ví dụ, dãy các chất thân hạch sau đây được sắp xếp theo thứ tự giảm tính thân hạch. Tất cả các nguyên tử thân hạch trong các ion ở chu kì hai của bảng phân loại tuần hoàn.



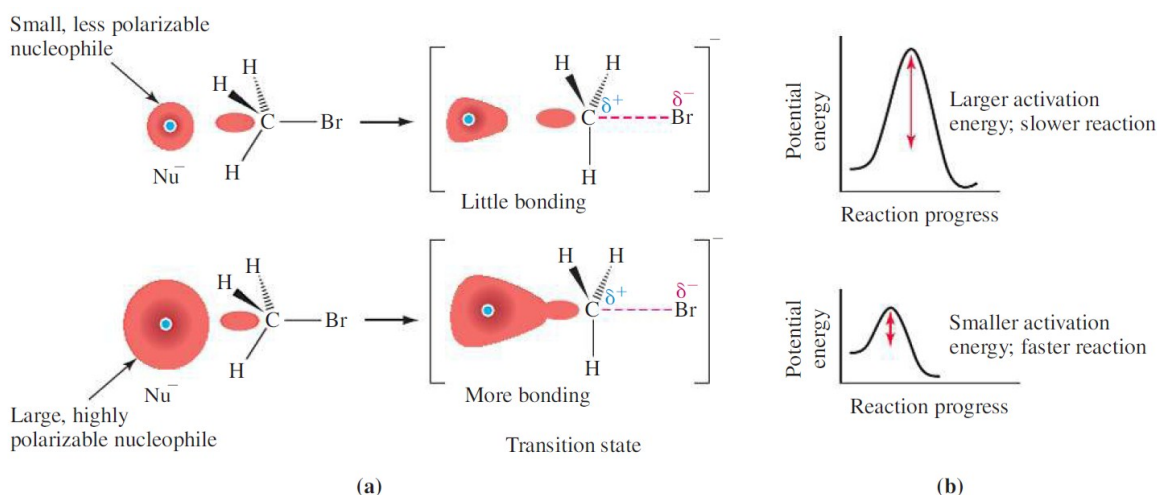
H_2N^- là chất thân hạch mạnh nhất vì N kém âm điện hơn O, vì vậy đôi điện tử chưa liên kết trên N dễ dàng tạo nối hơn đôi điện tử chưa liên kết trên O. CH_3O^- có tính thân hạch hơn HO^- bởi vì trong dung dịch nhóm CH_3 cho điện tử và điều này làm cho đôi điện tử chưa liên kết trên O kém bền hơn và hoạt tính hơn. $HCOO^-$ là chất thân hạch yếu hơn HO^- vì điện tích âm bất định xứ (điện tích âm được chia đều trên hai nguyên tử oxygen), vì vậy $HCOO^-$ sẽ kém hoạt tính hơn HO^- .

3. Chất thân hạch mang điện tích âm hoạt tính hơn trong dung môi phân cực phi proton so với trong dung môi phân cực proton. Trong dung môi phân cực proton, anion bị solvate hóa mạnh hơn và dẫn đến kém hoạt tính hơn (Hình 2.8).

Chiều hướng hoạt tính của dãy các chất thân hạch trong một số trường hợp có thể hoàn toàn đảo ngược khi thay đổi dung môi.



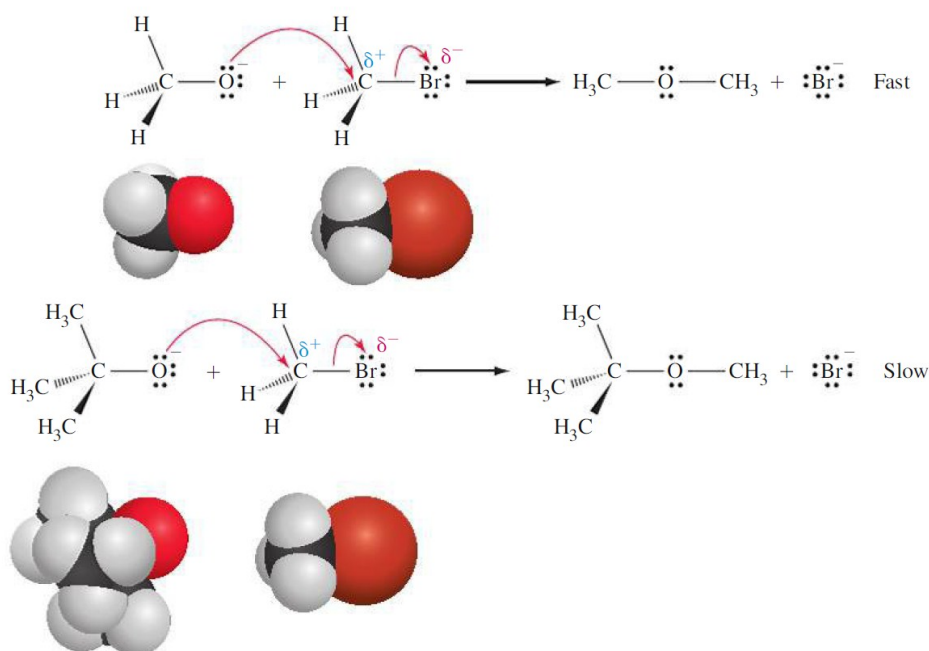
4. Khi so sánh các chất thân hạch mà nguyên tử thân hạch ở cùng một nhóm của bảng phân loại tuần hoàn, tính thân hạch thường tăng khi kích cỡ (và do đó khả năng phân cực) của nguyên tử thân hạch tăng. Nguyên tử thân hạch càng lớn và càng phân cực, đám mây điện tích càng dễ bị biến dạng hướng về phía nguyên tử carbon thân điện tử. Sự biến dạng của đám mây điện tích về phía nguyên tử carbon thân điện tử làm giảm năng lượng của trạng thái chuyển tiếp và làm tăng tốc độ phản ứng (Hình 2.9).



Hình 2.9: Hiệu ứng của khả năng phân cực của chất thân hạch trong phản ứng S_N2

(a) Sự tạo thành trạng thái chuyển tiếp trong cơ chế S_N2 bao gồm sự chuyển mật độ điện tử từ chất thân hạch đến vân đạo trống trên C. Đối với chất thân hạch lớn hơn và phân cực hơn, sự chuyển mật độ điện tử xảy ra sớm hơn (tại khoảng cách lớn hơn) và kết quả là trạng thái chuyển tiếp có năng lượng thấp hơn như trong hình (b). Bởi vì tốc độ phản ứng tăng khi năng lượng hoạt hóa giảm, chất thân hạch càng phân cực phản ứng càng nhanh. Lưu ý rằng tương tác dung môi - chất thân hạch (không trình bày ở đây) cũng ảnh hưởng đến khả năng tạo nối của chất thân hạch với carbon thân điện tử.

5. Các nhóm cồng kềnh bên cạnh nguyên tử thân hạch làm giảm hoạt tính của chất thân hạch vì những nhóm này cản trở việc tiếp cận của chất thân hạch về phía nguyên tử thân điện tử. Ví dụ, so sánh hoạt tính giữa ion methoxide và *tert*-butoxide:



Dựa trên mô hình space-filling của ion $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ và ion CH_3O^- , sự tiếp cận carbon thân điện tử CH_3Br bởi nguyên tử oxygen thân hạch của $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ bị cản trở đáng kể nhưng bởi nguyên tử oxygen thân hạch của CH_3O^- thì không. Vì vậy, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ có tính thân hạch yếu hơn CH_3O^- .

Bảng 2.1 phân loại một số chất thân hạch thường gặp. Tuy nhiên điều quan trọng là phải sử dụng bảng này cẩn thận. Tính thân hạch của đôi điện tử phụ thuộc vào nhiều yếu tố, chỉ một trong số đó liên quan đến chính cấu trúc của chất thân hạch. Tính thân hạch cũng phụ thuộc vào dung môi và bản chất của chất thân điện tử.

Bảng 2.1: Phân loại các chất thân hạch thông dụng

Chất thân hạch mạnh			Chất thân hạch tốt			Chất thân hạch khá		
		^a Vận tốc			Vận tốc			Vận tốc
NC^-	Cyanide	126000	HO^-	Hydroxide	16000	Cl^-	Chloride	1000
HS^-	Thiolate	126000	Br^-	Bromide	10000	CH_3COO^-	Acetate	630
I^-	Iodide	80000	N_3^-	Azide	8000	F^-	Fluoride	80
			NH_3	Ammonia	8000	CH_3OH	Methanol	1
			NO_2^-	Nitrite	5000	H_2O	Nước	1

^aVận tốc là vận tốc tương đối. Vận tốc 100 nghĩa là chất thân hạch phản ứng nhanh gấp 100 lần so với nước.

Tóm tắt phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$ và $\text{S}_{\text{N}}2$

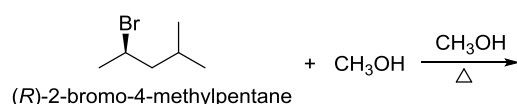
Trong phần này, chúng tôi xem xét hai cơ chế khác nhau của phản ứng thế xảy ra tại nguyên tử carbon lai hóa sp^3 . Phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$ và $\text{S}_{\text{N}}2$ cạnh tranh lẫn nhau. Các phân tử trong một hệ thống sẽ luôn phản ứng theo con đường có mức năng lượng thấp nhất. Tùy thuộc vào các chất phản ứng và điều kiện phản ứng, con đường có mức năng lượng thấp nhất cho phản ứng thế có thể là phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$ hoặc $\text{S}_{\text{N}}2$ hoặc phản ứng giữa hai phản ứng này. Bảng 2.2 tóm tắt một số ý tưởng chính xác định sự kết hợp của chất phản ứng và các điều kiện phản ứng sẽ thúc đẩy một phản ứng thế theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}1$ hoặc $\text{S}_{\text{N}}2$.

Bảng 2.2: Hoạt tính tương đối của haloalkane

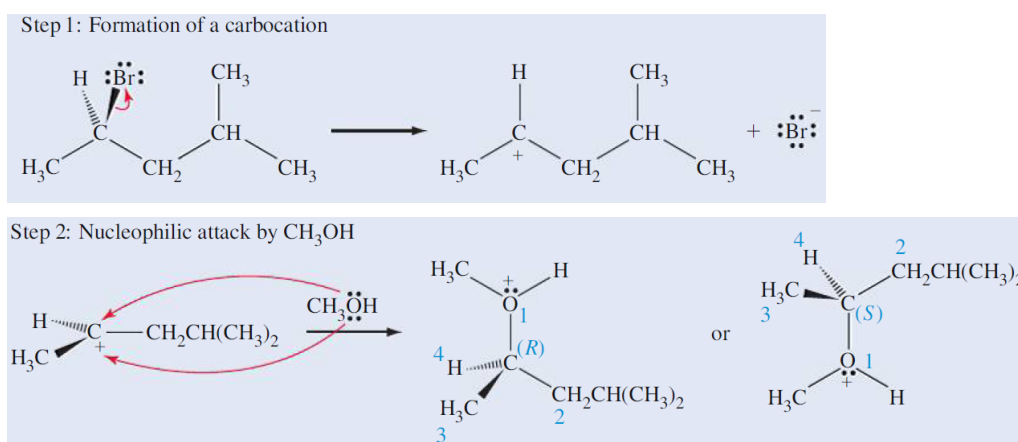
Chất thân điện tử	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{X} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 3°	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{X} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 2°	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{X} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 1°	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{X} \\ \\ \text{H} \end{array}$ Methyl
Độ bền của carbocation	Tạo carbocation bền			Tạo carbocation không bền
Hoạt tính $\text{S}_{\text{N}}1$	<div style="display: flex; align-items: center;"> ← Độ phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$ tăng </div>			Không $\text{S}_{\text{N}}1$
Hoạt tính $\text{S}_{\text{N}}2$	Không $\text{S}_{\text{N}}2$	<div style="display: flex; align-items: center;"> Độ phản ứng $\text{S}_{\text{N}}2$ tăng → </div>		
Carbon α	Chướng ngại lập thể			Không có chướng ngại lập thể
Dung môi	Dung môi phân cực proton thúc đẩy phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$			Dung môi phân cực phi proton thúc đẩy phản ứng $\text{S}_{\text{N}}2$

Ví dụ 2.4: Dự đoán phản ứng thế xảy ra theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}1$ hay $\text{S}_{\text{N}}2$

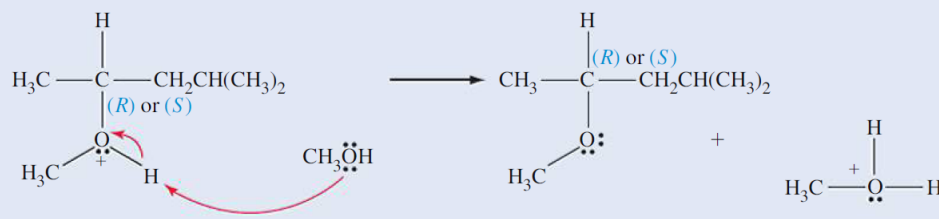
Phản ứng thế sau xảy ra theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}1$ hay $\text{S}_{\text{N}}2$? Sản phẩm tạo thành là gì? Trình bày các bước của cơ chế và sử dụng mũi tên để chỉ chiều di chuyển của điện tử.



© Methanol là chất thân hạch và haloalkane là chất thân điện tử. Nguyên tử O tương đối nhỏ và không phân cực lắm nên CH_3OH là chất thân hạch yếu. Một chất thân hạch yếu không ưu đãi phản ứng $\text{S}_{\text{N}}2$. Mặc khác, dung môi phân cực proton sẽ bền hóa carbocation. Với chất thân hạch yếu và dung môi phân cực proton, chúng ta dự đoán phản ứng xảy ra theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}1$. Carbocation tạo thành phản ứng với dung môi CH_3OH (phản ứng dung môi giải solvolysis reaction) tạo thành ether proton hóa. Sản phẩm cuối cùng là ether, được tạo thành khi một proton chuyển từ ether proton hóa đến phân tử dung môi CH_3OH . Bởi vì CH_3OH có thể tác kích vào carbocation từ hai phía nên sản phẩm gồm hai đồng phân lập thể *R* và *S*. Các bước diễn ra như sau:

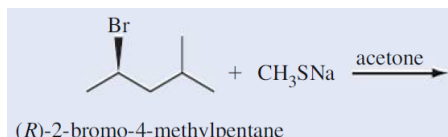


Step 3: Loss of proton to solvent (ignoring stereochemistry)

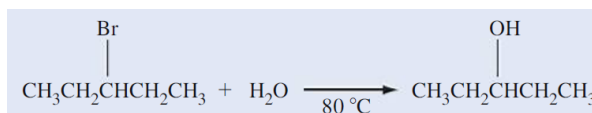


Phản ứng tạo ra hỗn hợp tiêu triển gồm hai đối phân (*R*) và (*S*)-2-methoxy-4-methylpentane.

Ví dụ A: Dự đoán các phản ứng sau xảy ra theo cơ chế S_N1 hay S_N2 . Chỉ rõ từng bước trong cơ chế, sử dụng mũi tên để chỉ sự di chuyển của điện tử và gọi tên sản phẩm tạo thành.

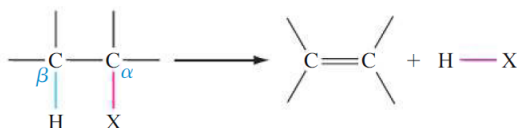


Ví dụ B: Phản ứng sau xảy ra theo cơ chế S_N1 hay S_N2 ?



3. Giới thiệu về phản ứng tách loại

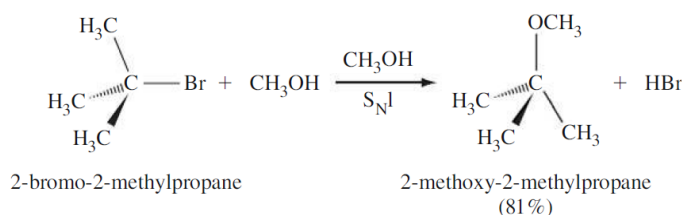
Trong phần trước, chúng ta thấy rằng haloalkane có thể tham gia phản ứng thế, trong đó nguyên tử halogen bị thay thế bởi một nhóm khác. Haloalkane có thể tham gia phản ứng tách loại, trong đó nguyên tử halogen và nguyên tử hydrogen nối với carbon β bị loại ra khỏi phân tử.



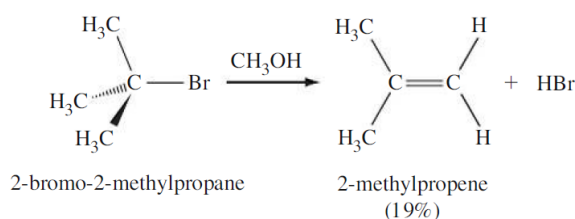
Phản ứng tách loại của haloalkane có thể xảy ra theo nhiều cơ chế khác nhau. Nếu giai đoạn quyết định vận tốc phản ứng là đơn phân tử (unimolecular), thì cơ chế phản ứng là **E1**. Nếu giai đoạn quyết định vận tốc phản ứng là lưỡng phân tử (bimolecular), thì cơ chế phản ứng là **E2**. Trong phần này, chúng ta sẽ khảo sát các cơ chế này và thảo luận sự cạnh tranh giữa phản ứng tách loại và phản ứng thế.

Cơ chế phản ứng E1 và E2

Trong tất cả các phản ứng đã được khảo sát đến lúc này, đôi điện tử cho phản ứng như là một base hoặc chất thân hạch. Ví dụ, khi 2-bromo-2-methylpropane, một haloalkane bậc ba, được hòa tan vào methanol, hai sản phẩm khác nhau được tạo thành. Sản phẩm chính (81%) là sản phẩm thế mong đợi, 2-methoxy-2-methylpropane. Phản ứng xảy ra theo cơ chế S_N1 .



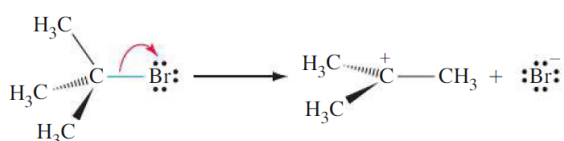
Sản phẩm phụ (19%) là 2-methylpropene. Phương trình hóa học cho sự hình thành sản phẩm phụ được mô tả dưới đây:



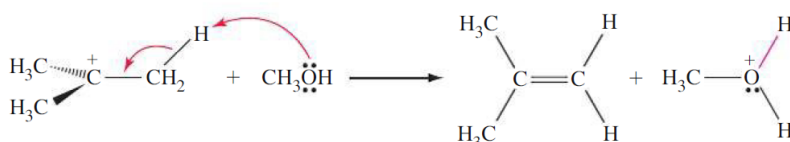
Các nghiên cứu động học cho thấy, vận tốc phản ứng này chỉ phụ thuộc vào nồng độ của haloalkane: $v_{\text{phản ứng}} = k[(\text{CH}_3)_3\text{CBr}]$

Vì phản ứng là phản ứng tách loại theo động học bậc nhất nên được gọi là phản ứng **E1**. Cơ chế cho phản ứng E1 được trình bày trong hình 2.10. Giai đoạn đầu tiên là giai đoạn chậm bao gồm sự hình thành của một carbocation. Giai đoạn này giống như giai đoạn đầu tiên của cơ chế $\text{S}_{\text{N}}1$. Trong giai đoạn thứ hai, một phân tử methanol phản ứng như là một base (không phải là một chất thân hạch) và loại bỏ một proton khỏi carbocation, tạo thành alkene. Chú ý rằng proton bị loại khỏi nguyên tử carbon kề bên nguyên tử carbon tích điện dương của carbocation, carbon β . Sơ đồ phản ứng E1 được trình bày trong hình 2.11

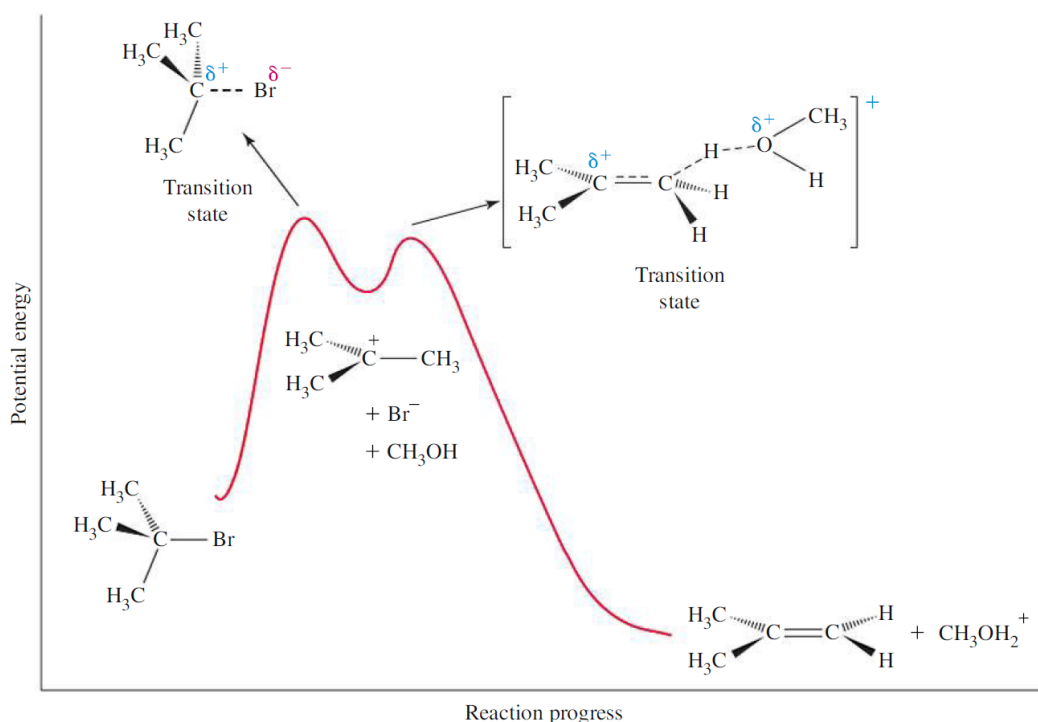
Step 1: Formation of a carbocation (slow)



Step 2: Removal of proton from the carbocation (fast)



Hình 2.10: Cơ chế phản ứng E1



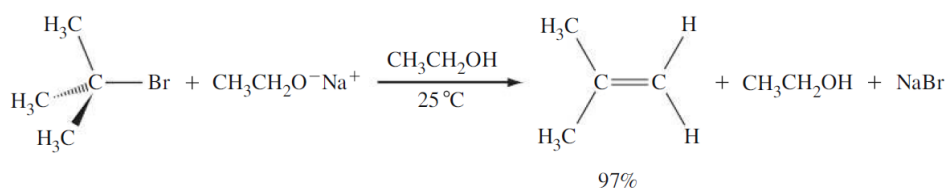
Hình 2.11: Sơ đồ phản ứng E1 giữa *t*-butyl bromide và methanol

Giai đoạn đầu là quá trình thu nhiệt cao bao gồm sự tạo thành carbocation. Trong trạng thái chuyển tiếp ở giai đoạn 1, nối C-Br bị gãy một phần. Trong giai đoạn hai, CH_3OH hoạt động như một base và loại bỏ một proton khỏi carbon β . Trong trạng thái chuyển tiếp ở giai đoạn 2, nối π mới đang hình thành giữa hai nguyên tử C. Bên cạnh đó, nối C-H đang bị gãy và nối O-H mới đang hình thành.

Khi so sánh cơ chế E1 với cơ chế S_N1, chúng ta thấy tại sao phản ứng giữa (CH₃)₃CBr và CH₃OH tạo hỗn hợp hai sản phẩm. Sau khi hình thành carbocation, methanol có thể hoạt động như một chất thân hạch và tấn công nguyên tử carbon thân điện tử (tạo ra sản phẩm S_N1) hoặc nó có thể hoạt động như một base và loại bỏ proton tạo thành alkene. Sự khác biệt chủ yếu giữa cơ chế E1 và S_N1 là vai trò của chất cho đôi electron trong giai đoạn thứ hai. Trong cơ chế S_N1, chất cho cặp electron hoạt động như một chất thân hạch và tạo thành liên kết σ với nguyên tử carbon thân điện tử của carbocation. Trong cơ chế E1, chất cho cặp electron phản ứng như một base và tạo thành liên kết σ với proton.

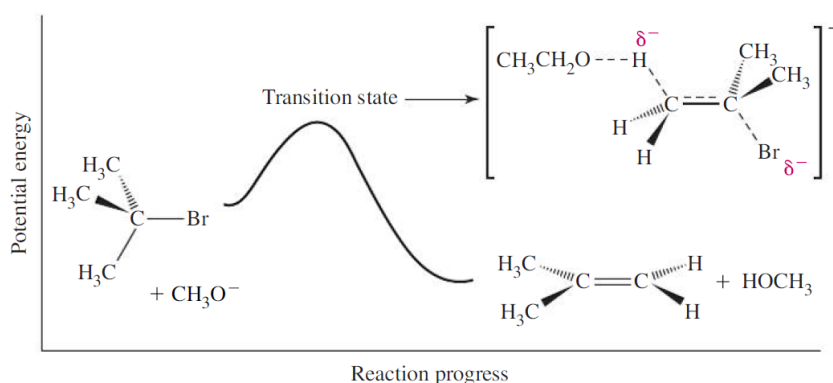
Trong ví dụ chúng ta vừa xem xét, chất thân hạch là CH₃OH. Phân tử CH₃OH là chất thân hạch yếu (nó là một phân tử trung hòa với nguyên tử thân hạch tương đối nhỏ và không cực phân cực) và cũng là một base yếu.

Chúng ta cùng xem xét điều gì sẽ xảy ra trong phản ứng giữa (CH₃)₃CBr và CH₃CH₂ONa trong ethanol, hãy nhớ rằng ion CH₃CH₂O⁻ là một base mạnh hơn CH₃OH. Chúng ta dự đoán rằng lượng alkene trong hỗn hợp sản phẩm sẽ tăng như phương trình dưới đây.



Tuy nhiên, nghiên cứu động học của phản ứng cho thấy, tốc độ phản ứng tách loại phụ thuộc vào nồng độ của chất nền và base: $v_{\text{phản ứng}} = k[(\text{CH}_3)_3\text{CBr}][\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-]$

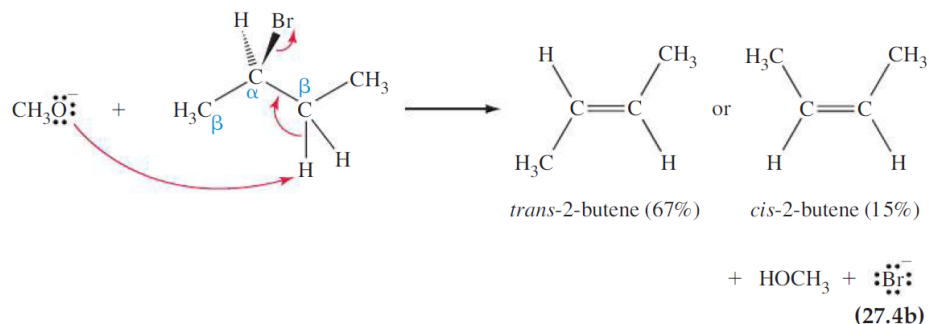
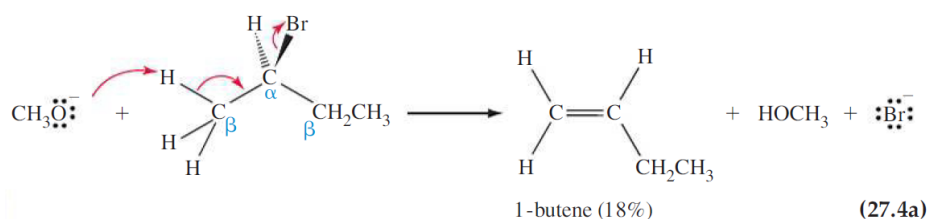
Bởi vì động học của phản ứng tách loại này là bậc hai, giai đoạn quyết định vận tốc phản ứng phải là lưỡng phân tử. Vì vậy, phản ứng được gọi là phản ứng E2. Các nghiên cứu chi tiết về phản ứng E2 cho thấy rằng cơ chế E2 bao gồm một bước duy nhất xảy ra qua một trạng thái chuyển tiếp duy nhất, ở đó có ba sự thay đổi xảy ra đồng thời: (1) loại bỏ một proton từ carbon β; (2) sự ra đi của nhóm xuất; (3) sự hình thành một liên kết π giữa nguyên tử carbon α và β. Sơ đồ phản ứng E2 giữa (CH₃)₃CBr và CH₃CH₂O⁻ được minh họa trong hình 2.12.



Hình 2.12: Sơ đồ phản ứng E2 giữa *t*-butyl bromide và CH₃CH₂O⁻ trong methanol

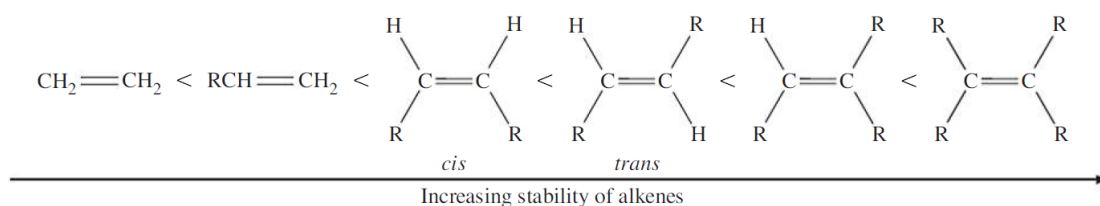
Dự đoán sản phẩm tách loại chính

Trong các phản ứng tách loại mà chúng ta đã nghiên cứu cho đến giờ, chỉ có một sản phẩm tách loại. Tuy nhiên, thường xảy ra trường hợp có nhiều hơn một sản phẩm tách loại. Ví dụ, trong phản ứng của 2-bromobutane với sodium methoxide trong methanol, có thể có ba sản phẩm E2:



Trong 1-butene, liên kết đôi C=C ở cuối mạch carbon, và trong các đồng phân *cis* và *trans* 2-butene, nối C=C ở giữa mạch. Lưu ý rằng phản ứng có sự ưu đãi hay có tính chọn lọc mạnh cho việc tạo thành nối đôi ở giữa mạch (82% so với 18%).

Khi có thể có nhiều hơn một sản phẩm tách loại, liệu chúng ta có thể dự đoán được sản phẩm nào là sản phẩm chính? Thông thường, sản phẩm chính của phản ứng tách loại là sản phẩm bền nhất. Trong sơ đồ dưới đây, các alkene được sắp xếp theo thứ tự tăng dần độ bền:



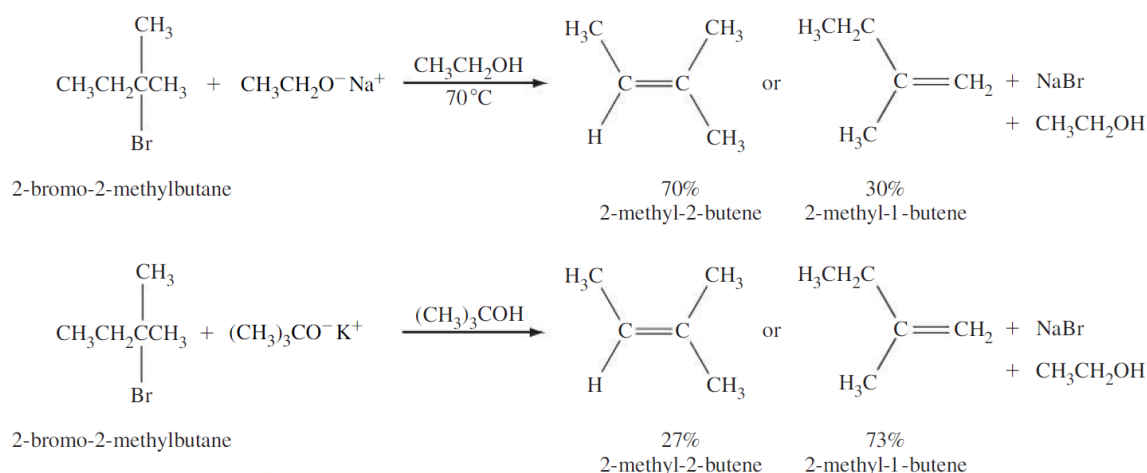
Thứ tự độ bền này dựa trên dữ liệu thực nghiệm (nhiệt của phản ứng hydrogen hóa). Chiều hướng về độ bền của alkene được tóm tắt trong phát biểu sau đây:

Số lượng các nhóm thế alkyl liên kết với carbon sp^2 của alkene càng lớn, alkene đó càng bền.

Nói chung, alkene mang nhiều nhóm thế bền hơn alkene mang ít nhóm thế. Ngoài ra, các nhóm alkyl công kênh có xu hướng càng xa nhau ra càng tốt, ví dụ: đồng phân *trans* bền hơn đồng phân *cis*.

Hãy trở lại phản ứng (27.4) và giải thích về tỷ lệ các sản phẩm thu được. Các alkenes có liên kết đôi giữa mạch là sản phẩm chính bởi vì chúng có nhiều nhóm thế hơn và trạng thái chuyển tiếp của những alkene này có năng lượng thấp hơn trạng thái chuyển tiếp của alkene mang ít nhóm thế. Trong hai alkene có nối đôi ở giữa, đồng phân *trans* bền hơn (trạng thái chuyển tiếp của đồng phân này có năng lượng thấp hơn) và do đó đồng phân *trans* là sản phẩm chính.

Thông thường, sản phẩm chính trong phản ứng tách loại là alkene mang nhiều nhóm thế nhất nhưng cũng có những ngoại lệ cho quy tắc này. Sự hình thành alkene mang nhiều nhóm thế nhất yêu cầu base loại bỏ một proton từ nguyên tử carbon bậc hai hoặc bậc ba. Đường vào nguyên tử hydrogen trên nguyên tử carbon bậc hai hoặc bậc ba bị cản trở bởi các nhóm lân cận. Các base nhỏ như HO^- , CH_3O^- , hay $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$ có thể vượt qua các nhóm này khá dễ dàng nhưng các base lớn hơn như $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$ thì không thể. Base với kích thước lớn sẽ ưu tiên tấn công các nguyên tử hydrogen bị lộ ra nhiều hơn (trống trải hơn), tạo thành alkene mang ít nhóm thế. Trong các phản ứng sau đây, cùng một chất nền phản ứng với nhiều base khác nhau. Trong phản ứng đầu tiên, base với kích thước nhỏ hơn, ít bị chướng ngại lập thể hơn được sử dụng và sản phẩm tách loại chính là alkene mang nhiều nhóm thế hơn. Trong phản ứng thứ hai, base với kích thước lớn hơn, bị chướng ngại lập thể nhiều hơn được sử dụng và sản phẩm tách loại chính là alkene mang ít nhóm thế.



Đối với phản ứng E2, nguyên tử H trên carbon β phải ở vị trí “*anti*” đối với nhóm xuất. Yêu cầu này đặt ra một sự giới hạn cho các sản phẩm tách loại được tạo thành từ haloalkane 2°. Chi tiết về phản ứng này sẽ được thảo luận trong chương trình hóa hữu cơ chuyên ngành.

Phản ứng thế và phản ứng tách loại: Tóm tắt

Chúng ta thấy rằng các haloalkane có thể trải qua nhiều phản ứng: $\text{S}_{\text{N}}2$, $\text{S}_{\text{N}}1$, E2, hoặc E1. Về nguyên tắc, tất cả các phản ứng này đều cạnh tranh với nhau, và có thể có một loạt sản phẩm có thể. Khi xác định liệu một phản ứng sẽ xảy ra theo cơ chế nào $\text{S}_{\text{N}}2$, $\text{S}_{\text{N}}1$, E2, hoặc E1, chúng ta phải xem xét nhiều yếu tố. Bản chất của chất cho cặp electron là gì? Nó là một chất thân hạch tốt hay là một base mạnh? Nó có bị cản trở lập thể không? Bản chất của chất thân hạch là gì? Nó có bị cản trở về mặt lập thể không? Còn về dung môi thì sao? Nó thúc đẩy sự hình thành carbocation (phản ứng $\text{S}_{\text{N}}1$, E1)? Liệu nó làm tăng hoặc giảm tính thân hạch của chất cho cặp electron?

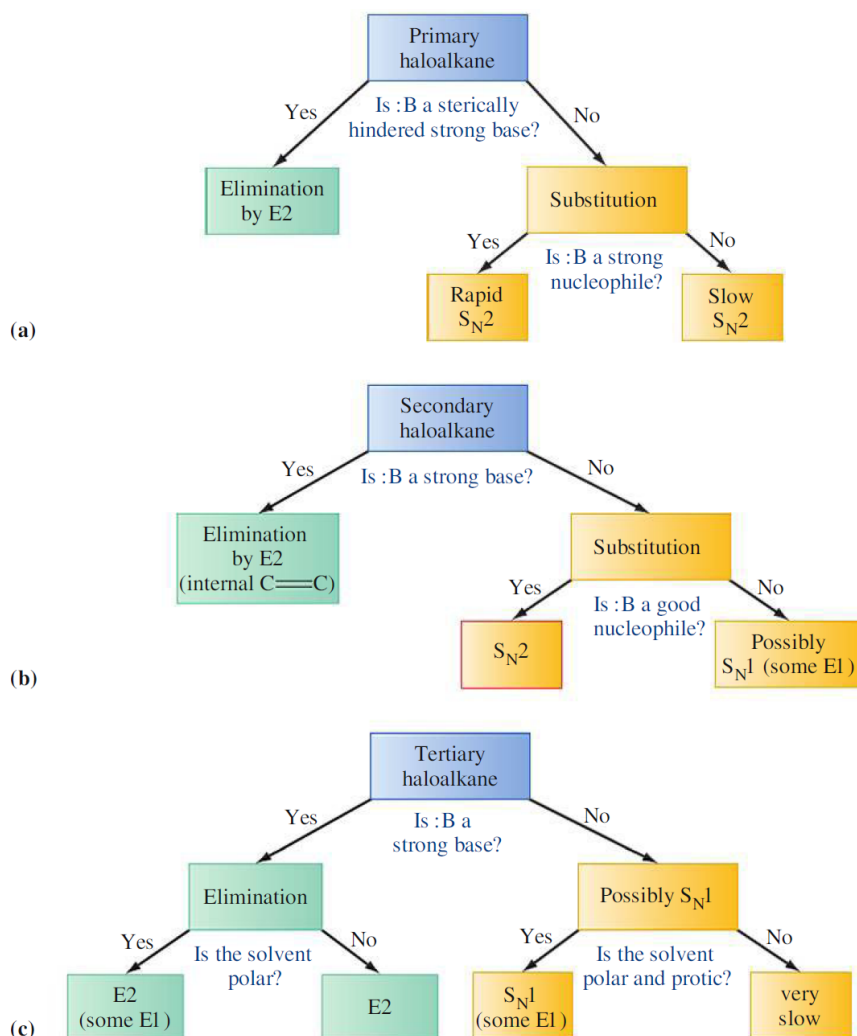
Một số nguyên tắc hướng dẫn dự kết quả đoán phản ứng và cơ chế được trình bày trong hình 2.13, nhưng hãy nhớ rằng luôn tồn tại các trường hợp ngoại lệ. Để sử dụng tốt nhất các nguyên tắc này, chúng ta cần theo các bước sau:

1. Trình bày tất cả các điện tích hình thức và điện tích một phần trên nguyên tử có chúng.
2. Xác định chất cho cặp electron và chất nhận cặp electron (chất thân điện tử)
3. Xem xét các chất thân điện tử: là nhất, nhị hay tam cấp?
4. Xem xét chất cho cặp điện tử: là chất thân hạch mạnh hay yếu? Là base mạnh hay yếu? Có bị cản trở về mặt lập thể không?

5. Dung môi là dung môi proton hay phi proton?

6. Xác định xem liệu phản ứng chủ đạo sẽ là $\text{S}_{\text{N}}2$, E2, hoặc $\text{S}_{\text{N}}1$, E1 (hãy nhớ rằng $\text{S}_{\text{N}}1$ và E1 luôn xảy ra cùng một lúc).

Các hướng dẫn được trình bày theo dạng hình cây quyết định (decision tree) với sự xem xét độ mạnh tính base của chất cho cặp electron :B, và một số yếu tố khác gồm hiệu ứng lập thể, tính thân hạch, hiệu ứng dung môi.



Hình 2.13: Tóm tắt phản ứng S_N2, E2, S_N1 và E1 cho haloalkane nhất, nhị và tam cấp

(a) Haloalkane 1° trải qua phản ứng S_N2 hoặc E2. (b) Haloalkane 2° trải qua phản ứng S_N2, E2, S_N1 và E1. Các hộp màu đỏ có thêm một số lưu ý. Đối với alkene có nối đôi giữa mạch có thể có đồng phân lập thể (*E*) và (*Z*). Khi một haloalkane 2° trải qua phản ứng S_N2, có sự nghịch chuyển cấu hình (*R*)↔(*S*). Trong dung môi phân cực proton, haloalkane có thể phản ứng với một chất thân hạch yếu tạo sản phẩm S_N1 và E1. (c) Haloalkane 3° trải qua phản ứng S_N1, E1, và E2. Methyl halide (CH₃X) không được đề cập ở đây chỉ trải qua phản ứng S_N2.

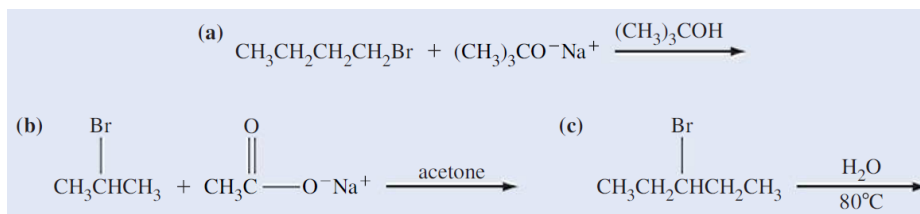
Đối với haloalkane 1° (Hình 2.13a), các phản ứng có thể là S_N2 và E2. Không có phản ứng S_N1 vì carbocation 1° không bền. Nếu chất cho điện tử :B, là một base mạnh bị cản trở về mặt lập thể, thì phản ứng E2 sẽ chiếm ưu thế bởi vì chất cho điện tử sẽ không thể tấn công nguyên tử carbon thân điện tử từ phía sau. Thay vào đó, một proton sẽ bị loại bỏ khỏi carbon β. Nếu :B không bị cản trở lập thể, thì nó sẽ phản ứng như là một chất thân hạch và tấn công carbon thân điện tử từ phía sau theo phản ứng S_N2. Nếu :B là một chất thân hạch mạnh, như I⁻, ⁻CN, RS⁻, hay RO⁻, thì phản ứng S_N2 sẽ xảy ra khá nhanh. Nếu :B là một chất thân hạch yếu, thì phản ứng S_N2 sẽ xảy ra khá chậm.

Đối với haloalkane 2° (Hình 2.13b), khả năng xảy ra nhiều loại phản ứng là nhiều nhất. Nếu chất cho điện tử là một base mạnh, thì phản ứng tách loại E2 là phản ứng chính và sản phẩm chính là alkene với nối đôi giữa mạch. Nếu :B là một base yếu nhưng là một chất thân hạch mạnh hoặc tốt, như I⁻, ⁻CN, RS⁻ hay RCOO⁻, thì phản ứng chính là S_N2, đặc biệt nếu sử dụng dung môi phân cực phi proton. Điều quan trọng cần nhớ là nếu carbon α trong haloalkane thủ tính, phản ứng S_N2 sẽ đảo ngược cấu hình của carbon α. Nếu :B là một base yếu và cũng là một chất thân hạch kém, như H₂O hoặc ROH, phản ứng S_N1 sẽ chiếm ưu thế khi sử dụng dung môi phân cực proton. Các phân tử của dung môi sẽ đóng vai trò chất thân hạch trong trường hợp này. Sản phẩm E1 cũng sẽ được tạo thành cùng với sản phẩm S_N1.

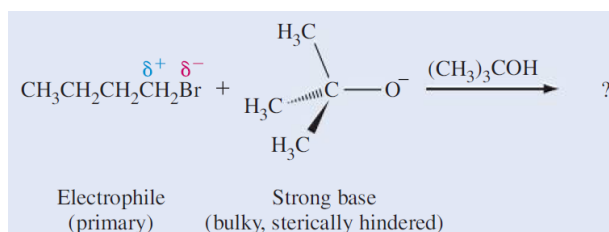
Đối với các haloalkane 3° (Hình 2.13c), các phản ứng có thể là S_N1, E1, hay E2. Phản ứng S_N2 khó xảy ra vì carbon α bị chướng ngại lập thể lớn cho việc tấn công từ phía sau. Nếu :B là một base mạnh, như R₃CO⁻ hay RO⁻, phản ứng tách loại E2 sẽ là phản ứng chiếm ưu thế. Nếu :B là một base yếu (và là một chất thân hạch kém), như H₂O hoặc ROH, thì phản ứng chính sẽ là S_N1 cùng với sản phẩm E1 cũng được tạo thành, khi dung môi phân cực proton được sử dụng. Điều quan trọng cần nhớ là nếu carbon α thủ tính, sản phẩm S_N1 bao gồm một hỗn hợp các đồng phân lập thể (R) và (S).

Ví dụ 2.5: Dự đoán phản ứng S_N2, E2, S_N1 và E1

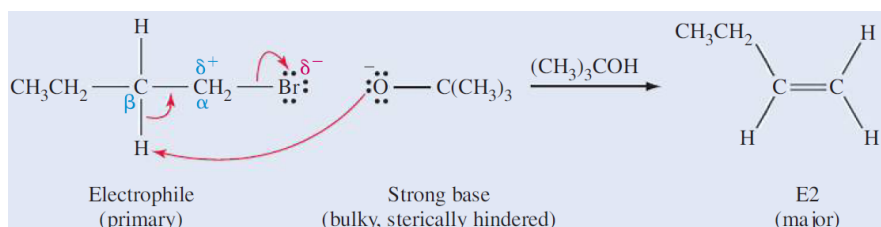
Dự đoán sản phẩm và cơ chế cho mỗi phản ứng sau đây.



☺ (a) Chất thân điện tử CH₃CH₂CH₂CH₂Br là haloalkane nhất cấp. (CH₃)₃CO⁻ là base mạnh bị chướng ngại lập thể.

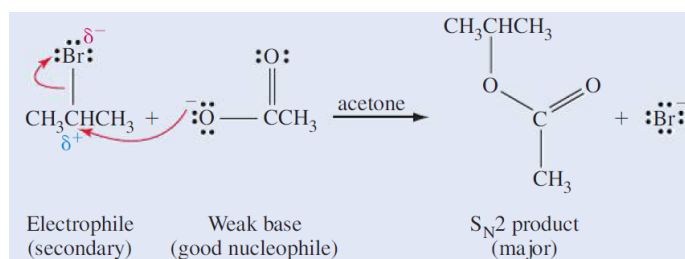


Mặc dù một base mạnh cũng thường là một chất thân hạch mạnh, nhưng sự cồng kềnh của base không ưu đãi phản ứng thế và phản ứng tách loại E2 sẽ cho ra sản phẩm chính.

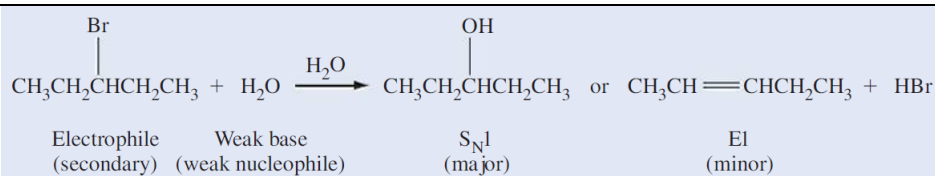


Phản ứng thế S_N2 tạo sản phẩm CH₃CH₂CH₂CH₂OC(CH₃)₃, nhưng sản phẩm thế là sản phẩm phụ.

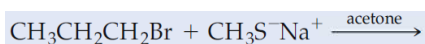
(b) Chất thân điện tử là haloalkane nhị cấp. Chất cho cặp electron là base yếu (base liên hợp của acid yếu) và bởi vì nó mang điện tích âm nên là chất thân hạch tốt, đặc biệt là trong dung môi phân cực phi proton. Phản ứng chính sẽ là phản ứng S_N2.



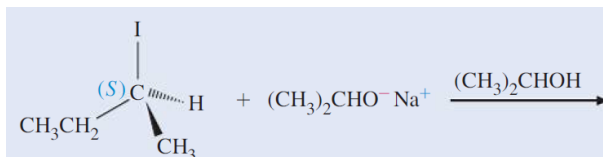
(c) Phân tử dung môi cũng là chất cho cặp điện tử. Phản ứng bao gồm một haloalkane nhị cấp và một base yếu/chất thân hạch yếu trong dung môi phân cực proton. Những điều kiện này không ưu đãi phản ứng S_N2 hay E2 nhưng ưu đãi S_N1 và E1. S_N1 và E1 xảy ra đồng thời. Carbocation nhị cấp bền, đặc biệt là trong dung môi phân cực proton, như H₂O. Bởi vì H₂O là base yếu và là chất thân hạch khá nên phản ứng thế sẽ trội hơn phản ứng tách loại.



Ví dụ A: Dự đoán sản phẩm và cơ chế cho phản ứng sau đây.



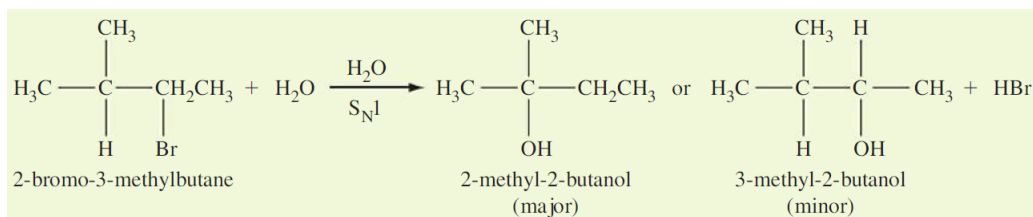
Ví dụ B: Dự đoán sản phẩm thế và sản phẩm tách loại có thể có trong phản ứng sau đây. Sản phẩm nào là sản phẩm chính?



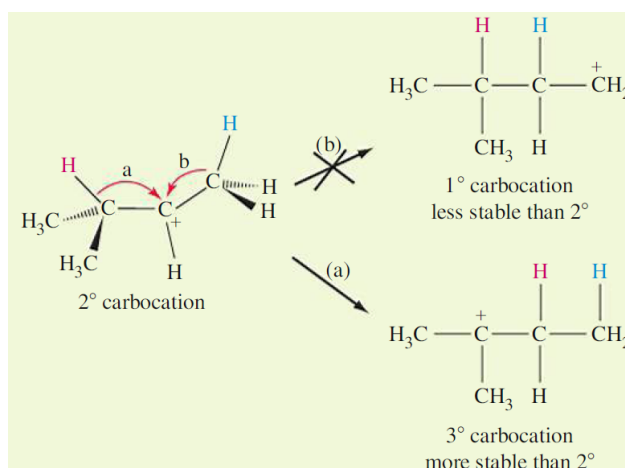
Phản ứng S_N1 và E1 có được sử dụng trong tổng hợp hữu cơ?

Bản tóm tắt ở hình 2.13 cho thấy phản ứng S_N1 và E1 xảy ra đồng thời. Do đó, phản ứng S_N1 và E1 của haloalkane thường không được sử dụng để tổng hợp các hợp chất khác.

Hơn nữa, một rắc rối khác xuất hiện trong phản ứng S_N1 và E1 là sự sắp xếp lại carbocation trung gian để tạo thành một trung gian khác bền hơn trước khi sản phẩm S_N1 và E1 được hình thành. Ví dụ, khi 2-bromo-3-methylbutane được đun nóng với nước. Sản phẩm S_N1 chính không phải là 3-methyl-2-butanol, thay vào đó là 2-methyl-2-butanol.



Sản phẩm chính được tạo thành là do sự sắp xếp lại carbocation 2°, được tạo thành khi nối C-Br trong 2-bromo-3-methylbutane bị gãy và giải phóng ion Br⁻. Như đề nghị dưới đây, có hai cách sắp xếp lại (a) và (b). Những cách sắp xếp lại này là ví dụ về chuyển vị hydride (hydride shift).



Cách sắp xếp (b) không xảy ra vì nó tạo ra carbocation 1° không bền. Cách sắp xếp (a) chuyển đổi carbocation 2° thành carbocation 3° bền hơn. Carbocation 3° dẫn đến sự tạo thành sản phẩm thế chính.

Bất cứ lúc nào một carbocation tạo thành, sự chuyển vị luôn có thể xảy ra, và sự chuyển vị có thể bao gồm sự di chuyển của các nhóm methyl hay alkyl.

Với nhiều khả năng có thể phát sinh trong phản ứng S_N1 và E1 như thế, thật khó khăn trong việc dự đoán hoặc kiểm soát phản ứng. Vì vậy, không có bất ngờ gì khi phản ứng S_N1 và E1 không được sử dụng nhiều trong tổng hợp hữu cơ.

4. Phản ứng của alcohol

Rượu thường được sử dụng trong tổng hợp hữu cơ vì chúng dễ dàng chuyển đổi thành các hợp chất khác. Trong chương 1, chúng ta thấy rằng alcohol 1° có thể bị oxi hóa thành aldehyde hoặc acid carboxylic và alcohol 2° có thể bị oxi hóa thành ketone. Alcohol phản ứng với carboxylic tạo ester. Trong phần 2, alcohol ROH phản ứng như là chất thân hạch trong phản ứng thế với haloalkane R'X tạo thành ether ROR'. Một số phản ứng của rượu được tóm tắt trong Bảng 2.3.

Trong phần này, chúng ta tập trung vào phản ứng trong đó nhóm -OH bị thay thế bởi nguyên tử halogen (phản ứng thế) hay loại nước (phản ứng tách loại).

Bảng 2.3: Một số phản ứng của alcohol

Loại phản ứng	Phương trình
Deprotonation	$\text{ROH} + \text{Na} \longrightarrow \text{RO}^-\text{Na}^+ + 1/2\text{H}_2$
Oxidation ^a	$\text{ROH} \xrightarrow{[\text{O}]} \text{aldehyde, ketone or carboxylic acid}$
Esterification	$\text{ROH} + \text{R}'\text{COOH} \xrightarrow[\Delta]{\text{H}^+} \text{R}'\text{COOR} + \text{H}_2\text{O}$
Substitution	$\text{ROH}^b + \text{R}'\text{X} \longrightarrow \text{ROR}' + \text{HX}$ $\text{ROH}^c + \text{HX} \longrightarrow \text{RX} + \text{H}_2\text{O}$
Elimination	$\text{ROH} \xrightarrow[\Delta]{\text{H}^+} \text{alkenes}$

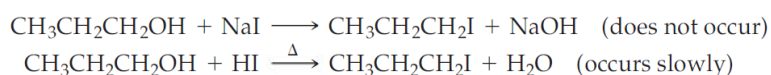
^aTrong phản ứng oxi hóa, [O] đại diện cho tác nhân oxi hóa, như là $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$ hay $\text{PCC}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. PCC là pyridinium chlorochromate.

^bROH phản ứng như là chất thân hạch trong phản ứng này.

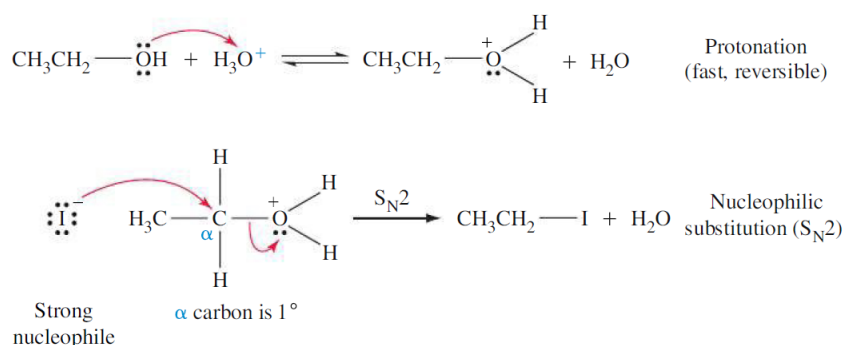
^cROH phản ứng như là chất thân điện tử trong phản ứng này.

Phản ứng thế và phản ứng tách loại của alcohol

Nhóm -OH của alcohol có thể bị thay thế bằng nguyên tử halogen hay bị loại dưới dạng nước trong những điều kiện thích hợp. Hãy cùng xem xét các phản ứng thế sau



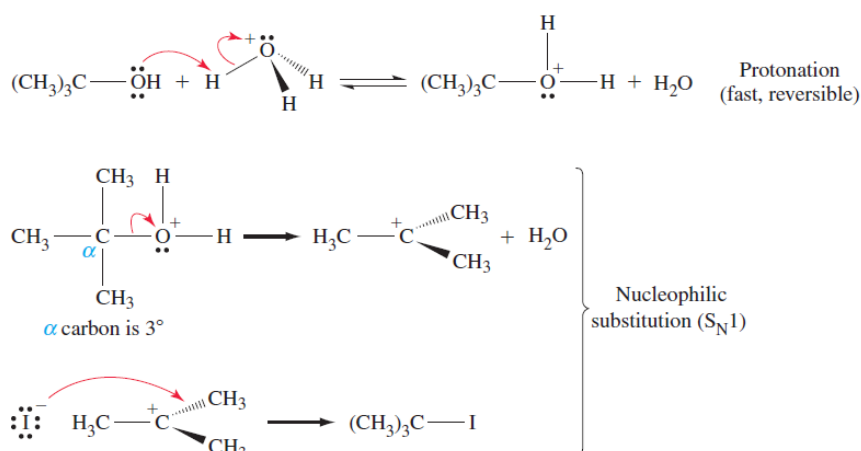
Trong cả hai phản ứng, I⁻ là chất thân điện tử và HO⁻ là nhóm xuất. Mặc dù ion I⁻ là một chất thân hạch tốt, nhưng ion HO⁻ có tính base mạnh và là nhóm xuất kém. Vì vậy phản ứng đầu không xảy ra. Tại sao phản ứng thứ hai xảy ra được? Trong sự hiện diện của acid mạnh, nguyên tử oxygen của nhóm -OH bị proton hóa, tạo thành R-OH₂⁺. Đối với alcohol bị proton hóa, nhóm xuất là H₂O thay vì HO⁻. Bởi vì H₂O là base yếu hơn HO⁻ nên sẽ là nhóm xuất tốt hơn. Trong phản ứng thứ hai, điều kiện phản ứng hoàn toàn phù hợp cho phản ứng thế S_N2: carbon α trong CH₃CH₂CH₂OH là nhất cấp (không bị cản trở lập thể) và I⁻ là chất thân hạch tốt. Cơ chế phản ứng được trình bày trong hình 2.14.



Hình 2.14: Cơ chế phản ứng giữa CH₃CH₂OH và HI

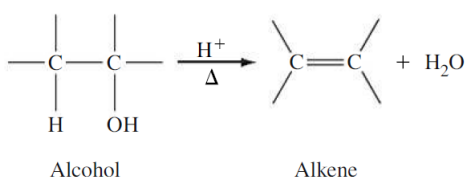
Bước đầu tiên thuận nghịch, trong đó nguyên tử oxygen của nhóm chức alcohol bị proton hóa. Bước thứ hai là sự tác kích thân hạch vào carbon α của I⁻. Bởi vì carbon α là nhất cấp và I⁻ là chất thân hạch mạnh nên phản ứng xảy ra theo cơ chế S_N2

Nếu alcohol tam cấp như là $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ được sử dụng thay cho alcohol nhất cấp trong phản ứng thứ hai, phản ứng sẽ xảy ra theo cơ chế $\text{S}_{\text{N}}1$, bởi vì phía sau của carbon α trong alcohol tam cấp bị cản trở lập thể và chất thân hạch khó có thể tiếp cận được. Như trong hình 2.15, phản ứng sẽ bao gồm sự tạo thành carbocation theo sau là sự tác kích thân hạch của I^- . Carbocation được bền hóa bởi các nhóm alkyl cho điện tử.

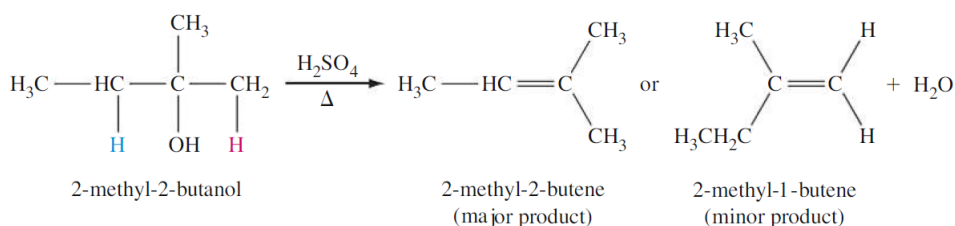


Hình 2.15: Cơ chế phản ứng giữa $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ và HI

Như đã biết, phản ứng tách loại cạnh tranh với phản ứng thế. Sự tách loại nước khỏi alcohol là một phương pháp quan trọng để tổng hợp alkene. Sự loại nước khỏi alcohol gọi là phản ứng **dehydrate hóa** (dehydration reaction). Dạng tổng quát của phản ứng dehydrate hóa như sau:

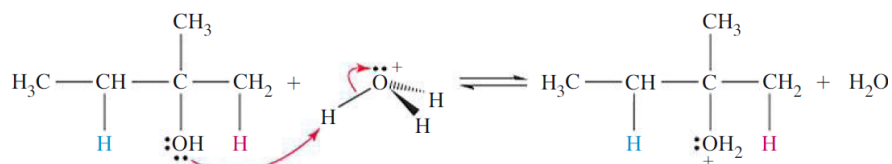


Ví dụ, phản ứng dehydrate hóa của 2-methyl-2-butanol.

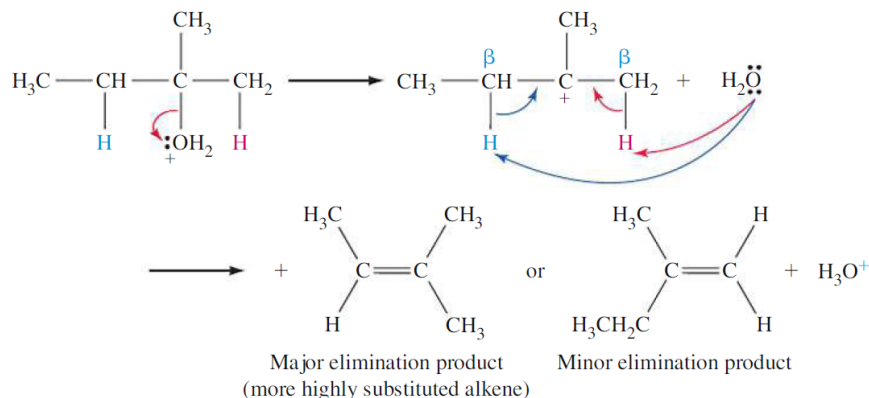


Sự dehydrate hóa alcohol cần xúc tác acid. Xúc tác acid proton hóa alcohol để nhóm xuất sẽ là H_2O (nhóm xuất tốt) thay vì là HO^- (nhóm xuất kém). Để thúc đẩy phản ứng tách loại (dehydrate hóa) vượt trội so với phản ứng thế các acid H_2SO_4 hay H_3PO_4 đậm đặc được sử dụng hơn là các acid HI hay HBr (nhớ rằng I^- và Br^- là chất thân hạch mạnh, nếu dùng HI và HBr , phản ứng thế sẽ ưu đãi hơn phản ứng tách loại). Phản ứng dehydrate hóa của alcohol tam cấp xảy ra theo cơ chế $\text{E}1$.

(a) Protonation of the alcohol



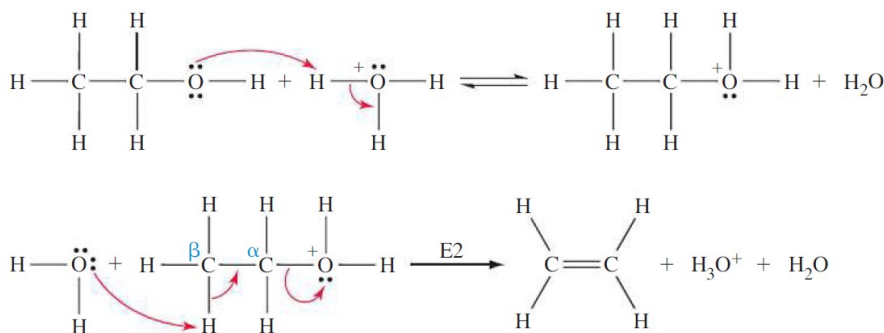
(b) Elimination by E1



Hình 2.16: Cơ chế phản ứng dehydrate hóa xúc tác bằng acid của 2-methyl-2-butanol

Cơ chế của phản ứng dehydrate hóa xúc tác bằng acid của 2-methyl-2-butanol được trình bày ở hình 2.16. Bước đầu tiên là sự proton hóa alcohol. Tiếp theo là phản ứng dehydrate hóa xảy ra theo cơ chế E1 tạo ra sản phẩm 2-methyl-2-butene (sản phẩm chính: sản phẩm mang nhiều nhóm thế) và 2-methyl-1-butene.

Phản ứng dehydrate hóa của alcohol nhị cấp thường xảy ra theo cơ chế E1, nhưng cũng có thể xảy ra theo cơ chế E2. Ethanol, alcohol nhất cấp, thực hiện phản ứng dehydrate hóa theo cơ chế E2 như dưới đây:



Ví dụ 2.6: Dự đoán sản phẩm của phản ứng với alcohol

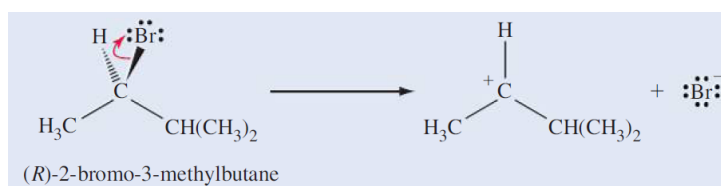
Dự đoán sản phẩm của các phản ứng sau đây. Đề nghị cơ chế thích hợp cho phản ứng, sử dụng mũi tên để chỉ sự di chuyển của điện tử.

- (a) 1-propanol + sodium hydroxide $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$
- (b) (R)-2-bromo-3-methylbutane + ethanol $\xrightarrow{\text{ethanol}}$

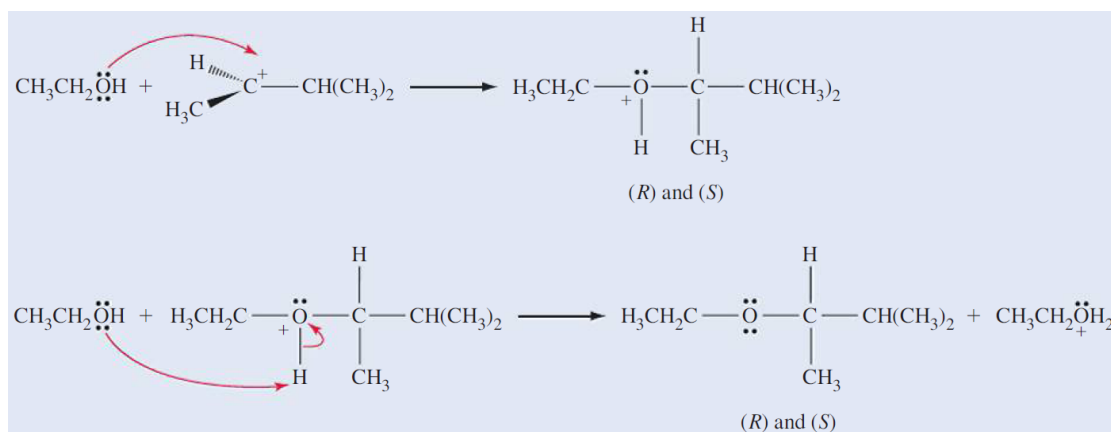
© (a) 1-propanol $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ là alcohol bậc nhất. Không có phản ứng thế hay phản ứng tách loại (dehydrate hóa) nào xảy ra trong điều kiện như vậy.

(b) 2-bromo-3-methylbutane $\text{CH}_3\text{CHBrCH}(\text{CH}_3)_2$ là haloalkane 2° và Br^- là base yếu và là nhóm xuất tốt. Ethanol $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ là base yếu và cũng là chất thân hạch yếu. Dung môi phân cực proton. Trên cơ sở các thông tin này, chúng tôi kết

luận rằng phản ứng S_N1 và E1 sẽ xảy ra (Xem hình 2.13). Bước đầu tiên trong cả cơ chế S_N1 và E1 là sự hình thành carbocation:

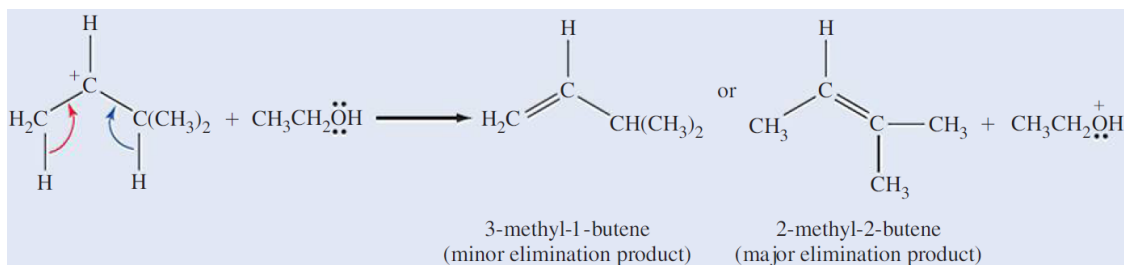


Một khi carbocation đã hình thành, phản ứng thế hoặc phản ứng tách loại đều có thể xảy ra. Bước tiếp theo của phản ứng thế như sau:



Trong sơ đồ trên, chất thân hạch có thể tấn công vào carbocation ở cả hai phía trên hoặc dưới. Vì vậy, cả hai đồng phân lập thể (R) và (S) được tạo thành.

Bước tiếp theo của phản ứng tách loại được trình bày dưới đây. Phản ứng tách loại tạo ra hai alkene và sản phẩm chính là alkene mang nhiều nhóm thế.



Lưu ý: Ở câu (a), NaOH không thể deproton hóa $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ được, nhưng NaNH_2 thì có thể. ($\text{p}K_a(\text{NH}_3)$ khoảng 34 nên $\text{p}K_b(\text{NH}_2^-)$ khoảng $14 - 34 = -20$).

Ở câu (b), carbocation có thể chuyển vị tạo carbocation bền hơn nên sẽ có nhiều sản phẩm thu được trong phản ứng thế và phản ứng tách loại. Ở đây chúng ta không bàn đến sự chuyển vị này.

Ví dụ A: Dự đoán sản phẩm của các phản ứng sau đây. Đề nghị cơ chế thích hợp cho phản ứng, sử dụng mũi tên để chỉ sự di chuyển của điện tử.



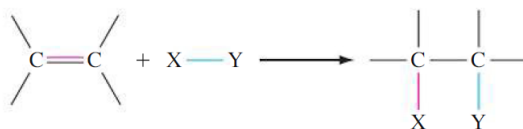
Ví dụ B: Dự đoán sản phẩm của các phản ứng sau đây. Đề nghị cơ chế thích hợp cho phản ứng, sử dụng mũi tên để chỉ sự di chuyển của điện tử.



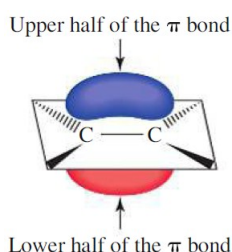
5. Giới thiệu về phản ứng cộng (addition reaction): phản ứng của alkene

Trong phần trước, chúng ta tập trung vào các phản ứng liên quan đến đôi điện tử cô lập có thể hoạt động như là base Lewis hoặc chất thân hạch. Trong phần này, chúng ta sẽ thảo luận các phản ứng của alkene, như là $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$ và thấy rằng nối π ở những phân tử này cũng có thể hoạt động như là base Lewis hoặc chất thân hạch.

Phản ứng đặc trưng của alkene (và alkyne) là phản ứng cộng hai nhóm thế, X và Y, vào mỗi carbon của nối đôi hay nối ba. Trong phần này, sẽ tập trung chủ yếu vào phản ứng cộng của alkene với phương trình tổng quát được hiển thị dưới đây



Vùng hoạt tính trong alkene là nối π . Như minh họa trong Hình 2.17, nối π giữa hai nguyên tử carbon trong alkene có mật độ điện tử cao ở phía trên và phía dưới mặt phẳng của các nguyên tử nối với carbon sp^2 . Điện tử trong nối π không được giữ chặt như các điện tử trong các liên kết σ , và chúng bị kéo về phía nguyên tử thân điện tử. Sự chuyển mật độ electron từ liên kết π của một alkene đến chất thân điện tử là đặc điểm chung trong các phản ứng chúng ta thảo luận trong phần này.

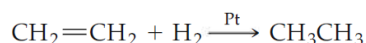


Hình 2.17: Sơ đồ biểu diễn liên kết π trong alkene

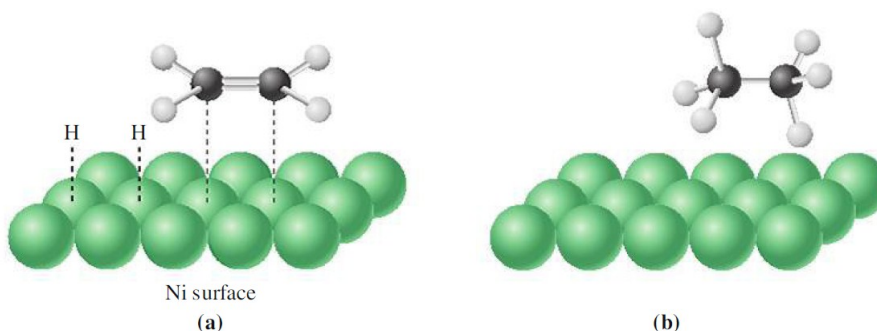
Mỗi nguyên tử carbon trong nối đôi là carbon sp^2 và tạo ra nối σ . Nối σ được biểu diễn bằng đường nét liền, hình nêm nét đứt và hình nêm nét đậm. Mật độ điện tử trong nối π của alkene ở phía trên và phía dưới mặt phẳng của các nguyên tử nối với carbon sp^2

Phản ứng cộng hydrogen: phản ứng hydrogen hóa (hydrogenation)

Cộng H_2 vào nối đôi của alkene tạo thành alkane. Phản ứng này rất chậm, trừ khi sử dụng chất xúc tác kim loại mịn, như Ni, Pd, Pt, hay Rh. Ví dụ, phản ứng hydrogen hóa propene, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$, bằng cách sử dụng chất xúc tác kim loại Pt dưới đây:



Sơ đồ mô tả cơ chế của phản ứng này được trình bày trong Hình 2.18. Phản ứng hydrogen hóa xúc tác của alkene là một phản ứng quan trọng quy trình công nghiệp.

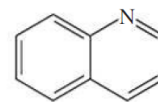
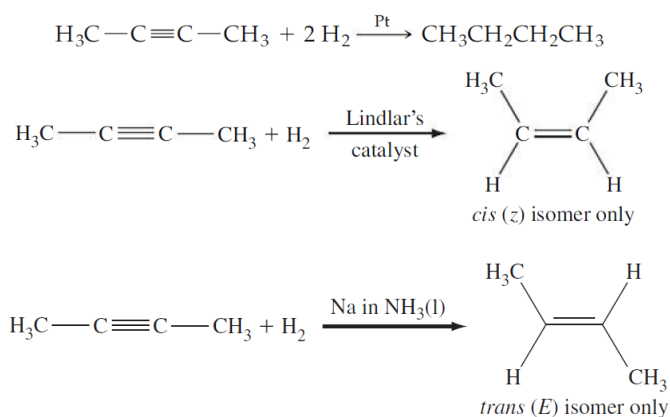


Hình 2.18: Sơ đồ mô tả cơ chế của phản ứng hydrogen hóa xúc tác kim loại của C_2H_4

(a) H_2 và C_2H_4 hấp phụ lên bề mặt kim loại, làm yếu nối H-H và nối π trong C_2H_4 . (b) Nguyên tử H nối với nguyên tử carbon và chuyển C_2H_4 thành C_2H_6 và giải hấp ra khỏi bề mặt kim loại. Chi tiết cụ thể về cơ chế này vẫn đang còn tranh luận.

Hydrogen hóa các alkyne tương tự như hydrogen hóa alkene. Phản ứng hydrogen hóa xúc tác kim loại của alkyne cũng tạo thành alkane, trừ khi sử dụng chất xúc tác đặc biệt gọi là chất xúc tác Lindlar. Chất xúc tác Lindlar bao gồm barium sulfate được phủ kim loại palladium và “bị nhiễm độc” với quinolone.

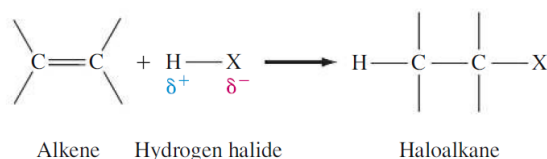
Trong chất xúc tác Lindlar, hoạt tính xúc tác của palladium giảm và sự hydrogen hóa của alkyne dừng lại ở việc tạo alkene. Các phương trình hóa học dưới đây minh họa phản ứng hydrogen hóa 2-butyne, sử dụng chất xúc tác Pt và chất xúc tác Lindlar. Lưu ý rằng khi một chất xúc tác kim loại tinh khiết được sử dụng, phản ứng hydrogen hóa alkyne tiêu thụ hai mol hydrogen cho mỗi mol alkyne. Khi dùng chất xúc tác Lindlar, chỉ có đồng phân lập thể *cis* (Z) được tạo ra. Hai nguyên tử hydrogen được cộng vào từ cùng một phía. Ngược lại nếu dùng tác nhân hydrogen hóa là Na trong dung dịch NH_3 , phản ứng sẽ tạo thành sản phẩm *trans* (E) alkene.



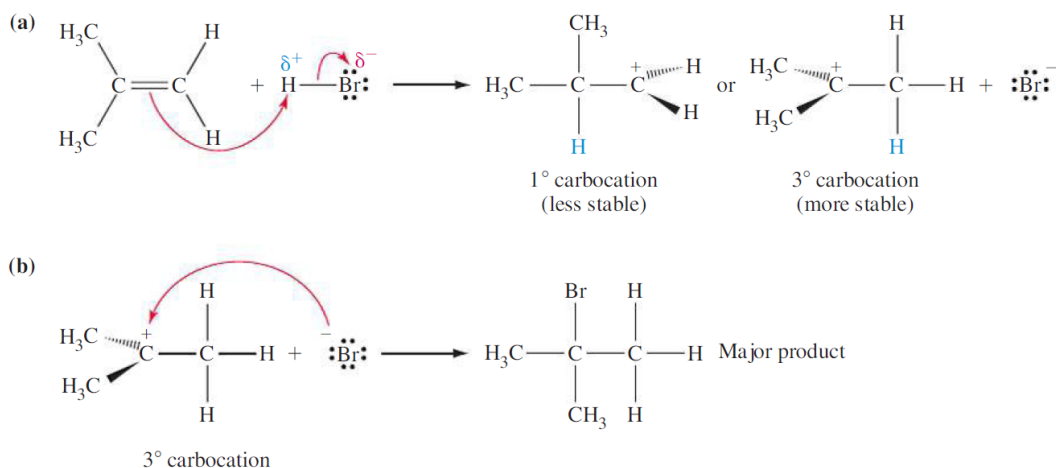
Quinoline được sử dụng trong xúc tác Lindlar để làm giảm hoạt tính của Pd

Phản ứng cộng hydrogen halide HX

Phản ứng cộng HX vào alkene theo phương trình tổng quát sau đây.



Cơ chế của phản ứng này gồm hai bước, như được mô tả ở hình 2.19. Trong bước đầu tiên (Hình 2.19a), nguyên tử H dương điện một phần cộng vào một trong hai nguyên tử carbon của liên kết đôi, tạo ra một carbocation. Về nguyên tắc, nguyên tử H có thể cộng vào một trong hai nguyên tử carbon, nhưng trên thực tế, nó ưu tiên cộng vào nguyên tử carbon mang ít nhóm thế nhất vì khi đó điện tích dương ở trên nguyên tử carbon mang nhiều nhóm thế có thể làm bền carbocation. (Nhắc lại: nhóm alkyl giúp ổn định carbocation.) Trong bước thứ hai (Hình 2.19b), ion Br^- hoạt động như một chất thân hạch và tấn công carbon mang điện tích dương của carbocation.

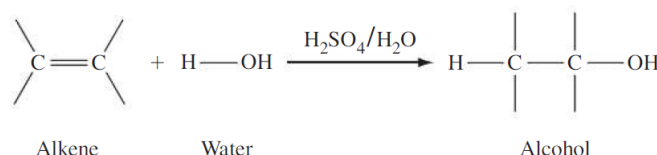


Hình 2.19: Cơ chế phản ứng cộng thân điện tử của HBr vào 2-methyl-1-propene

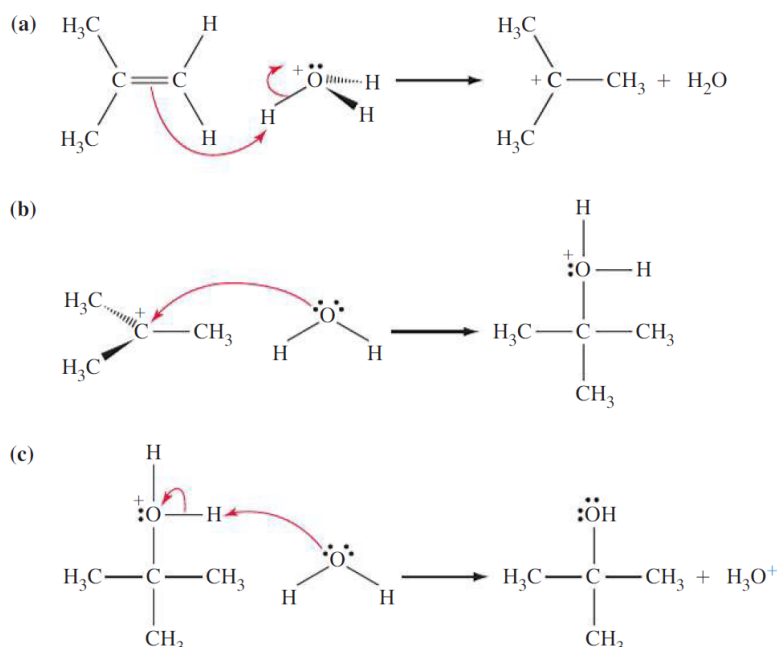
Nếu phản ứng thực hiện trong dung dịch nước, hỗn hợp sản phẩm được tạo ra. Để tránh điều này, có thể được thực hiện phản ứng bằng cách dẫn khí HCl, HBr, hoặc HI qua alkene tinh khiết hoặc bằng cách thực hiện phản ứng trong một dung môi không có tính thân hạch.

Phản ứng cộng nước: phản ứng hydrate hóa (hydration)

Phản ứng cộng nước vào alkene theo phương trình tổng quát sau đây.



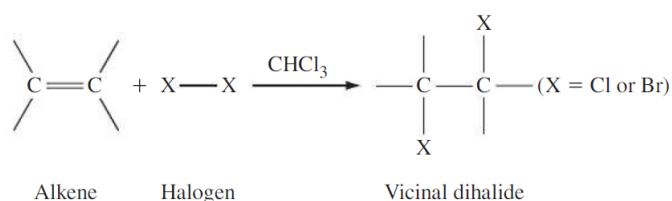
Phản ứng chỉ xảy ra trong dung dịch acid và có thể được thực hiện trong hỗn hợp gồm H₂SO₄ và H₂O (thường là 50% H₂SO₄ theo thể tích). Cơ chế phản ứng tương tự cơ chế cộng HX vào alkene. Nó bao gồm sự hình thành carbocation, theo sau đó là sự tấn công thân hạch (Hình 2.20). Trong bước đầu tiên, một nguyên tử H từ H₃O⁺ cộng vào carbon mang nhiều nguyên tử H nhất, tạo ra carbocation (Hình 2.20a). Bước thứ hai, phân tử nước hoạt động như chất thân hạch tấn công vào carbon mang điện tích dương của carbocation (Hình 2.20b). Bước thứ ba, proton được loại bỏ, tạo ra rượu (Hình 2.20c).



Hình 2.20: Cơ chế phản ứng cộng nước vào 2-methyl-1-propene xúc tác bằng acid

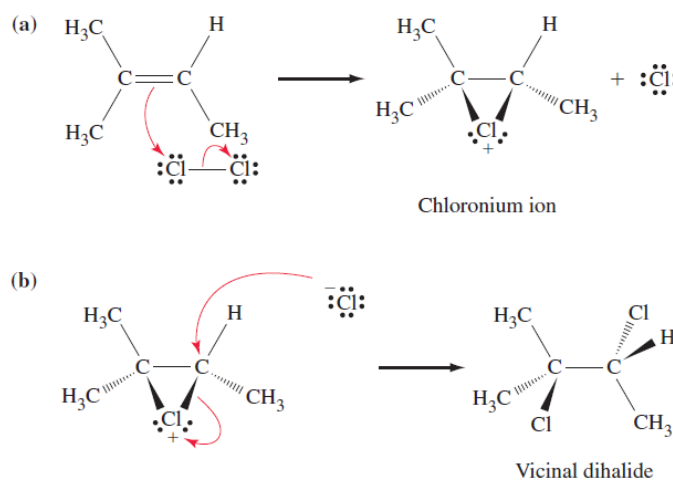
Phản ứng cộng halogen: phản ứng halogen hóa (halogenation)

Halogen X₂ cộng vào alkene tạo ra sản phẩm là dihalide. Khi hai halogen nối với các carbon kế cận nhau, dihalide được gọi là **vicinal dihalide**. Khi hai halogen nối với cùng một carbon, dihalide được gọi là **geminal dihalide**.



Phản ứng trên xảy ra dễ dàng ở nhiệt độ phòng khi halogen là Cl₂ hay Br₂. Dung môi không nước (nonaqueous solvent) như CHCl₃ hay CCl₄ được sử dụng để ngăn ngừa sự hình thành của các sản phẩm khác. Cơ chế cho phản ứng cộng X₂ vào alkene khác biệt đáng kể so với các cơ chế trình bày phần trước (cộng HX và H₂O). Bước đầu tiên của cơ chế là sự hình thành

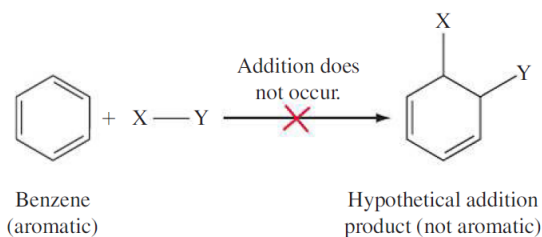
cầu ion halonium (bridged halonium ion), chứ không phải là carbocation (Hình 2.21a). Trong ion halonium, nguyên tử halogen được liên kết với hai carbon và nguyên tử halogen mang điện tích dương. Chú ý rằng các carbon và halogen trong ion halonium thỏa quy tắc bát tử (octet rule). Lưu ý về sự di chuyển của điện tử xảy ra trong sự hình thành của ion halonium. Cặp electron trong liên kết π của alkene hướng tới nguyên tử chlorine. Khi điều này xảy ra, một cặp electron từ một nguyên tử chlorine hướng tới một trong hai nguyên tử carbon và liên kết Cl-Cl đang gãy. Ở bước tiếp theo (Hình 2.21b), ion Cl^- tấn công một nguyên tử carbon trong ion halonium từ phía sau bởi vì cầu ion halonium đã chặn sự tấn công từ phía trước.



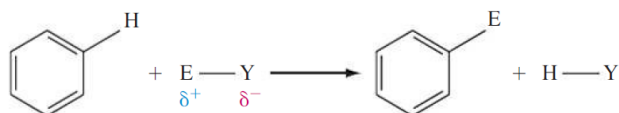
Hình 2.21: Cơ chế phản ứng chlorine hóa của 2-methylbut-2-ene

6. Phản ứng thế thân điện tử trên nhân hương phương (electrophilic aromatic substitution)

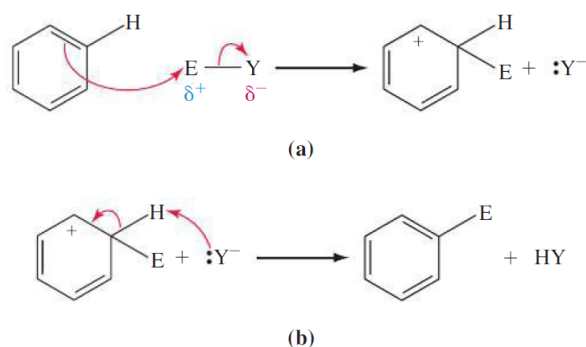
Chúng ta đã thấy trong phần trước alkene thường tham gia các phản ứng cộng. Với benzene, phản ứng cộng như minh họa dưới đây không xảy ra.



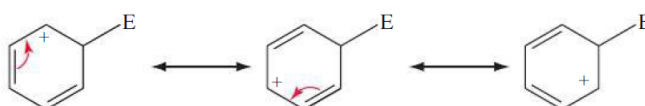
Benzene và các dẫn xuất của nó thường phản ứng với chất thân điện tử trong các phản ứng thế. Phương trình tổng quát cho phản ứng giữa benzene và chất thân điện tử E-Y như sau:



Phản ứng là phản ứng thế thân điện tử bởi vì một trong những nguyên tử hydrogen của benzene được thay thế bởi chất thân điện tử E. Cơ chế phản ứng gồm hai bước (Hình 2.22). Trong bước đầu tiên, chất thân điện tử nhận một cặp electron từ hệ thống π của vòng benzene để hình thành carbocation, $\text{C}_6\text{H}_5\text{E}^+$ được gọi là **ion arenium**. Trong bước thứ hai, ion arenium mất một proton. Về cơ bản, phản ứng thế thân điện tử theo trình tự cộng - tách loại. Lưu ý rằng trong bước thứ hai, Y^- hoạt động như một base và tấn công vào nguyên tử H trên carbon nối với E. Y^- **không** hoạt động như là chất thân hạch tấn công vào nguyên tử carbon mang điện tích dương của ion arenium vì hai lý do: Thứ nhất, điện tích dương của ion arenium không phải định vị trên một nguyên tử carbon mà nó được chia sẻ bằng nhau trên ba carbon (Hình 2.23) và do đó các carbon này chỉ mang một phần điện tích dương. Thứ hai, quan trọng hơn, nếu Y^- tấn công và tạo liên kết với một trong các carbon mang điện tích dương một phần đó, sản phẩm thu được không hương phương và do đó kém bền hơn.



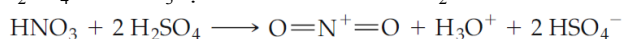
Hình 2.22: Cơ chế chung cho phản ứng thế thân điện tử trên nhân hương phương



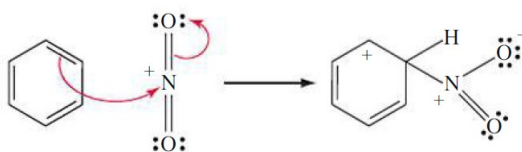
Hình 2.23: Ba cấu trúc đóng góp tương đương nhau cho cấu trúc $C_6H_5E^+$

Phản ứng nitrate hóa (nitration): phản ứng thế -H bằng $-NO_2$

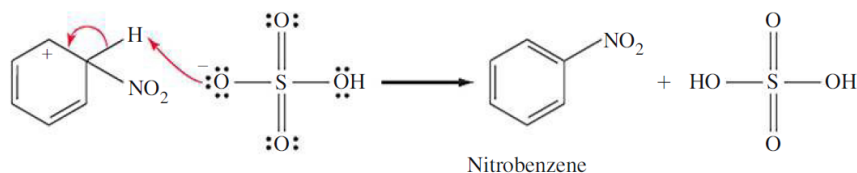
Để thay thế nguyên tử H của benzene bằng nhóm nitro $-NO_2$, benzene phản ứng với hỗn hợp acid sulfuric (H_2SO_4) và acid nitric (HNO_3). Phản ứng của H_2SO_4 và HNO_3 tạo ra ion nitronium NO_2^+



Phản ứng nitrat hóa benzene gồm hai bước. Bước đầu tiên, nguyên tử nitrogen của ion nitronium nhận đôi điện tử từ hệ thống π của vòng benzene, nối C-N được hình thành.

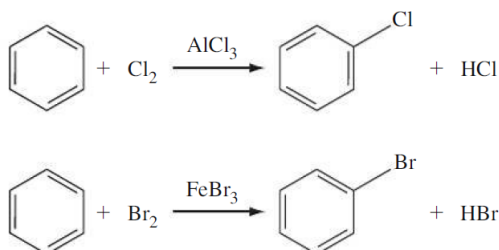


Bước thứ hai, ion arenium bị deproton hóa bởi HSO_4^- tạo ra nitrobenzene

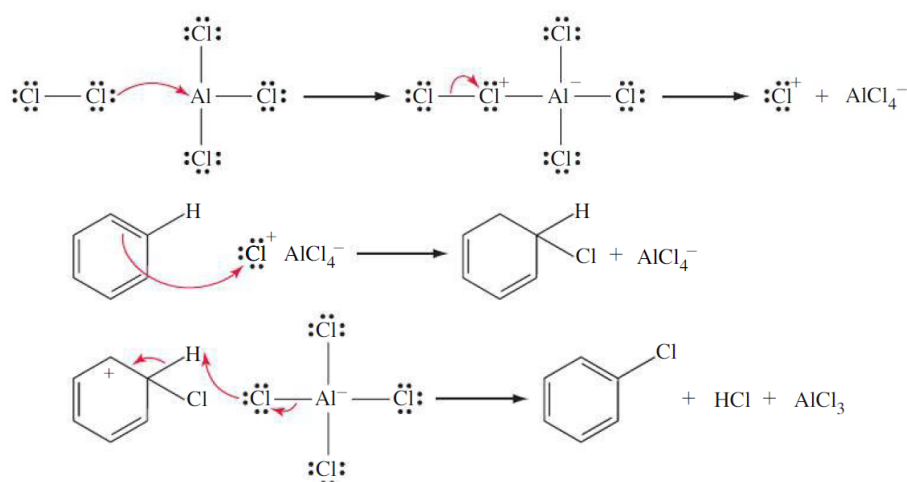


Phản ứng halogen hóa (halogenation)

Benzene có thể chuyển hóa thành chlorobenzene hay bromobenzene bằng cách cho benzene phản ứng với Cl_2 hay Br_2 dưới sự hiện diện của xúc tác thích hợp. Phương trình phản ứng cho những chuyển hóa này như sau:



Trong các phản ứng này, chất xúc tác phản ứng với Cl_2 và Br_2 tạo thành chất trung gian, chất trung gian sẽ phản ứng với benzene. Ví dụ Cl_2 sẽ phản ứng với $AlCl_3$ tạo thành $Cl^+AlCl_4^-$ và phản ứng chlororine hóa benzene diễn ra như sau:

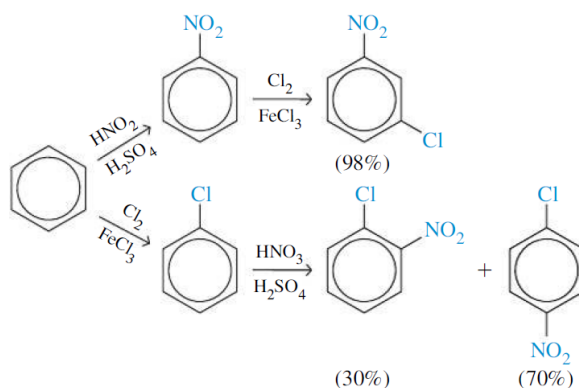


Có thể có nhiều phản ứng thế thân điện tử khác nữa. Ví dụ: phản ứng của benzene với acid sulfuric đậm đặc hay acid sulfuric bốc khói (SO₃ trong H₂SO₄ đậm đặc) thay thế -H bằng nhóm -SO₃H; phản ứng thay thế -H bằng nhóm alkyl -R hay nhóm acyl RC=O.

Các nhóm thế định hướng *ortho*, *para* và các nhóm thế định hướng *meta*

Phản ứng thế -H trong benzene bằng một nguyên tử hoặc một nhóm X có thể xảy ra tại bất kỳ một trong sáu vị trí trên vòng. Chúng ta nói rằng sáu vị trí này là tương đương. Nếu benzene mang một nhóm thế thì phản ứng xảy ra tại vị trí nào?

Sơ đồ dưới đây mô tả các sản phẩm của phản ứng nitrate hóa theo sau là chlorine hóa và phản ứng chlorine theo sau là nitrate hóa. Kết quả cho thấy sự thay thế không phải là ngẫu nhiên. Nhóm -NO₂ định hướng nhóm -Cl đến vị trí *meta*. Hầu như không có sản phẩm *ortho* hoặc *para* được hình thành trong phản ứng phía trên. Mặt khác, nhóm -Cl là nhóm định hướng *ortho*, *para*. Về cơ bản không có đồng phân *meta* được tạo ra trong phản ứng phía dưới.



Một nhóm định hướng *ortho*, *para* hay *meta* phụ thuộc vào sự hiện diện của nhóm thế làm thay đổi sự phân bố electron trong vòng benzene. Việc khảo sát nhiều phản ứng khác nhau dẫn đến thứ tự sau:

Ortho, *para* directors: —NH₂, —OR, —OH, —OCOR, —R, —X (X = halogen)
 (from strongest to weakest)

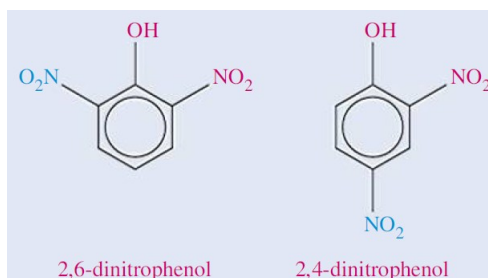
Meta directors: —NO₂, —CN, —SO₃H, —CHO, —COR, —COOH, —COOR
 (from strongest to weakest)

Khi hai nhóm thế cùng loại (cùng định hướng *o*-, *p*- hoặc cùng định hướng *m*-) cùng hiện diện, nhóm định hướng mạnh hơn sẽ thắng. Khi hai nhóm loại khác nhau (một nhóm định hướng *o*-, *p*- và một nhóm định hướng *m*-chỉ đạo) cùng có mặt, thì nhóm định hướng *o*-, *p*- sẽ hướng dẫn phản ứng.

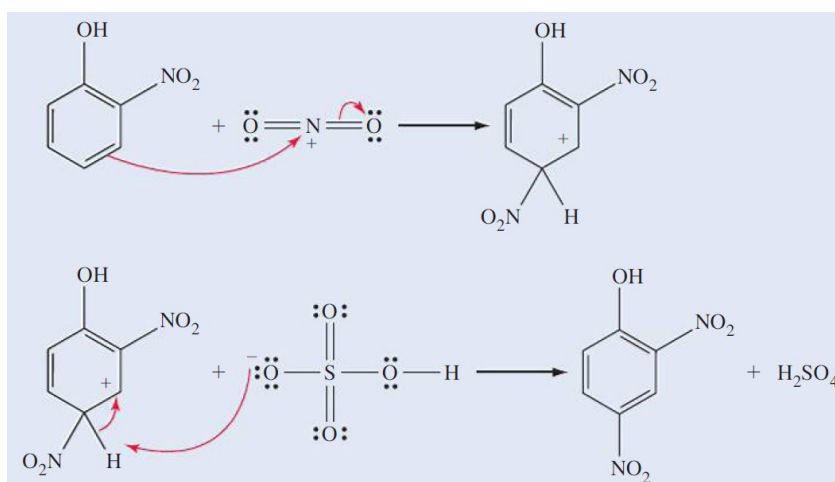
Ví dụ 2.7: Dự đoán sản phẩm của phản ứng thế thân điện tử trên nhân hương phương

Dự đoán sản phẩm của phản ứng mononitrate hóa của 2-nitrophenol.

☺ Bởi vì nhóm -OH là nhóm định hướng *o*-, *p*- sẽ thu được hai sản phẩm



Sơ đồ dưới đây mô tả sự di chuyển của điện tử xảy ra trong quá trình tạo thành 2,4-dinitrophenol.

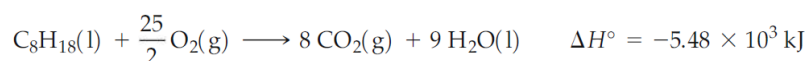


Ví dụ A: Dự đoán sản phẩm chính của phản ứng mononitrate hóa của benzaldehyde C_6H_5CHO .

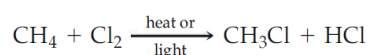
Ví dụ B: Dự đoán sản phẩm chính của phản ứng mononitrate hóa của 1,3-dichlorobenzene.

7. Phản ứng của alkane

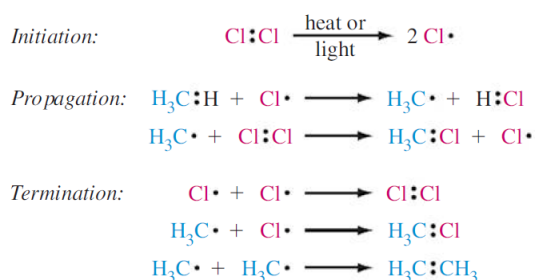
Các hydrocarbon bão hòa có ái lực nhỏ với hầu hết các tác chất hóa học. Chúng là các chất không phân cực, không tan trong nước và không hoạt tính đối với acid, base, hoặc các chất oxy hóa. Phản ứng thường gặp nhất của alkane là với oxy. Alkane cháy; phản ứng oxy hóa hydrocarbon nhấn mạnh tầm quan trọng của alkane được sử dụng làm nhiên liệu. Ví dụ, octane phản ứng với oxygen như sau:



Tuy nhiên, alkane cũng phản ứng với halogen trong điều kiện thích hợp. Ví dụ, alkane chỉ phản ứng chậm với halogen ở nhiệt độ phòng, nhưng ở nhiệt độ cao hơn, đặc biệt khi có ánh sáng, phản ứng halogen hóa xảy ra. Phản ứng giữa một alkane và một halogen là phản ứng thế, với nguyên tử halogen thay thế nguyên tử hydrogen. Ví dụ: trong phản ứng dưới đây, một nguyên tử chlorine sẽ thay thế một nguyên tử hydrogen trong methane:



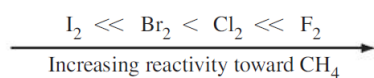
Phản thế xảy ra theo *phản ứng dây chuyền* (chain reaction). Phản ứng chlorine hóa methane như sau. Chỉ có các electron tham gia vào việc phá vỡ hoặc hình thành liên kết mới được biểu diễn).



Phản ứng này được bắt đầu khi một số phân tử Cl_2 hấp thụ đủ năng lượng để tách ra thành các gốc tự do $\text{Cl}\cdot$ (free radical). Các $\text{Cl}\cdot$ va chạm với phân tử CH_4 tạo thành các gốc tự do methyl $\text{CH}_3\cdot$, gốc tự do này kết hợp với phân tử Cl_2 tạo thành phân tử CH_3Cl . Khi có bất cứ phản ứng nào hoặc cả ba phản ứng cuối cùng tiêu thụ các gốc tự do có mặt, phản ứng dừng lại. Giai đoạn khơi mào (initiation) xảy ra ít thường xuyên hơn giai đoạn truyền (propagation). Ví dụ, sự phân ly của một phân tử đơn lẻ Cl_2 có thể tạo ra hàng ngàn phản ứng chlororine hóa.

Trong quá trình chlorine hóa methane, một hỗn hợp các sản phẩm, không chỉ CH_3Cl thu được. Ví dụ, các gốc tự do $\text{CH}_3\cdot$ có thể kết hợp để tạo thành các CH_3CH_3 . Ngoài ra, vì $\text{Cl}\cdot$ khá hoạt động, nó có thể loại bỏ một nguyên tử hydrogen của bất kỳ phân tử nào chứa hydrogen trong hệ thống. Nếu một $\text{Cl}\cdot$ loại bỏ một nguyên tử hydrogen từ CH_3Cl , gốc tự do $\text{ClCH}_2\cdot$ sẽ được hình thành và gốc tự do này sau đó có thể phản ứng với $\text{Cl}\cdot$ cho ra dichloromethane, CH_2Cl_2 (methylene chloride, dung môi và chất tẩy sơn). Nhiều sản phẩm có độ halogen hóa cao hơn, bao gồm trichloromethane (chloroform, dung môi và thuốc xông), và tetrachloromethane (carbon tetrachloride, dung môi) cũng sẽ được hình thành.

Không phải tất cả các halogen đều có cùng độ phản ứng với methane. Iodine I_2 không phản ứng và fluorine F_2 phản ứng với methane mãnh liệt nên các biện pháp phòng ngừa cần được thực hiện.



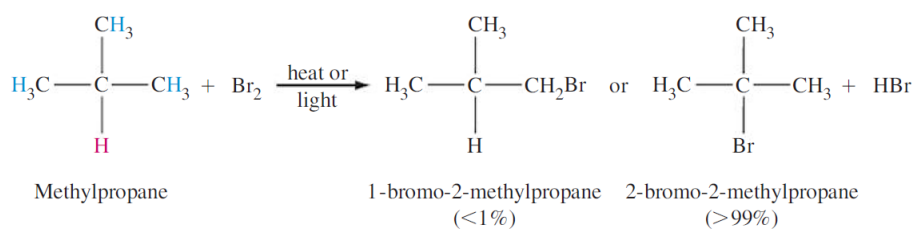
Chúng ta giải thích chiều hướng hoạt tính này như thế nào? Cùng so sánh sự thay đổi năng lượng trong giai đoạn truyền (Bảng 2.4).

Bảng 2.4: Năng lượng hoạt hóa và sự thay đổi enthalpy trong phản ứng halogen hóa methane

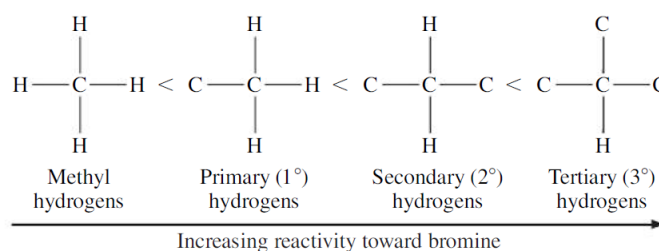
	Fluorine hóa		Chlorine hóa		Bromine hóa		Iodine hóa	
	E_a	ΔH°	E_a	ΔH°	E_a	ΔH°	E_a	ΔH°
$\text{CH}_4 + \text{X}\cdot \longrightarrow \text{CH}_3\cdot + \text{HX}$	5.0	-130	16	8	78	74	140	142
$\text{CH}_3\cdot + \text{X}_2 \longrightarrow \text{CH}_3\text{X} + \text{X}\cdot$	≈ 0	-302	≈ 0	-109	≈ 0	-100	≈ 0	-89
$\text{CH}_4 + \text{X}_2 \longrightarrow \text{CH}_3\text{X} + \text{HX}$		-432		-101		-26		53

Năng lượng hoạt hóa để loại bỏ hydrogen là khá nhỏ đối với fluorine (chỉ có 5 kJ/mol) và khá lớn đối với iodine (140 kJ/mol). Như vậy, tỷ lệ loại bỏ hydrogen là cao nhất đối với fluorine và thấp nhất đối với iodine. Tuy nhiên, năng lượng hoạt hóa không làm nên toàn bộ câu chuyện. Sự thay đổi enthalpy cho quá trình halogen hóa cũng đóng một vai trò. Ví dụ, nhiệt tỏa ra bởi giai đoạn truyền không phải là ngay lập tức tiêu tan vào môi trường xung quanh và được hấp thụ bởi hệ thống phản ứng, làm cho nhiệt độ tăng lên. Lượng nhiệt được giải phóng càng lớn thì nhiệt độ càng tăng và sự tăng vận tốc halogen hóa càng lớn. Đối với phản ứng fluorine hóa methane, giai đoạn truyền giải phóng một lượng lớn nhiệt ($\Delta H^\circ = -432$ kJ/mol), dẫn đến vận tốc phản ứng halogen hóa tăng nhanh, trong khi ở phản ứng iodine hóa methane, giai đoạn truyền thu nhiệt.

Các nguyên tử hydrogen trong phân tử cũng có hoạt tính khác nhau trong phản ứng halogen hóa. Ví dụ, phản ứng bromine hóa của methylpropane:



Methylpropane có hai loại nguyên tử H. Các nguyên tử H màu xanh là hydrogen nhất cấp và nguyên tử H màu đỏ là hydrogen tam cấp. Theo quan điểm xác suất thống kê, chúng ta nghĩ rằng 1-bromo-2-metylpropane sẽ là sản phẩm chính. (Có 9 H bậc nhất nhưng chỉ có 1 H bậc ba). Tuy nhiên, sản phẩm chính là sản phẩm được hình thành khi hydrogen bậc ba được thay thế. Sự chọn lọc của bromine cho các nguyên tử H được tóm tắt như dưới đây. (Chlorine hoạt tính hơn bromine nhưng không chọn lọc bằng bromine.)



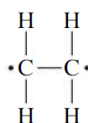
Chiều hướng về hoạt tính có thể được giải thích dựa trên độ bền của các gốc tự do được hình thành khi một nguyên tử H cụ thể được loại bỏ. Ví dụ, việc loại bỏ nguyên tử H bậc ba tạo ra gốc tự do bậc ba, trong khi loại bỏ nguyên tử H bậc nhất sinh ra gốc tự do bậc nhất. Giống như các carbocation, các gốc tự do được bền hóa bởi các nhóm alkyl, và do đó tính bền tương đối của các gốc tự do cũng tương tự các carbocation: $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{methyl}$.

8. Polymer và phản ứng trùng hợp (polymerization)

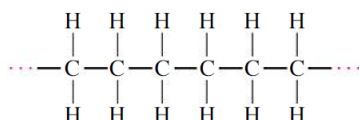
Tổng quan

Polymer được tạo thành từ các phân tử đơn giản có khối lượng phân tử thấp kết hợp với nhau thành các phân tử cực kì lớn. Polymer có khối lượng phân tử khoảng 20.000 u gọi là polymer thấp (low polymer) và trên 20.000 u gọi là polymer cao (high polymer).

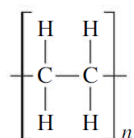
Một polymer quen thuộc là *polyethylene*. Như tên của nó ngụ ý, đơn vị cơ bản của nó (*monomer*), là phân tử ethylene, có cấu trúc Lewis như sau



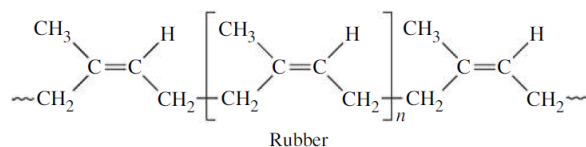
Chúng ta có thể tưởng tượng rằng sự trùng hợp của ethylene bắt đầu với “sự mở” các liên kết đôi trong các phân tử ethylene. Sau đó, mỗi nguyên tử C trong mảnh phân tử (gốc tự do) tạo liên kết cộng hoá trị đơn với nguyên tử C trong một mảnh phân tử khác, và tiếp tục như vậy cấu trúc của polymer như dưới đây:



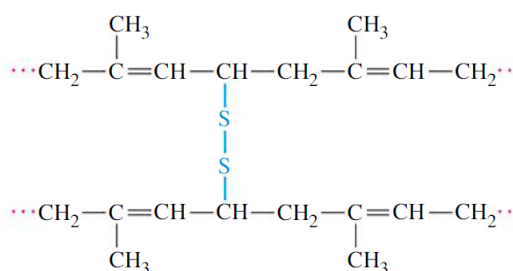
Trong ký hiệu sau đây, đơn vị monomer được đặt trong dấu ngoặc vuông và chỉ số n biểu thị số lượng monomer có trong hợp chất đại phân tử (*macromolecule*) cuối. Thông thường, n có thể dao động từ vài trăm đến vài nghìn.



Một polymer khác, trong đó các đơn vị monomer kết nối theo kiểu end-to-end là *latex* cao su tự nhiên:



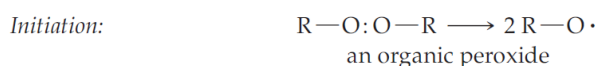
Các sản phẩm cao su ban đầu được sử dụng hạn chế vì chúng bị dính trong thời tiết nóng và bị cứng trong thời tiết lạnh. Năm 1839, Charles Goodyear tình cờ phát hiện ra bằng cách đốt nóng một hỗn hợp cao su - lưu huỳnh, sản phẩm thu được có nhiều ưu điểm hơn, đàn hồi hơn, và khả năng chịu nhiệt và lạnh cao hơn cao su tự nhiên. Quá trình này bây giờ được gọi là lưu hóa cao su (gọi tên theo *Vulcan*, vị thần La Mã của ngọn lửa). Mục đích của quá trình lưu hóa cao su là hình thành *cầu nối* (cross-link) giữa các mạch polymer dài với nhau.



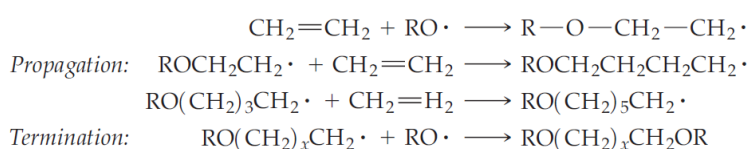
Polymer là sản phẩm quen thuộc trong thế giới hiện đại. Nylon, một trong những polymer đầu tiên được phát triển, giống như lụa nhân tạo và được sử dụng trong sản xuất quần áo, dây thừng, và cánh buồm. Các polymer chứa fluorine như Teflon (polytetrafluoroethylene) được sử dụng làm nồi, chảo không dính. Polyvinyl chloride (PVC) dùng trong bao bì thực phẩm, ống dẫn, ống nước, và sàn nhà. Ngành công nghiệp polymer là ngành công nghiệp khổng lồ. Người ta ước tính khoảng một nửa số nhà hoá học làm việc với polymer. Mỗi quan tâm của họ là những phản ứng có thể được sử dụng để tạo ra polymer. Chúng tôi sẽ khảo sát ngắn gọn các loại phản ứng trùng hợp chính.

Phản ứng trùng hợp chuỗi (chain-reaction polymerization)

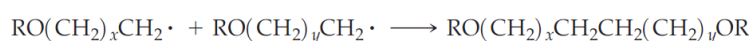
Các monomer với các liên kết đôi carbon-carbon thường trải qua phản ứng trùng hợp chuỗi. Kết quả là các nối đôi mở ra và các đơn vị monomer thêm vào chuỗi đang phát triển. Cũng như các phản ứng dây chuyền khác, cơ chế phản ứng bao gồm ba bước đặc trưng: khơi mào (initiation), truyền (propagation) và kết thúc (termination). Ví dụ: cơ chế cho sự hình thành polymer polyethylene từ monomer ethylene (ethene). Chìa khóa cho phản ứng trùng hợp là chất khơi mào gốc tự do. Trong giai đoạn khơi mào, một peroxide hữu cơ phân tách thành hai gốc peroxy. Các gốc tự do cộng vào liên kết đôi của phân tử ethylene tạo ra những gốc trung gian tấn công nhiều phân tử ethylene hơn và hình thành trung gian mới càng ngày càng dài hơn như trong giai đoạn truyền. Các chuỗi dừng lại như các phản ứng trình bày ở giai đoạn kết thúc.



followed by





or



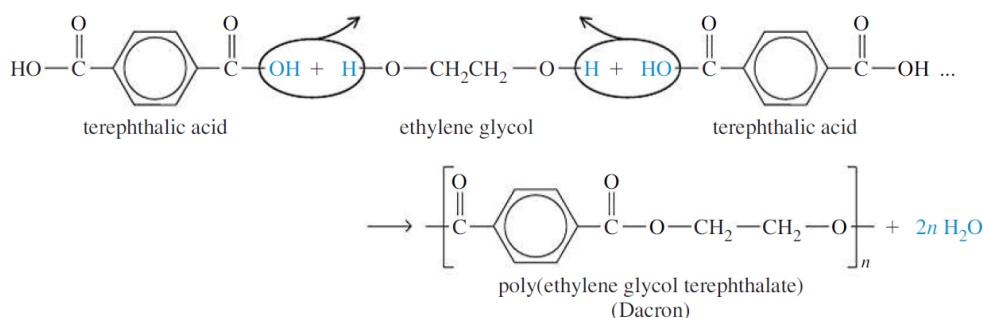
Bảng 2.5 liệt kê một số polymer được tạo thành bằng phản ứng trùng hợp chuỗi. Để ý rằng trong giai đoạn kết thúc, các phản ứng tạo ra polymer với các nhóm -OR ở cả hai đầu của mạch. Các nhóm -OR không ảnh hưởng đến tính chất của polymer bởi vì polymer có hàng trăm, có thể hàng nghìn, đơn vị monomer, và các nhóm -OR chỉ ở đầu của mỗi sợi polymer. Chuỗi dài của các đơn vị monomer tạo nên tính chất riêng biệt của nó, và nhóm chỉ phục vụ cho việc khơi mào phản ứng và kết thúc chuỗi polymer.

Bảng 2.5: Một số polymer được tạo thành bằng phản ứng trùng hợp chuỗi


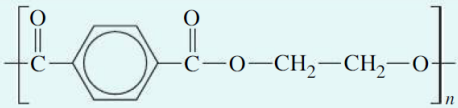
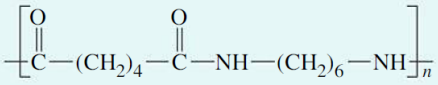
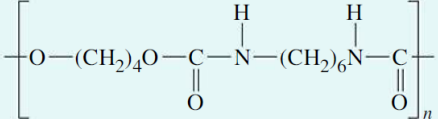
Tên	Monomer	Polymer	Công dụng
Polyethylene	$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-$	Túi, chai lọ, ống, màng bọc
Polypropylene	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_3$	$-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))_n-$	Đồ đặc phòng thí nghiệm và gia đình, sản phẩm nhân tạo, khuôn đúc phẫu thuật, đồ chơi
Poly(vinyl chloride) PVC	$\text{CH}_2=\text{CHCl}$	$-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Cl}))_n-$	Chai, sàn nhà, màng bọc thực phẩm, ống nước, ống dẫn
Poly(tetrafluoroethylene), Teflon	$\text{CF}_2=\text{CF}_2$	$-(\text{CF}_2-\text{CF}_2)_n-$	Vòng bi, chất cách điện, bề mặt chống dính, miếng đệm, đồ công nghiệp
Polystyrene	$\text{CH}_2=\text{CH}$ 	$-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5))_n-$ 	Bao bì, cửa tủ lạnh, ly, thùng nước đá

Phản ứng trùng hợp từng bậc (step-reaction polymerization)

Trong phản ứng trùng hợp từng bậc, còn gọi là phản ứng trùng ngưng (condensation polymerization), các monomer thường có hai hoặc nhiều nhóm chức phản ứng với nhau để nối hai phân tử lại với nhau. Thông thường, điều này bao gồm việc tách một phân tử, chẳng hạn như H_2O . Trong phản ứng trùng hợp chuỗi, phản ứng của một monomer có thể xảy ra chỉ ở phần cuối của một chuỗi polyme đang phát triển; nhưng trong phản ứng trùng hợp từng bậc, bất kỳ cặp monomer nào cũng có thể nối với nhau tạo *dimer*, các dimer có thể kết hợp với một monomer để tạo thành *trimer*, hai dimer có thể nối với nhau tạo thành *tetramer*, và cứ tiếp tục như vậy. Phản ứng trùng hợp từng bậc có xu hướng xảy ra chậm và tạo ra polymer chỉ có khối lượng phân tử cao vừa phải (ít hơn 10^5 u). Sự hình thành polyethylene glycol terephthalate, Dacron, được minh họa trong phản ứng sau, và một số polymer khác được tạo thành từ phương pháp này được liệt kê trong bảng 2.6.



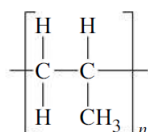
Bảng 2.6: Một số polymer được tạo thành bằng phản ứng trùng hợp từng bậc

Tên	Monomer	Polymer	Công dụng
Poly(ethylene glycol terephthalate) (Dacron)	HOCH ₂ CH ₂ OH and 		Vải dệt, sợi xoắn và dây thừng, vòi cứu hỏa, hộp đựng bằng nhựa dẻo
Poly(hexamethylenedipamide) nylon 66	H ₂ N(CH ₂) ₆ NH ₂ and HOOC(CH ₂) ₄ COOH		Hàng dệt kim, dây thừng, dây lớp, dù, mạch máu nhân tạo
Polyurethane	HO(CH ₂) ₄ OH and OCN(CH ₂) ₆ NCO		Sợi Spandex, lông bàn chải, đệm và nệm

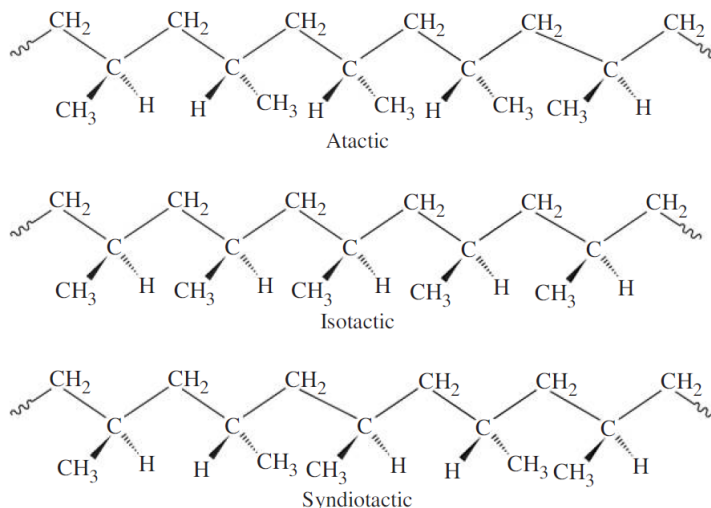
Polymer lập thể đặc thù (stereospecific polymer)

Tính chất vật lý của một polymer được quyết định bởi một số yếu tố, như chiều dài trung bình (khối lượng phân tử trung bình) của chuỗi polymer và độ mạnh của lực liên phân tử giữa các chuỗi. Một yếu tố quan trọng khác là liệu các chuỗi polymer có độ kết tinh (crystallinity) nào không - nghĩa là, một trật tự hình học và khoảng cách của các nguyên tử giữa các chuỗi polymer. Nói chung, các polymer vô định hình có dạng kính hoặc cao su. Một sợi có độ bền cao, mặt khác, phải có một số độ kết tinh. Nhiều polymer có cả hai vùng tinh thể và vô định hình. Số lượng tương đối của mỗi loại ở từng vùng ảnh hưởng đến tính chất vật lý của polymer.

Việc mô tả thông thường của một polymer, ví dụ polypropylene, không cho biết về cấu trúc của polymer:



Sự định hướng của các nhóm dọc theo chuỗi polymer không được chỉ ra. Nếu propylene được trùng hợp bằng phương pháp trùng hợp chuỗi giống như ví dụ của ethylene, sự định hướng của các nhóm là ngẫu nhiên (Hình 2.24). Polymer loại này được gọi là *atactic*. Vì không có quy tắc nào cho cấu trúc, các polymer atactic vô định hình. Trong polymer *isotactic*, tất cả các nhóm -CH₃ cùng hướng; và trong polymer *syndiotactic*, các nhóm -CH₃ luân phiên ở phía trước và sau dọc theo chuỗi. Do sự có quy tắc về cấu trúc, các polymer isotactic và syndiotactic có độ kết tinh, làm cho chúng mạnh hơn và chịu được hóa chất hơn polymer atactic.



Hình 2.24: Ba cấu trúc của mạch polypropylene

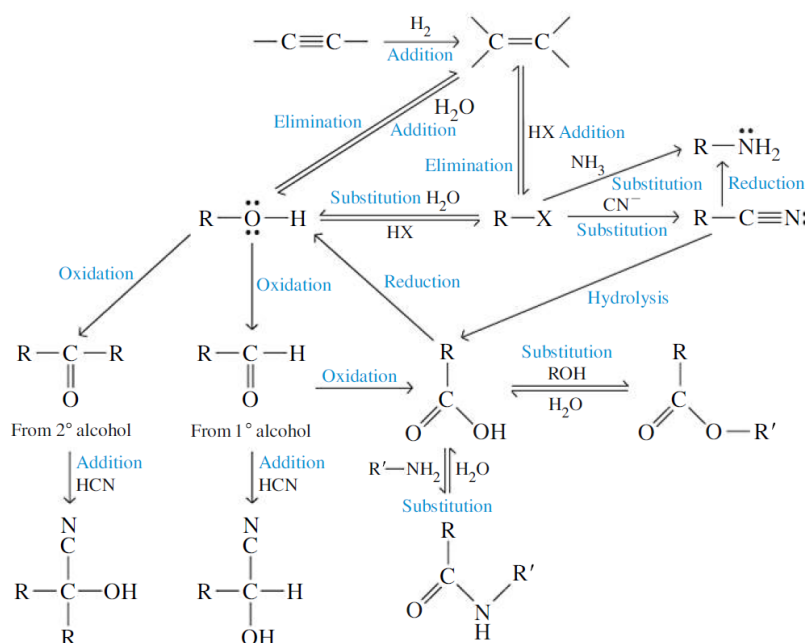
Trong những năm 1950, Karl Ziegler và Giulio Natta đã phát triển các quy trình kiểm soát sự định hướng không gian của các nhóm thế trên một chuỗi polymer bằng cách sử dụng các chất xúc tác đặc biệt, như $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{Al} + \text{TiCl}_4$. Phát hiện này, được nhận giải thưởng Nobel năm 1963, đã cách mạng hóa hóa học polymer. Thông qua quá trình trùng hợp lập thể đặc thù, có thể tạo ra những phân tử lớn.

9. Tổng hợp hợp chất hữu cơ

Ban đầu, tất cả các hợp chất hữu cơ đều được cô lập từ thiên nhiên. Tuy nhiên, khi các nhà hóa học nghiên cứu về hành vi hóa học của các hợp chất hữu cơ, họ bắt đầu đưa ra phương pháp tổng hợp các hợp chất từ các nguyên liệu đầu đơn giản. Hơn nữa, một số hợp chất được tổng hợp bằng các phương pháp mới chưa bao giờ xảy ra trong tự nhiên.

Trong tổng hợp hữu cơ, các nhà hoá học cố gắng biến đổi các hợp chất đơn giản, có sẵn thành các hợp chất phức tạp hơn với các tính chất vật lý và hóa học mong ước. Một số quy trình được thiết kế để tổng hợp các hợp chất có hoạt tính sinh học mà trong tự nhiên các hợp chất này tồn tại với hàm lượng nhỏ và việc cô lập đòi hỏi chi phí cao. Một số phương pháp khác được thiết kế để tổng hợp các hợp chất mới, có cấu trúc gần giống các hợp chất tự nhiên nhưng có hoạt tính mạnh hơn, chẳng hạn như thuốc chống bệnh tật.

Hình 2.25 tóm tắt một số biến đổi hóa học giữa các nhóm chức được giới thiệu trong chương này và chương trước. Bản tóm tắt này nhấn mạnh rằng mỗi loại phản ứng có ba thành phần: nguyên liệu ban đầu, các sản phẩm, và các tác chất cần thiết. Đối với bất kỳ phản ứng nào, chúng ta có thể hoàn thành một phương trình hóa học nếu chúng ta có thông tin về hai trong ba thành phần của phản ứng và nếu chúng ta biết loại phản ứng chuyển đổi nguyên liệu đầu thành sản phẩm.



Hình 2.25: Sự chuyển hóa một số nhóm chức