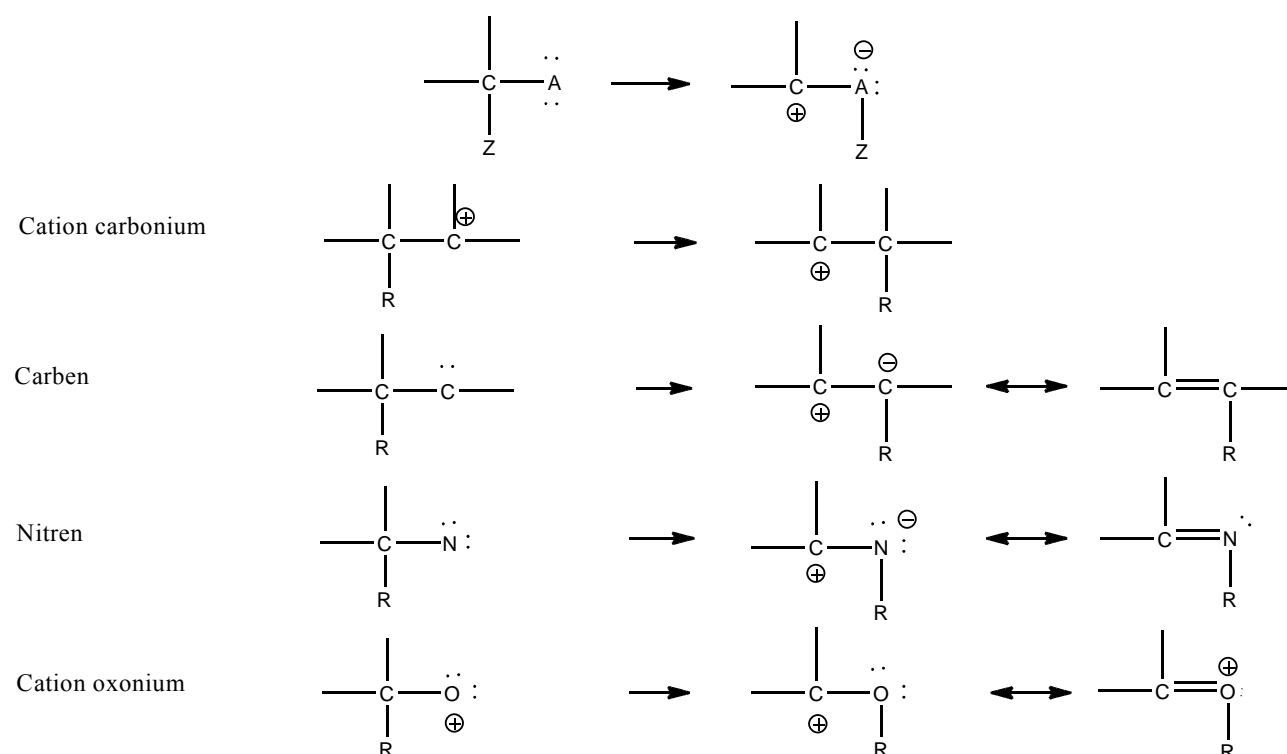


Chương 2. Phản ứng chuyển vị phân tử

Trong phản ứng thế, sự xuất và nhập của các nhóm xảy ra trên cùng 1 nguyên tử carbon theo nguyên tắc cấu trúc phân tử thay đổi ít nhất. Nhưng có những phản ứng hữu cơ sự xuất và nhập xảy ra không trên cùng một nguyên tử carbon và đôi khi có sự thay đổi khung sườn carbon. Phản ứng hữu cơ kèm theo sự thay đổi vị trí nhóm chức hay thay đổi khung carbon gọi là phản ứng chuyển vị phân tử. Chuyển vị nội phân tử là sự chuyển vị mà nhóm dịch chuyển không tách hẳn khỏi phân tử và dịch chuyển sang vị trí khác trong cùng phân tử. Khi đó trạng thái trung gian có cơ cấu vòng. Chuyển vị liên phân tử là sự chuyển vị mà nhóm dịch chuyển tách khỏi phân tử và dịch chuyển sang vị trí khác trong cùng phân tử hoặc tại phân tử khác. Ta xét một số phản ứng chuyển vị nội phân tử trong hệ thống thiếu điện tử và hệ thống giàu điện tử.

2.1. Sự chuyển vị trong hệ thống thiếu điện tử

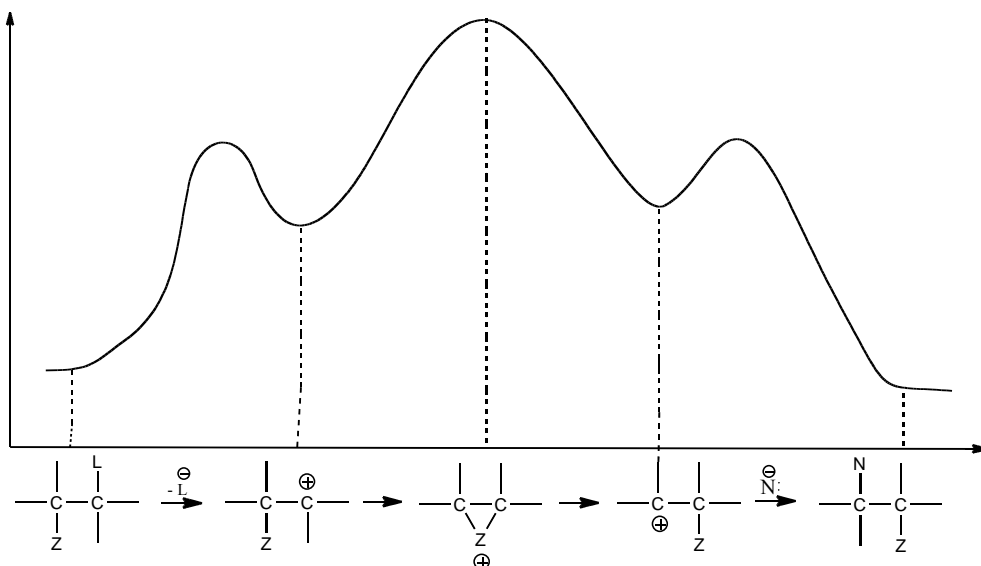
Hệ thống thiếu điện tử là hệ thống chứa nguyên tử thiếu điện tử, tức nguyên tử chỉ có 6 điện tử tầng hóa trị. Nguyên tử có 6 điện tử có thể là nguyên tử trung hòa hoặc mang điện tích dương. Nguyên tử thiếu điện tử có thể là carbon, nito, ôxy. Do thiếu điện tử nên hệ không bền, tạo tiền đề cho sự chuyển vị. Chuyển vị trong hệ thiếu điện tử còn gọi là chuyển vị thân hạch. Ta xét chuyển vị tại 2 nguyên tử kế cận nhau, gọi là sự chuyển vị 1,2, trong đó nguyên tử mang nhóm dịch chuyển là nguyên tử đi, nguyên tử nhận nhóm dịch chuyển là nguyên tử đến.



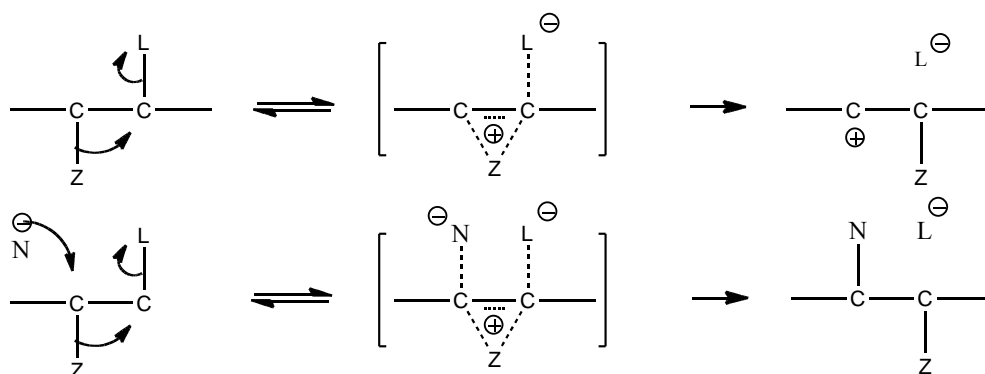
Trong hệ, A là nguyên tử có 6 điện tử lớp hóa trị, do đó thiếu điện tử. Nhóm Z ở vị trí số 2 di chuyển sang A cùng đôi điện tử liên kết. A nhận điện tử từ Z nên dư 1 điện tử và mang điện tích âm, đồng thời có đủ 8 điện tử tầng hóa trị. A có thể là C, N, O tương ứng với cation carbonium, carben, nitren, cation oxonium.

Hệ thiếu điện tử có thể được tạo thành do nhóm L tách ra cùng đôi điện tử liên kết, để lại cation carbonium có nguyên tử C thiếu điện tử. Nhóm Z tương tác với C[⊕] bằng đôi điện tử liên kết, cho trạng thái chuyển tiếp vòng 3. Z tiếp tục dịch chuyển sang nguyên tử C mới,

cho trung gian là cation carbonium mới là hệ thiếu điện tử. Hệ nhận 1 chất thân hạch N^{\ominus} để cho sản phẩm.



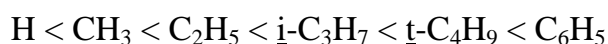
Quá trình phản ứng được trình bày dễ hiểu như trên. Thực tế phần lớn chuyển vị 1,2 xảy ra trong 1 giai đoạn. Trạng thái chuyển tiếp được biểu diễn bằng vòng 3 mang điện tích dương. Người ta cho rằng nhóm Z và L tham gia vào trạng thái chuyển tiếp, và có thể cả nhóm N cũng tham gia vào trạng thái chuyển tiếp.



Sự xuất nhóm L và sự dịch chuyển nhóm Z xảy ra cùng lúc, hoặc nhóm N cũng tham gia giai đoạn này. Thực nghiệm cho thấy nhóm dịch chuyển lưu giữ cấu hình, nhóm xuất và nhóm dịch chuyển ở vị trí đối lệch nhau. Như vậy, cấu tạo trạng thái chuyển tiếp này được khẳng định.

Trạng thái chuyển tiếp thành lập khi nhóm dịch chuyển Z lấy điện tử σ tạo liên kết mới với C đến trong khi liên kết σ cũ với C đi chưa đứt. Ngoài ra giữa nguyên tử C đi và C đến có một phần liên kết biểu diễn bằng đoạn thẳng rời. Như vậy vòng 3 này được lập bằng 2 điện tử và có sự cộng hưởng vòng. Theo quy tắc Huckel vòng 3 này có tính thơm và có tính bền.

Nhóm Z tương tác bằng đôi điện tử liên kết, như một baz, hay một chất thân hạch, với tâm thiếu điện tử như một tâm acid, hay tâm thân điện tử. Phản ứng cho một hệ thiếu điện tử mới là ion carbonium. Ion này có thể nhận một chất thân hạch N^{\ominus} hay tách 1 H_{α} linh động để cho alken, cũng như có thể cho phản ứng chuyển vị với các nhóm tại 2 C_{α} để cho ra nhiều sản phẩm khác nhau. Nhưng thường chỉ có 1 phản ứng chuyển vị xảy ra. Dễ hiểu rằng nhóm dịch chuyển là nhóm có lực thân hạch mạnh hơn. Khuynh hướng di chuyển của các nhóm tăng dần theo thứ tự:

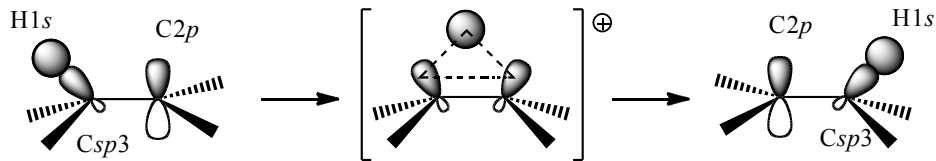


Các nhóm phenil dịch chuyển tăng dần theo thứ tự:

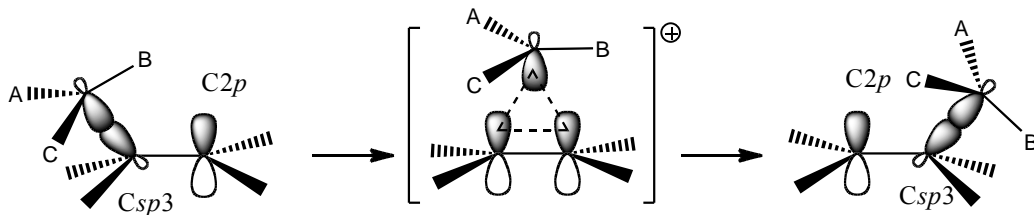


Ta thấy các nhóm alkyl bậc càng cao càng ưu tiên, nhóm phenil ưu tiên hơn nhóm alkyl, các nhóm thế đẩy điện tử trên vòng thơm làm tăng tính ưu tiên.

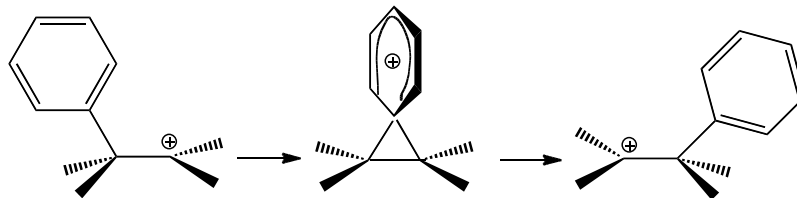
Trường hợp nhóm H dịch chuyển: Vân đạo $1s$ của H tương tác với vân đạo $2p$ của C mang điện tích dương, liên kết với vân đạo sp^3 của C đi chưa đứt. Tại trạng thái chuyển tiếp, lai hóa của 2 carbon là trạng thái giữa sp^3 và p .



Trường hợp nhóm alkyl R dịch chuyển: Vân đạo biên HOMO của R tương tác với vân đạo LUMO của C carbonium. Ta thấy cấu hình của R được bảo toàn.



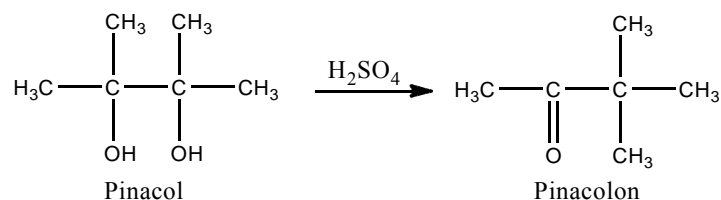
Trường hợp nhóm aril Ar dịch chuyển: aril là hệ điện tử π thơm nên chuyển vị của aril giống như sự thế nội phân tử qua giai đoạn tạo trung gian cation cyclohexadienil.



2.1.1. Sự chuyển vị đến nguyên tử carbon

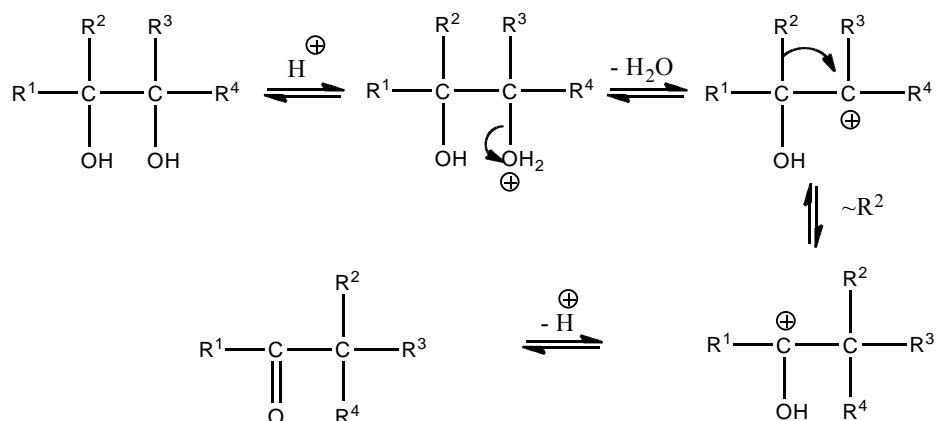
1. Chuyển vị pinacol

Năm 1859 Wittig nhận được pinacol, đến năm 1860 ông phát hiện pinacol trong dung dịch acid biến đổi thành pinacolon.

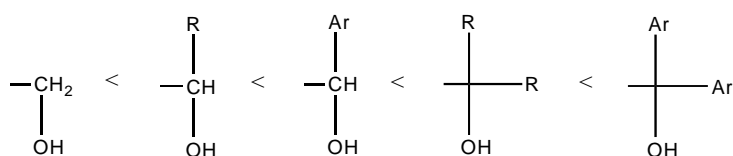


Sau đó nhiều phản ứng ứng tương tự được nghiên cứu và phản ứng của Wittig trở thành phản ứng đầu tiên của nhóm phản ứng mang tên chuyển vị pinacol. Chuyển vị pinacol là phản ứng của 1,2-glicol trong môi trường acid bị tách nước thành hợp chất carbonil.

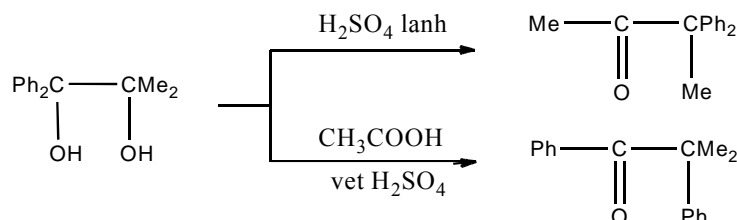
Trong môi trường acid, nhóm hidroxil bị proton hóa thành nhóm xuất tốt, sự mất 1 phân tử nước làm C mang nhóm xuất trở thành C thiếu điện tử (carbonium). Sự dịch chuyển nhóm alkyl tại C kế cận cùng sự tách 1 ion H^+ tạo thành sản phẩm ceton.



Với α -glicol có các nhóm khác nhau, cần xác định nhóm OH bị proton hóa và nhóm dịch chuyển. Nói chung, OH bị proton hóa và bị tách ra dưới dạng phân tử nước là OH cho carbonium bền hơn, nhóm dịch chuyển là nhóm ưu tiên hơn theo thứ tự nêu trên. Khuynh hướng nhóm OH bị tách ra theo thứ tự sau:

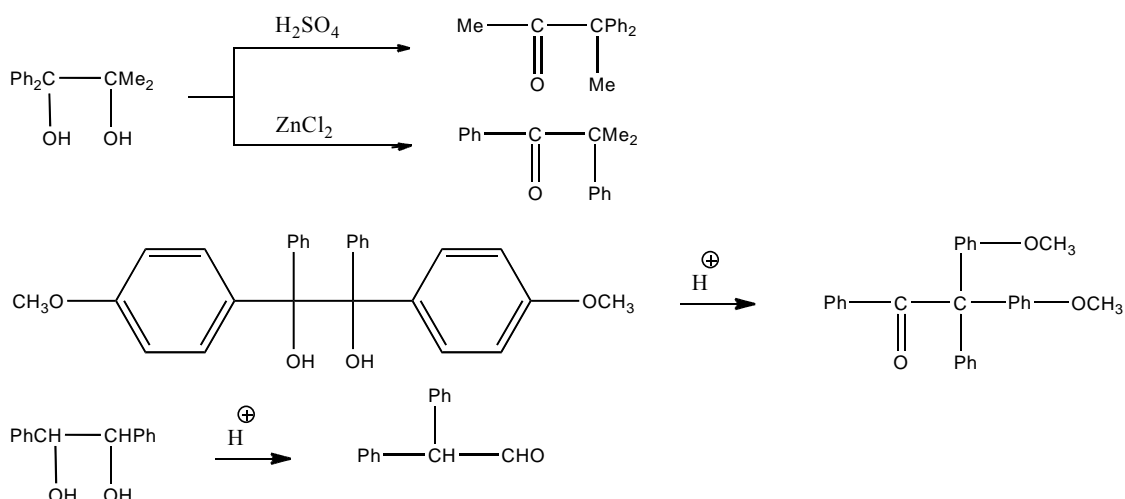


Tuy nhiên sản phẩm phản ứng phụ thuộc vào điều kiện phản ứng. Khi cho 1,1-dimetil-2,2-diphenyleten-1,2-glicol vào H_2SO_4 đậm đặc và lạnh, phản ứng xảy ra khác với khi cho vào acid acetic có vết acid sulfuric.



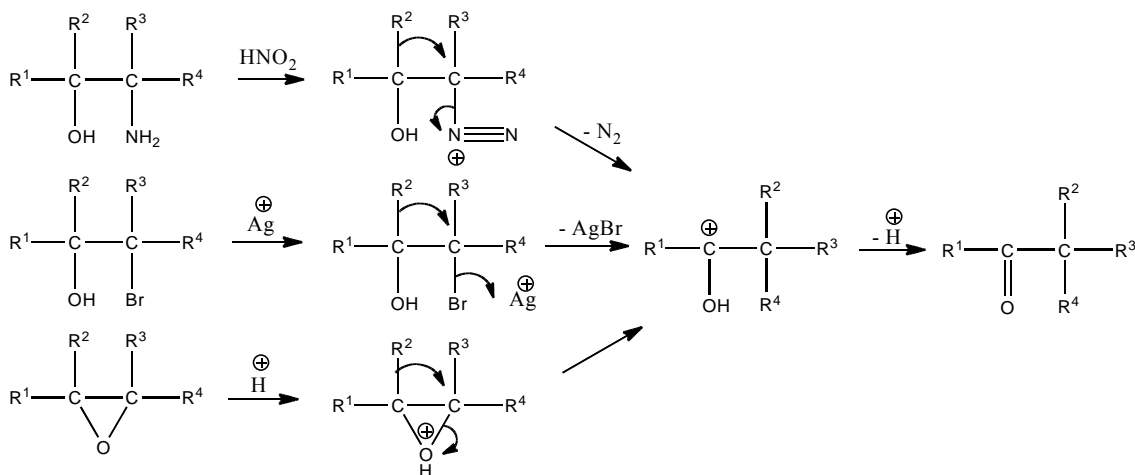
Trong acid sulfuric đậm đặc là acid mạnh, OH ưu đãi proton hóa là OH của C có 2 nhóm phenil để cho carbonium bền, nhóm dịch chuyển là nhóm metil. Trong acid yếu là acid acetic, sự proton hóa và tách nước xảy ra cùng lúc với sự dịch chuyển, mà nhóm phenil dịch chuyển ưu đãi hơn nhóm metil nên sản phẩm nhiều là sản phẩm có sự dịch chuyển của nhóm phenil.

Một số thí dụ:



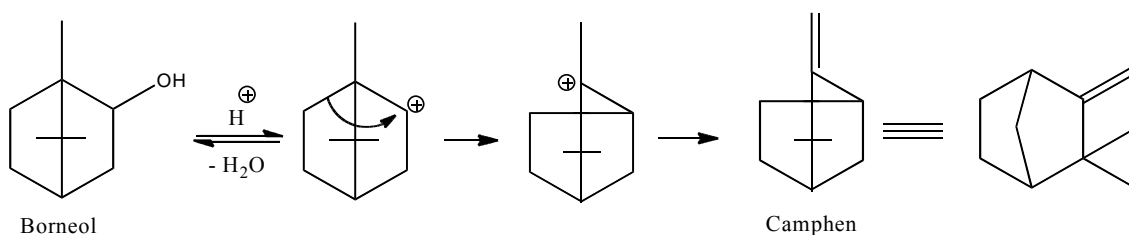
Đặc điểm chung của chuyển vị trong hệ thiếu điện tử là chuyển vị thường xảy ra trong 1 giai đoạn và nhóm xuất cùng nhóm dịch chuyển tại cấu trạng phản ứng ở vị trí đối lệch. Đặc điểm vị trí của nhóm dịch chuyển quan trọng hơn thứ tự ưu tiên. Do đó chuyển vị pinacol các đồng phân lập thể khác nhau cho sản phẩm khác nhau. Hơn nữa, 2 nhóm OH ở vị trí 1,2 tạo liên kết hydro nội phân tử tại cấu trạng bán lệch. Do đó đặc điểm lập thể được thể hiện rõ trong các trường hợp của phản ứng chuyển vị pinacol.

Chuyển vị pinacol được mở rộng cho nhóm hợp chất α -minoalcol khi chế biến với acid HNO_2 , α -halohidrin khi chế biến với bạc, mở vòng epoxid trong môi trường acid. Các hợp chất này trong điều kiện phản ứng cho trung gian ion carbonium, chuyển vị kiểu pinacol cho ceton.

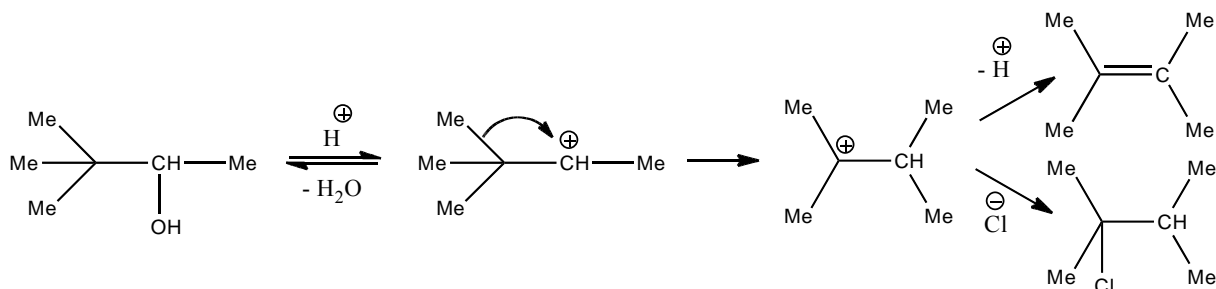


2. Chuyển vị Wagner – Meerwein

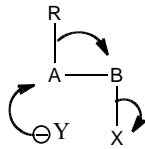
Chuyển vị Wagner – Meerwein là sự tách loại nước từ alcol trong acid qua trung gian là cation carbonium. Chuyển vị Wagner – Meerwein do Wagner phát hiện năm 1899 khi tiến hành tách loại phân tử nước từ các terpen 2 vòng, những năm 1920 Meerwein nghiên cứu và đề xuất cơ chế.



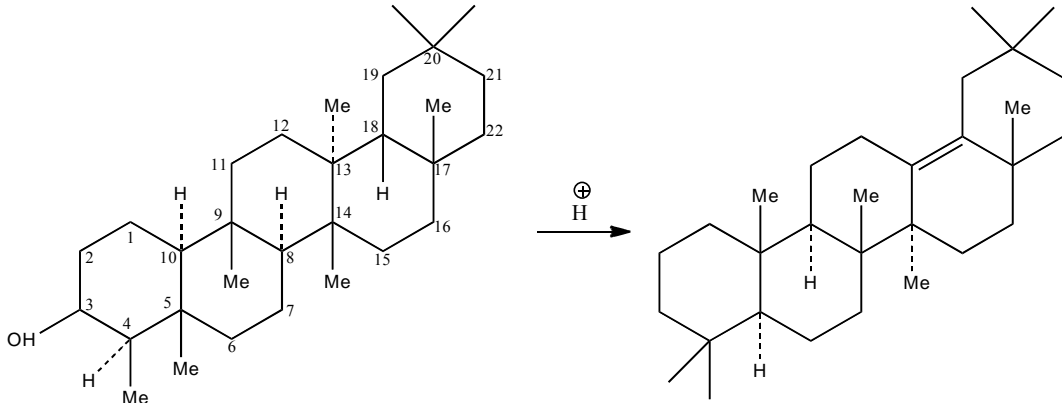
Về sau phản ứng mở rộng cho các hợp chất có vòng và không vòng với nhóm xuất bất kỳ có thể tạo carbonium như OH, halogen, TsO... Sản phẩm phản ứng có thể là thế, tách loại...



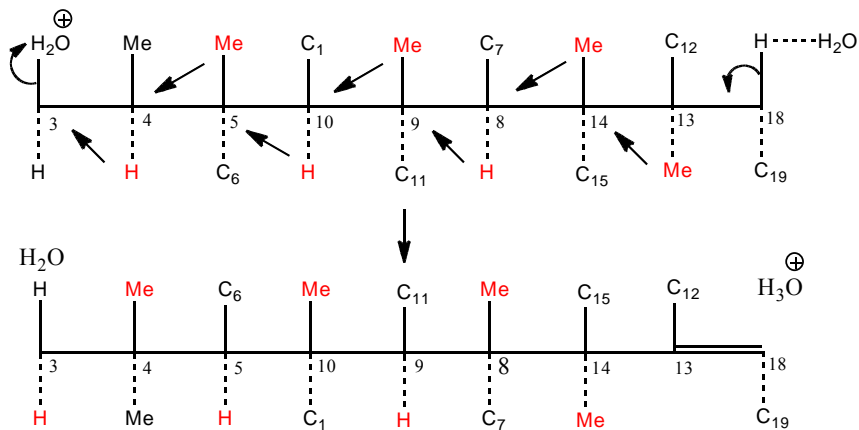
Chuyển vị Wagner – Meerwein trình bày trong nhiều giai đoạn (tương tự $\text{S}_{\text{N}}1$), nhưng trong phần lớn trường hợp chỉ có 1 giai đoạn xảy ra (tương tự $\text{S}_{\text{N}}2$), không có sự tạo thành ion carbonium tự do. Sự tách nhóm OH xảy ra cùng lúc với sự dịch chuyển và có thể cả tác kích nhóm nhập. Do đó phản ứng có biệt tính lập thể. Nếu xảy ra quá trình



thì A và B có sự nghịch đảo cấu hình, R có sự lưu giữ cấu hình. Biệt tính lập thể của chuyển vị Wagner – Meerwein được biểu diễn rõ nét trong biến đổi 3 β -fridelanol thành 13(18)-oleanen trong acid. Xảy ra 7 dịch chuyển.



Nếu các dịch chuyển xảy ra thứ tự ngang qua các carbonium thì bức tranh được mô tả như sau. OH bị proton hóa và loại 1 phân tử nước thành cation trên C3. H4 chuyển sang C3, metil từ C5 chuyển sang C4, H10 chuyển sang C5, metil tại vị trí số 9 chuyển sang C10, H8 chuyển sang 9, metil từ 14 sang 8, metil từ 13 sang 14. Tại C13 có điện tích dương, tách 1 H tại C18 tạo 13(18)-en. Nhưng cả 7 dịch chuyển xảy ra đồng thời như 7 phản ứng S_N2 cùng lúc. Các dịch chuyển biểu diễn dưới dạng sơ đồ như sau.

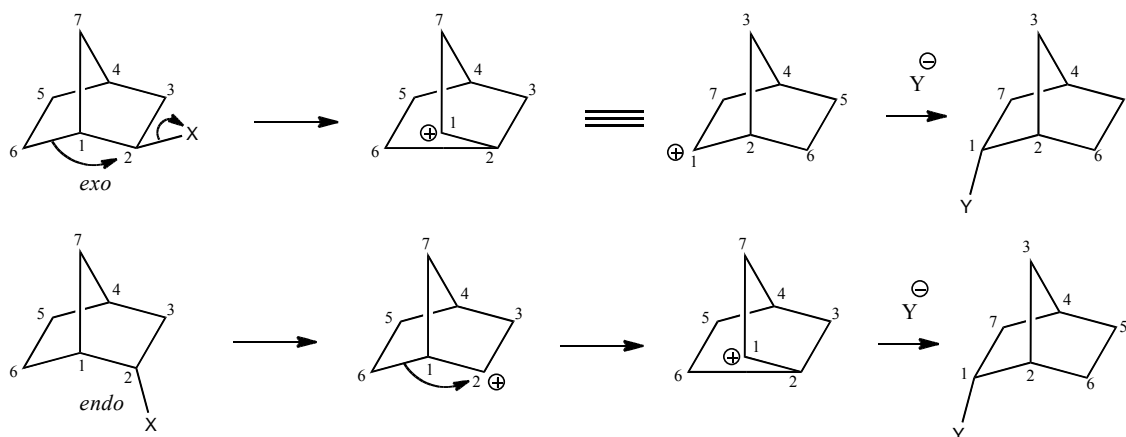


Có thể thấy các dịch chuyển có biệt tính lập thể. Các nhóm phía trên mặt phẳng phân tử (đoạn liền) sau dịch chuyển vẫn ở phía trên, các nhóm phía dưới (đoạn rời) vẫn ở phía dưới.

Thứ tự ưu tiên các nhóm dịch chuyển trong phản ứng là vấn đề phức tạp. Nếu phản ứng theo kiểu S_N1, vai trò quan trọng không phải nhóm dịch chuyển, mà các nhóm không dịch chuyển, vì chính các nhóm này làm bền carbocation mới tạo ra. Nếu phản ứng xảy ra giống S_N2, bản chất nhóm dịch chuyển là quan trọng, nhóm nào cho trạng thái trung gian bền hơn ưu tiên hơn.

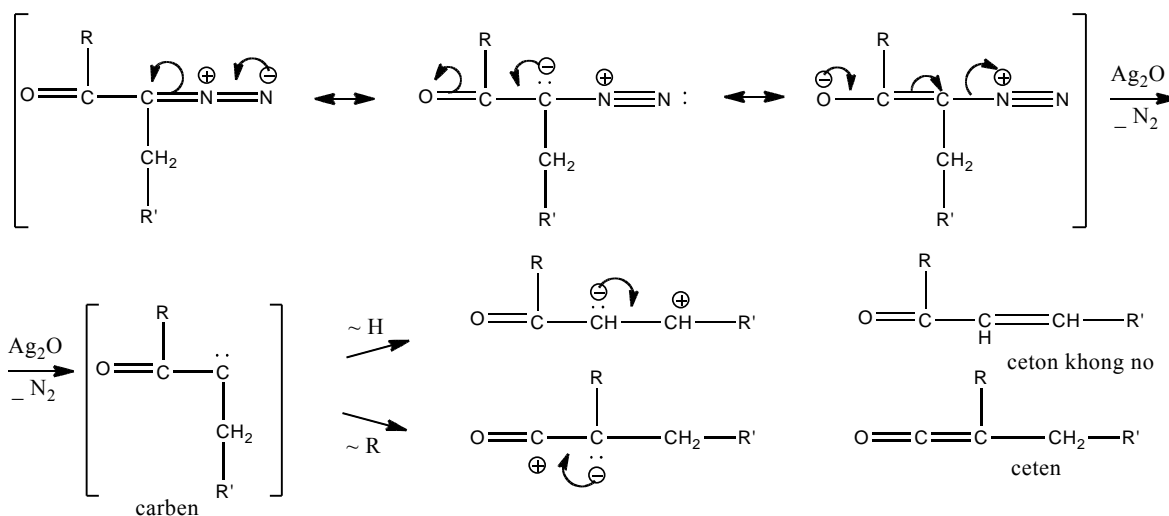
Trường hợp cation norbornil. Cation 2-norbornil có khuynh hướng chuyển vị Wagner – Meerwein. Sự chuyển vị dễ dàng hơn với norbornan thế tại *exo*, nhóm dịch chuyển là liên kết C₁ – C₆ do có vị trí đối lệch với nhóm xuất (theo kiểu S_N2). Nếu nhóm xuất ở vị trí *endo*, nhóm dịch chuyển không thể là liên kết C₁ – C₆ do không ở vị trí đối lệch. Do đó phản ứng bắt đầu bằng tách nhóm X tạo carbonium, sau đó liên kết C₁ – C₆ dịch chuyển. Phản ứng

theo kiểu S_N1. Phản ứng chậm hơn nhiều so với đồng phân *exo*. Chất thân hạch Y[⊖] tác kích thuận lợi hơn từ hướng *exo*.

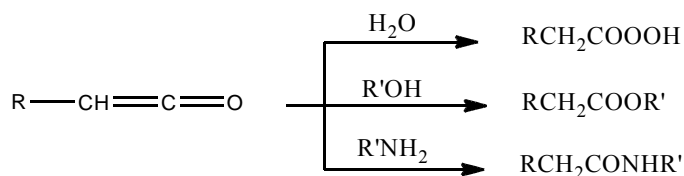


3. Chuyển vị Wolf

Chuyển vị Wolf là chuyển vị của carben sinh ra từ diazoceton dưới tác dụng nhiệt hoặc ánh sáng tử ngoại hoặc xúc tác bạc. Carben là hợp chất có carbon hóa trị 2, có 6 điện tử tầng hóa trị. Do thiếu điện tử nên carben có khuynh hướng cho phản ứng chuyển vị.

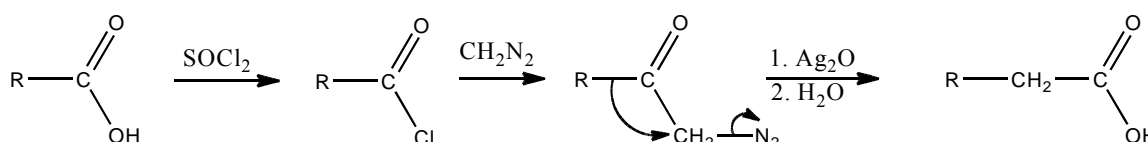


Carbocation thường được làm bền bằng tương tác với đôi điện tử không phân chia của ôxy bên cạnh (chuyển vị pinacol) hoặc nhận tác kích chất thân hạch từ bên ngoài (chuyển vị Wagner – Meerwein), trong trường hợp này có tương tác của đôi điện tử tự do sinh ra do dịch chuyển của R, tạo thành ceten, hoặc dịch chuyển H, tạo thành ceton không no. Ceten cộng nhanh nước thành acid, alcol thành ester, amin thành amid.

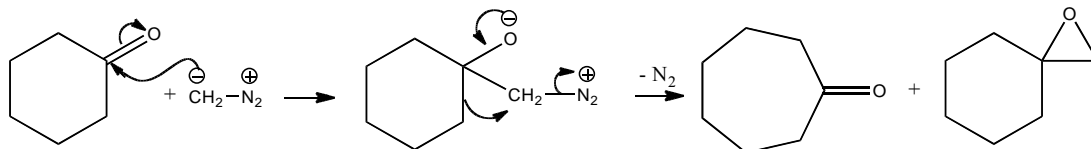


Tỷ lệ sản phẩm ceten và ceton phụ thuộc vào nhiệt độ phản ứng: ở nhiệt độ thấp ceton không no nhiều hơn, nhiệt độ cao (>50^oC) cho nhiều sản phẩm là chuyển hóa chất của acid.

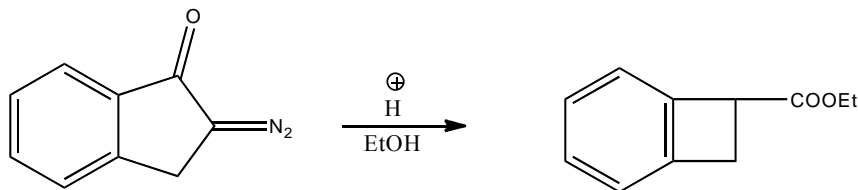
Phản ứng được ứng dụng để kéo dài mạch acid thêm 1 C. Đây là phản ứng Arndt – Eistert.



Mở rộng vòng ceton.

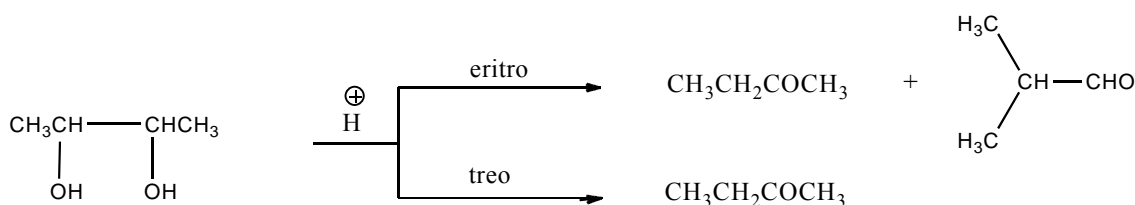


Làm hẹp vòng.



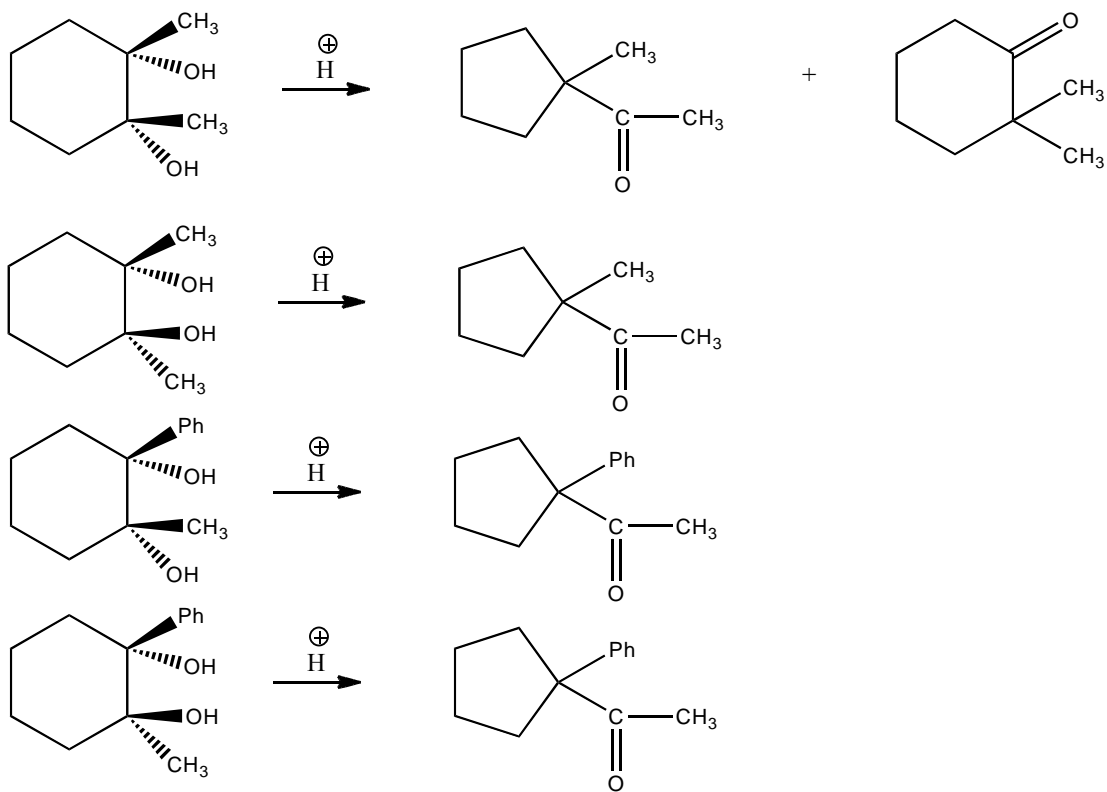
Bài tập:

- Chuyển vị nội phân tử trong hệ thiếu điện tử thường xảy ra trong môi trường acid. Phản ứng có thể xảy ra trong môi trường baz không, tại sao?
- Trong phản ứng chuyển vị trong hệ thiếu điện tử, cấu hình nhóm dịch chuyển được bảo toàn. Điều này nói lên đặc điểm gì của cơ chế phản ứng?
- Trong chuyển vị pinacol, nhóm xuất và nhóm dịch chuyển luôn ở vị trí đối lệch nhau. Mặt khác cấu hình carbon mang nhóm xuất luôn bị nghịch đảo. Điều này nói lên đặc điểm gì của cơ chế phản ứng?
- Giải thích đặc điểm của phản ứng chuyển vị pinacol:
 - OH tại C mang nhóm phenil dễ tách ra hơn OH tại C mang nhóm alkil.
 - Nhóm phenil dễ dịch chuyển hơn nhóm alkil.
 - Nếu 2 yếu tố trên tác động không cùng chiều thì phản ứng xảy ra theo chiều nào, cho ví dụ.
- Trong chuyển vị pinacol, 1,2-glicol luôn có cấu trạng mà tại đó 2 nhóm OH ở vị trí bán lệch do có liên kết hidro nội phân tử. Viết cơ chế các phản ứng sau, lưu ý đặc điểm này của phản ứng.



6. Trong chuyển vị Wagner – Meerwein của 3 β -fridelanol thành 13(18)-oleanen người ta cho rằng cả 7 dịch chuyển đều xảy ra cùng lúc. Điều này được chứng minh bằng sự kiện gì?

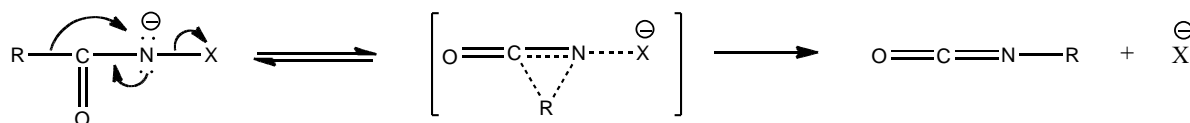
7. Viết cơ chế phản ứng.



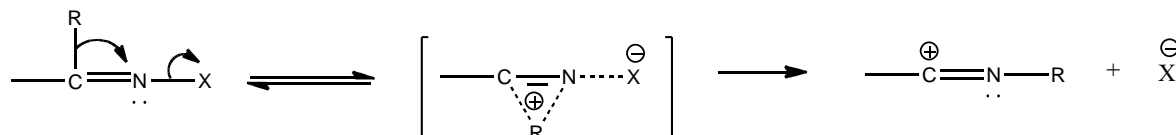
Buổi thứ bảy

2.1.2. Sự chuyển vị đến nguyên tử nitơ

Các nhóm alkyl và aryl có khuynh hướng chuyển vị đến nguyên tử nitơ thiếu điện tử. Phản ứng ngang qua trạng thái chuyển tiếp vòng 3.



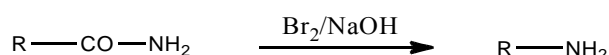
hoặc



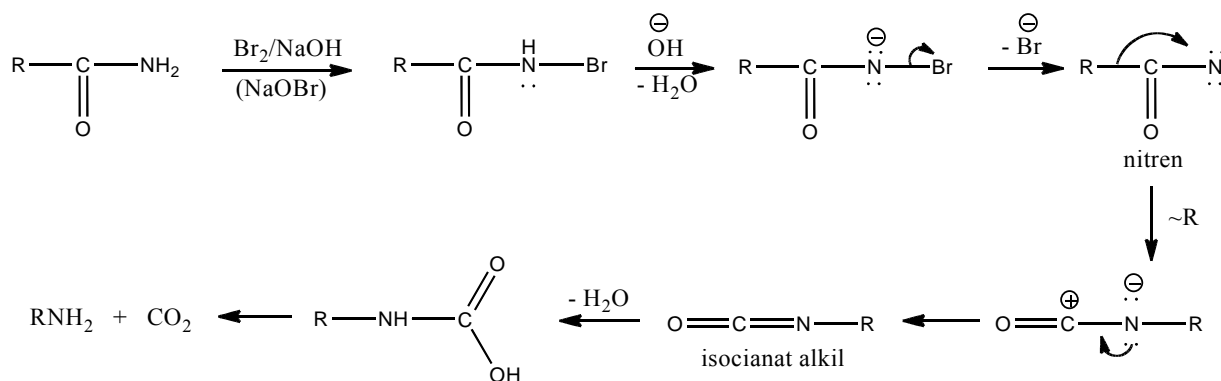
Trạng thái chuyển tiếp vòng 3 thuận lợi nếu nhóm di chuyển là aryl và có các nhóm thế đẩy điện tử. Các dữ kiện phù hợp cơ chế này là: phản ứng bậc 1; cấu hình R được lưu giữ, nghiên cứu đồng vị đánh dấu cho thấy phản ứng xảy ra nội phân tử; nhóm R không có sự thay đổi. Theo cơ chế này, sự tách X^- cùng lúc với sự dịch chuyển của R. Tuy nhiên không phải lúc nào cũng xảy ra như thế, phản ứng phụ thuộc vào điều kiện cụ thể và bản chất chất nền.

1. Chuyển vị Hofmann

Chuyển vị Hofmann là phản ứng của amid không thế với muối hipohalit Na (hoặc hỗn hợp NaOH và halogen), sản phẩm là amin có ít hơn 1 carbon (nên còn gọi là giảm cấp Hofmann).

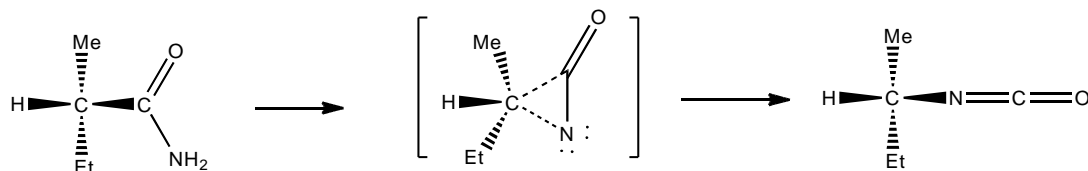


Hòa tan brom vào dung dịch xút được dung dịch muối hipobromit Na. Dung dịch này brom hóa nhóm amin cho trung gian có H acid khá mạnh. Trong môi trường phản ứng hidro còn lại tách ra dưới dạng proton, cho trung gian anion với điện tích âm trên nitơ. Sự đẩy điện tử làm brom ra đi cùng đôi điện tử liên kết, để lại nitơ có 6 điện tử tăng hóa trị. Hợp chất này của nitơ gọi là nitren. Nitren không bền, lập tức cho phản ứng chuyển vị với nhóm dịch chuyển là R. Sự tương tác của các vân đạo p của N và C tạo liên kết π , cho sản phẩm phản ứng là alkyl isocyanat. Trong môi trường phản ứng, isocyanat bị thủy phân và phân hủy thành amin có ít hơn 1 C so với amid ban đầu.

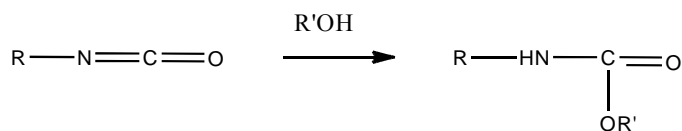


Nitren thực tế không tồn tại trong hỗn hợp phản ứng, sự tách Br^- và sự dịch chuyển R xảy ra cùng lúc. Khi khảo sát sự chuyển vị của amid có C_α bất đối xứng, người ta thấy cấu hình của

C_α không tay đôi. Như vậy nhóm dịch chuyển đi ngang qua vòng 3 và tạo liên kết mới ngay tại liên kết cũ bị đứt.

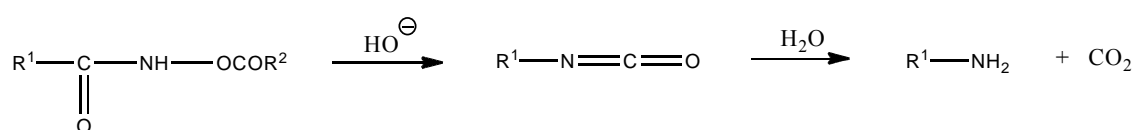


Nếu phản ứng thực hiện trong alcol thì nhận được sản phẩm là uretan.

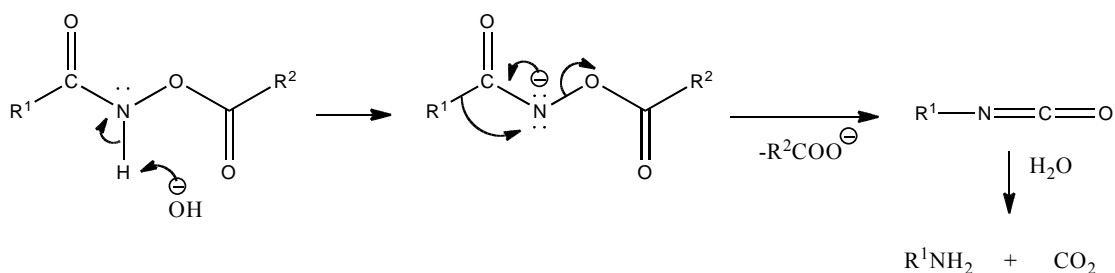


2. Chuyển vị Lossen

Chuyển vị Lossen là phản ứng xảy ra khi đun acid hidroxamic O-acil hóa với baz, nhận được sản phẩm isocianat. Trong môi trường nước, isocianat bị thủy phân thành amin bậc 1, ít hơn 1 carbon so với acid ban đầu.



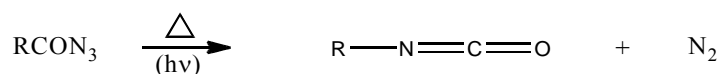
Phản ứng theo cơ chế tương tự chuyển vị Hofmann. Hidro tại nguyên tử nitơ của acid hidroxamic O-acil hóa có dễ dàng tách ra dưới dạng proton bằng baz, cho trung gian anion đẩy điện tử, làm nhóm carboxyl tách ra cùng đôi điện tử liên kết. Lúc này nitơ còn 6 điện tử tầng hóa trị nên thiếu điện tử, làm nhóm alkyl dịch chuyển sang nitơ, cho nitren. Tương tự như chuyển vị Hofmann, nitren không bền nên thực tế không tạo ra mà cùng lúc xảy ra chuyển vị nhóm alkyl cùng tương tác của đôi điện tử tự do trên N, cho sản phẩm isocianat, thủy phân thành amin.



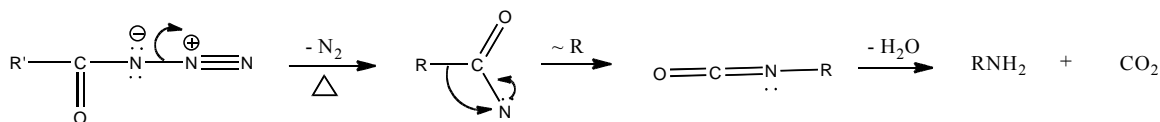
Phản ứng không được sử dụng rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ vì acid hidroxamic không có sẵn.

3. Chuyển vị Curtius

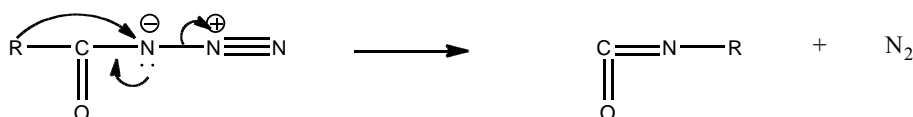
Chuyển vị Curtius xảy ra khi phân hủy bằng nhiệt hoặc bằng quang các azid acid, tạo thành isocianat.



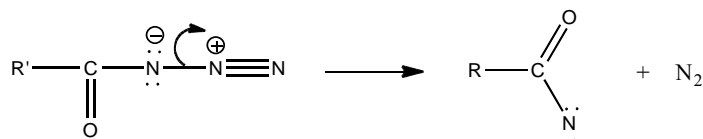
Phản ứng xảy ra theo cơ chế tương tự phản ứng Hofmann. Azid acid bị nhiệt phân thành nitren, là hệ thiếu điện tử tại N. Nhóm alkyl dịch chuyển đến N cùng đôi điện tử liên kết cho sản phẩm isocianat.



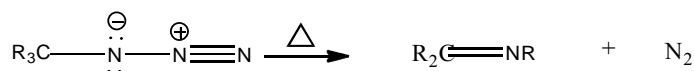
Trong điều kiện khan nước và không có alcol, isocyanat nhận được với hiệu suất cao. Cũng như chuyển vị Hofmann, nitren thực tế không tồn tại, mà sự nhiệt phân tách phân tử khí nito xảy ra cùng lúc với sự dịch chuyển nhóm alkil.



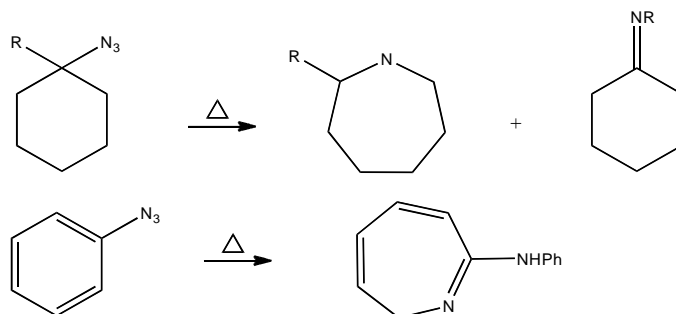
Tuy nhiên phân hủy quang hóa azid acid, nitren tạo thành trong quá trình phản ứng như một chất trung gian.



Khi nhiệt phân alkilazid, sản phẩm nhận được là imin. Sự chuyển vị xảy ra tương tự, nhưng có khác biệt là có tạo thành trung gian alkilnitren. Trong trung gian này có thể có chuyển vị của aril, alkil hoặc hidro.

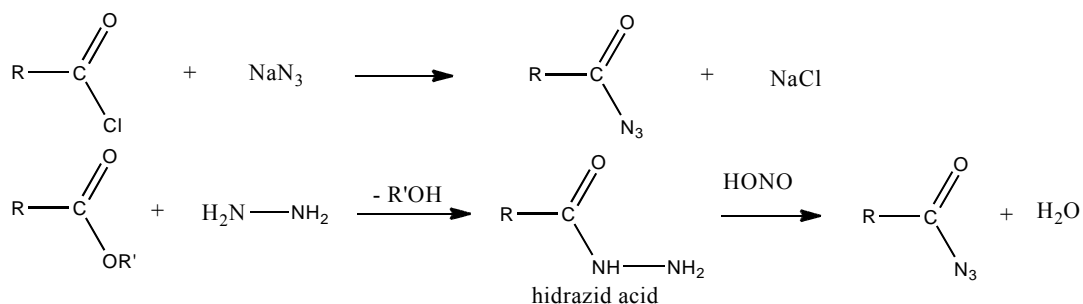


Cicloazid và arilazid nhiệt phân cho chuyển vị cùng sự mở rộng vòng.



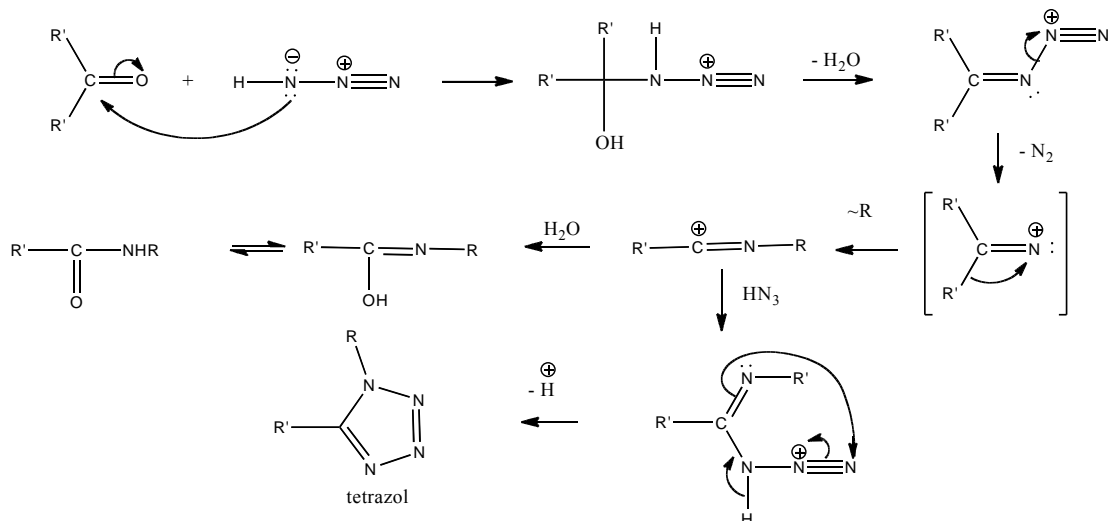
(Lưu ý: Đây không phải là chuyển vị Curtius vì chất đầu không phải là azid acid, do đó trung gian isocyanat không tạo thành. Phản ứng này có chuyển vị tương tự chuyển vị Curtius).

Azid acid được điều chế từ azid Na và clorur acid hoặc hidrazid acid và acid nitơơ .

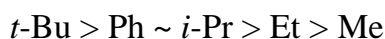


4. Chuyển vị Schmidt

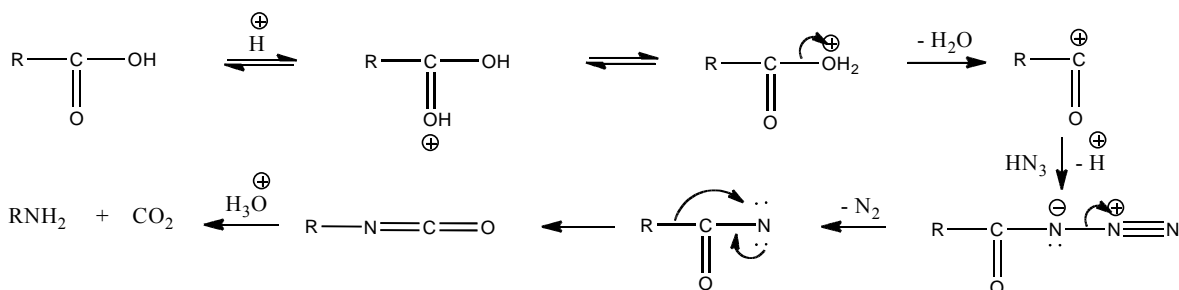
Chuyển vị Schmidt là phản ứng xảy ra khi cộng acid hidrazoic vào hợp chất carbonil như aldehyd, ceton, acid carboxylic, trong sự có mặt của acid mạnh. Cộng ceton cho amid hoặc tetrazol tùy thuộc môi trường sử dụng là nước hoặc khan nước.



Sự tách nhóm N_2 và sự dịch chuyển R xảy ra cùng lúc. Nhóm dịch chuyển là nhóm ở vị trí *trans* với nhóm ra đi. Khi tách loại 1 phân tử nước, nhóm lớn hơn sẽ ở vị trí *trans* với nhóm diazonium. Do đó trong ceton không đối xứng, thứ tự di chuyển các nhóm như sau:

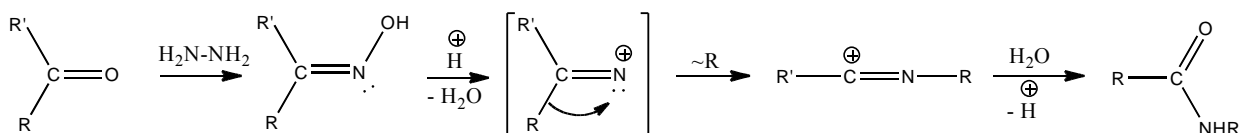


Như vậy với ceton, phản ứng trong dung dịch nước giống như thêm nguyên tử N vào giữa CO và nhóm alkyl. Acid carboxylic trong môi trường acid mạnh hoặc acid Lewis chuyển vị thành amin với 1 nguyên tử carbon ít hơn.



5. Chuyển vị Beckmann

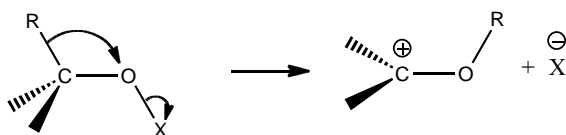
Chuyển vị Beckmann là phản ứng chuyển vị của oxim tạo thành từ aldehyd hoặc ceton, dưới tác dụng của acid mạnh hoặc có mặt PCl_5 , cho sản phẩm là amid thế.



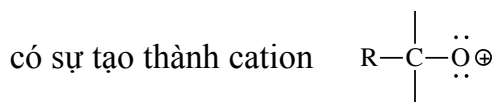
Phản ứng tương tự chuyển vị Schmidt, sự tách OH dưới dạng phân tử nước xảy ra cùng lúc với sự dịch chuyển R , trong đó nhóm R ở vị trí *trans* với OH sẽ dịch chuyển. Không có cation nitrenium tự do. Khuynh hướng các nhóm dịch chuyển giống như trong phản ứng Schmidt.

2.1.3. Sự chuyển vị đến nguyên tử ôxi

Khi ôxi có nhóm xuất ra đi cùng đôi điện tử liên kết, ta có hệ chứa nguyên tử ôxi thiếu điện tử. Sự chuyển vị đến nguyên tử ôxi làm ôxi trở về trạng thái bình thường.

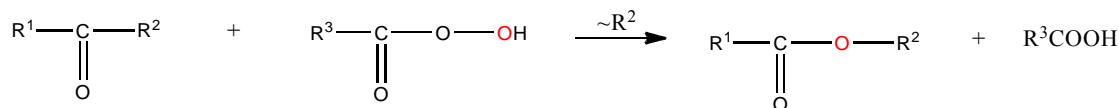


Nhóm xuất X thường là HO^\ominus , RCOO^\ominus ... Sự xuất và nhập thường xảy ra cùng lúc và không

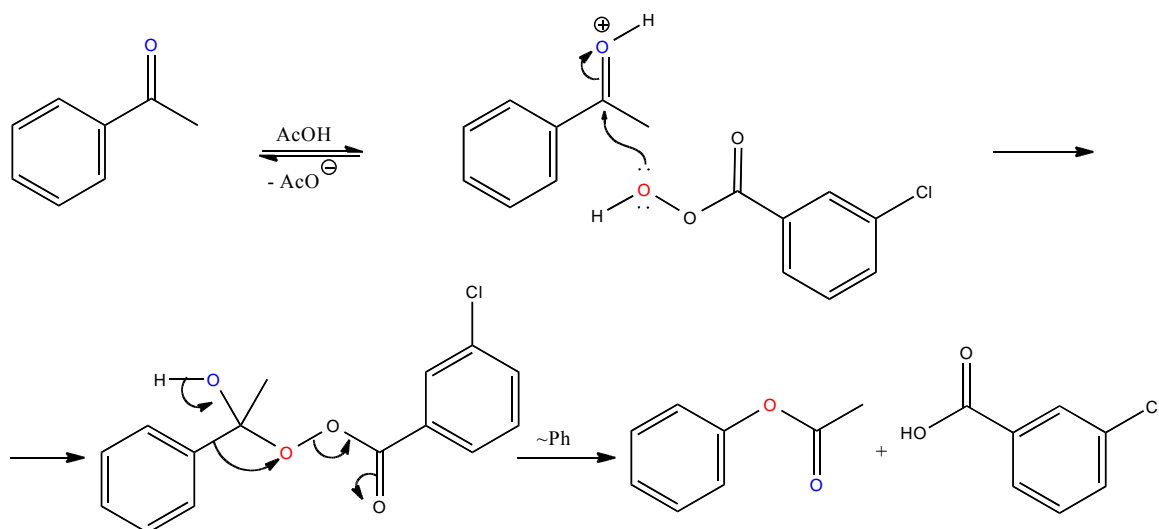


1. Phản ứng oxid hoá Baeyer – Villiger

Phản ứng Baeyer – Villiger xảy ra khi cho aldehyd hay ceton tác dụng với peracid trong môi trường acid, có sự gắn thêm nguyên tử ôxy vào vị trí giữa nhóm carbonil và nhóm alkyl hay aril của aldehyd hoặc ceton, cho sản phẩm là ester.



Người ta thấy trong trường hợp phản ứng của acetophenon có O carbonil đánh dấu trong phản ứng với acid *m*-chloroperbenzoic, sản phẩm chứa O đánh dấu trên nhóm carbonil chứ không phải trên phần alcol. Mặt khác nghiên cứu đồng vị ^{14}C cho thấy phản ứng có hiệu ứng đồng vị. Như vậy sự dịch chuyển nhóm phenil xảy ra cùng lúc với sự tách nhóm carboxil trong giai đoạn chậm của phản ứng. Cơ chế phản ứng có thể trình bày như sau.

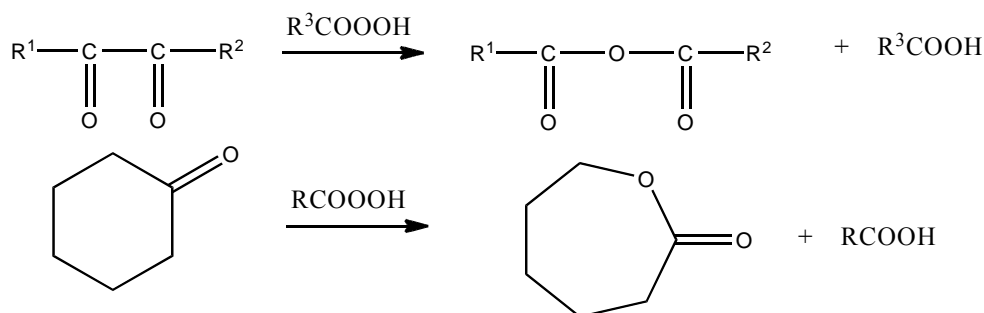


Phản ứng xảy ra theo kiểu chuyển vị trong hệ thiếu điện tử. Peracid có O hidroxil cùng đôi điện tử tự do như chất thân hạch tác kích vào nhóm $\text{C}=\text{O}$ của hợp chất carbonil. Sự đứt nối dị li liên kết $\text{O}-\text{O}$ làm xuất hiện O thiếu điện tử (6 điện tử tăng hóa trị). Sự dịch chuyển nhóm phenil cùng sự tương tác của nhóm OH làm O đủ điện tử, cho sản phẩm là ester, trong đó nhóm dịch chuyển nằm trong phần alcol.

Phản ứng thường dùng với acid peracetic, perbenzoic, đặc biệt thuận lợi với CF_3COOOH . Tính ưu tiên dịch chuyển các nhóm theo thứ tự: alkyl bậc 3 > cyclohexil > aril > alkyl bậc 2 > alkyl bậc 1 > metil. Các nhóm aril thế: *p*-MeO-Ar > *p*-Me-Ar > *p*-Cl-Ar > *p*-Br-Ar > *m*-MeO-Ar > *p*-O₂N-Ar. Nhóm thế đẩy điện tử làm tăng, nhóm thế rút điện tử làm giảm ưu tiên. Aldehyd phản ứng với peracid cho acid.

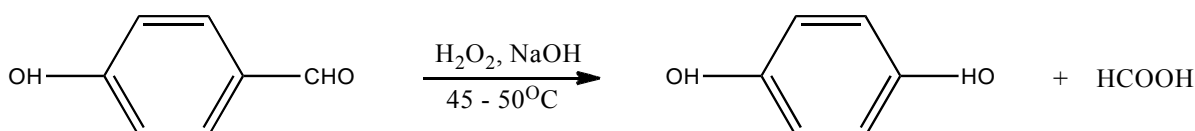


β -Diceton có thể enol hóa không cho phản ứng, α -diceton chuyển hóa thành anhidrid acid, ceton vòng thành lacton.

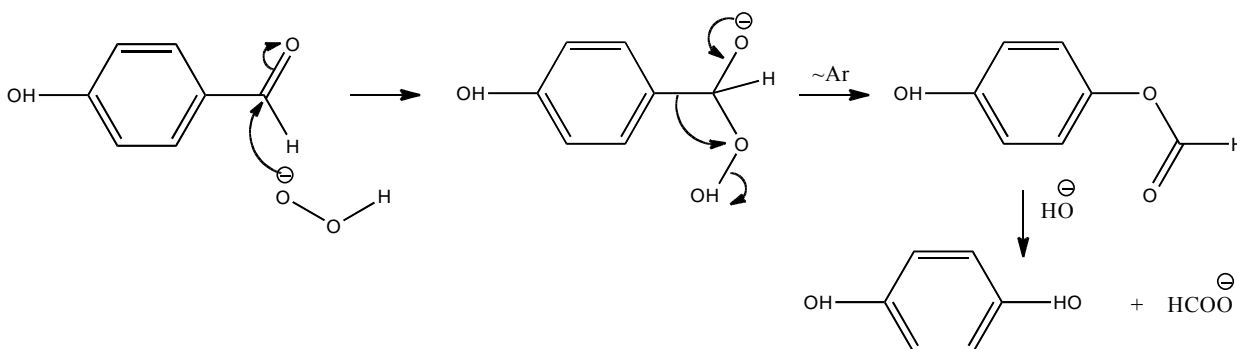


2. Phản ứng oxid hóa Dakin

Oxid hóa Dakin là phản ứng của aldehyd hoặc ceton thơm được hoạt hóa bằng nhóm OH ở vị trí *ortho* hoặc *para*, với peroxid hidro trong dung dịch kiềm, cho sản phẩm là ester, bị thủy phân trong môi trường phản ứng thành phenol.



Trong môi trường baz, peroxid hidro dưới dạng muối Na tác kích thân hạch vào nhóm C=O của hợp chất carbonil. Sự đứt dị li liên kết O-O tạo nguyên tử ôxi thiếu điện tử. Nhóm phenil dịch chuyển cùng đôi điện tử liên kết đến ôxi thiếu điện tử tạo tâm thiếu điện tử mới trên C. Tương tác của O điện tích âm và C thiếu điện tử cho sản phẩm là ester. Trong môi trường kiềm và có đun nhẹ, ester bị thủy phân thành phenol và muối của acid formic.



Bài tập

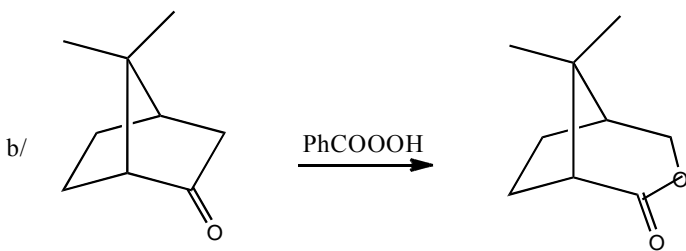
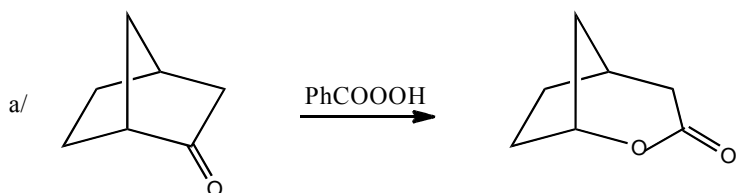
1. Theo cơ chế phản ứng, chuyển vị đến nguyên tử nitơ thiếu điện tử có thể chia thành 2 nhóm. Hãy xếp các phản ứng chuyển vị đến nitơ thiếu điện tử thành 2 nhóm và cho biết khác biệt giữa 2 nhóm.
2. Tại sao trong sự chuyển vị đến nguyên tử N thiếu điện tử, nhóm dịch chuyển ưu tiên hơn là nhóm có chứa nhóm đầy điện tử, và phenil ưu tiên hơn alkil?
3. Tại sao nói nitren không tạo thành trong quá trình phản ứng như một chất trung gian?
4. Trong chuyển vị Hofmann, dung dịch halogen trong xút rất thuận lợi cho phản ứng xảy ra. Hãy phân tích tác dụng của halogen trong phản ứng này. Từ đó có thể dùng chất khác thay thế halogen trong phản ứng này được không?
5. Tại sao chuyển vị Lossen chỉ dùng được cho acid hidroxamic O-acil hóa mà không dùng cho acid hidroxamic RCONHOH?
6. Tại sao nhiệt phân azid acid không nhận được nitren nhưng quang phân lại nhận được nitren như 1 chất trung gian?
7. Giải thích hiện tượng sau: acid dây dài cho chuyển vị Schmidt dễ dàng hơn acid thơm, ceton mạch thẳng hoặc vòng dễ hơn ceton thơm.

8. Phản ứng chuyển vị Bemann luôn cho sản phẩm là amid thế. Tại sao sản phẩm amid không thể không tạo thành?

9. Chuyển vị Beckmann xảy ra khi có sự tách nhóm OH của oxim trong môi trường acid dưới dạng phân tử nước. Sự tách nhóm OH còn dễ dàng hơn nếu chuyển nhóm hidroxil thành nhóm tosilat. Viết cơ chế phản ứng chuyển vị Bemann khi sử dụng clorur benzensulfonil thay cho acid. Từ đó có thể đề xuất thay acid bằng những chất phản ứng nào khác?

10. Oxid hóa theo Dakin dùng cho aldehyd hoặc ceton thơm được hoạt hóa bằng nhóm OH tại vị trí *orto* hoặc *para*. Nếu aldehyd hoặc ceton thơm không có nhóm hoạt hóa thì phản ứng có thể xảy ra như thế nào?

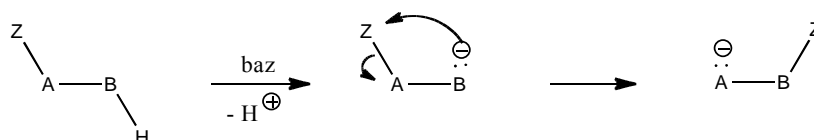
11. Vị trí nhóm dịch chuyển thường quan trọng hơn thứ tự ưu tiên. Viết cơ chế 2 phản ứng sau để thấy rõ sự quan trọng đó.



Buổi thứ tám

2.2. Sự chuyển vị trong hệ thống giàu điện tử

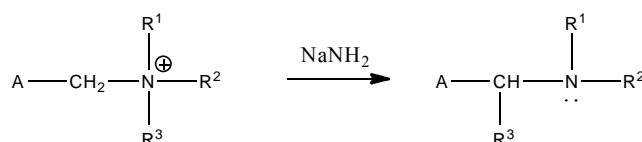
Hệ thống giàu điện tử là hệ có chứa nguyên tử mang điện tích âm (anion). Chuyển vị trong hệ thống thiếu điện tử thường xảy ra trong môi trường acid vì có sự tạo thành cation của nguyên tử có 6 điện tử. Nguyên tử thiếu điện tử được coi là tâm acid nên hệ bền trong môi trường acid. Ngược lại với hệ thiếu điện tử, hệ giàu điện tử thường được tạo thành trong môi trường baz, thường là baz mạnh, hidro linh động bị loại để tạo anion. Hệ giàu điện tử được coi là baz nên tồn tại trong môi trường baz. Hệ giàu điện tử không bền nên được bền hóa bằng sự chuyển vị.



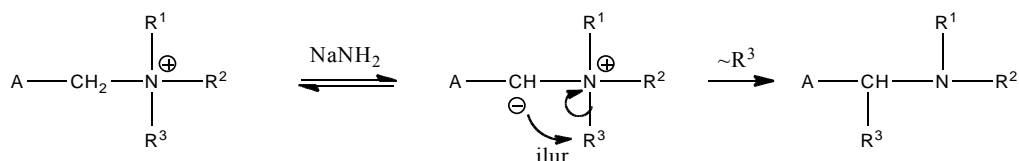
Nhóm dịch chuyển Z có tính acid làm bền tâm B^{\ominus} .

2.2.1. Chuyển vị Stevens

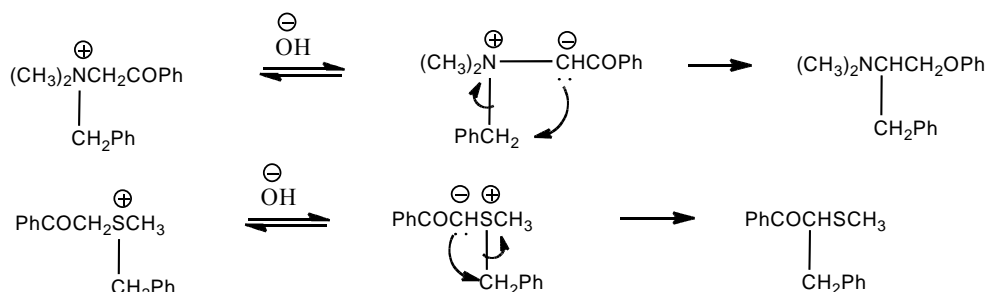
Chuyển vị Stevens là chuyển vị của muối amonium bậc 4 hay muối sulfonium dưới tác dụng của baz mạnh thành amin bậc 3 hay tioeter (mercaptan).



A là nhóm rút điện tử (RCO^{\ominus} , ROOC^{\ominus} ...). A rút điện tử, cùng với N^{\oplus} rút điện tử làm H của nhóm metilen linh động, dưới tác dụng của baz mạnh bị tách ra dưới dạng proton, để lại đôi điện tử liên kết trên C, tạo ilur, là hệ giàu điện tử. Sự dịch chuyển R^3 làm triệt tiêu điện tích, cho cơ cấu bền. Nhóm di chuyển thường là nhóm allyl, benzil.

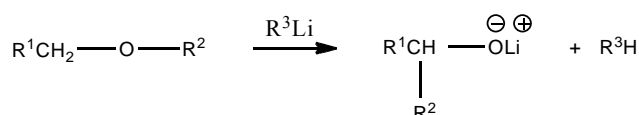


Thí dụ:

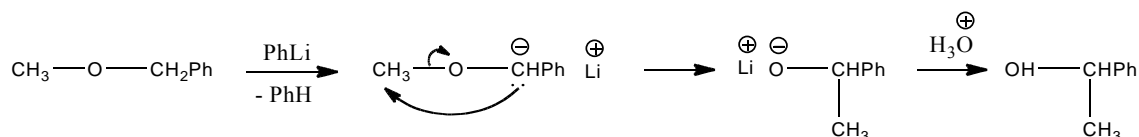


2.2.2. Chuyển vị Wittig

Chuyển vị Wittig là chuyển vị của eter dưới tác dụng của baz rất mạnh là alkyl hay aryllitium, thành alcol. H trong eter có tính acid yếu hơn trong muối amonium hay sulfonium nên baz dùng mạnh hơn.

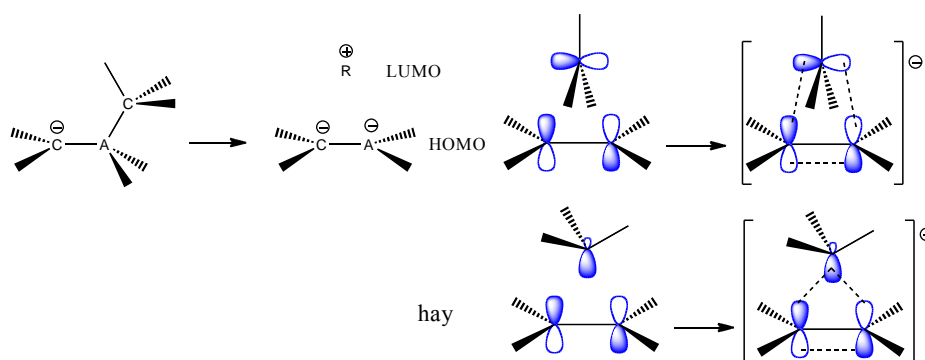


Dưới tác dụng của baz rất mạnh, eter bị tách proton thành carbanion. Nhóm metil tương tác với đôi điện tử p trên carbanion, chuyển vị thành alcol.



2.2.3. Cơ chế chuyển vị Stevens và Wittig

Chuyển vị Stevens và Wittig có điểm chung là tách proton trong môi trường baz để tạo ra carbanion, là hệ giàu điện tử. Nhóm dịch chuyển tương tác bằng vân đạo LUMO với vân đạo HOMO của carbanion. Để đơn giản, ta xem R tách ra như R^{\oplus} và nằm trong sự tương tác với 2 tâm mang điện tích âm là C và A (A là N, S hoặc O). Vân đạo trống của R^{\oplus} có thể là sp^2 hoặc sp^3 , tương tác có thể theo trục vuông góc hay song song (theo Mebins). Trong trường hợp đầu cấu hình của nhóm di chuyển bị nghịch đảo, trong trường hợp sau cấu hình được bảo toàn.

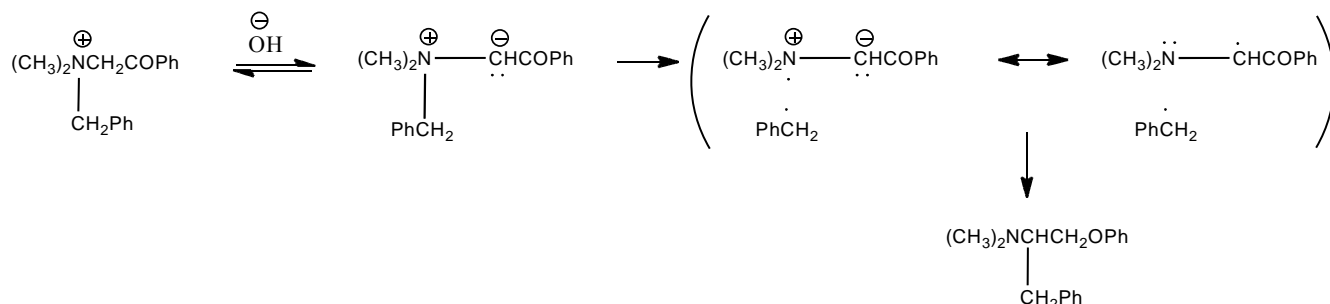


Nhìn sơ đồ thấy rõ là cả 2 trường hợp đều không thể thực hiện được do trở ngại lập thể quá lớn. Do đó có thể nghĩ phản ứng phải xảy ra trong 2 giai đoạn: R^{\oplus} được tách ra và gắn vào C^{\ominus} . Trong trường hợp đó phải nhận được sản phẩm tiêu triền. Thực tế cho thấy sản phẩm nhận được chủ yếu có lưu giữ cấu hình.

Chất	Nhóm dịch chuyển	% SP lưu giữ cấu hình
Chuyển vị Stevens		
$\text{PhCOC}^{\ominus}\text{H-N}^{\oplus}\text{Me}_2\text{CH(Me)Ph}$	CH(Me)Ph	97
$\text{CH}_2=\text{CHC}^{\ominus}\text{H-N}^{\oplus}\text{Me}_2\text{CH(Me)Ph}$	CH(Me)Ph	90
Chuyển vị Wittig		
$\text{PhC}^{\ominus}\text{H-OC(Me)(Et)Ph}$	C(Me)(Et)Ph	80 – 90
$\text{PhC}^{\ominus}\text{H-OCH(Me)Ph}$	CH(Me)Et	62
$\text{CH}_2=\text{CHC}^{\ominus}\text{H-OCH(Me)Et}$	CH(Me)Et	74

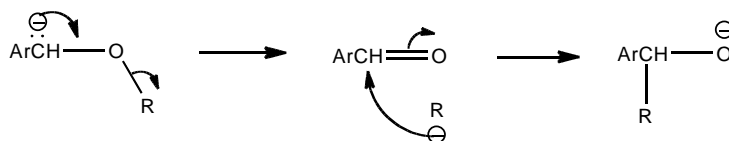
Xuất hiện mâu thuẫn: phân tích tương tác vân đạo cho thấy trạng thái chuyển tiếp không có cấu tạo vòng 3, nhưng thực nghiệm ủng hộ trạng thái chuyển tiếp vòng 3. Từ đó giả thiết rằng từ dạng ilur tách ra 1 trung gian có hoạt tính rất mạnh, mạnh đến nỗi phản ứng rất

nhánh và cấu hình chưa kịp thay đổi. Trung gian có hoạt tính mạnh nhất là gốc tự do. Thực tế cho thấy trong các phản ứng chuyển vị trên có sự đứt nối đồng li.

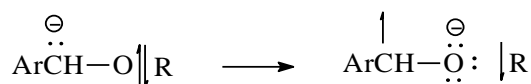


Cơ chế phản ứng qua giai đoạn tạo cặp gốc tự do trên N và nhóm benzil. C[⊖] cho N 1 điện tử tự do và trở thành gốc tự do. Gốc tự do benzil tương tác nhanh với gốc tự do mới tạo thành cho sản phẩm chuyển vị. Gốc tự do sinh ra trong các phản ứng này được chứng minh bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân.

Liên kết đơn kế tâm anion dễ dàng đứt nối đồng li. Các phản ứng chuyển vị này xảy ra ở nhiệt độ thấp, chuyển vị Wittig thực hiện ở -60°C. Bình thường có thể nghĩ rằng các tương tác điện tử xảy ra như sau.



Nhưng thực tế phản ứng thường không xảy ra như vậy. Ở đây có dịch chuyển 1 điện tử. Nếu thay các mũi tên bằng mũi tên 1 cánh biểu diễn tương tác của 1 điện tử, ta có bức tranh của phản ứng. Gốc tự do R và ArCH được tạo thành.

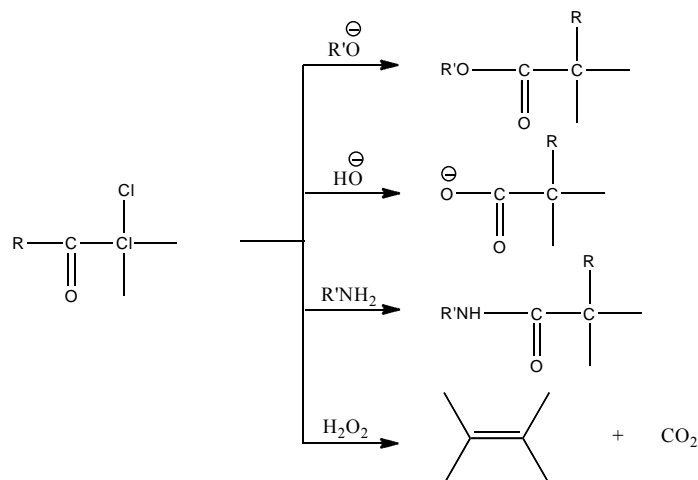


Gốc R dịch chuyển đến gốc ArCH từ cự ly gần trong thời gian ngắn, gốc R chưa kịp sắp xếp lại. Cấu hình được bảo toàn.

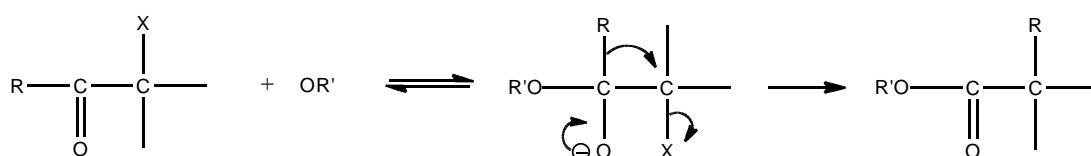
2.2.4 Chuyển vị Favorsky

Trong khi nghiên cứu α,α-dicloroacetone, Favorski dự định điều chế α-diceton bằng phản ứng thủy phân α,α-dicloroacetone trong dung dịch kiềm. Nhưng thay vì nhận được diceton, ông nhận được acid metacrylic từ chất đầu là metil-α,α-dicloroacetone.

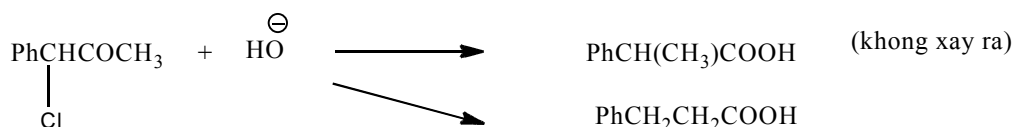
Sau đó nhóm của Favorski áp dụng phản ứng cho nhiều hợp chất α-haloceton khác và mở ra phản ứng chuyển vị mang tên ông. Chuyển vị được công bố lần đầu vào năm 1895. Chuyển vị Favorski là phản ứng của baz thân hạch với α-haloceton qua trung gian là ciclopropanon, tùy thuộc baz thân hạch cho sản phẩm là chuyển hóa chất của acid carboxylic. Với baz là hidroxid kim loại kiềm, alcoxid, amin, sản phẩm là muối của acid carboxylic, ester, amid.



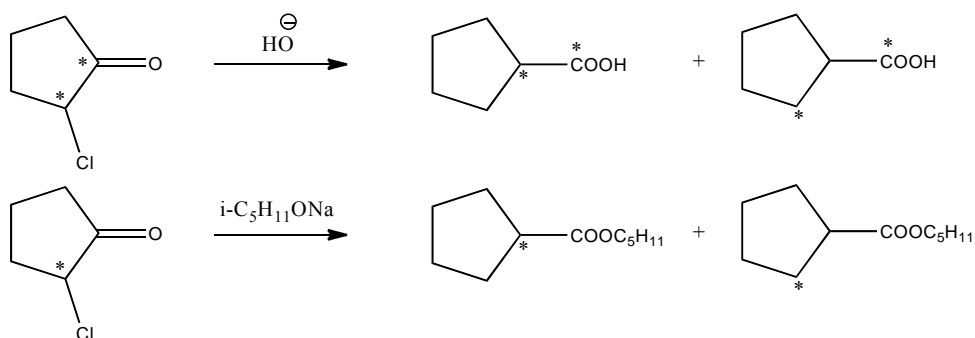
Cơ chế phản ứng là đề tài tranh luận thời gian dài. Ban đầu người ta cho rằng phản ứng bắt đầu bằng sự cộng thân hạch của baz thân hạch vào nhóm carbonil.



Nếu phản ứng xảy ra theo cơ chế này thì từ α -clorbenzylmetilketon chế biến kiềm phải nhận được acid α -phenilpropionic. Thực tế phản ứng cho sản phẩm là acid β -phenilpropionic. Như vậy phản ứng không xảy ra theo cơ chế này.

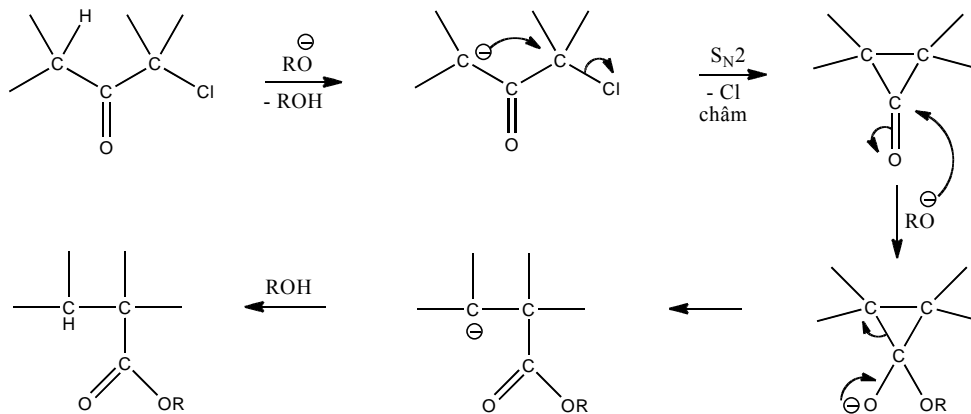


Favorski đề xuất cơ chế ngang qua trung gian cyclopropanon, nhưng khi đó điều kiện thực nghiệm và lý thuyết chưa cho phép chứng minh. Đến năm 1951 Loffield dùng phương pháp nguyên tử C đánh dấu đã chứng minh cơ chế phản ứng đi qua trung gian vòng 3.

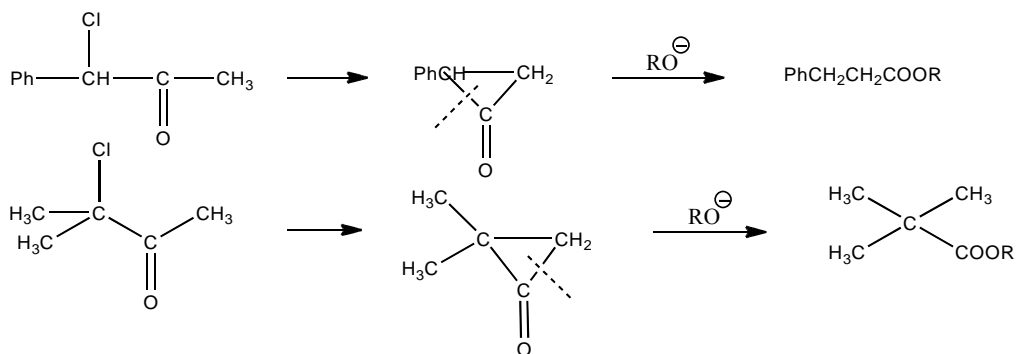


Phản ứng bắt đầu bằng sự tách proton vị trí α phía bên kia carbon mang clor, tiếp theo là thể thân hạch nội phân tử cùng sự ra đi nhóm xuất clor, tạo thành vòng cyclopropanon. Baz thân hạch cộng vào nhóm carbonil, O⁻ đẩy điện tử cùng sự mở vòng 3 cho sản phẩm phản ứng.

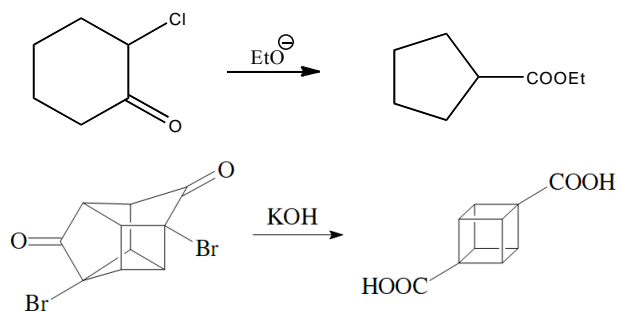
Trong giai đoạn đầu, ion alcoxid tác dụng không phải như chất thân hạch mà như baz, tách lấy proton. Sau đó ion alcoxid cộng vào nhóm carbonil của cyclopropanon như chất thân hạch, tham gia vào sản phẩm. Giai đoạn chậm của phản ứng là thể thân hạch nội phân tử cho trung gian là cyclopropanon. Do đây là hợp chất vòng nhỏ căng nên đỉnh năng lượng cao. Tiếp theo là cộng thân hạch của baz thân hạch và mở vòng, do giải phóng năng lượng nhiều nên phản ứng xảy ra nhanh. Người ta không nhận thấy có cyclopropanon tự do trong quá trình phản ứng.



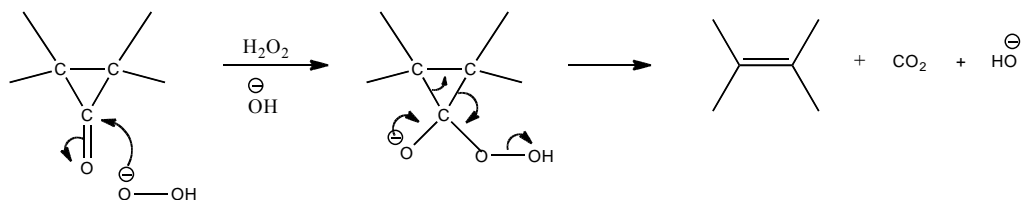
Nếu trung gian cyclopropanon không đối xứng, sự mở vòng 3 ưu đãi hơn tại phía cho ra carbanion bền hơn



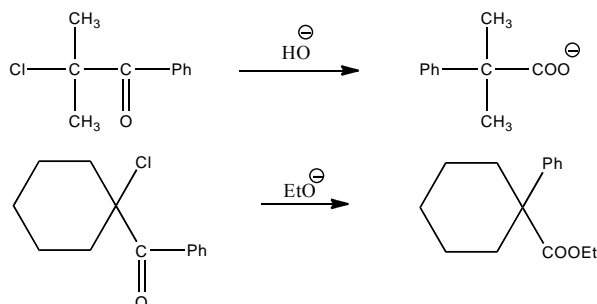
Chuyển vị Favorski làm hẹp vòng haloceton vòng.



Nếu phản ứng trong dung dịch kiềm và có mặt peroxid hidro, sản phẩm là alcen và thoát khí carbonic.



Cơ chế ngang qua trung gian ceton vòng 3 khi α -haloceton có H linh động tại vị trí α' . Chuyển vị Favorski dường như cũng xảy ra khi tại $C_{\alpha'}$ không chứa H.



Ở đây phản ứng xảy ra không theo cơ chế qua trung gian cyclopropanon, mà theo cơ chế biểu diễn tại trang 66 (cơ chế tranh cãi và bị phủ nhận). Do theo cơ chế không phải là chuyển vị Favorski nên phản ứng được gọi là chuyển vị giống Favorski (quasi-Favorskii rearrangement).

Bài tập

1. Sự chuyển vị trong hệ thiếu điện tử thường xảy ra trong môi trường acid hoặc trung tính, nhưng tại sao sự chuyển vị trong phản ứng oxid hóa Dakin lại xảy ra trong môi trường bazơ?

2. Tại sao cho rằng sự chuyển vị trong hệ giàu điện tử không đi qua trạng thái chuyển tiếp là vòng 3? Nếu thực sự có tạo thành gốc tự do trong phản ứng thì chuyển vị trong hệ thống giàu điện tử có được coi là chuyển vị liên phân tử không?

3. Theo sơ đồ chung của phản ứng chuyển vị trong hệ giàu điện tử, sự chuyển vị thường đi từ hệ giàu điện tử này sang hệ giàu điện tử khác. Như vậy phản ứng phải thuận nghịch. Nhưng các phản ứng chuyển vị Stevens, Wittig và Favorski đều xảy ra dễ dàng và một chiều. Dựa vào đặc điểm cụ thể của 3 phản ứng để cho giải thích điều này.

4. Chuyển vị Stevens dùng cho các muối amonium và sulfonium có nhóm A rút điện tử. Nếu không có nhóm rút điện tử thì phản ứng có xảy ra không?

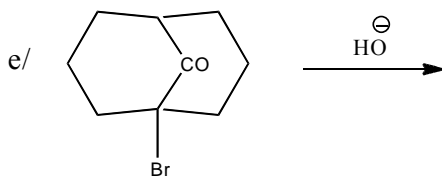
5. Chuyển vị Wittig có thể thực hiện ở nhiệt độ rất thấp. Dùng đặc điểm cơ chế để giải thích đặc điểm này của phản ứng.

6. Tại sao có thể xếp chuyển vị Favorski vào nhóm chuyển vị trong hệ giàu điện tử kiểu 1,2? Tâm giàu điện tử là tâm nào? Chỉ ra những khác biệt trong cơ chế phản ứng chuyển vị Favorski với chuyển vị Stevens và chuyển vị Wittig.

7. Để chứng minh cơ chế phản ứng chuyển vị Favorski, Loftfield thực hiện phản ứng với 2-clorocyclohexanon có C^{14} tại vị trí 1 và 2. Kết quả phân tích cho thấy trong sản phẩm có 50% C^{14} tại C nhóm carbonil, 25% tại C_α và 25% tại C_β . Dùng các số liệu trên để chứng minh rằng phản ứng không xảy ra theo cơ chế tranh cãi (trang 66), trong đó phản ứng bắt đầu bằng sự cộng bazơ thân hạch.

8. Trung gian cyclopropanon không đối xứng trong phản ứng chuyển vị Favorski có thể mở vòng tại 2 vị trí và cho 2 sản phẩm. Nhưng thực tế chỉ nhận được 1 sản phẩm. Giải thích sự mở vòng trung gian cyclopropanon của 1-chloro-1-phenylpropan-2-one và 3-chloro-3-methylbutan-2-one trong dung dịch alcoxid natri.

9. Viết các phản ứng sau.

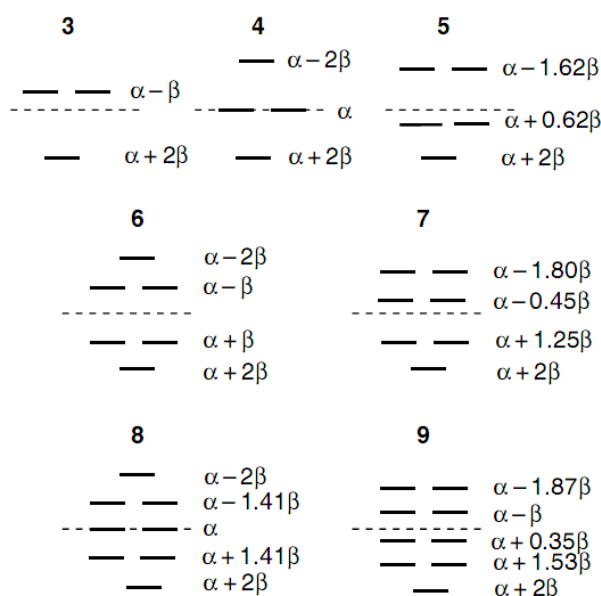


Chương 3. Phản ứng trên hệ thơm

3.1. Tính thơm

Hợp chất thơm được dùng chỉ các chất có mùi được tách ra từ dầu thơm, dầu chưng cất than đá... Ngày nay từ “thơm” được dùng với nghĩa hoàn toàn khác. Tính thơm được hiểu là khả năng một số hợp chất không no dễ cho phản ứng thế mà khó cho phản ứng cộng, bền với chất oxid hóa, với nhiệt độ... Đại diện cho các hợp chất thơm là benzen, công thức phân tử là C_6H_6 . Các nguyên tử carbon và hydro tạo vòng 6 phẳng với 3 liên kết đôi và 3 liên kết đơn. Cả 6 nguyên tử carbon đều tương đương. Độ dài liên kết C-C là 1,397Å, góc hóa trị 120° . Liên kết σ của các nguyên tử carbon tạo thành do xen phủ vân đạo sp^2 , 6 vân đạo p của 6 nguyên tử C tạo hệ điện tử π khép kín do có sự xen phủ bên. Sự cộng hưởng khép kín này đảm bảo cho tính không cố định của các điện tử π . Chính hệ điện tử π khép kín này giải thích tính bền của benzen.

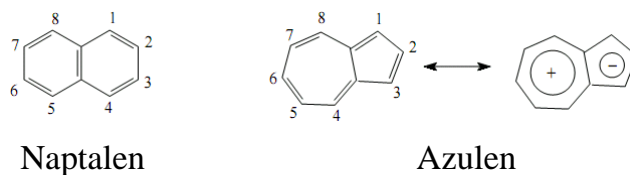
Theo thuyết vân đạo phân tử (MO), 6 vân đạo p của 6 nguyên tử C tổ hợp thành 6 vân đạo π , trong đó 3 vân đạo liên kết và 3 vân đạo phản liên kết. Năm 1931 Huckel áp dụng thuyết vân đạo phân tử cho các hợp chất polien đơn vòng cộng hưởng phẳng (thuyết HMO) và đưa ra quy tắc xác định tính thơm (quy tắc Huckel). Các hydrocarbon đơn vòng cộng hưởng phẳng có tính thơm nếu trong vòng có $(4n+2)$ điện tử π . Theo HMO, mức năng lượng các vân đạo p của một số vòng polien như sau.



Các vân đạo dưới mức α là vân đạo liên kết, sự lấp đầy các vân đạo này làm phân tử bền. Các vân đạo nằm ngang mức α là vân đạo không liên kết, điện tử trên vân đạo này không làm tăng cũng như không làm giảm tính bền phân tử. Các vân đạo nằm trên mức α là vân đạo phản liên kết, điện tử vân đạo này làm giảm tính bền phân tử. Theo thuyết HMO, trong benzen cả 6 điện tử p đều nằm trên vân đạo liên kết, do đó benzen bền và có tính thơm hóa học. Ciclobutadien có 4 điện tử p phân bố trên vân đạo liên kết và vân đạo không liên kết, trong đó 2 điện tử độc thân. 2 điện tử này làm phân tử butadien không bền, dễ cho phản ứng cộng như liên kết đôi C=C cô lập.

Quy tắc Huckel áp dụng tốt cho các hydrocarbon đơn vòng, vòng mang điện tích, hợp chất dị vòng. Đối với hydrocarbon đa vòng ngưng tụ, quy tắc Huckel được áp dụng nếu các liên kết chung của 2 vòng không gây nhiễu loạn đáng kể so với 1 vòng lớn, mà chỉ làm cho vòng đủ

phẳng. Xét naptalen và azulen trong so sánh với đơn vòng có 10 C (vòng [10]annulen). Naptalen và azulen đều có 10 điện tử π cộng hưởng khép kín và tạo vòng phẳng. Liên kết chung của 2 vòng làm tăng tính phẳng của hệ, làm tăng tính không cố định của các điện tử π . Cả naptalen và azulen đều có năng lượng thấp hơn [10]annulen, và đều có tính thơm rõ rệt. Naptalen không màu, nhưng azulen có màu xanh dương đậm. Azulen chủ yếu tồn tại dưới dạng lưỡng ion gồm anion ciclopentadienil và cation tropil.



Đối với các hệ có nhiều vòng khác việc suy xét tương tự. Riêng các vòng có nguyên tử C chung 3 vòng, quy tắc Huckel không áp dụng được.

Bên cạnh tính thơm người ta còn có khái niệm tính không thơm và tính phản thơm. Tính không thơm là tính không thay đổi mức năng lượng của hệ khi trong hệ có sự cộng hưởng khép kín. Sự phản thơm là sự tăng mức năng lượng (giảm tính bền) của hệ khi có sự cộng hưởng vòng khép kín. Một số thí dụ (trích từ: Carey F. A., Sundberg R. J. (2007) *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms, 5th Edition*, Prentice Hall, New York, trang 743).

Compound	π Electrons
Aromatic	
Cyclopropenylum ion	2
Cyclopentadienide anion	6
Cycloheptatrienylum ion	6
Cyclooctatetraene dianion	10
Cyclononatetraenide anion	10
[12]Annulene dianion	14
Antiaromatic	
Cyclopropenide anion	4
Cyclopentadienylum ion	4
Nonaromatic	
Cycloheptatrienide anion	8

Hệ thơm là hệ giàu điện tử nên phản ứng đặc trưng là thế thân điện tử. Trong điều kiện khắc nghiệt hoặc với cơ cấu đặc biệt, hệ thơm có thể cho phản ứng thế thân hạch.

3.2. Phản ứng thế thân điện tử

Phản ứng thế thân điện tử trong hệ thơm được nghiên cứu đầy đủ và sử dụng nhiều trong công nghiệp. Các chất thân điện tử được chia ra thành nhóm thân điện tử mạnh, vừa và yếu.

3.2.1. Chất thân điện tử

- Chất thân điện tử mạnh gồm ion nitronium $\text{NO}^{2\oplus}$, phức clor và brom với acid Lewis (FeCl_3 , AlBr_3 , AlCl_3 , SbCl_5 ...), các ion $\text{H}_2\text{OCl}^\oplus$, $\text{H}_2\text{OBr}^\oplus$, $\text{RSO}^{2\oplus}$, $\text{HSO}^{3\oplus}$

- Chất thân điện tử vừa gồm các phức halogenur alkyl và acil với acid Lewis ($\text{RCl}.\text{AlCl}_3$, $\text{RBr}.\text{GaBr}_3$, $\text{RCOCl}.\text{AlCl}_3$...), phức của alcol với acid Lewis và Bronsted mạnh ($\text{ROH}.\text{BF}_3$, $\text{ROH}.\text{H}_3\text{PO}_4$, $\text{ROH}.\text{HF}$...).

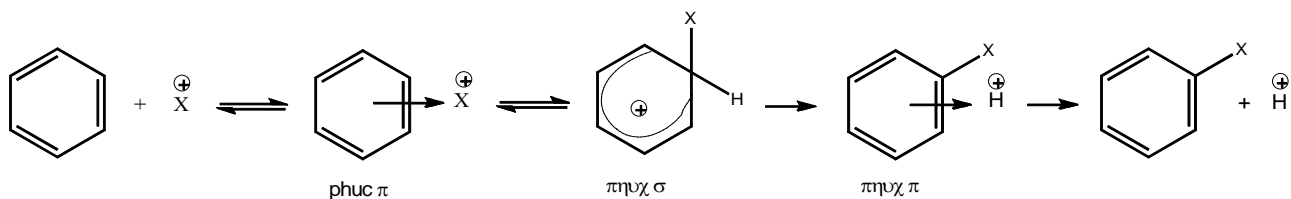
- Chất thân điện tử yếu gồm cation diazonium $\text{ArN}^{2\oplus}$, iminium $\text{CH}_2=\text{N}^\oplus\text{H}_2$, nitrosonium NO^\oplus , dioxid carbon CO_2 .

Chất thân điện tử mạnh: tác dụng được với các dẫn xuất benzen có nhóm thế rút và đẩy điện tử. Chất thân điện tử vừa: tác dụng được với benzen và dẫn xuất chứa nhóm thế cho điện tử (-NO₂, -SO₃H, -COR, -CN...) và halogen. Chất thân điện tử yếu: chỉ tác dụng được với dẫn xuất benzen chứa nhóm thế đẩy điện tử mạnh (-OH, OR, -NH₂, -NR₂, -O[⊖]...). Bảng dưới đây cho thấy sự tạo thành một số chất thân hạch mạnh, vừa và yếu trích từ tài liệu: Carey F. A., Sundberg R. J. (2007), *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 5th Edition, Preum Press, New York, trang 743.

	Electrophile	Typical means of generation
A. Electrophiles capable of substituting both activated and deactivated aromatic rings		
1 ^a	O=N ⁺ =O	2 H ₂ SO ₄ + HNO ₃ ⇌ NO ₂ ⁺ + 2 HSO ₄ ⁻ + H ₃ O ⁺
2 ^b	Br ₂ or Br ₂ -MX _n	Br ₂ + MX _n ⇌ Br ₂ -MX _n
3 ^b	BrO ⁺ H ₂	BrOH + H ₃ O ⁺ ⇌ BrO ⁺ H ₂
4 ^b	Cl ₂ or Cl ₂ -MX _n	Cl ₂ + MX _n ⇌ Cl ₂ -MX _n
5 ^b	ClO ⁺ H ₂	ClOH + H ₃ O ⁺ ⇌ ClO ⁺ H ₂
6 ^c	SO ₃ or SO ₂ O ⁺ H	H ₂ S ₂ O ₇ ⇌ HSO ₄ ⁻ + SO ₂ O ⁺ H
7 ^d	RSO ₂ ⁺	RSO ₂ Cl + AlCl ₃ ⇌ RSO ₂ ⁺ + AlCl ₄ ⁻
B. Electrophiles capable of substituting activated but not deactivated aromatic rings		
8 ^e	R ₃ C ⁺	R ₃ CX + MX _n ⇌ R ₃ C ⁺ + [MX _{n+1}] ⁻
9 ^f	R ₃ C ⁺	R ₃ COH + H ⁺ ⇌ R ₃ C ⁺ + H ₂ O
10 ^g	R ₂ C ⁺ CHR' ₂	R ₂ C=CR' ₂ + H ⁺ ⇌ R ₂ C ⁺ CHR' ₂
11 ^e	RCH ₂ X - MX _n	RCH ₂ X + MX _n ⇌ RCH ₂ X - MX _n
12 ^h	RC≡O ⁺	RCOX + MX _n ⇌ RC≡O ⁺ + [MX _{n+1}] ⁻
13 ^h	RCOX - MX _n	RCOX + MX _n ⇌ RCOX - MX _n
14 ⁱ	RC ⁺ =O ⁺ H	RCOX + MX _n + H ⁺ ⇌ RC ⁺ =O ⁺ H + [MX _{n+1}] ⁻
15 ^j	H ⁺	HX ⇌ H ⁺ + X ⁻
16 ^k	R ₂ C=O ⁺ H	R ₂ C=O + H ⁺ ⇌ R ₂ C=O ⁺ H
17 ^k	R ₂ C=O ⁺ - M ⁻ X _n	R ₂ C=O + MX _n ⇌ R ₂ C=O ⁺ - M ⁻ X _n
18 ⁱ	HC ⁺ =N ⁺ H ₂	HC≡N + 2H ⁺ ⇌ HC ⁺ =N ⁺ H ₂
C. Electrophiles capable of substitution only strongly activated aromatic rings		
19 ^l	HC≡N ⁺ H	HC≡N + HX ⇌ HC≡N ⁺ H + X ⁻
20 ^m	N≡O ⁺	HONO + H ⁺ ⇌ N≡O ⁺ + H ₂ O
21 ⁿ	ArN ⁺ ≡N	ArNH ₂ + HONO + H ⁺ ⇌ ArN ⁺ ≡N + 2H ₂ O

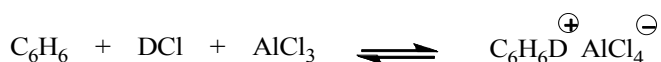
3.2.2. Cơ chế phản ứng

Sự thế thân điện tử trên hệ thơm xảy ra theo kiểu cộng – tách. Chất thân điện tử ban đầu tương tác với các vân đạo π của hệ thơm, tạo thành phức π. Tiếp tục phản ứng, chất thân điện tử tiến gần lại 1 trong các C và xác lập liên kết σ với C này. Carbon chuyển từ lai hóa sp² sang sp³, hệ thơm bị phá vỡ, do đó năng lượng hệ rất cao, hệ không bền. Để đưa hệ về trạng thái bền, 1 proton được tách ra ngang qua phức π và cho sản phẩm thế.

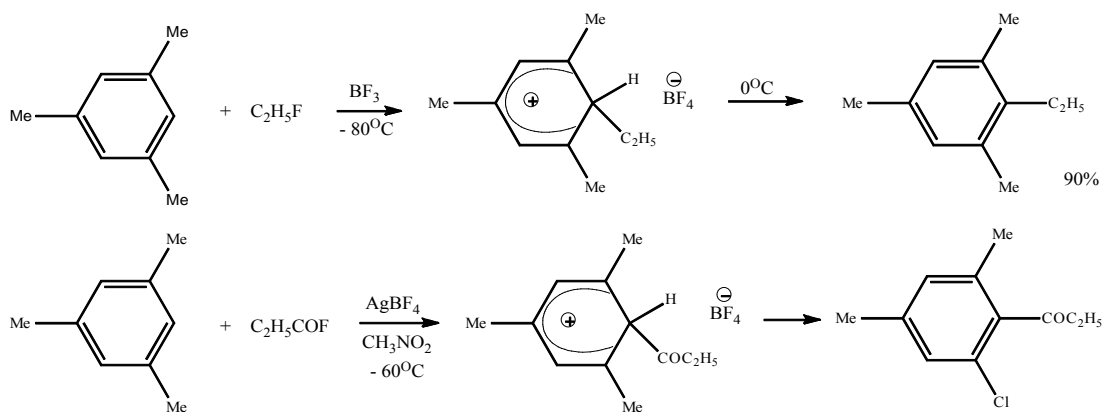


Khi cho luồng khí DCl đi qua dung dịch benzen trong n-hexan ở -78°C , người ta nhận được phức phân tử với tỷ lệ là 1:1. Phức này không màu, không dẫn điện. Như vậy trong dung dịch không có ion và mảnh phân tử mang điện tích. Bằng phân tích nhiễu xạ tia X các tinh thể phức benzen và các hydrocarbon thơm khác với các chất thân điện tử khác nhau, đã xác lập cấu tạo cho nhận qua vân đạo π của các phức này. Đây là phức π . Các aren là baz π , có thể tạo phức π kiểu cho – nhận với các acid Lewis cũng như DCl không phân ly. Khi nhiệt độ tăng, phức π nhanh chóng bị phân hủy.

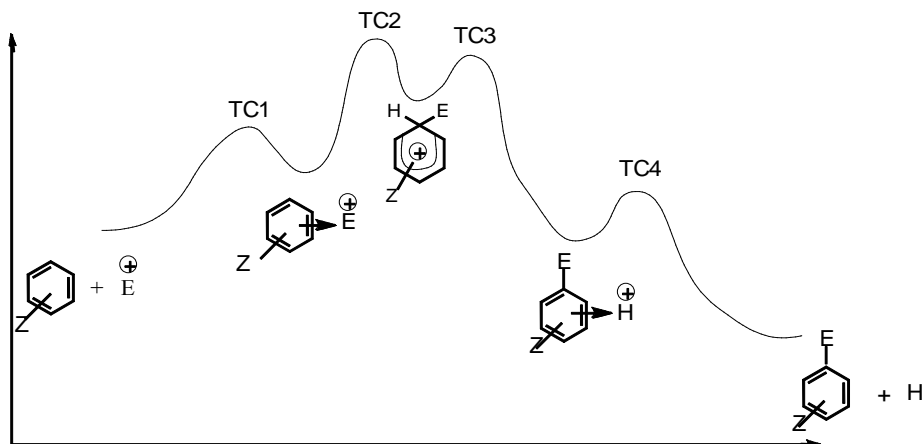
Khi cho AlCl_3 vào dung dịch DCl trong benzen hay benzen thế, dung dịch dẫn điện và có màu. Sự dẫn điện chứng tỏ trong dung dịch có ion hoặc phân tử mang điện tích. Phân tích phổ cộng hưởng proton và ^{13}C cho thấy có tạo thành phức ion.



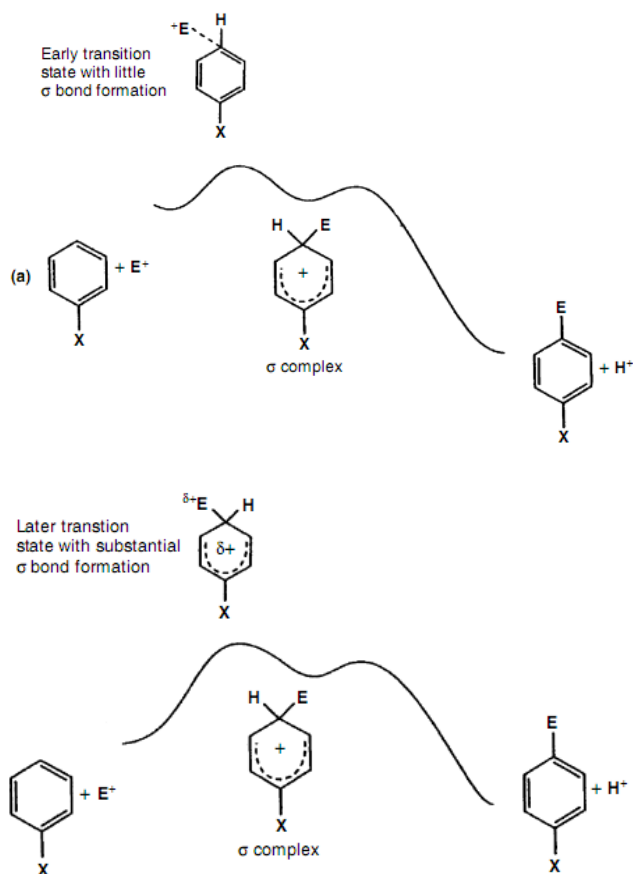
Đây là phức σ . Phức σ tạo thành ở nhiệt độ thấp, khi tăng nhiệt độ phức σ bị phân hủy. Phức σ có thể phân hủy thành sản phẩm hay chất đầu, tùy thuộc sự tách chất thân điện tử hay tách proton, mảnh nào tách dễ hơn. Thông thường tách proton dễ hơn nhiều, và trong nhiều trường hợp phức σ tạo thành không thuận nghịch. Với các aren và chất thân điện tử khác nhau độ bền phức σ khác nhau.



Giai đoạn chậm của nhiều phản ứng thế thân điện tử hệ thơm là giai đoạn tạo phức σ . Giảm đồ năng lượng tổng quát cho thấy có 2 phức π trước và sau phức σ .



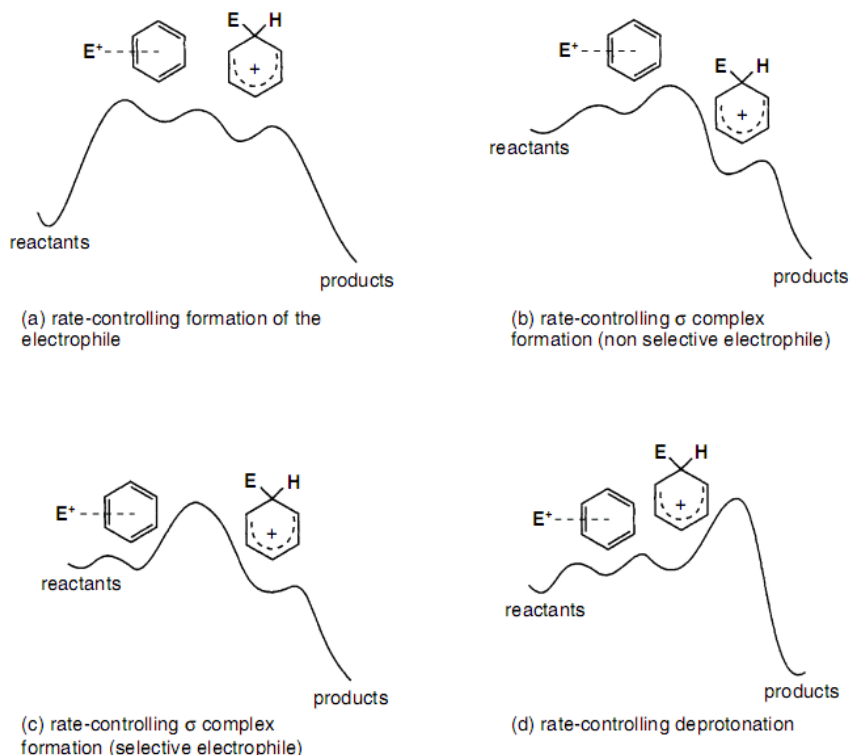
Thực tế động học phản ứng thế thân điện tử trên hệ thơm tùy thuộc trường hợp cụ thể. Chất thân điện tử mạnh có mức năng lượng cao, trạng thái chuyển tiếp ở mức gần chất đầu. Khi đó ta có trạng thái chuyển tiếp sớm. Trường hợp này đặc trưng cho các phản ứng tỏa nhiệt. Điện tích dương phân bố trong vòng ít, do đó ít có sự khác biệt vị trí phản ứng trên vòng benzen có sẵn nhóm thế. Với chất thân điện tử yếu, trạng thái chuyển tiếp ở mức gần phức σ , ta có trạng thái chuyển tiếp trễ. Liên kết σ tạo hoàn chỉnh, điện tích dương phân bố trong vòng và tập trung nhiều hơn ở vị trí *ortho* và *para* đối với nhóm thế có sẵn trong vòng benzen. Phản ứng thu nhiệt. Hình biểu diễn dưới đây trích từ tài liệu: Carey F. A., Sundberg R. J. (2007), *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 5th Edition, Prentice Hall, New York, trang 789.



Khảo sát hiệu ứng đồng vị giúp làm sáng tỏ cơ chế phản ứng. Với từng phản ứng cụ thể, hiệu ứng đồng vị khác nhau. Hiệu ứng đồng vị k_H/k_D hoặc k_H/k_T của một số phản ứng được trích từ tài liệu: Carey F. A., Sundberg R. J. (2007), *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 5th Edition, Prentice Hall, New York, trang 790. Phản ứng có hiệu ứng đồng vị k_H/k_D hoặc k_H/k_T khi giai đoạn tách proton khỏi phức σ cho sản phẩm là giai đoạn chậm.

Reaction and reactants	Reagent	k_H/k_D or k_H/k_T
Nitration		
Benzene- t^a	HNO ₃ -H ₂ SO ₄	<1.2
Toluene- t^a	HNO ₃ -H ₂ SO ₄	<1.2
Nitrobenzene- d_5^a	HNO ₃ -H ₂ SO ₄	1
Halogenation		
Benzene- d_6^a	HOBr, HClO ₄	1
Methoxybenzene- d^a	Br ₂	1.05
Acylation		
Benzene- d_6^b	CH ₃ CO ⁺ SbF ₆ ⁻ , CH ₃ NO ₂	2.25
Benzene- d_6^b	PhCO ⁺ SbF ₆ ⁻ , CH ₃ NO ₂	1.58
Sulfonation		
Benzene- d_6^c	ClSO ₃ H, CH ₃ NO ₂	1.7
Benzene- d_6^c	ClSO ₃ H, CH ₂ Cl ₂	1.6
Nitrobenzene- d_5^a	H ₂ SO ₄ , SO ₃	1.6–1.7
Nitrosation		
Benzene- d_6^d	HNO ₂ , D ₂ SO ₄	8.5
Diazo coupling		
1-Naphthol-4-sulfonic acid ^a	PhN ₂ ⁺	1.0
2-Naphthol-8-sulfonic acid ^a	PhN ₂ ⁺	6.2

Hiệu ứng đồng vị không rõ ràng trong phản ứng nitro hóa, halogen hóa, trong khi phản ứng acil hóa, sulfon hóa, nitroso hóa và ghép cặp diazo có giai đoạn chậm là deproton hóa. Hiệu ứng đồng vị cho thấy với các chất thân điện tử yếu như trong phản ứng nitroso hóa và ghép cặp diazo, vận tốc phản ứng phụ thuộc hoàn toàn vào vận tốc tách proton. Nhưng trong 2 trường hợp của phản ứng ghép cặp diazo, nhóm sulfon ở vị trí 8 cho hiệu ứng đồng vị, trong khi ở vị trí 4 không có hiệu ứng đồng vị. Chung quy có 4 loại cơ chế cho phản ứng thế thân điện tử hệ thơm, biểu diễn bằng giản đồ năng lượng trích từ tài liệu: Carey F. A., Sundberg R. J. (2007), *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 5th Edition, Prentice Hall, New York, trang 791.



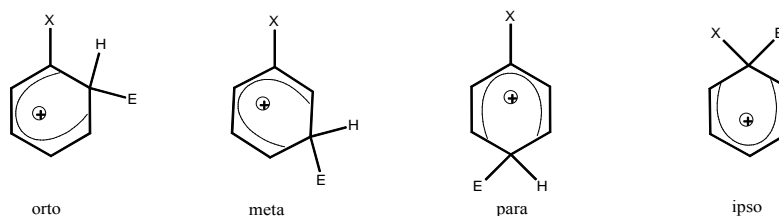
Trường hợp (a), giai đoạn xác định vận tốc phản ứng là giai đoạn hoạt hóa chất thân điện tử. Đặc trưng cho loại cơ chế này là vận tốc phản ứng không phụ thuộc vào nồng độ hợp chất thơm. Trong trường hợp (b), giai đoạn chậm là giai đoạn tạo thành phức σ , trạng thái chuyển

tiếp sớm, vận tốc phản ứng phụ thuộc vào nồng độ cả chất thân điện tử và hợp chất thơm. Trường hợp (c) cũng có giai đoạn chậm là tạo phức σ , nhưng trạng thái chuyển tiếp. Trong trường hợp (d) giai đoạn chậm là giai đoạn tách proton và thơm hóa thành sản phẩm, đặc trưng là hiệu ứng đồng vị tại vị trí thế.

Trong trình bày cơ chế phản ứng thế thân điện tử trên hệ thơm ta nên lưu ý sự tạo thành và cơ cấu chất thân điện tử và cơ cấu phức σ .

3.2.3. Phản ứng thế thân điện tử trên benzen có 1 nhóm thế

Tại trạng thái chuyển tiếp trước phức σ , giữa benzen thế và chất thân điện tử có phân bố điện tích dương. Nếu trạng thái chuyển tiếp sớm, điện tích dương chủ yếu phân bố trên chất thân điện tử, nếu trạng thái chuyển tiếp trễ, điện tích dương chủ yếu trên vòng thơm. Nếu trên vòng benzen có 1 nhóm thế, có thể có 4 trường hợp phức σ .



Từ các phức của vị trí tác kích *ortho*, *meta* và *para*, 1 proton được tách ra, nhưng từ phức của vị trí *ipso* nhóm tách ra là X dưới dạng X^{\ominus} . Sự thế *ipso* đặc trưng cho các dẫn xuất kim loại của benzen, vì kim loại bị thay thế dễ hơn hydro. Đối với các dẫn xuất khác, sự thế chỉ xảy ra trên các vị trí *ortho*, *meta* và *para*. Ta xét các trường hợp này.

Benzen có 1 nhóm thế có thể có hoạt tính với tác kích thân điện tử mạnh hơn hoặc yếu hơn so với benzen không thế. Các nhóm thế làm tăng hoạt tính vòng benzen là nhóm có hiệu ứng đẩy điện tử, do đó định hướng *para* và *ortho*. Nhóm thế giảm hoạt tính là nhóm có hiệu ứng rút điện tử, do đó định hướng *meta*. Người ta chia nhóm thế thành 2 loại:

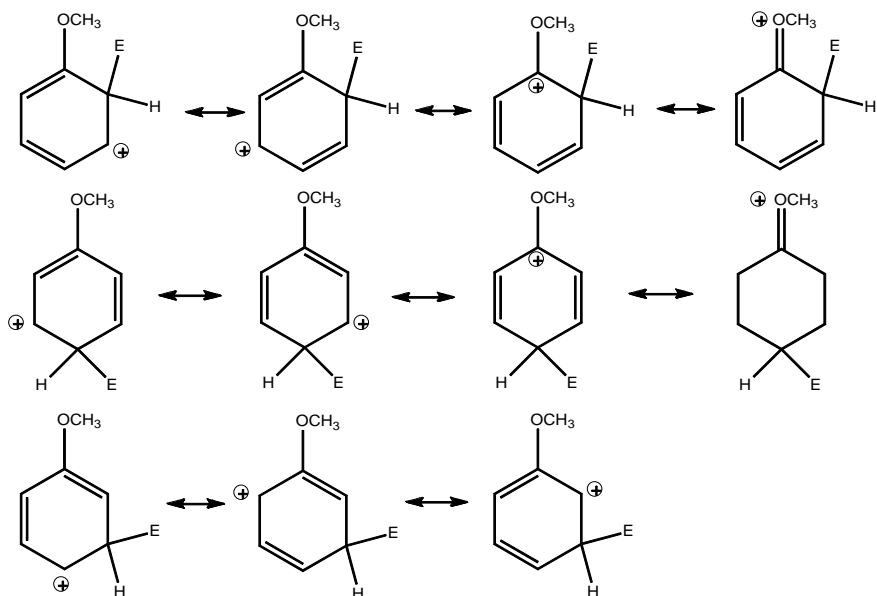
- *Nhóm thế loại 1* định hướng *para* và *ortho*: OH, OR, OCOR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, NHCOR, -N=N-, CH₃, CH₂R, CHR₂, CR₃, CH₂Cl, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NR₂, CH₂COOH, CH₂CH₂COOH, F, Cl, Br, I.

- *Nhóm thế loại 2* định hướng *meta*: SO₃H, NO₂, COOH, COOR, CONH₂, COCl, SO₂R, NO, CHO, COR, CN, CCl₃, CF₃, NH₃⁺, NR₃⁺, P⁺R₃, S⁺R₂, S⁺Ar, CH₂N⁺R₃, POR₂, B(OH)₂

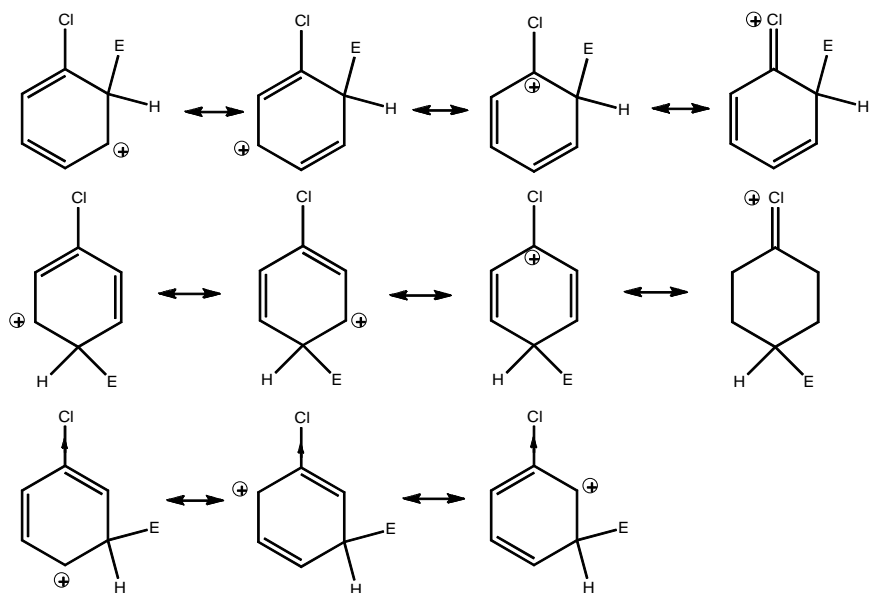
Một số nhóm thế không định hướng rõ ràng như CF₃, CHCl₂, CH₂NO₂, CH₂CH₂NO₂, CH₂CH₂N⁺R₃, CH₂P⁺R₃, CH₂S⁺R₂...

Nhóm thế loại 1, trừ halogen, đều tăng hoạt vòng benzen. Nhóm tăng hoạt mạnh nhất là O⁻ trong ion phenolat. Nhóm tăng hoạt mạnh là R₂N, NHR, NH₂, OH, OR, OAC, và SR. Nhóm tăng hoạt yếu là các nhóm alkyl. các halogen đều làm giảm hoạt hệ thơm. Nhóm thế loại 2 đều giảm hoạt vòng benzen, vận tốc phản ứng chậm hơn benzen, và thường chỉ cho thế 1 lần.

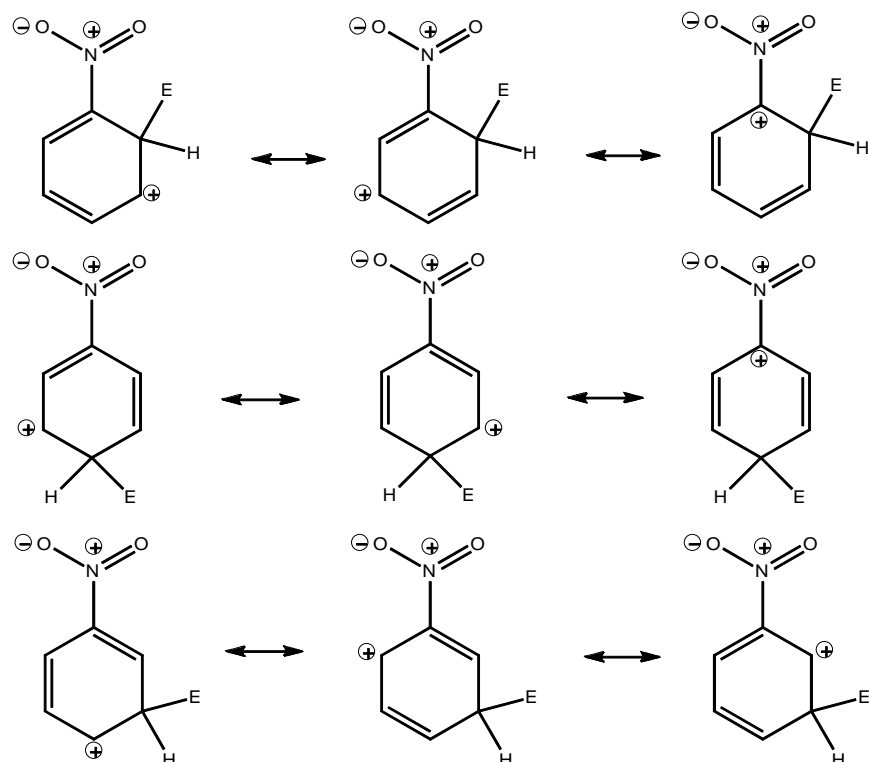
Tính định hướng các nhóm thế được giải thích bằng tính bền ion arenonium (phức σ) trung gian. Nhóm thế có thể làm bền hoặc làm kém bền cation này, do đó sự chọn lọc vị trí phải phù hợp phức bền hơn cả. Ta xét các phức σ trung gian có thể có trong phản ứng thế thân điện tử của anisol, clorobenzen và nitrobenzen.



Các phức σ của sự thế *para* và *orto* của anisol được bền hóa do có tương tác đẩy điện tử của nhóm MeO và trong 1 công thức giới hạn có tương tác trực tiếp của C^{\oplus} và nhóm OMe, do đó sự thế vào vị trí *para* và *orto* trên anisol xảy ra nhanh hơn thế trên benzen. Phức σ của thế *meta* không có sự bền hóa đó do trong các công thức giới hạn không có tương tác trực tiếp của C^{\oplus} và nhóm OMe. Do đó phản ứng trên vị trí *meta* xảy ra nhanh hơn so với benzen, nhưng chậm hơn so với phản ứng tại vị trí *para* và *orto*.



Các phức σ của chlorobenzen trong phản ứng thế tại vị trí *para* và *orto* gần giống với trường hợp anisol, ion cloronium trong 1 công thức giới hạn góp một phần vào tính bền của phức σ . Nhưng do clor là nhóm rút điện tử nên ion này kém bền hơn ion oxonium trong trường hợp anisol. Do đó phản ứng thế tại vị trí *para* và *orto* trên chlorobenzen xảy ra chậm hơn trên benzen. Phức σ của thế *meta* có tính kém bền mạnh do tương tác tĩnh điện của tâm C mang điện tích dương với đầu dương của lưỡng cực carbon – clor. Do đó vận tốc phản ứng trên vị trí *meta* chậm hơn vận tốc phản ứng trên *orto* và *para*.



Các phức σ trong sự thế thân điện tử của nitrobenzen đều có tương tác tĩnh điện của tâm C mang điện tích dương với đầu dương của lưỡng cực carbon – NO₂ do nhóm nitro rút điện tử. Do đó phản ứng thế tại tất cả các vị trí của nitrobenzen đều chậm hơn phản ứng với benzen. Phức σ của thế *orto* và thế *para* có tính kém bền cao hơn do trong 1 công thức giới hạn có liên kết 2 tâm mang điện tích dương. Trong phức σ của thế *meta* 2 tâm mang điện tích dương cách nhau 1 hoặc hơn 1 nguyên tử C nên bền hơn phức σ của thế *orto* và thế *para*.

Để định lượng ảnh hưởng định hướng của nhóm thế, người ta dùng đại lượng vận tốc riêng f (partial rate factors). Vận tốc riêng tại vị trí *orto*, *meta*, *para* là tỷ lệ vận tốc phản ứng thế thân điện tử tại 1 vị trí tương ứng trên benzen có 1 nhóm thế với vận tốc thế đó trên 1 vị trí của benzen không thế. f được tính theo công thức:

$$f = \frac{6 K_{\text{benzen thế}} (\text{tỷ lệ sản phẩm Z})}{y K_{\text{benzen}}}$$

trong đó y là số vị trí tương ứng trong benzen 1 nhóm thế.

Ví dụ: nitro hóa toluen trong hỗn hợp acid nitric và anhidrid acetic nhanh gấp 23 lần benzen trong cùng điều kiện, hỗn hợp phản ứng chứa 63% sản phẩm *orto*, 34% *para* và 3% *meta*. Vận tốc riêng từng vị trí trong toluen trong phản ứng này có giá trị sau.

$$f_{\text{orto}} = \frac{6 \cdot 23 \cdot 0,63}{2 \cdot 1} = 43,5$$

$$f_{\text{meta}} = \frac{6 \cdot 23 \cdot 0,03}{2 \cdot 1} = 2,1$$

$$f_{\text{para}} = \frac{6 \cdot 23 \cdot 0,34}{1 \cdot 1} = 46,9$$

Các con số này cho thấy vận tốc phản ứng nitro hóa toluen tại vị trí *para* nhanh hơn nitro hóa trên 1 vị trí của benzen 46,9 lần, tại *meta* nhanh hơn 2,1 lần và tại *orto* nhanh hơn 43,5 lần. Vận tốc riêng tại các vị trí *orto*, *meta* và *para* của một số phản ứng trên toluen được dẫn

trong bảng sau (trích từ tài liệu: Carey F. A., Sundberg R. J. (2007) Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms, 5th Edition, Prentice Hall, New York, trang 788).

Reaction	Partial rate factors for toluene		
	f_o	f_m	f_p
Nitration			
HNO ₃ (CH ₃ NO ₂)	38.9	1.3	45.7
Halogenation			
Cl ₂ (CH ₃ CO ₂ H)	617	5	820
Br ₂ (CH ₃ CO ₂ H, H ₂ O)	600	5.5	2420
Protonation			
H ₂ SO ₄ ·H ₂ O	83	1.9	83
H ₂ SO ₄ , CF ₃ CO ₂ H, H ₂ O	350	7.2	313
Acylation			
PhCOCl (AlCl ₃ , PhNO ₂)	32.6	5.0	831
CH ₃ COCl (AlCl ₃ , ClCH ₂ CH ₂ Cl)	4.5	4.8	749
Alkylation			
CH ₃ Br (GaBr ₃)	9.5	1.7	11.8
(CH ₃) ₂ CHBr (GaBr ₃)	1.5	1.4	5.0
PhCH ₂ Cl (AlCl ₃)	4.2	0.4	10.0

Vận tốc riêng cho biết tính chọn lọc của phản ứng và của chất nền. Tính chọn lọc của phản ứng và của chất nền thường biến thiên cùng chiều. Chất thân điện tử mạnh thường có tính chọn lọc thấp với phản ứng và với chất nền, và ngược lại. Khi chất thân điện tử có tính chọn lọc cao, tỷ lệ sản phẩm *ortho/para* thường thấp và rất ít sản phẩm *meta* tạo thành. Tính chọn lọc của chất thân điện tử được tính theo công thức

$$S_f = \lg \frac{f_{para\text{toluen}}}{f_{meta\text{toluen}}}$$

S_f cao thường đặc trưng cho chất thân điện tử yếu, chất thân điện tử mạnh có S_f thấp. Bảng dưới đây cho các giá trị vận tốc riêng và tính chọn lọc của một số phản ứng thế thân điện tử trên toluen.

STT	Phản ứng	$K_{\text{toluen}}/K_{\text{benzen}}$	f_o	f_p	f_m	S_f
1	Brom hóa: Br ₂ /CH ₃ COOH, 25°C	606	600	2420	5,5	2,644
2	Clor hóa: Cl ₂ /CH ₃ COOH, 25°C	344	6117	820	4,95	2,219
3	Acetil hóa: CH ₃ COCl, AlCl ₃ , ClCH ₂ CH ₂ Cl, 25°C	128	4,5	749	4,8	2,195
4	Benzoil hóa: PhCOCl, AlCl ₃ , ClCH ₂ CH ₂ Cl, 25°C	117	32,6	626	4,9	2,107
5	Deuteri hóa: D ₂ O, CF ₃ COOD, 70°C	156	253	421	3,8	2,044
6	Proton hóa: HF, BF ₃ , heptan, 20°C	59,5	103	145	3,1	1,670

7	Brom hóa: HOBr, HClO ₄ , dd. 50% diocxan/nước, 25 ^o C	36	76	59	2,5	1,373
8	Clor hóa: HOBr, HClO ₄ , dd. 50% diocxan/nước, 25 ^o C	20,6	134	32	4,0	1,311
9	Nitro hóa: HNO ₃ /CH ₃ NO ₂ , 25 ^o C	20,5	38,9	45,7	2,3	1,363
10	Sulfon hóa: PhSO ₂ Cl, AlCl ₃ , 25 ^o C	7,7	6,8	30,2	2,1	1,160
11	Thủy ngân hóa: Hg(OAc) ₂ , AcOH, 25 ^o C	6,5	5,7	23	2,2	1,014
12	Metil hóa: CH ₃ Br, GaBr ₂ , toluen, 25 ^o C	5,5	9,5	11,8	1,7	0,842
13	Isopropil hóa: Me ₂ CHBr, GaBr ₃ , toluen	1,75	1,8	5,1	1,4	0,554
14	<i>t</i> -Butil hóa: Me ₃ CBr, GaBr ₃ , toluen, 25 ^o C	1,6	0,0	6,6	1,6	0,625

Theo chiều từ trên xuống tính chọn lọc giảm dần, hoạt tính chất thân điện tử tăng dần. Với chất thân điện tử yếu, trạng thái chuyển tiếp trẻ có cấu tạo gần giống phức σ . Liên kết của carbon của chất thân điện tử với vòng thơm rất chặt chẽ, phần lớn điện tích dương phân bố trong vòng thơm. Do vòng thơm có sẵn nhóm thế nên tính dương điện tại các vị trí khác nhau có giá trị khác nhau lớn. Trong trường hợp này nhóm thế trong vòng thơm ảnh hưởng mạnh lên vận tốc phản ứng tại các vị trí phản ứng của vòng thơm, nói cách khác, tính chọn lọc của tác chất cao. Với chất thân điện tử mạnh, trạng thái chuyển tiếp tạo thành sớm, cấu trúc trạng thái chuyển gần chất đầu hơn phức σ . Điện tích dương phân bố chủ yếu trên chất đầu, trong vòng thơm không nhiều, do đó sự khác biệt về tính dương điện của các vị trí trên vòng thơm không nhiều. Nhóm thế ảnh hưởng ít lên sự khác biệt vận tốc phản ứng tại các vị trí của vòng thơm, nói cách khác, tính chọn lọc của tác chất thấp.

3.2.4. Một số phản ứng thế thân điện tử trên hệ thơm

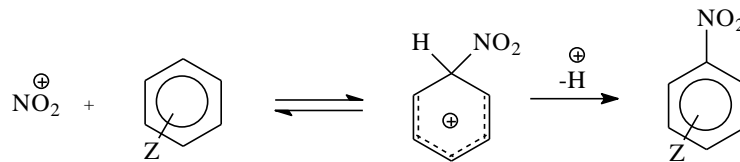
1. Phản ứng nitro hóa

Có nhiều tác nhân nitro hóa, thường sử dụng hơn cả là acid nitric trong hỗn hợp với acid sulfuric hay acid nitric trong dung môi hữu cơ như acid acetic, nitrometan... Ngoài ra có thể dùng muối nitronium như $\text{NO}_2^{\oplus}\text{BF}_4^{\ominus}$, acetyl nitrat AcONO (anhydrid tạo thành khi cho acid nitric phản ứng với anhydrid acetic).

Benzen không thể phản ứng với hỗn hợp acid nitric và acid sulfuric đậm đặc ở 45 – 50^oC. Chất thân điện tử trong các tác nhân nitro hóa là ion nitronium NO_2^{\oplus} . Ion nitronium tạo thành trong hỗn hợp acid nitric và acid sulfuric hoặc không có acid sulfuric.



Nitro hóa có thể coi như trên 2 giai đoạn.



Giai đoạn chậm của phản ứng có thể là giai đoạn tạo thành chất thân điện tử hoặc giai đoạn tạo phức σ , tùy thuộc hoạt tính chất nền.

A. Relative Reactivity of Some Hydrocarbons			
Reactant	$\text{H}_2\text{SO}_4\text{-HNO}_3\text{-H}_2\text{O}^a$	$\text{HNO}_3\text{-CH}_3\text{NO}_2^b$	$\text{HNO}_3\text{-(CH}_3\text{CO)}_2\text{O}^c$
Benzene	1	1	1
Toluene	17	25	27
<i>p</i> -Xylene	38	139	92
<i>m</i> -Xylene	38	146	—
<i>o</i> -Xylene	38	139	—
Mesitylene	36	400	1750

B. Partial Rate Factors for Some Monoalkylbenzenes									
Reactant	$\text{HNO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4(\text{sulfolane})^d$			$\text{HNO}_3\text{-CH}_3\text{NO}_2^{e,f}$			$\text{HNO}_3(\text{CH}_3\text{CO)}_2\text{O}^g$		
	f_o	f_m	f_p	f_o	f_m	f_p	f_o	f_m	f_p
Toluene	52.1	2.8	58.1	49	2.5	56	49.7	1.3	60.0
Ethylbenzene	36.2	2.6	66.4	32.7	1.6	67.1	31.4	2.3	69.5
<i>i</i> -Propylbenzene	17.9	1.9	43.3	—	—	—	14.8	2.4	71.6
<i>t</i> -Butylbenzene	—	—	—	5.5	3.7	71.4	4.5	3.0	75.5

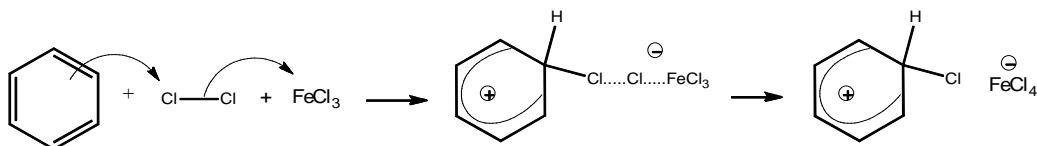
C. Relative Reactivity and Isomer Distribution for Nitrobenzene and the Nitrotoluenes ^h				
Reactant	Relative reactivity	Product composition (%)		
		<i>ortho</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
Nitrobenzene	1	7	92	1
<i>o</i> -Nitrotoluene	545	29	1	70
<i>m</i> -Nitrotoluene	138	38	1	60
<i>p</i> -Nitrotoluene	217	100	0	—

Phản ứng nitro hóa ít nhạy với nhóm alkyl trong vòng benzen. Toluene bị brom hóa nhanh gấp 600 lần so với benzen, nhưng bị nitro hóa chỉ nhanh hơn 27 lần. Chúng tỏ trạng thái chuyển tiếp của nitro hóa là chuyển tiếp sớm, nghĩa là gần giống chất đầu hơn phức σ . Trong hỗn hợp $\text{HNO}_3 - \text{H}_2\text{SO}_4$ tính chọn lọc phản ứng và chọn lọc vị trí rất thấp. Với các hỗn hợp nitro hóa có nồng độ ion nitronium thấp như $\text{HNO}_3 - \text{CH}_3\text{NO}_2$ hay $\text{HNO}_3 - (\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, tính chọn lọc tăng dần, khác biệt trong vận tốc phản ứng của các chất nền khác nhau tăng lên. Nếu chất nền có nhóm thế giảm hoạt, năng lượng hoạt hóa tăng lên, trạng thái chuyển tiếp dịch chuyển ra xa. Khi đây tính chọn lọc với chất nền tăng lên. *p*-Nitrotoluen khoảng 200 lần hoạt tính hơn nitrobenzen. Như vậy ảnh hưởng của nhóm metil trong trạng thái chuyển tiếp tăng lên 10 lần (xem bảng trang trước trích từ tài liệu: Carey F. A., Sundberg R. J. (2007) Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms, 5th Edition, Prentice Hall, New York, trang 798)

2. Halogen hóa

Trong phản ứng halogen hóa aren, hoạt tính halogen giảm dần theo dãy: $\text{Cl}_2 > \text{Br}_2 > \text{I}_2$. Chất thân điện tử có thể là halogen phân tử, phức halogen với acid Lewis. Các acid hipohalogeno (ClOH , BrOH , IOH) là tác nhân halogen hóa yếu, nhưng trong môi trường acid là các tác nhân halogen hóa mạnh. Thường dùng dung dịch Cl_2 và Br_2 trong acid acetic. Halogen phân

tử dùng cho chất nền hoạt tính cao, với chất nền hoạt tính thấp cần có xúc tác acid Lewis hoặc acid Bronsted.



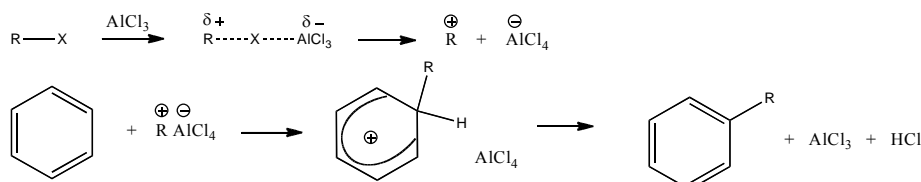
Clor và brom trong acid acetic phản ứng với trạng thái chuyển tiếp trễ, gần phức σ . Tính chọn lọc phản ứng halogen hóa cao. Vận tốc riêng f_p của brom hóa toluen khoảng 2400, trong khi của nitro hóa toluen khoảng 50. Khi có mặt Cl hoặc Br trong vòng benzen, vận tốc halogen hóa tiếp theo giảm xuống 7 – 8 lần, khác với phản ứng nitro hóa, vận tốc đưa nhóm nitro thứ 2 giảm 10^7 lần. Do đó phản ứng clor hóa và brom hóa thường cho sản phẩm di- và trihalogen. Với các aren có nhóm thế giảm hoạt, halogen hóa có tính chọn lọc với chất nền cao. Brom hóa benzen, toluen, anisol không cho thấy có hiệu ứng đồng vị. Nhưng brom hóa dẫn xuất cồng kênh của anisol như dẫn xuất N,N-dimetilanilin hay 1,3,5-trialkil cho thấy có hiệu ứng đồng vị. Hiệu ứng đồng vị trong hệ cồng kênh thường do các yếu tố lập thể. Có thể brom kích thước lớn khó chiếm vị trí phẳng do cản trở của nhóm thế lớn. Cũng có thể nhóm thế lớn cản trở dung môi hay baz tách proton.

Buổi thứ mười

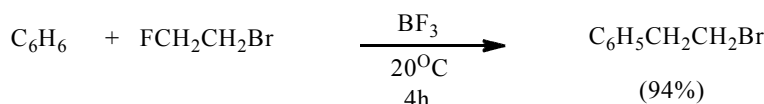
3. Alkil hóa Friedel – Crafts

Alkil hóa aren trong sự có mặt xúc tác là acid Lewis hoặc acid proton gọi là alkil hóa theo Friedel – Crafts. Aren có thể được alkil hóa bằng các tác nhân halogenur alkil, alcol và alcen trong sự xúc tác của acid Lewis. Hoạt tính xúc tác của acid Lewis thứ tự trong dãy: $\text{AlBr}_3 > \text{GaBr}_3 > \text{AlCl}_3 > \text{GaCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{SbCl}_5 > \text{TiCl}_4 > \text{BF}_3 > \text{BCl}_3 > \text{SnCl}_4 > \text{SbCl}_3$. Tác nhân thường dùng là halogenur alkil và xúc tác thường dùng là AlCl_3 .

Acid Lewis tương tác với halogenur alkil, tạo phức phân cực trong đó C mang 1 phần điện tích dương. Phức tạo thành tương tác như chất thân điện tử với aren. Có thể có sự tạo thành ion carbenium nếu gốc alkil có cấu trúc thuận lợi, thí dụ cation *t*-butil.

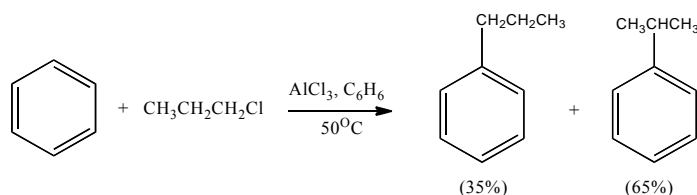


Alkil hóa theo Friedel – Crafts có tính chọn lọc phản ứng và tác chất thấp, trạng thái chuyển tiếp sớm. Độ phản ứng của halogenur alkil giảm dần theo dãy: $\text{Ph}_3\text{CX} > \text{Ph}_2\text{CHX} > \text{PhCH}_2\text{CX} > \text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{X} > \text{R}_3\text{CX} > \text{R}_2\text{CHX} > \text{RCH}_2\text{X} > \text{CH}_3\text{X}$. Khả năng tạo phức của halogenur với acid Lewis giảm mạnh từ flourur, clorur, bromur đến iodur, và đây cũng là thứ tự hoạt tính của halogenur. Do đó iodur alkil không được dùng làm tác nhân alkil hóa. Sự khác biệt trong hoạt tính lớn đến nỗi có thể alkil hóa chọn lọc đầu alkil có F trong sự có mặt Br trong cùng phân tử.



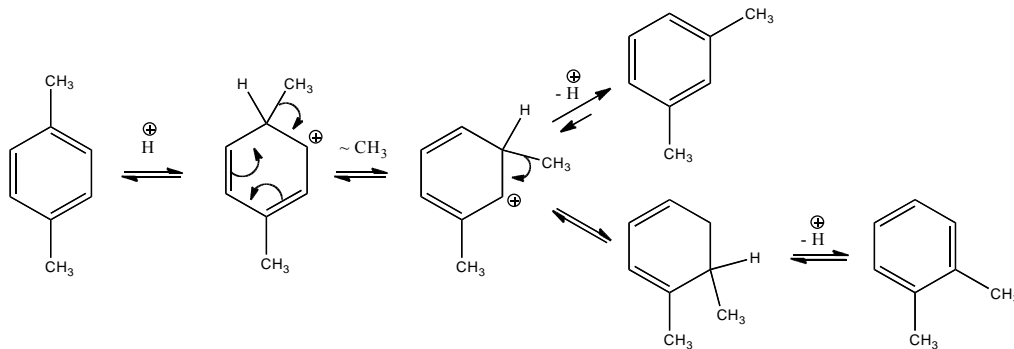
Alkil hóa theo Friedel – Crafts có 3 hạn chế.

- Sản phẩm alkil hóa có hoạt tính với chất thân điện tử cao hơn chất đầu nên thường xảy ra sự đa alkil hóa. Để giảm đa alkil hóa người ta dùng lượng dư aren như dung môi.
- Trong quá trình phản ứng tác nhân alkil hóa thường bị đồng phân hóa, do đó cho nhiều sản phẩm.

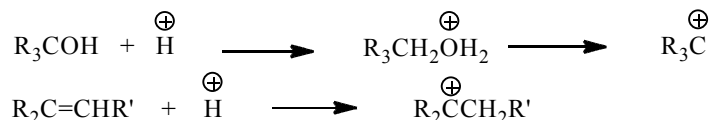


Clorur isopropil sinh ra trong phản ứng do clorur *n*-propil đồng phân hóa. Clorur alkil bậc 2 hoạt tính hơn alkil bậc 1 nên sản phẩm isopropil nhiều hơn sản phẩm *n*-propil.

- Trong sản phẩm alkil hóa thường có chuyển vị. Metil hóa toluen cho hỗn hợp các đồng phân *para*, *meta* và *orto*. Trong môi trường phản ứng có HCl và acid Lewis, sau một thời gian chỉ có một sản phẩm là đồng phân *meta*. Các phản ứng chuyển vị là quá trình thuận nghịch, đồng phân *meta* là đồng phân bền hơn nên sau một thời gian trong hỗn hợp phản ứng chỉ có đồng phân *meta*.



Alcol và alcen trong sự có mặt acid mạnh có thể làm chất thân điện tử cho phản ứng alkyl hóa.

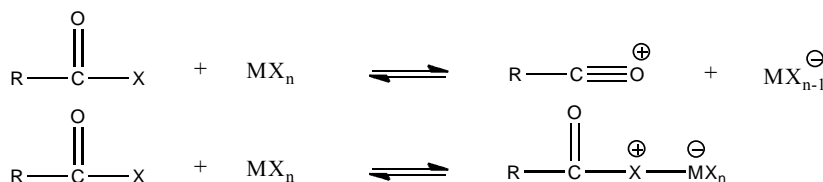


Sự tạo thành cation carbenium được chứng minh bằng phổ NMR.

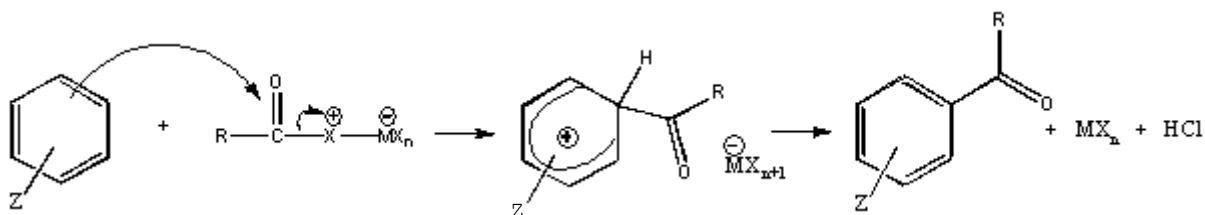
Các aren có nhóm thế rút điện tử như NO_2 , NO , CN , $COOR$... không cho phản ứng alkyl hóa theo Friedel – Crafts. Amin thơm, phenol cũng không cho phản ứng alkyl hóa theo Friedel – Crafts vì acid Lewis tạo phức cho nhận với N và O làm giảm hoạt aren.

4. Acil hóa Friedel – Crafts

Đưa nhóm acil vào hệ thơm bằng tác nhân acil hóa dưới tác dụng xúc tác của acid Lewis gọi là acil hóa theo Friedel – Craft. Tác nhân acil hóa là halogenur acil và anhidrid acid. Các chất này tác dụng với acid Lewis tạo phức kiểu cho nhận với tỷ lệ 1:1 và 1:2. Tác nhân thân điện tử có thể là phức cho nhận hoặc ion acilium.



Giai đoạn chậm của phản ứng là tác kích của 1 trong các chất thân điện tử (RCO^+ , $RCOCl \cdot AlCl_3$) với aren. Tác chất phụ thuộc vào điều kiện cụ thể của phản ứng. Khi acil hóa aren bằng clorur acid, xúc tác $AlCl_3$, trong dung môi phân cực không proton (nitrobenzen, nitrometan), chất thân điện tử là ion acilium. Trong dung môi phân cực nhẹ (clorur metilen, diclorometan, tretachorur carbon) chất thân điện tử là phức. Halogenur acid thơm tạo thành muối acilium dễ hơn halogenur acid dãy béo. Với phức cho nhận, cơ chế phản ứng mô tả như sau.



Ceton thơm baz hơn halogenur acid, do đó tạo phức bền hơn với acid Lewis. Do đó acil hóa bằng halogenur acid cần nhiều hơn 1 đương lượng xúc tác, còn acil hóa bằng anhidrid acid cần 2 mol acid Lewis, vì có 2 O carbonil.

Độ chọn lọc trong phản ứng acil hóa không cao (xem bảng trích từ tài liệu: Carey F. A., Sundberg R. J. (2007) Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms, 5th

Edition, Prentice Hall, New York, trang 812). Theo số liệu trong bảng, ion alkylacilium (acetyl, propionyl) có tỷ lệ *o/p* thấp hơn các ion thơm. Nếu độ chọn lọc phụ thuộc vào các yếu tố lập thể, kết quả phải ngược lại. Có thể cho rằng đối với các ion acilium thơm, chất thân điện tử là ion acilium, còn trong trường hợp dãy béo có phản ứng của phức cộng kênh của alkyl halogenur với acid Lewis.

	Electrophilic reagents	$k_{\text{tol}}/k_{\text{benz}}$	Toluene <i>o:p</i> ratio
1	CH ₃ COCl-AlCl ₃ ^a	134	0.012
2	CH ₃ CH ₂ COCl-AlCl ₃ ^b	106	0.033
3	CH ₃ C≡O ⁺ SbF ₆ ^{-c}	125	0.014
4	HCOF-BF ₃ ^d	35	0.82
5	2,4-Dinitrobenzoyl chloride-AlCl ₃ ^d	29	0.78
6	Pentafluorobenzoyl chloride-AlCl ₃ ^d	16	0.61
7	PhCOCl-AlCl ₃ ^d	153	0.09
8	<i>p</i> -Toluoyl chloride-AlCl ₃ ^d	164	0.08
9	<i>p</i> -Methoxybenzoyl chloride-AlCl ₃ ^d	233	0.2

a. G. A. Olah, M. E. Moffatt, S. J. Kuhn, and B. A. Hardie, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2198 (1964).

b. G. A. Olah, J. Lukas, and E. Lukas, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5139 (1969).

c. G. A. Olah, S. J. Kuhn, S. H. Flood, and B. A. Hardie, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2203 (1964).

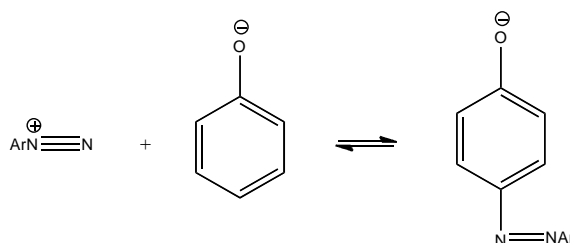
d. G. A. Olah and S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6964 (1972).

Đôi khi phản ứng acil hóa theo Friedel – Crafts có hiệu ứng đồng vị yếu. Hiệu ứng đồng vị chứng tỏ giai đoạn tách proton không hoàn toàn nhanh hơn sự tạo thành phức σ , và có trường hợp phức σ tạo thành thuận nghịch.

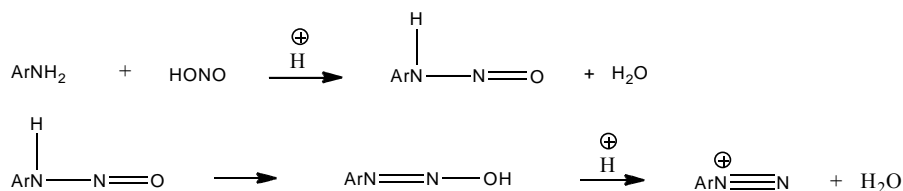
Acil hóa theo Friedel – Crafts không có 3 hạn chế như trong phản ứng alkyl hóa. Phản ứng thế 1 lần vì ceton thơm không thể phản ứng tiếp vì bị giảm hoạt. Phản ứng không kèm đồng hóa và chuyển vị. Tác nhân acil hóa mạnh nhất là anhidrid acid hỗn tạp của acid carboxylic và acid trifluorometansulfonic thường được điều chế trực tiếp trong hỗn hợp phản ứng. Tác nhân này acil hóa benzen và các aren không cần xúc tác.

5. Ghép cặp diazo

Ion diazonium là chất thân điện tử yếu, chỉ phản ứng được với aren có nhóm đẩy điện tử mạnh.



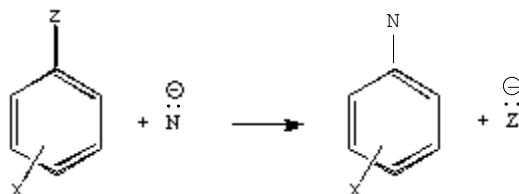
Ion arildiazonium tạo thành khi diazo hóa amin thơm, bền ở nhiệt độ thấp. Ion nitrosonium tương tác nhóm amin cùng sự tách 1 phân tử nước.



Aril với nhóm thế rút điện tử làm tăng tính thân điện tử, nhóm đẩy điện tử làm giảm tính thân điện tử. Đặc điểm cơ chế phản ứng ghép cặp diazo là trong điều kiện xác định giai đoạn xác định vận tốc phản ứng là giai đoạn tách proton. Điều này được xác định bằng hiệu ứng đồng vị. Mặt khác phản ứng được xúc tác bằng baz. Do các hợp chất có thể phản ứng ghép cặp diazo không nhiều nên không có số liệu về tính chọn lọc của phản ứng. Dù sao có thể dự đoán rằng phản ứng có tính chọn lọc cao.

3.3. Phản ứng thế thân hạch

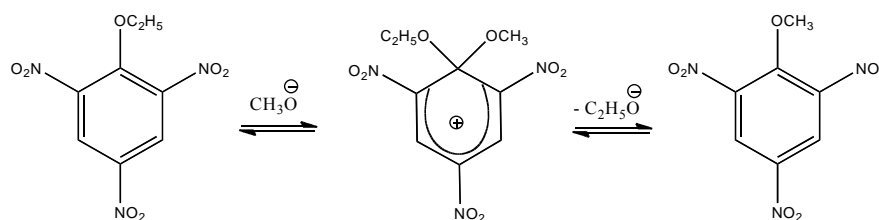
Phản ứng thế thân hạch trên hệ thơm có thể biểu diễn như sau.



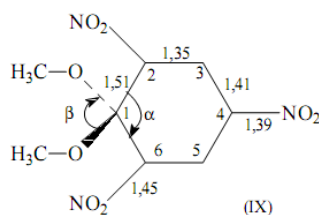
Nếu hệ thơm có nhóm thế X rút điện tử, hệ thơm trở nên nghèo điện tử và có thể cho phản ứng thế thân hạch. ta nói hệ thơm được tăng hoạt đối với tác kích thân hạch. Trong điều kiện khắc nghiệt (nhiệt độ cao, baz mạnh) và với chất thân hạch mạnh, hệ thơm có thể cho phản ứng thế thân hạch mà không cần có nhóm thế tăng hoạt (rút điện tử).

3.3.1. Phản ứng thế thân hạch trong hệ thơm hoạt động

Hệ thơm hoạt động là hệ thơm có 1 hoặc nhiều nhóm rút điện tử như NO_2 , NO , RSO_2 , N_2^+ , CN ... Có nhiều chất thân hạch có thể cho phản ứng như HO^- , RO^- , RS^- , RNH_2 , NH_2NH_2 ... Giống như trong phản ứng thế thân điện tử, ban đầu có tương tác liên phân tử cho chất trung gian có cơ cấu giống phức σ (phức *ipso*). Tuy nhiên phức σ này không mang điện tích dương mà mang điện tích âm. Ta gọi phức σ anion. Năm 1902 Meisenheimer phân lập được phức σ anion từ 2,4,6-trinitrophenetol với ion metilat.

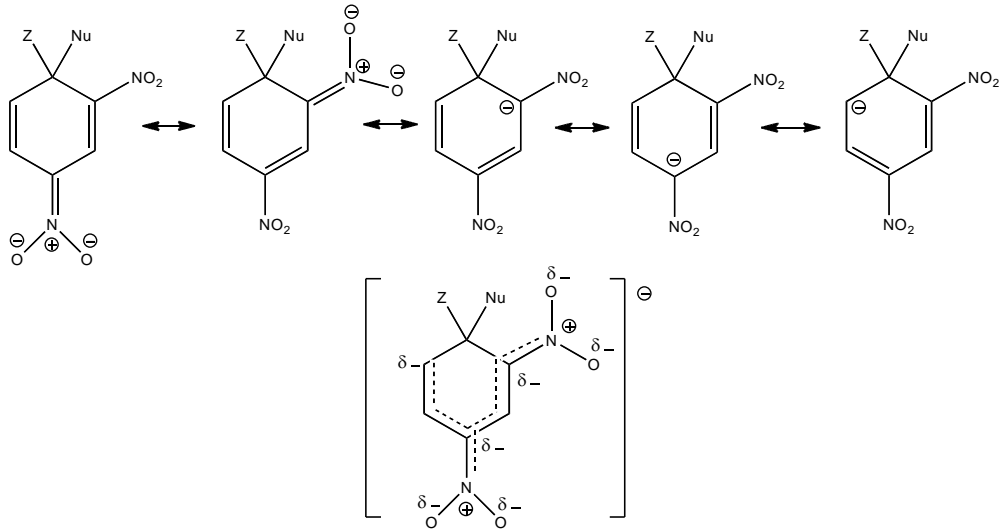


Phổ nhiễu xạ tia X cho thấy phức phẳng có các nhóm nitro nằm trong mặt phẳng vòng benzen, 2 nguyên tử O của 2 nhóm metoxil nằm trong mặt phẳng vuông góc. Góc α bằng góc tứ diện, góc β bằng 100° .



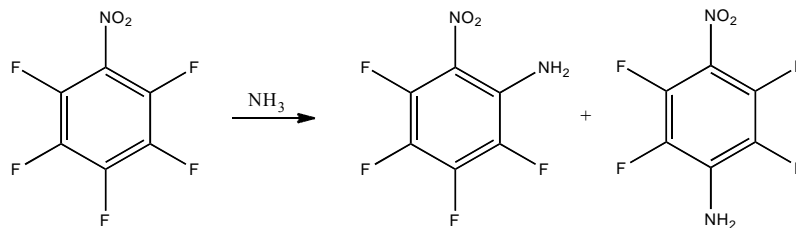
Phức anion có tính bền phụ thuộc vào tính không cố định (chuyển động tự do của điện tử) của 1 hoặc một số nhóm rút điện tử.

Nếu trên vòng benzen tại vị trí *para* và *orto* có 2 nhóm thế rút điện tử mạnh (NO_2 , SO_2R , CN ...) và nhóm xuất kém (Z là H, OR, OAr...) thì phức σ anion có thể cô lập hay nhận dạng. Nếu nhóm xuất là halogen hay nhóm OSO_2R , cũng như nếu chỉ có 1 nhóm rút điện tử mạnh, phức σ không nhận biết được do bị nhanh chóng chuyển thành sản phẩm.

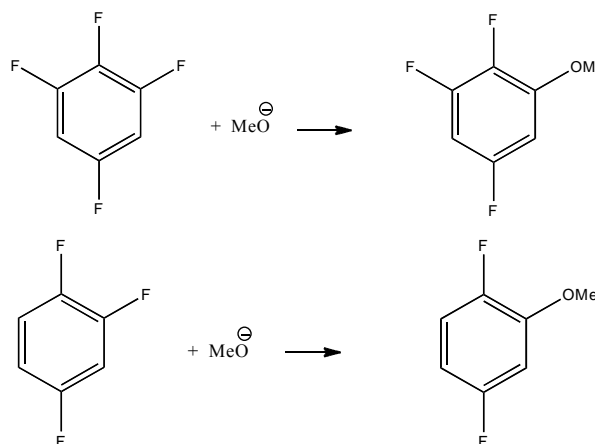


Như vậy cơ chế phản ứng thế thân điện tử trên hệ thơm hoạt động có thể biểu diễn trên 2 giai đoạn: cộng thân hạch tạo thành trung gian phức *ipso* và tách nhóm xuất cho ra sản phẩm. Giai đoạn chậm của phản ứng trong phần lớn trường hợp là giai đoạn cộng thân hạch. Nếu nhóm xuất là halogen, khác với phản ứng S_N2 , vận tốc phản ứng giảm dần theo chiều: $F > Cl > Br \sim I$. Ta biết năng lượng cắt dị li liên kết C – F là lớn nhất nên giai đoạn tách nhóm xuất không phải là giai đoạn chậm của phản ứng.

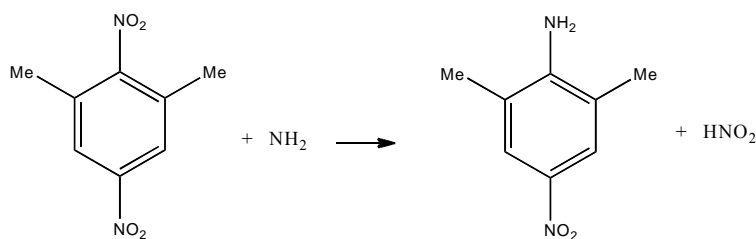
Nếu phản ứng thế thân hạch xảy ra trên hệ thơm có nhiều nhóm xuất, ta có định hướng phản ứng. Ta xét trường hợp phản ứng của các pentafluorophenil do F xuất nhanh hơn các halogen khác và bản thân 5 nhóm F làm tăng hoạt mạnh vòng benzen. Có thể nghĩ rằng, phản ứng thế thân hạch hoàn toàn ngược với phản ứng thế thân điện tử, nghĩa là nhóm định hướng *orto* và *para* trong phản ứng thế thân điện tử thì định hướng *meta* trong phản ứng thế thân hạch. Pentafluoronitrobenzen phản ứng với amoniac cho hiệu suất 95% với hỗn hợp sản phẩm gồm 95% 2-nitro-3,4,5,6- và 4-nitro-2,3,5,6-tetrafluoroanilin.



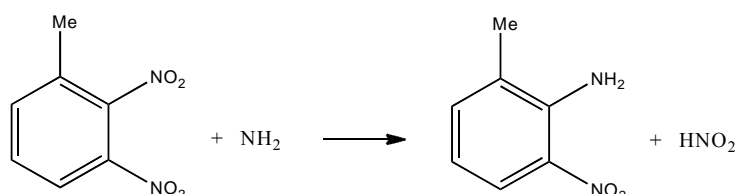
Các nhóm NH_2 , OCH_3 , O^- , cũng như CH_3 định hướng *meta*. Fluor và halogen định hướng *meta*.



Định hướng đôi khi bị ảnh hưởng bởi yếu tố lập thể. Khi đun trong ống nghiệm kín hỗn hợp 2,5-dinitro-*meta*-xilen với dung dịch amoniac có sự thay thế nhóm nitro tại vị trí 2 "chật chội" chứ không phản ứng tại vị trí 5 trông trái.

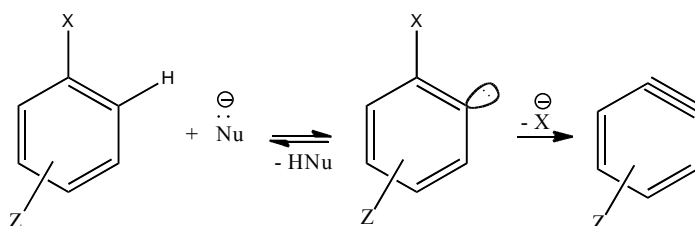


Nhóm nitro tại vị trí 2 do yếu tố lập thể với 2 nhóm metil bên cạnh nên không cùng phẳng với vòng benzen, do đó không làm bền phức σ anion nếu sự thế xảy ra tại vị trí 5. Phản ứng tương tự xảy ra với 2,3-dinitrotoluen.

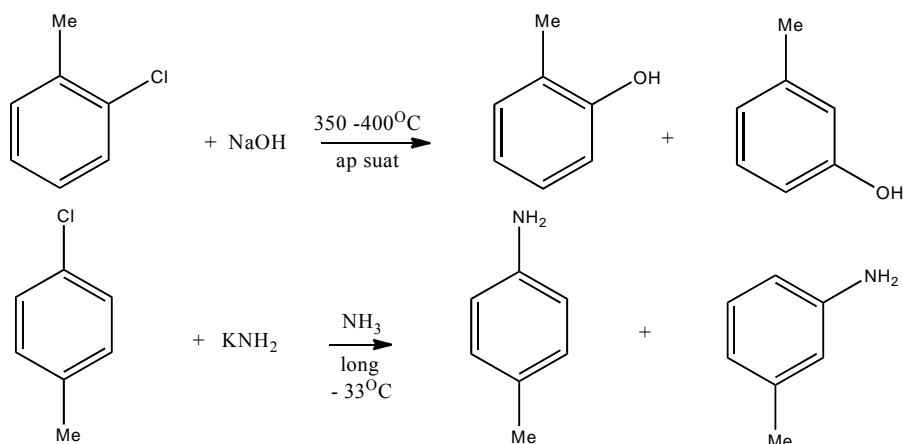


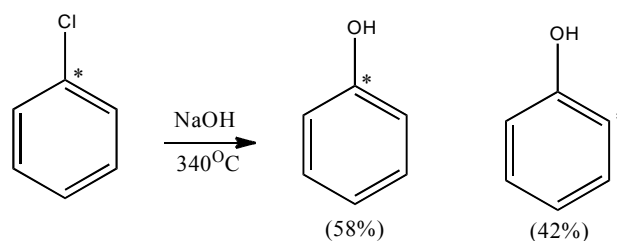
3.3.2. Phản ứng thế thân hạch trong hệ thơm không tăng hoạt

Halogenur aril có trống ít nhất 1 vị trí *orto* cho phản ứng thế thân hạch với chất thân hạch mạnh. Chất thân hạch mạnh đồng thời là baz mạnh, tách H linh động nhất là tại vị trí *orto* với halogen. Carbanion tạo thành nhanh chóng tách halogen cho ra trung gian không mang điện tích có hoạt tính rất cao. Trung gian này gọi là aryn, cơ chế có tham gia trung gian này gọi là cơ chế aryn, thường là benzyn.



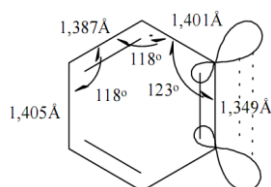
Các hệ thơm không tăng hoạt khi có mặt chất thân hạch mạnh hoặc trong điều kiện nhiệt độ cao cho phản ứng thế thân hạch theo cơ chế benzyn. Dưới đây một số thí dụ.





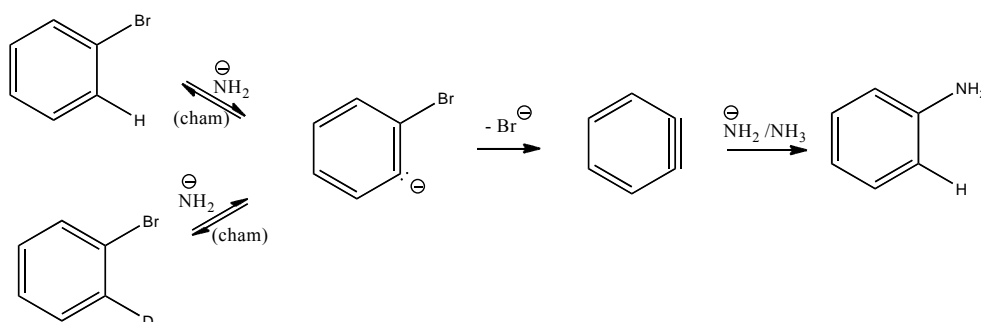
Hỗn hợp sản phẩm tạo thành cho thấy trung gian benzyne cho phản ứng với chất thân hạch tại 2 vị trí của liên kết 3.

Carbon trong cơ cấu benzyne có lai hóa sp , nghĩa là có góc 180° . Nhưng trong vòng 6 không thể có góc hóa trị 180° . Có thể nghĩ rằng liên kết π thứ 2 của benzyne nằm trên mặt phẳng của vòng benzen có thể được tạo thành bằng xen phủ của vân đạo sp^2 . Sự xen phủ này yếu hơn nhiều liên kết π thông thường.



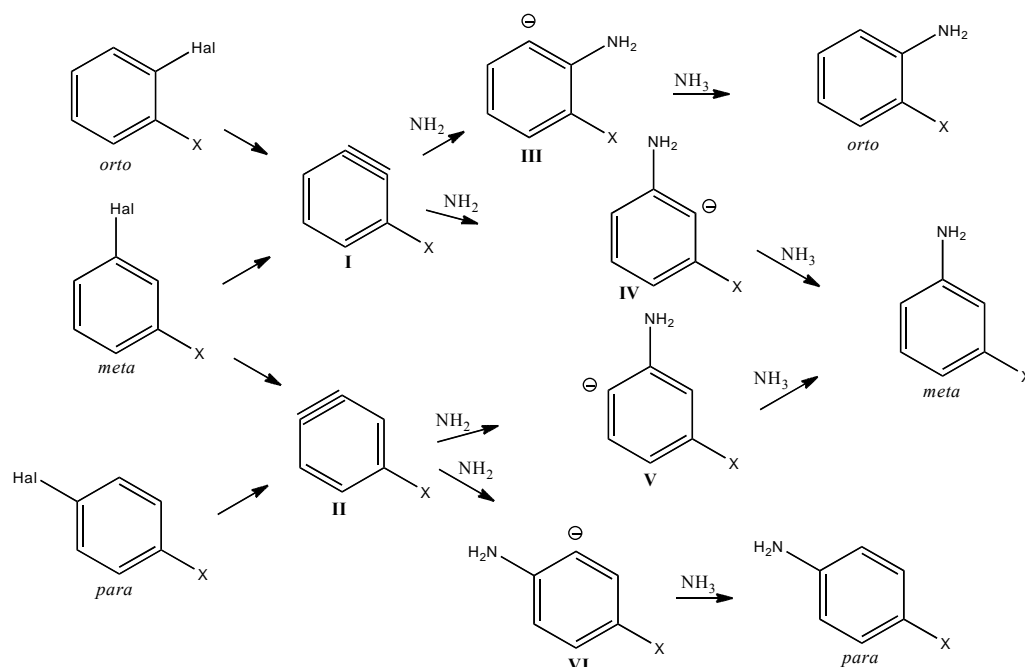
Benzyne có hoạt tính rất cao nên không thể tách và cô lập được. Sự tồn tại của benzyne chỉ xác định được bằng phương pháp phổ. Benzyne nhanh chóng cộng chất thân hạch kể cả chất thân hạch yếu, và độ chọn lọc thấp. Độ phản ứng của benzyne giảm dần trong các chất thân hạch: $RS^\ominus > Ph_3C^\ominus > PhC\equiv C^\ominus > \text{ion enolat} > PhO^\ominus \sim I^\ominus > Br^\ominus > Cl^\ominus > ROH \sim H_2O$.

Khi cho hỗn hợp bromobenzen và *o*-deuteribromobenzen lượng bằng nhau phản ứng với lượng thiếu amidur, người ta thấy trong aren không phản ứng lượng deuteribromobenzen nhiều hơn bromobenzen. Như vậy deuteribromobenzen có độ phản ứng kém hơn bromobenzen, nghĩa là H^\oplus hay D^\oplus được tách ra bằng NH_2^\ominus trong giai đoạn chậm của phản ứng.



Aryne thế cho cộng thân hạch tại 2 vị trí khác nhau có thể với vận tốc khác nhau. Khi cho amidur kali trong amoniac lỏng phản ứng với *orto*-, *meta*- hay *para*-halobenzen thế, chỉ có 2 benzyne tạo thành. Từ 2 benzyne có thể có 4 carbanion (xem hình trang sau).

Từ dẫn xuất *orto* và *para* chỉ có 1 benzyne tạo thành là I và II, từ dẫn xuất *meta* có cả 2 benzyne. Mỗi benzyne cộng chất thân hạch cho 2 trung gian carbanion. Carbanion nào bền hơn thì ưu tiên tạo sản phẩm hơn. Do trong carbanion, vân đạo chứa đôi điện tử tự do trên C mang điện tích âm nằm trên mặt phẳng vòng benzen nên không có cộng hưởng với hệ điện tử π của benzen. Do đó các nhóm thế ảnh hưởng tới tính bền của carbanion bằng hiệu ứng cảm. Các nhóm $-I$ làm bền carbanion IV hơn III và VI hơn V. Các nhóm $+I$, ngược lại, làm bền carbanion III hơn IV và V hơn VI.



Hiệu ứng cộng hưởng của nhóm thế, tuy không quan trọng bằng hiệu ứng cảm, cũng có vai trò trong tính bền carbanion. Nếu chất thân hạch có đôi điện tử tự do (trong trường hợp này là nhóm amin) và nhóm thế có hiệu ứng $-R$, có thể có cộng hưởng của đôi điện tử tự do với nhóm thế, làm giảm năng lượng trạng thái chuyển tiếp. Bảng dưới đây hiệu suất phản ứng (%) XC_6H_4Br với KNH_2/NH_3 .

X	<i>orto</i> - XC_6H_4Br		<i>para</i> - XC_6H_4Br	
	<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>
F	< 1	> 99	20 – 25	75 – 80
CN	10 – 15	85 > 90	0 – 5	95 – 100
OCH ₃	0 – 5	95 – 100	45 – 50	50 – 55
CH ₃	55	45	60	40
O [⊖]	85 – 90	10 – 15	100	0

F là nhóm thế $-I$ mạnh, cho hầu như sản phẩm *meta* (qua I) và nhiều *para* (qua II). CN có $-I$ ngang với F nhưng đồng thời có $-R$ mạnh. Cộng hưởng của nhóm NH₂ với CN làm tăng tính bền anion VI mà không làm tăng tính bền anion V. Như vậy cả hiệu ứng cảm và cộng hưởng đều thuận lợi cho sự tạo thành sản phẩm *meta* từ II. Từ I, cộng hưởng của CN với NH₂ trong III mà không có trong IV, nhưng trong trường hợp này hiệu ứng cảm quan trọng hơn. Như vậy, với nhóm thế CN, sản phẩm *para* từ II nhiều hơn sản phẩm *meta* từ I. Nhóm metoxil tương tự F, nhưng hiệu ứng yếu hơn. Nhóm metil có hiệu ứng $+I$ yếu, O[⊖] có $+I$ mạnh và $+R$ mạnh nên có ảnh hưởng ngược với CN.

-----HẾT-----