

8. 碳原子上的取代反应

Substitution reaction at carbon

(4 学时)

本章内容

- 8.1 饱和碳上的取代
 - 8.1.1 亲核取代机理
 - A. S_N1和S_N2机理; B. S_N2机理; C. S_N1机理; D. 离子对概念
- 8.2 芳香碳上的亲电取代
 - 8.2.1 反应机理: S_EAr2
 - 8.2.2 有关反应机理的证据
 - 8.2.3 芳香族的硝化
- 8.3 羰基碳上的亲核取代
 - 8.3.1 酯的碱催化水解: B_{AC}2
 - 8.3.2 酯的酸催化水解: A_{AC}2

2019/10/28 2

有机反应中有一大类是涉及碳原子上共价连接的基团被另一个所置换, 进攻试剂可以是亲核试剂、亲电试剂或自由基。

$$\text{Nu}^- + \text{C-X} \rightarrow \text{C-Nu} + \text{X}^-$$

$$\text{E}^+ + \text{C-X} \rightarrow \text{C-E} + \text{X}^-$$

这些反应可发生在任何中心碳原子上:

- 饱和的 (sp³): S_N S_E
- 不饱和的 (sp², sp)
 - 芳香烃: S_E S_N
 - 烯烃: S_N 炔烃
 - 羰基: S_N

2019/10/28 3

8.1 Substitutions at saturated carbon

8.1.1 Mechanisms of nucleophilic substitution

A. 概述: S_N1和S_N2机理

1933, Hughes & Ingold提出:

$$\text{Nu}^- + \text{C-X} \rightarrow [\text{Nu} \cdots \text{C} \cdots \text{X}]^\ddagger \rightarrow \text{C-Nu} + \text{X}^- \quad \text{S}_{\text{N}}2$$

$$\text{C-X} \xrightleftharpoons{\text{slow}} \text{C}^+ + \text{X}^- \xrightarrow[\text{fast}]{\text{Nu}^-} \text{C-Nu} \quad \text{S}_{\text{N}}1$$

2019/10/28 4

饱和碳上的亲核取代反应:

Fig. 10.1 Mechanistic relationships in S_N reactions at saturated carbon.

Fig. 10.2 Energies of S_N1 and S_N2 reactions. a, schematic energy profile; b, schematic energy contour.

2019/10/28 5

B. S_N2机理a. 动力学: $v = k[RX][Nu^-]$

b. 立体化学: 构型转化

S_N2历程: (i) 亲核试剂从背面进攻
 (ii) 在过渡态中, 中心原子是五配位的, $\Delta S^\ddagger < 0$
 (iii) 产物构型与底物构型不同

Hughes的实验:

(+)-2-碘辛烷与放射性碘I⁻进行反应
 I⁻参加反应的速率常数, $k = 1.36 \times 10^{-3} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

构型转化的速率常数, $k = 1.31 \times 10^{-3} \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

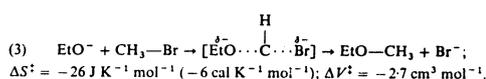
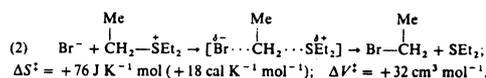
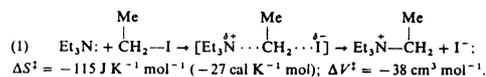
理想情况下, 反应速率与旋光活性改变速率是相同的。

2019/10/28

7

S_N2历程的活化参数: ΔS^\ddagger Table 10.2 Dependence of entropies and volumes of activation of S_N2 reactions on charge type.

Charge type	Typical $\Delta S^\ddagger, \Delta V^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger / \text{J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ($\text{cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$)	$\Delta V^\ddagger / \text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}$
1. Charge separation ^a	Large, negative	-90 to -120 (-20 to -30)	-30 to -50
2. Charge neutralization ^a	Positive	+50 to +70 (12 to 16)	+25 to +45
3. Charge delocalization	Moderate negative	-20 to -40 (-5 to -10)	-5 to -20

C. S_N1机理S_N1 必要但不充分a. 动力学: $v = k[RX]$ 与亲核试剂无关

同离子效应: 正反应速率下降 判别自由C⁺的证据

由动力学来区分S_N1和S_N2反应, 不能用于一种试剂浓度特别大的某些反应, 如溶解。但可通过在反应体系内加入盐类来区分:

Δ加入盐类: 正常的动力学电解质效应 \uparrow
 同离子效应 \downarrow } 与不加盐相比

但有些S_N1反应并不因加盐表现同离子效应。

2019/10/28

9

自由碳正离子(R⁺)的稳定性决定其是否表现同离子效应:

- 稳定的碳正离子, 表现同离子效应
- 高度活泼的碳正离子, 不表现同离子效应

Δ在反应体系中加入亲核性强的非同离子(如N₃⁻)是区分S_N1和S_N2反应的简便方法:

S_N1: 速率没有影响

S_N2: 总反应速率加快

b. 立体化学: ●产物外消旋化(对于手性中心)
 ●阴离子交换是自由碳正离子可逆反应的特征

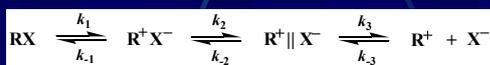
2019/10/28

10

D. 离子对概念

S_N1, S_N2只是两种极端的理想情况。多数情况是: 既不是构型完全转化, 也不是外消旋化, 而是部分外消旋化。

1940年, Hammett认为, 中间体是部分电离系统, 其中绝大部共价键被静电引力代替, 两个离子紧密结合在溶剂笼中, 称之为离子对。Winstein引伸了离子对概念, 认为在底物与碳正离子之间至少有两种离子对存在。



底物 紧密离子对 溶剂分离离子对 自由离子

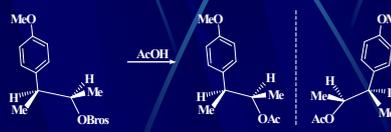
2019/10/28

11

Winstein关于离子对的实验证据: 特殊盐效应

对溴苯磺酸苏式-(+)-3-对甲氧苯基-2-丁醇的乙酰解:

(i) 乙酰解的速率比底物外消旋的速率慢;
 底物在生成产物前可发生消旋



徐瑞祥, 亲核取代反应与离子对理论, 大学化学, 2001, 16, 42-45.

2019/10/28

12

(ii) 该反应没有同离子效应;
 因没有同离子效应, 由自由碳正离子与AcOH生成产物量很少;
 结果(i)不可能是自由碳离子外返回的结果, 可能是离子对内返回造成的消旋

(iii) 特殊盐效应: 当在反应体系中加入LiClO₄时, 由于正常的盐效应, 外消旋的速率常数和产物生成(乙酰解)的速率常数都有所增加, 但前者总是大于后者。在开始加入LiClO₄(0.02 M)时, 只有溶剂解速率突然增大这种现象成为“特殊盐效应”。

表明外消旋化与乙酰解是在不同的离子对中共进行的

2019/10/28 13

特殊盐效应的解释:

2019/10/28 14

8.2 芳香碳上的亲电取代

这类反应是目前研究得最为充分, 应用最为广泛的有机反应, 常见的芳香碳上的亲电取代反应有:

S_EAr

- 芳香烃的硝化
- 芳香烃的卤化
- 芳香烃的磺化
- 付氏(Friedel-Crafts)烷基化
- 付氏酰基化
- 重氮偶联

2019/10/28 15

8.2.1 反应机理: S_EAr2

绝大部分芳香族亲核取代反应都是按芳香烃正离子机理(S_EAr2)进行的, 此机理为两步过程:

第一步: 亲电试剂(正离子或偶极分子)进攻芳香环, 生成带正电荷的中间体(芳香正离子, σ-络合物), 芳香环π体系稳定性被破坏;

第二步: 脱离离去基团(最简单的离去基团是质子), 恢复芳香环的稳定性

2019/10/28 16

8.2.2 有关反应机理的证据

A. 动力学同位素效应

$$v = k_1 k_2 [\text{ArH}][\text{B}][\text{E}^+] / (k_{-1} + k_2 [\text{B}])$$

- (i) 若k₁慢、k₂快 SKIE
- (ii) 若k₋₁ >> k₂[B] (k₁快、k₂慢) PKIE
- (iii) 若k₋₁ ~ k₂[B] 有一定的KIE, 大小与k₂/k₋₁值有关
- (iv) 若亲电试剂对芳香环的进攻与质子的离去协同进行, 具有PKIE

B. 碱对v及k₁₁/k₁₀值的影响

碱是脱质子的催化剂, 提高反应系统的碱浓度, 可以提高中间体转变为产物的速度。

2019/10/28 17

- 若k₋₁ >> k₂[B] v与[B]成正比 v = k₁k₂[ArH][B][E⁺]/k₋₁
- 若k₋₁ << k₂[B] 无影响 v = k₁[ArH][E⁺]
- 若k₋₁ ~ k₂[B] v与[B]有关

对于k₁₁/k₁₀值 碱的催化作用可以改变k₂/k₋₁值, 对具有显著KIE的反应, 如采用足够高的碱浓度, 可使k₂/k₋₁值增大(碱对k₁无影响), 可以减小或消除同位素效应。

C. σ-络合物的分离和鉴定

迄今为止, 已分离出了几种σ-络合物, 为芳香正离子机理提供了有力证据。

1,3,5-三甲基苄基作用, BF₄⁻为催化剂。
 m. p. -15°C, 芳香正离子
 其结构已被NMR证实。

2019/10/28 18

8.2.3 芳香族的硝化

化学工业极为重要的有机化学反应

硝化剂:

- 硝酸与硫酸混合物
- 硝酸与乙酸或乙酸酐的混合物
- 硝酸与磷酸的混合物
- 硝酸酯
- 硝酸酯 (NO₂X) 等

真正的亲电试剂为 NO₂⁺

2019/10/28 19

A. 硝化反应机理及动力学机理:

(i) NO₂⁺的产生

$$\text{HNO}_3 + 2\text{H}_2\text{SO}_4 \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} \text{NO}_2^+ + \text{H}_3\text{O}^+ + 2\text{HSO}_4^-$$

$$2\text{HNO}_3 \xrightleftharpoons[k_{-2}]{k_2} \text{NO}_2^+ + \text{NO}_3^- + \text{H}_2\text{O}$$

A慢

(ii) NO₂⁺进攻芳香环

$$\text{NO}_2^+ + \text{C}_6\text{H}_5\text{R} \xrightarrow{k_2} \text{C}_6\text{H}_5\text{R}^+\text{NO}_2$$

B慢

(iii) 离去基团离去

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{R}^+\text{NO}_2 \xrightarrow{k_3} \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{R} + \text{H}^+$$

C快

2019/10/28 20

动力学:

(i) 浓H₂SO₄、适量HNO₃ $v = k_2[\text{ArH}][\text{HNO}_3]$ 二级动力学 B为决速步

过量HNO₃ $v = k_1[\text{ArH}]$ 准一级

(ii) 有机溶剂 (CH₃NO₂)、过量HNO₃

- 硝化活性高于苯的芳香族化合物: 0级 A为决速步 $v = k_0$
- 硝化活性低于苯的芳香族化合物: 一级 B为决速步 $v = k_1[\text{ArH}]$

(iii) 稀HNO₃或稀HNO₃的混酸

[NO₂⁺]极低 $v = k_1[\text{HNO}_3]$ 一级 A为决速步

底物活性低 $v = k_2[\text{HNO}_3][\text{ArH}]$ 二级 B为决速步

2019/10/28 21

1.4 动力学分析实例

1. 芳香化合物的硝化反应

对于这个经典的有机化学反应,我们可以假设三种不同的机理,机理假设I

$$2\text{HONO}_2 \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} \text{H}_2\text{ONO}_2^+ + \text{NO}_2^- \quad (1)$$

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{X} + \text{H}_2\text{ONO}_2^+ \xrightarrow{k_2} \text{C}_6\text{H}_5\text{X}^+\text{NO}_2 + \text{H}_2\text{O} \quad (2)$$

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^+\text{NO}_2 \xrightarrow{k_3} \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{X} + \text{H}^+ \quad (3)$$

假设第二步为决速步,并对于第一步应用平衡假设,我们可以得到

$$v = k_1[\text{H}_2\text{ONO}_2^+][\text{ArH}] = k_1 K_1 \frac{[\text{HONO}_2]^2}{[\text{NO}_2^-]} \quad (K_1 = k_1/k_{-1})$$

2019/10/28 22

机理假设II

$$2\text{HONO}_2 \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} \text{H}_2\text{ONO}_2^+ + \text{NO}_2^- \quad (1)$$

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{X} + \text{NO}_2^+ \xrightarrow{k_2} \text{C}_6\text{H}_5\text{X}^+\text{NO}_2 \quad (2)$$

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^+\text{NO}_2 \xrightarrow{k_3} \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{X} + \text{H}^+ \quad (3)$$

在这种机理中,我们假设在两步均是快速的过程,决速步是 NO₂⁺生成的一步,根据决速步以及第一步的平衡假设,我们可以得到

$$v = k_1[\text{HONO}_2]^2 = k_1 K_1 \frac{[\text{HONO}_2]^2}{[\text{NO}_2^-]} \quad (K_1 = k_1/k_{-1})$$

机理假设III

$$2\text{HONO}_2 \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} \text{H}_2\text{ONO}_2^+ + \text{NO}_2^- + \text{H}_2\text{O} \quad (1)$$

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{X} + \text{NO}_2^+ \xrightarrow{k_2} \text{C}_6\text{H}_5\text{X}^+\text{NO}_2 \quad (2)$$

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^+\text{NO}_2 \xrightarrow{k_3} \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{X} + \text{H}^+ \quad (3)$$

在这种机理中,我们假设最后一步的去质子为最慢的一步,而前两步均为快速平衡,根据平衡假设,我们可以得到

$$v = k_3[\text{C}_6\text{H}_5\text{X}^+\text{NO}_2] = k_3 \frac{k_1[\text{HONO}_2]^2}{k_2[\text{NO}_2^-][\text{H}_2\text{O}]}$$

2019/10/28 23

即

$$v = k_3 \frac{k_1[\text{HONO}_2]^2}{k_2[\text{NO}_2^-][\text{H}_2\text{O}]}$$

机理假设I和II的速率方程相似,它们和机理假设III是可以区分的。如果要区分反应机理I和II,则需要进一步使用其他的实验手段,由此我们也可以看到动力学方法的局限性。

2019/10/28 24

B. 通过亚硝酸硝化
 $\text{NO}^+, \text{N}_2\text{O}_5$ 比 NO_2^+ 活性低
 $\text{ArH} + \text{HONO} \rightarrow \text{ArNO} \xrightarrow{[\text{O}]} \text{ArNO}_2$

C. 本位硝化 (Ipsso)

Ipsso 中间体

Products

4. 取代芳香性化合物 $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ 活性及定位效应的 MO 解释

p496

2019/10/28 25

$\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = -\text{CH}_2-$)

π -Energy/ β :	8.73	6.99	6.16	6.90
$\Delta E/\beta$: (-L+)		-1.74	-2.57	-1.83

$\text{H}-\text{C}_6\text{H}_5$

π -Energy/ β :	8.00	5.46
$\Delta E/\beta$:		-2.53

$\text{Z}-\text{C}_6\text{H}_4$ ($\text{Z} = -\text{CH}_2-$)

π -Energy/ β :	8.73	6.10	6.16	5.86
$\Delta E/\beta$:		-2.62	-2.56	-2.86

$\text{X(o)} > \text{X(p)} > \text{H} > \text{X(m)} > \text{Z(m)} > \text{Z(o)} > \text{Z(p)}$

activated deactivated

2019/10/28 26

8.3 羰基碳上的亲核取代

羰基中心碳上亲核基团被另一个亲核试剂置换 酰基转移

$$\text{Nu}^- + \text{C}(=\text{O})\text{X} \rightarrow \text{Nu}-\text{C}(=\text{O}) + \text{X}^-$$

$\text{X} = \text{Hal}, \text{OCOR}, \text{OR}, \text{NR}_2$
 酰氯(卤)、酐、酯、胺

亲核试剂活性与饱和碳上的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 类似，通常这类反应与烯不同，羰基具有极性， $>\text{C}=\text{O} \leftrightarrow >\text{C}^+-\text{O}^-$ ，碳原子具有亲电性，有较低的 LUMO，可发生典型的亲核加成，最终产物取决于四配体性质。如果离去基团离去，可发生取代；否则，质子化而完成加成反应；如果亲核试剂具有不稳定的质子，脱水发生缩合反应。

2019/10/28 27

$\text{X} = \text{nucleofuge} (-\text{OR}, -\text{NR}_2, \text{Hal})$ → Substitution

$\text{X} \text{ not a nucleofuge } (\text{H}, \text{R}, \text{Ar})$ → Addition

$\text{Nu} \text{ has } \alpha\text{-H} \xrightarrow{-\text{H}_2\text{O}}$ → Condensation

2019/10/28 28

羧酸酯的水解

羧酸酯的水解，键断裂方式有两种：

$\text{R}^+ \rightarrow$ 重排产物或消去产物

利用同位素标记和立体化学方法，很容易确定水解中断裂是 Ac 还是 Al，另外，可以从产物特征上区别。

实验发现，羧酸酯的水解通常按酰氧键断裂途径进行，但一些结构特殊的酯，按烷氧键断裂途径进行水解。

2019/10/28 29

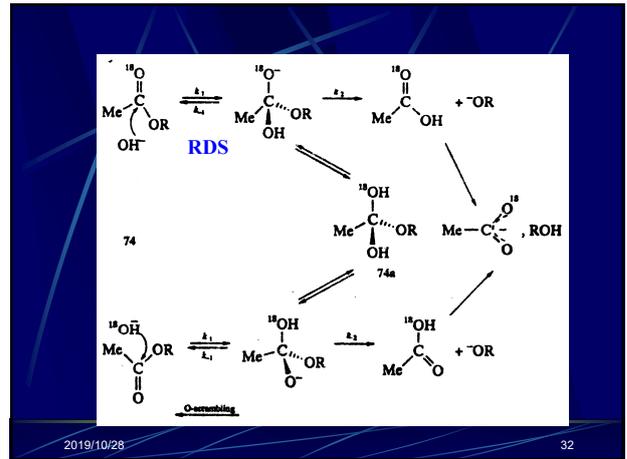
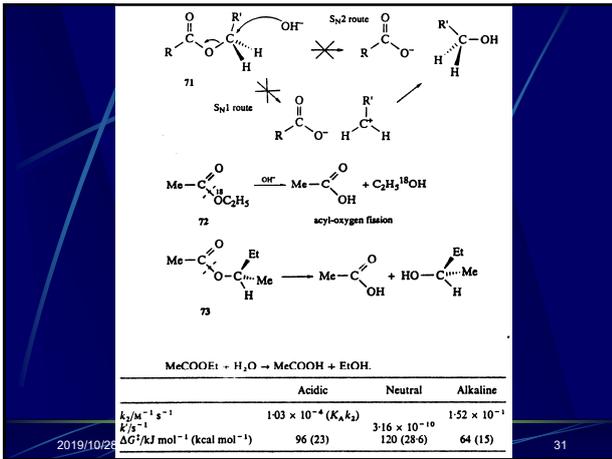
8.3.1 酯的碱催化水解： $\text{B}_{\text{Ac}}2$

用碱处理酯，生成等量的羧酸和醇， $\text{B}_{\text{Ac}}2$ 有以下实验证据：

- (1) 动力学规律： $v = k[\text{ester}][\text{OH}^-]$ ；
- (2) 同位素标记：若标记在烷氧基的氧上，那么 ^{18}O 完全在醇上，若标记在水中氧上，那么在酸中发现 ^{18}O ，而不在醇中；
- (3) 醇碳的立体构型保持；
- (4) LFER 表明，仅为中等立体障碍；
- (5) 醇的结构没有重排，不是 $\text{S}_{\text{N}}1$ ；

因此，这些结果说明，在碱催化下，酯水解经历了酰氧键断裂的双分子历程： $\text{B}_{\text{Ac}}2$

2019/10/28 30



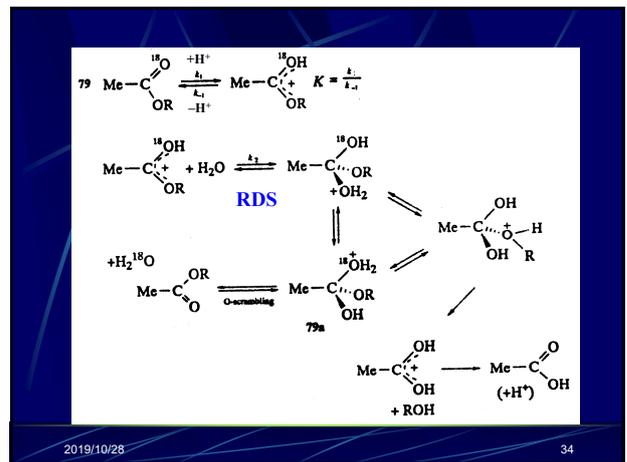
8.3.2 酯的酸催化水解: $A_{AC}2$

$v = k_2[ester][H_3O^+]$

过渡态包括一分子酯、一个质子和一分子的水。 ^{18}O 标记:

$EtCO^{18}OMe \xrightarrow{H_3O^+} EtCOOH + Me^{18}OH$

醇结构保持。酯是弱碱 $pK_a \sim -7$, 其共轭酸是超强酸, NMR谱显示, 质子化作用发生在羰基而不是 -OR, 使得羰基碳中心更易接受亲核试剂进攻。



8.3.3 酯水解的其他机理

$A_{AC}2$ 机理: 酸催化的、酰氧键断裂、双分子历程。

LFER: 与 $B_{AC}2$ 相反, 对电子扰动不敏感, $\rho, \rho^* \sim 0 - +0.5$; 而 $B_{AC}2$ 的 ρ 为 $+2.5$.

$v = Kk_2[ester][H^+][H_2O]$

表现速率: $k_{obs} = Kk_2$ $\rho_{obs} = \rho_1 + \rho_2$

电子效应对 K, ρ_1 为负; 而决速率 ρ_2 为正, 相互抵消。

p523

	Basic (B)	Acidic (A): $E + H^+ \rightleftharpoons EH^+ \rightleftharpoons R-C(=OH^+)-OR$
Acyl-oxygen fission (Ac)	<p>Bimolecular (2) $B_{AC}2$ Common</p>	<p>Bimolecular (2) $A_{AC}2$ Common</p>
Alkyl-oxygen fission (Al)	<p>Unimolecular (1) $B_{AL}1$ (Not observed) + R'OH</p>	<p>Unimolecular (1) $A_{AL}1$ Aryl carbonates in strong acid</p>
	<p>Bimolecular (2) $B_{AL}2(S_{N}2)$ Methyl esters of strong acids</p>	<p>Bimolecular (2) $A_{AL}2$ (Not observed)</p>
	<p>Unimolecular (1) $B_{AL}1$ (S_N1) tertiary esters of strong acids</p>	<p>Unimolecular (1) $A_{AL}1$ Tertiary esters in ionizing media</p>

Fig. 10.18 Eight possible mechanisms for ester hydrolysis, combinations of three dichotomies: Acid or Base-catalyzed Acyl or Alkyl-oxygen fission, unimolecular (1) or bimolecular (2) rate-determining step.

Problems: p538, 2, 6, 7

Menschutkin reactions

J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 4515.

1. The reaction of methyl perchlorate with dimethylanilines has the following characteristics. (1) The kinetics are of second order;

and (2) $\rho = -3.0$ (variation of substituents in Ar);

(3) $\Delta S^\ddagger = -146 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$;

(4) $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 0.94$ (for CH_3OClO_3 compared with CD_3OClO_3);

(5) $k(\text{CH}_3\text{OClO}_3)/k(\text{CH}_3\text{I}) = 1170$ (for variation of leaving group).

Interpret the data and characterize the reaction pathway.

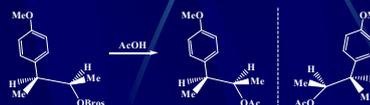


2019/10/28

37

2. 用离子对概念解释下列现象:

p-溴苯磺酸苏式-(+)-3-甲氧苯基-2-丁酯在醋酸中发生溶剂解反应, 生成醋酸-3-甲氧苯基-2-丁酯和*p*-溴苯磺酸。研究发现, 反应体系外消旋的速率常数 (k_1) 总是大于产物的生成速率常数 (k_2), 并且没有同离子效应。当体系中加入 LiClO_4 时, k_1 、 k_2 随 $[\text{ClO}_4^-]$ 浓度增大而线性增大; 当 $[\text{ClO}_4^-]$ 低浓度时, 仅 k_2 表现为随 $[\text{ClO}_4^-]$ 增大而急剧增大, 这种现象称为“特殊盐效应”。



2019/10/28

38

3. The progress of solvolysis of an optically active halide may be monitored either by a change in rotation or release of halide ion with time, giving rate constants k_{α} and k_1 respectively, which may or may not be equal.

Some relative values are:

(R)-*cis*-5-methyl-3-chlorocyclohexene,

(i) in EtOH $k_{\alpha}/k_1 = 1.11$;

(ii) in AcOH $k_{\alpha}/k_1 = 3.03$.

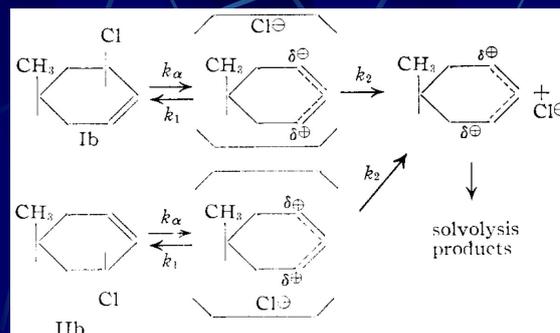
Give the reason why $k_{\alpha} \neq k_1$.

What is the mechanistic interpretation of the ratio k_{α}/k_1 ?

[J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 5026.]

2019/10/28

39



2019/10/28

40

4. Free energies and entropies of activation and of reaction for the Menschutkin reaction between substituted pyridines and methyl iodide are as follows:



X	$\Delta G^\ddagger/\text{kJ mol}^{-1}$ (kcal mol ⁻¹)	$\Delta S^\ddagger/\text{J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ (cal K ⁻¹ mol ⁻¹)	$\Delta G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$ (kcal mol ⁻¹)	$\Delta S^\circ/\text{J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ (cal K ⁻¹ mol ⁻¹)
H	93 (22)	-130 (-31)	-50 (-12)	-160 (-38.5)
3-Br	98 (23)	-134 (-32)	-26 (-6)	-167 (-40)
3-Cl	98 (23)	-134 (-32)	-21 (-5)	-177 (-42)
4-CN	99 (24)	-135 (-32)	-21 (-5)	-187 (-45)
3,5-diCl	103 (24.6)	-139 (-33)	-11 (-2.7)	-183 (-44)
2-Cl	105 (25)	-130 (-31)	-11 (-2.7)	-140 (-33.5)

How can these figures be used to infer transition-state properties? [*J. Am. Chem. Soc.*, 102, 5892 (1980).]

2019/10/28

41

@阅读:

参考书: 第10章;

2019/10/28

42