

# 第八章

## $sp^3$ 杂化碳原子的亲核取代反应

### Nucleophilic Substitutions at $sp^3$ Hybridized Carbon

# 本章内容线索

1、哪些化合物 可以发生亲核取代反应？

含C-Y极性共价键的化合物，卤代烃、醇、酚、醚、胺，都可以吗？它们的角色一样吗？

2、有机溶剂分类和溶剂化作用

3、反应的机理如何？

4、反应的立体化学如何呢？

5、反应的速率受哪些因素影响呢？

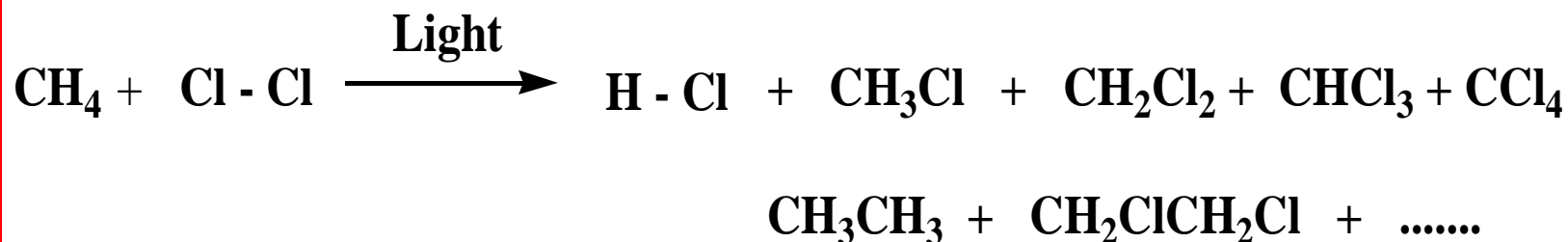
6、合成应用如何呢？

# 含SP<sup>3</sup>碳的有机分子

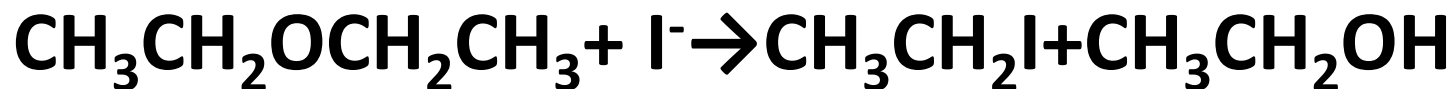
1. 烷烃:  $\text{CH}_3\text{CH}_3$
2. 卤代烃:  $\text{CH}_3\text{Cl}$
3. 醇:  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$
4. 醚:  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
5. 胺:  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$
6. 磺酸酯:  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OTs}$

# 含SP<sup>3</sup>碳的有机化合物反应

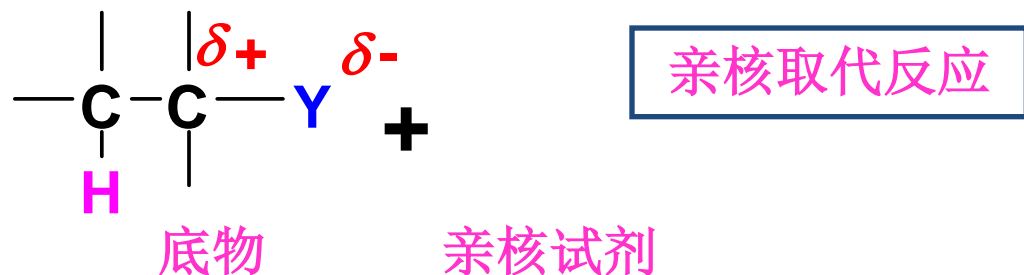
## 烷烃的反应-自由基反应



## 卤代烃，醇和磺酸酯的反应



# 碳-杂原子单键化合物的亲核取代反应



$\text{Y} = \text{X}$  (卤素),  $\text{OH}$  (醇),  $\text{OR}$  (醚),  $\text{OCOR}$  (酯),  
 $\text{OSO}_2\text{R}$  (磺酸酯)。

$\text{Nu}^- = \text{X}^-, \text{H}_2\text{O}, \text{OH}^-; \text{ROH}, \text{RO}^-, \text{PhO}^-, \text{RSH}, \text{RS}^-, \text{NH}_3, \text{RNH}_2,$   
 $\text{R}_2\text{NH}, \text{RNH}^-, \text{NH}_2^-, \text{CN}^-$ , 炔基负离子

## • 卤代烃、醇、酚、醚、胺的亲核取代反应



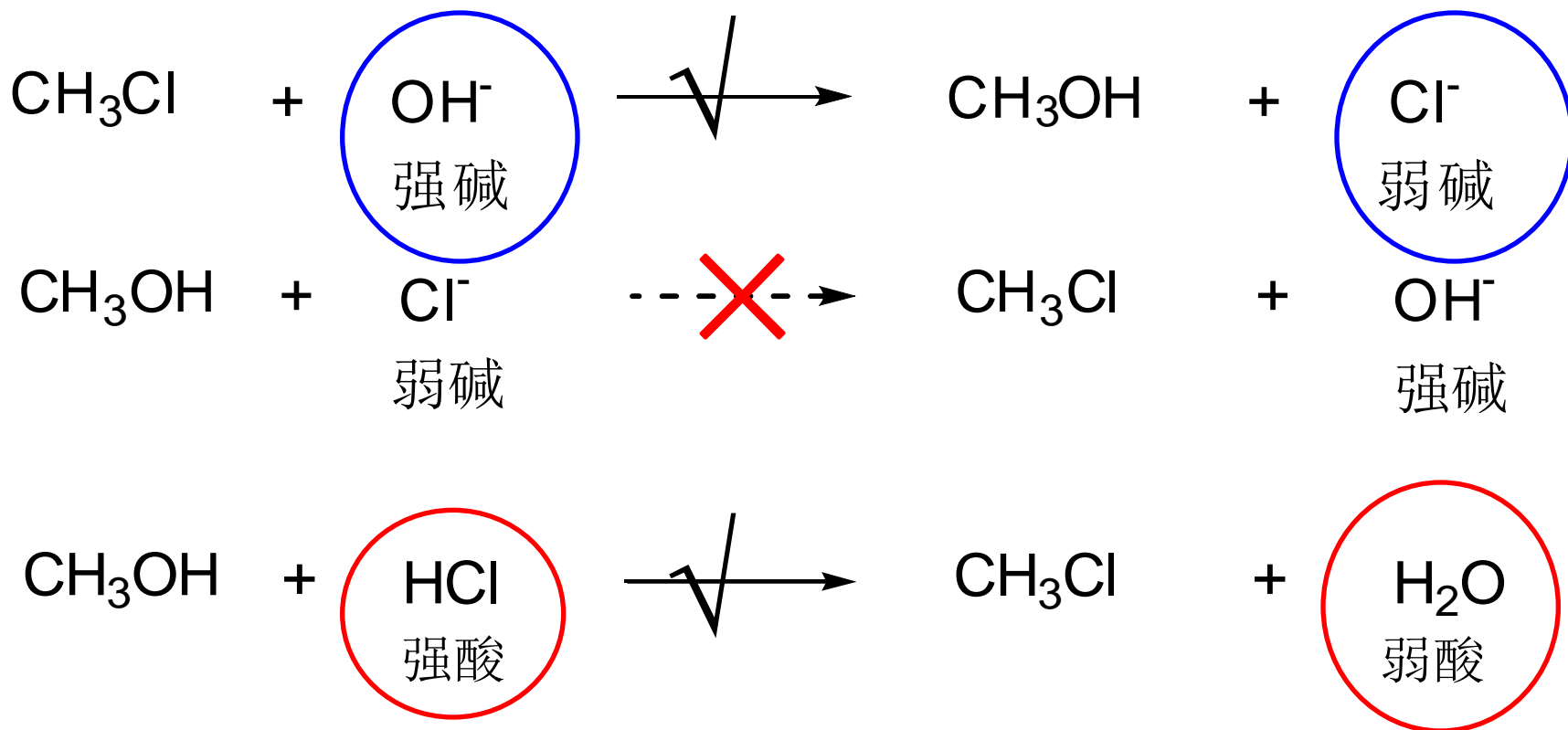
$\text{Y} = \text{X}$  (卤素),  $\text{OH}$  (醇),  $\text{OH}$  (? 酚),  $\text{OR}$  (醚),  $\text{NH}_2$  (? 胺)。

它们的共轭酸的酸性强弱顺序为:  $\text{HX} > \text{H}_2\text{O} > \text{ROH} > \text{NH}_3$   
负离子的稳定性如下:  $\text{X}^- > \text{HO}^- > \text{RO}^- > \text{NH}_2^-$

卤代烃 $\text{R-X}$ 主要作为底物; 当 $\text{Y} = \text{OH}$ ,  $\text{OR}$ , 酸性条件或  $\text{OH}$  转化  $\text{OCOR}$  (酯),  $\text{OSO}_2\text{R}$  (磺酸酯), 作为底物, 接受亲核试剂的进攻; 而胺 $\text{RNH}_2$ 则主要作为亲核试剂参与亲核取代反应。

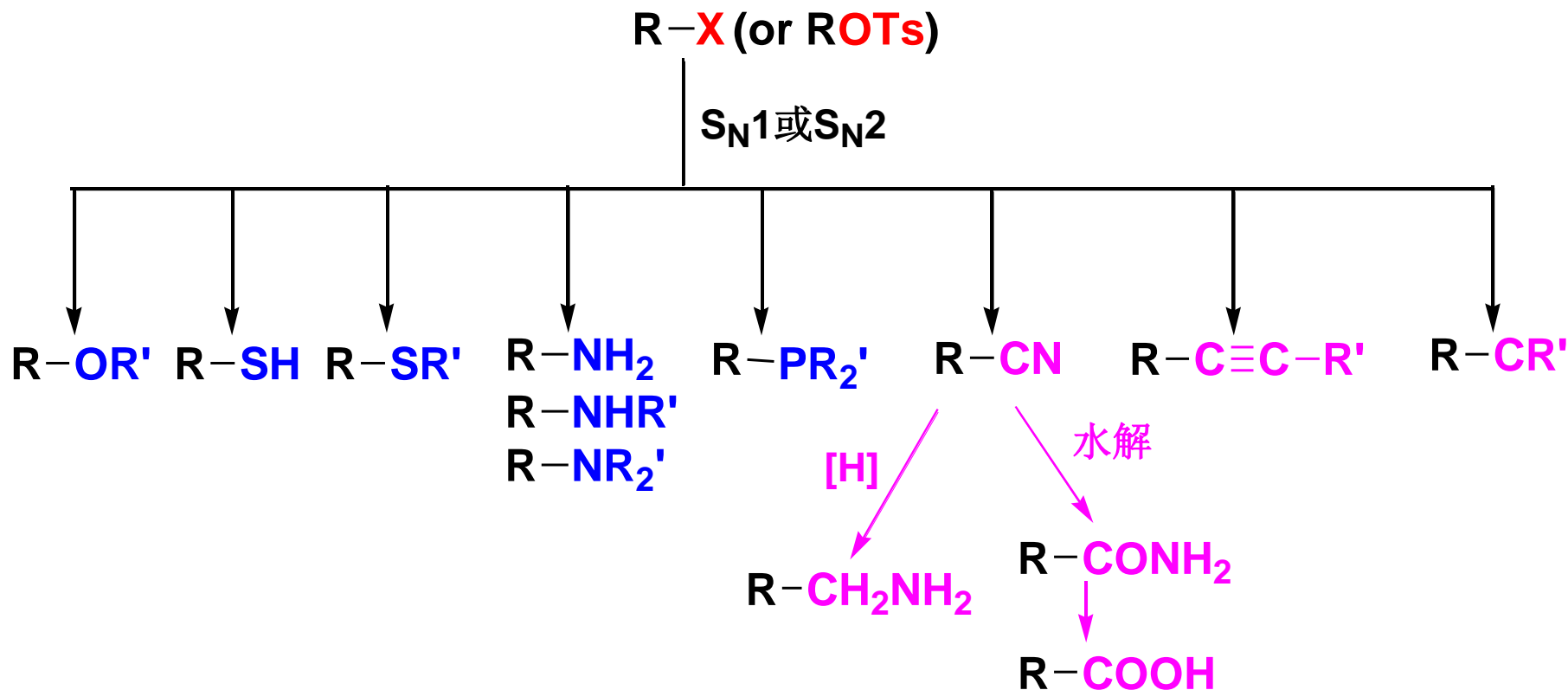
# 亲核取代反应能否进行的酸碱性判断依据

强碱可以置换弱碱，强酸可以置换弱酸



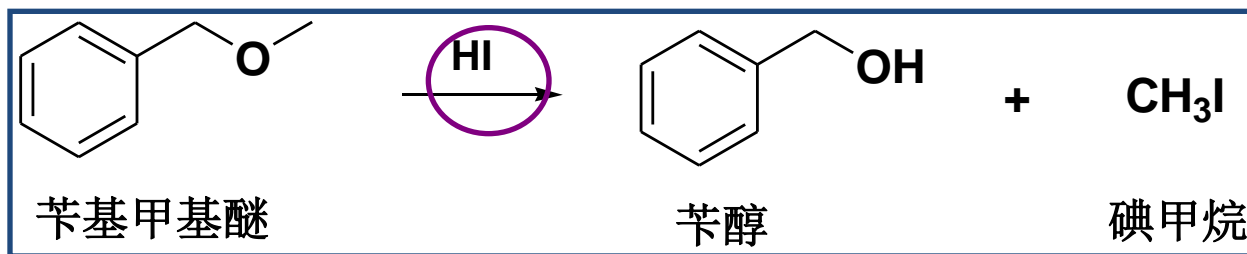
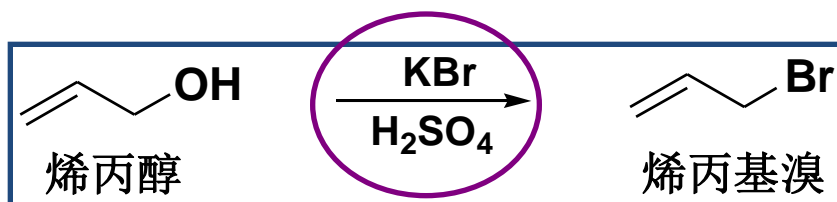


由于卤素负离子是弱碱，因此，卤代烃可以作为亲核取代反应的底物与多种亲核试剂反应



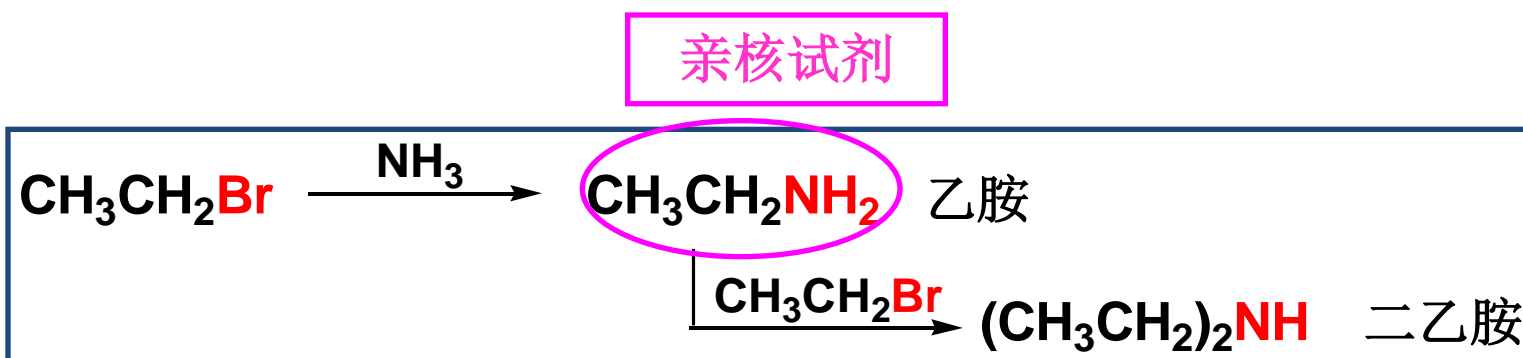
除卤代烃外，磺酸是强酸，磺酸根离子是弱碱，因此，磺酸酯常用作亲核取代反应的底物。

而氢氧根负离子和烷氧基负离子的碱性比卤素负离子强很多，  
因此醇、醚只能在一定的条件下进行亲核取代反应

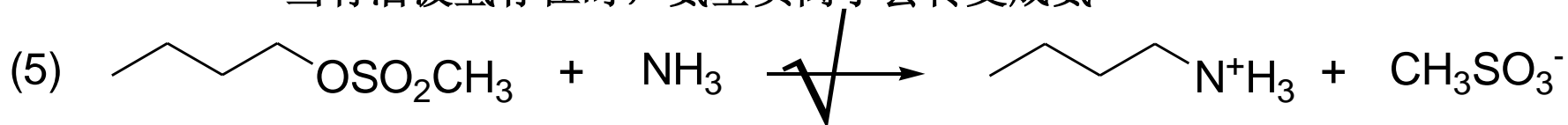
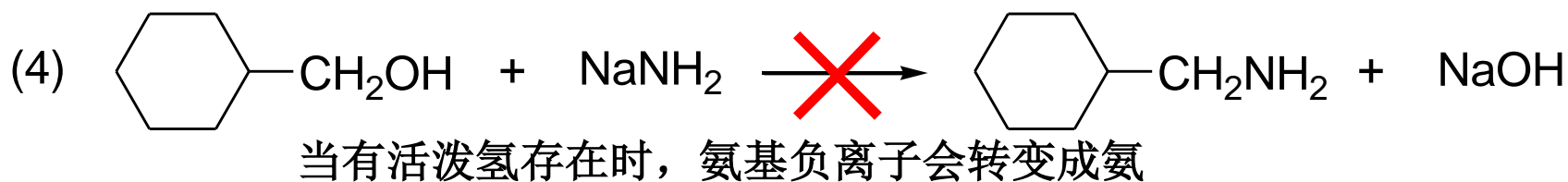
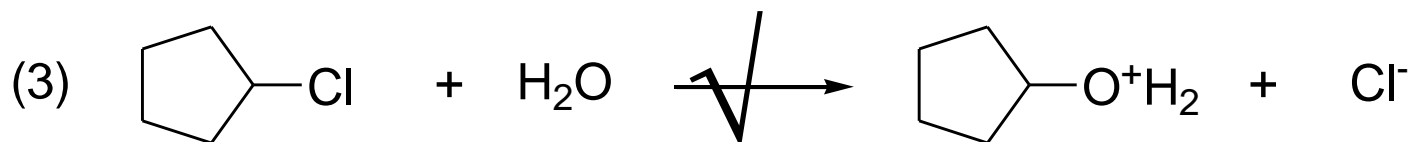
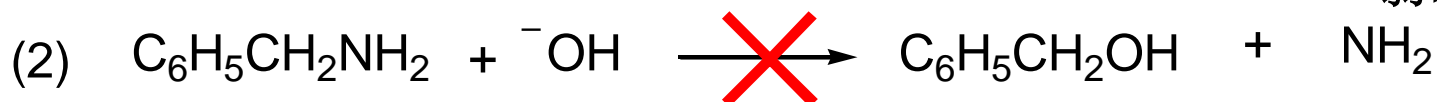
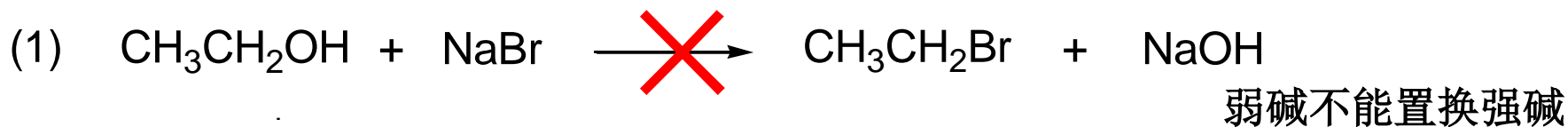


酸性条件：强酸置换弱酸 $\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{ROH}$

氨基负离子（或N-烷基氨基负离子）是很强的碱，因此胺一般难以作为底物发生亲核取代反应，而只是作为亲核试剂参与亲核取代反应



### 习题8-1 判断下列亲核取代反应能否进行



(3)  $\text{H}_2\text{O}$ 的碱性较 $\text{Cl}^-$ 强，因为 $\text{H}_3\text{O}^+$ 的 $pK_a$ 为-1.7， $\text{HCl}$ 的 $pK_a$ 为-8

# 有机溶剂的分类以及溶剂化效应

溶剂分类：

1、非极性与极性（**nonpolar and polar**）

极性的两个特性参数：**偶极矩和介电常数**

偶极矩表示分子静态的电荷分布情况，

介电常数则体现了在外电场作用下分子内电子云分布发生极化的能力。

**偶极矩较大的溶剂未必介电常数一定大。**

表8-1 常用有机溶剂的分类及基本物理性质 部分数据

溶剂中文名	英文名 (缩写)	沸点 (b.p. / °C) <sup>a</sup>	水溶性 (g/100g) <sup>b</sup>	介电常数 ( $\epsilon$ )	偶极矩 ( $\mu$ / D)
苯	Benzene	80.1	0.18	2.3	0
乙醚	Diethyl ether	34.5	6.0	4.3	1.15
四氢呋喃	Tetrahydrofuran (THF)	66	$\infty$	7.6	1.73
乙酸乙酯	Ethyl acetate	77.1	8.1	6.0	1.81
甲醇	Methanol	65	$\infty$	32.7	1.70
乙醇	Ethanol	78	$\infty$	24.6	1.69
甲酸	Formic acid	100.8	$\infty$	58.5	1.82
水	Water	100	-	80.2	1.85
丙酮	Acetone	56.5	$\infty$	20.7	2.72
乙腈	Acetonitrile	80~82	$\infty$	37.5	3.92
二甲基亚砷	Dimethyl sulfoxide (DMSO)	189	25.3	46.7	3.47

# 有机溶剂的分类以及溶剂化效应

溶剂分类:

## 2、质子型和非质子型 ( Protic and Aprotic )

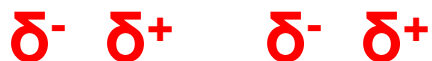
含有活泼氢的溶剂:

$\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{HCONH}_2$ ,  $\text{NH}_3$

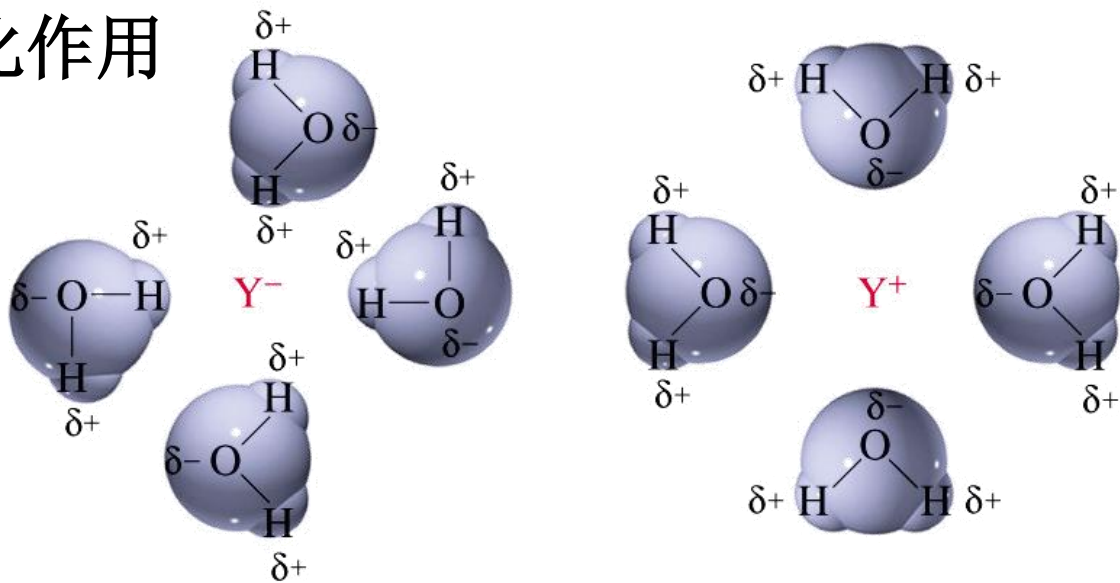
为什么要区分这两种溶剂呢?

# 有机溶剂的分类以及溶剂化效应

**溶剂化作用 (solvation)：** 溶剂分子通过分子间作用分散包围溶质分子的一种作用



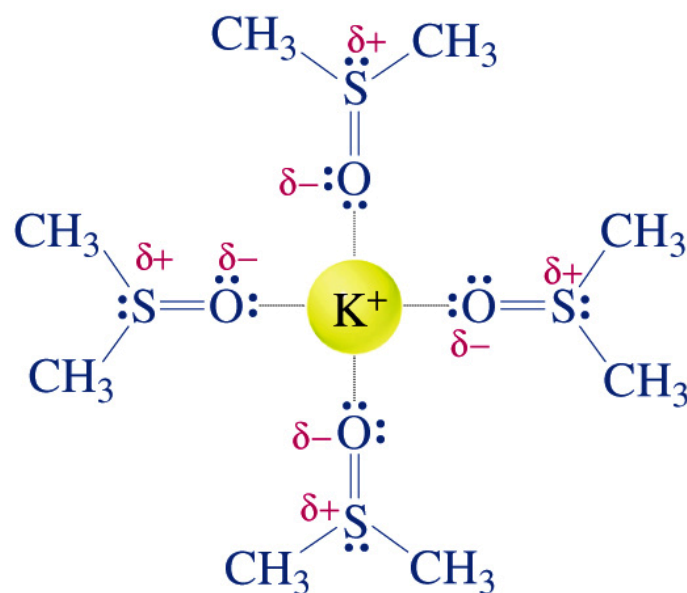
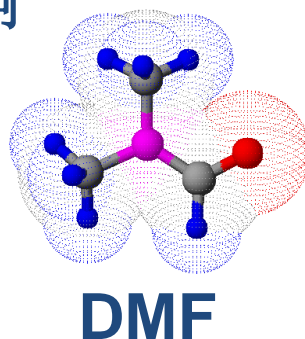
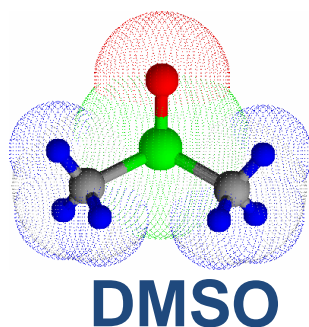
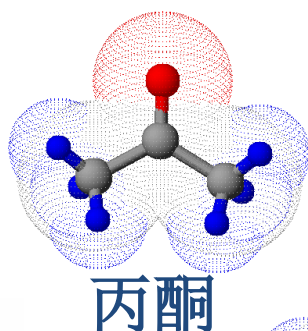
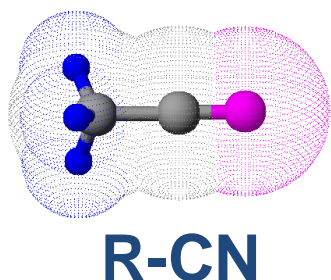
**质子型溶剂**含有 **-O-H** 或 **-N-H**，能使**阴离子**和**阳离子**均发生溶剂化作用





# 有机溶剂的分类以及溶剂化效应

非质子型极性溶剂的**正电中心**往往在分子**内部**，  
难以使**阴离子**溶剂化



DMSO can solvate a cation better than it can solvate an anion.

非质子溶剂与质子溶剂的这种不同特性将如何影响反应呢？

# 本章内容线索

## 1、哪些化合物 可以发生亲核取代反应？

含C-Y极性共价键的化合物，卤代烃、醇、酚、醚、胺，都可以吗？它们的角色一样吗？

## 2、溶剂分类和溶剂化效应

## 3、反应的机理如何？

## 4、反应的立体化学如何呢？

## 5、反应的速率受哪些因素影响呢？

## 6、合成应用如何呢？

核心： 机理

# 亲核取代反应

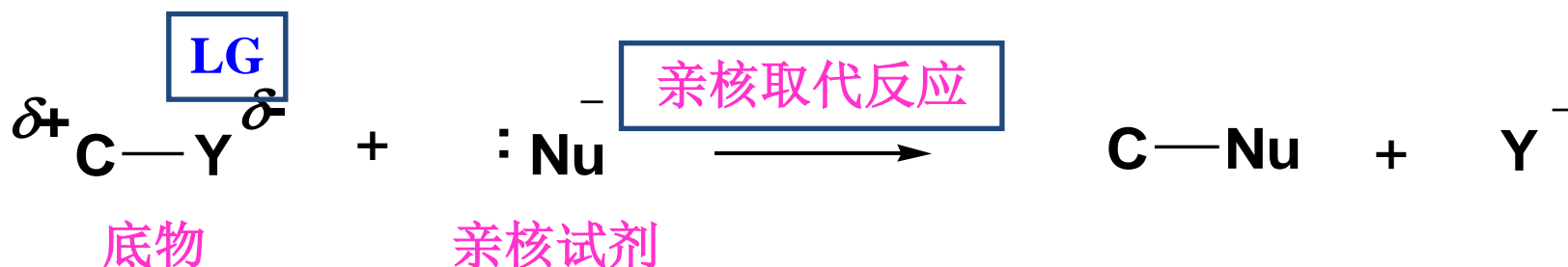
## Nucleophilic Substitution Reaction

### 实验事实

预示两种不同的机理

# 亲核取代反应机理分析

- 卤代烃、醇、酚、醚、胺的亲核取代反应



从理论上分析，亲核取代反应主要只有两种可能：

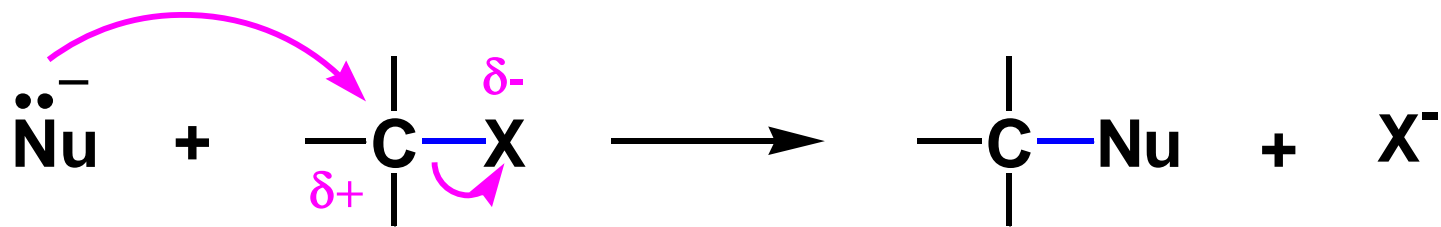
其一，离去基团先离去，形成碳正离子，再与亲核试剂结合；  
分步进行，单分子机理 $\text{S}_{\text{N}}1$ 。

其二，离去基团的离去与亲核试剂的进入同时进行。  
一步协同反应，双分子机理 $\text{S}_{\text{N}}2$ 。

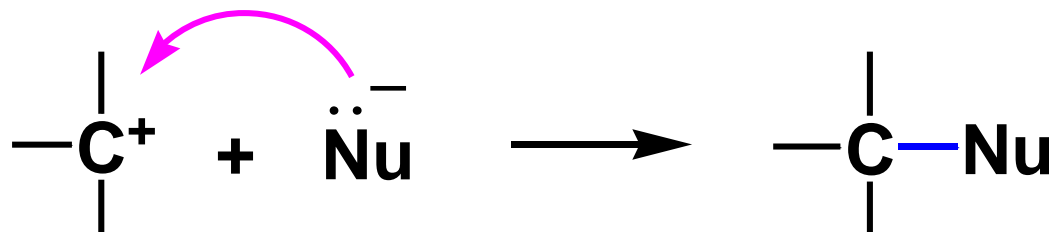
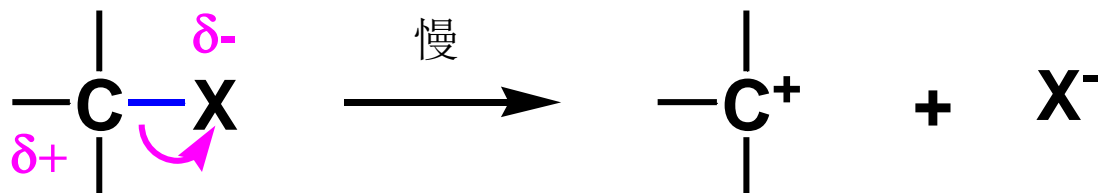
# 两种不同的亲核取代反应机理

## — $S_N1$ 和 $S_N2$

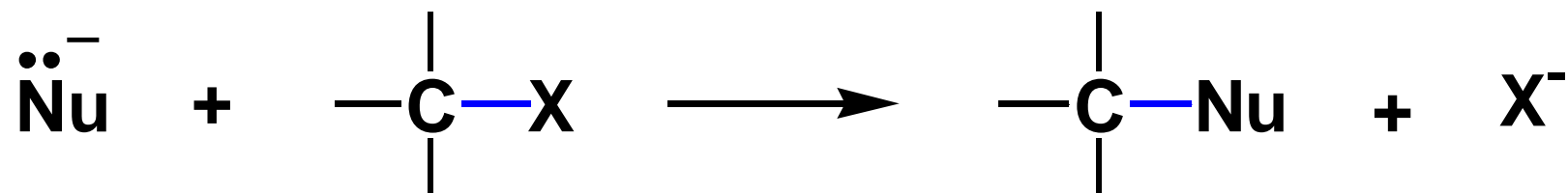
### ● 双分子亲核取代反应 ( $S_N2$ )



### ● 单分子亲核取代反应 ( $S_N1$ )

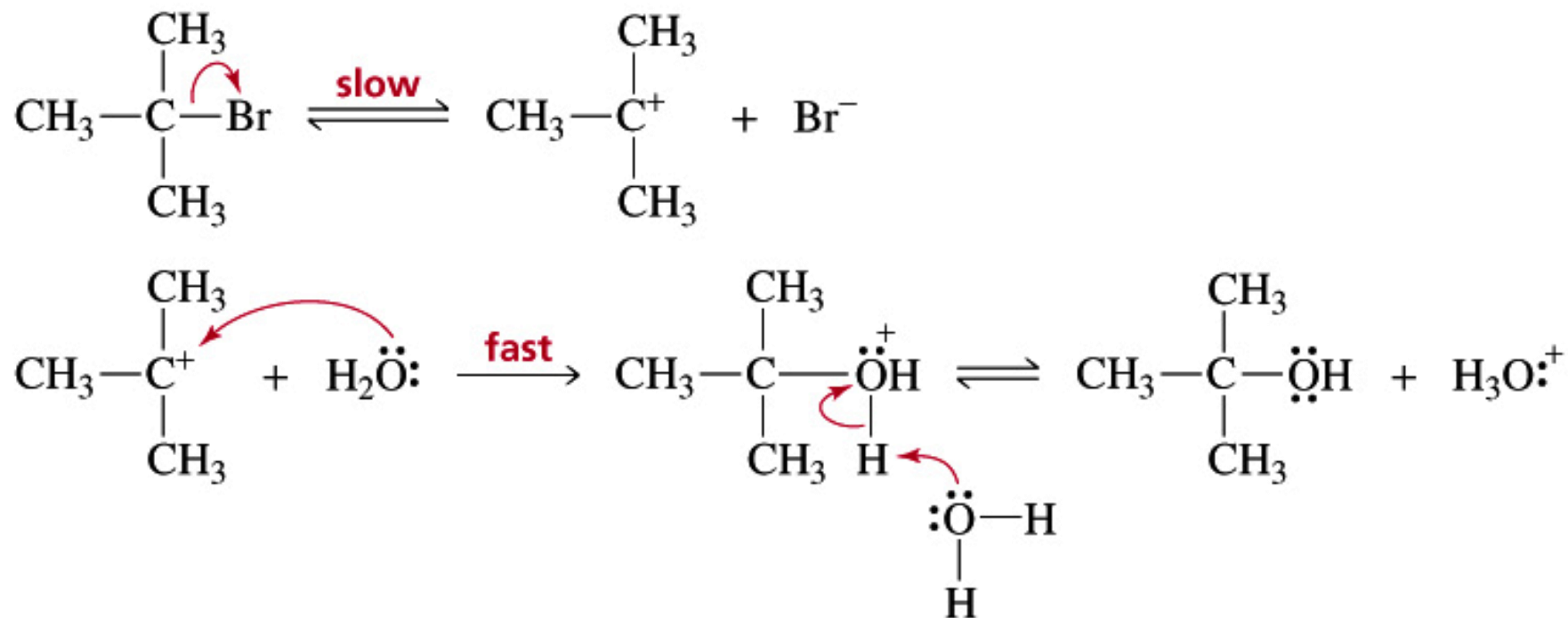


# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应的影响因素



- 底物  $\text{RX}$  (以卤代烃和磺酸酯为代表)
- 离去基团  $\text{X}^-$
- 亲核试剂  $:\text{Nu}$  or  $:\text{Nu}^-$
- 溶剂

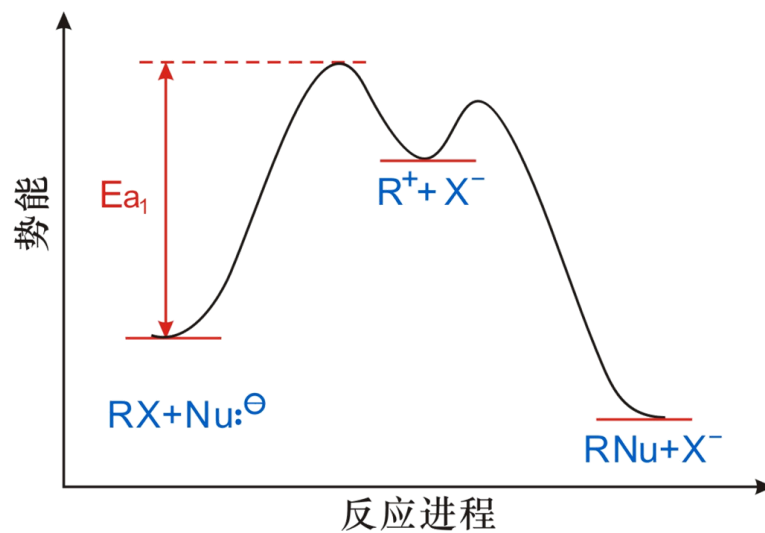
# $S_N1$ 反应的机理



—— 一级反应,  $v = k [\text{RX}]$

—— 两步反应, 限速步骤是碳正离子的形成

# $S_N1$ 反应的机理





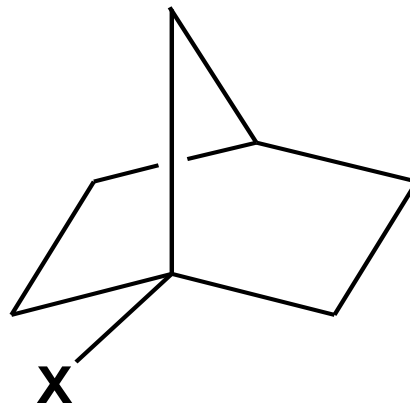
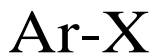
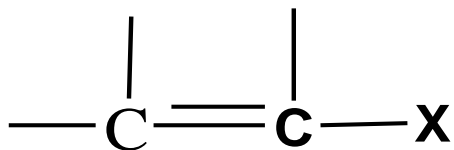
# $S_N1$ 反应的影响因素

## 1) The Substrate (底物)

卤代烃和磺酸酯的 $S_N1$ 反应活性顺序基本上与碳正离子的稳定性顺序相同:



注意：下列化合物发生 $S_N1$ 反应比 $CH_3X$ 慢



## 2) The Leaving Group (离去基团)

离去基团离去倾向越大，则反应活性越高；

常见离去基团在 $S_N1$  反应中的离去倾向：



注意：醇的 $S_N1$  反应常在酸性条件下进行，而中性的水分子是离去基团。这是醇的亲核取代反应与卤代烃的不同之处。

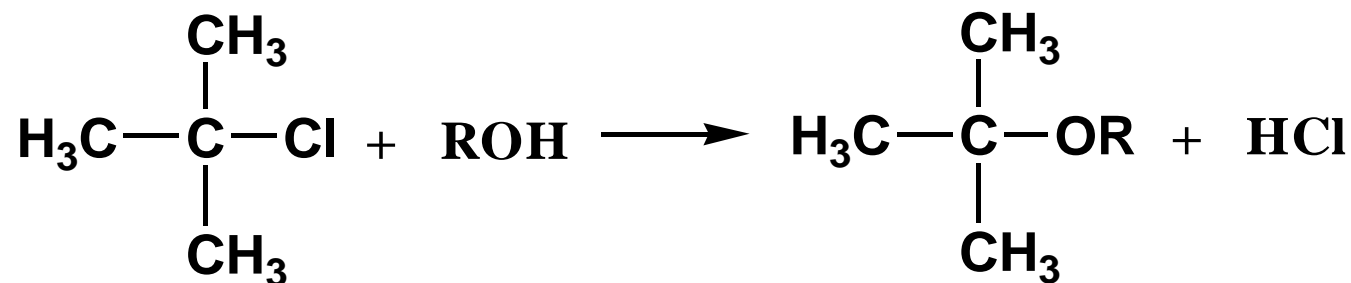
# $S_N1$ 反应的影响因素


## 3) The Nucleophile (亲核试剂)

- 由于在  $S_N1$  反应中，亲核试剂是在限速步骤发生后才进入反应，因此，不影响反应速率
- 进而，可以预计中性亲核试剂与负离子的亲核试剂一样有效，所以， $S_N1$  反应常在中性或酸性条件下进行。

# $S_N1$ 反应的影响因素

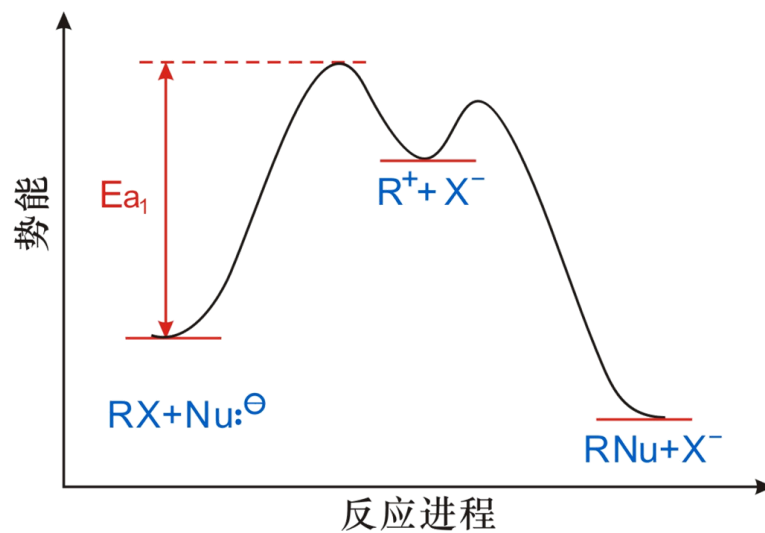
## 4) The Solvent (溶剂)



Solvent	Ethanol	40% Water 60% Ethanol	80% Water 20% Ethanol	Water	
Relative reactivity	1	100	14,000	100,000	
	Less reactive				More reactive

$S_N1$  反应在**极性溶剂**中比**非极性溶剂**快，原因：极性溶剂**稳定碳正离子**生成的过渡态，活化能降低。

# $S_N1$ 反应的机理



# $S_N1$ 反应的影响因素

## 4) The Solvent (溶剂)

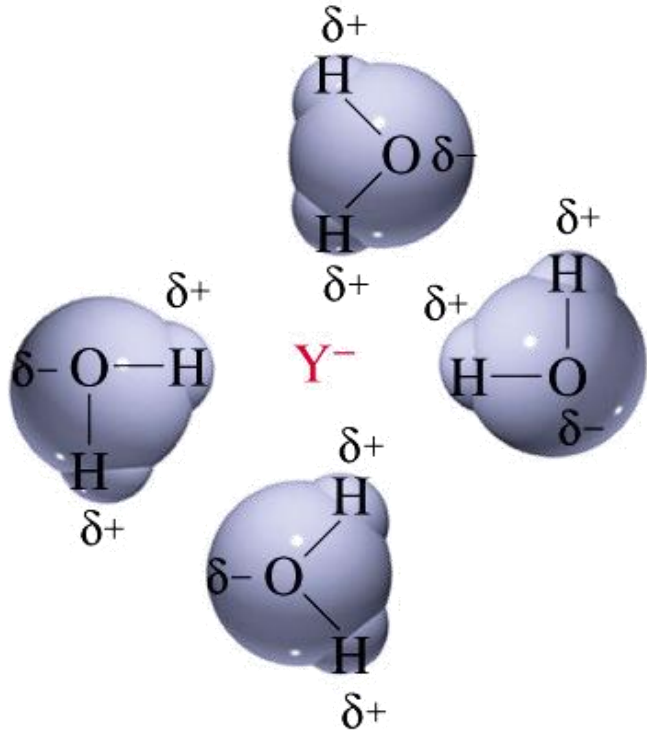
- 要强调的是： $S_N1$  和  $S_N2$  反应均受溶剂的很大影响，但是它们的作用机制不同
- $S_N2$  在质子性溶剂中是不利的。

因为亲核试剂 $Nu^-$ 被溶剂化作用降低了反应活性。

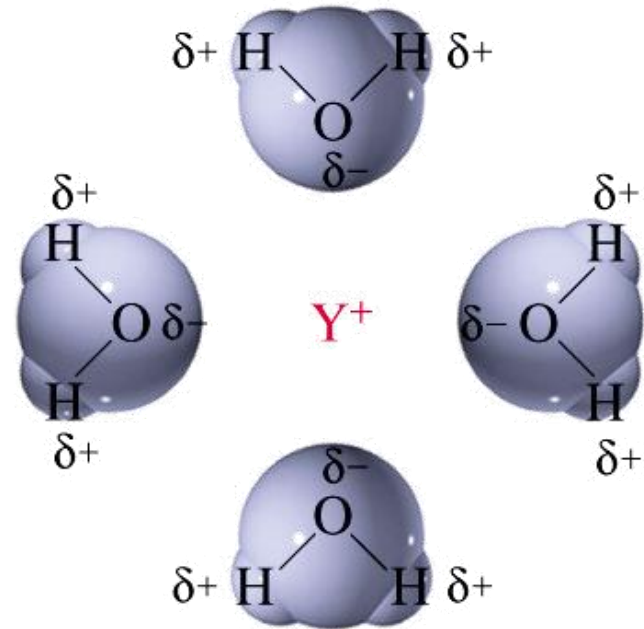
- $S_N1$  反应却是在质子性溶剂中有利的。

因为反应中产生活泼中间体碳正离子的过渡态能被溶剂化作用稳定，生成的阳离子和阴离子均可被溶剂化作用稳定。

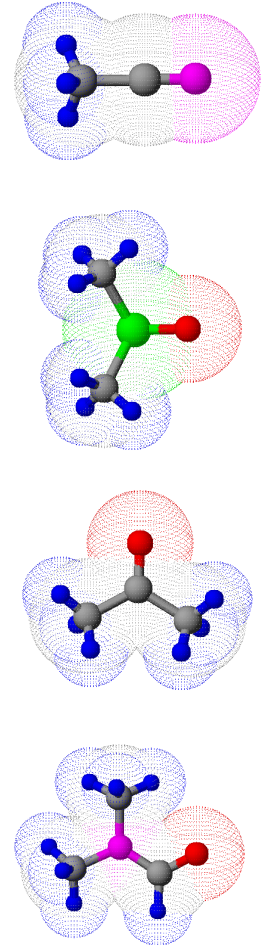
# 不同的溶剂化作用



**ion-dipole interactions  
between a negatively  
charged species and water**

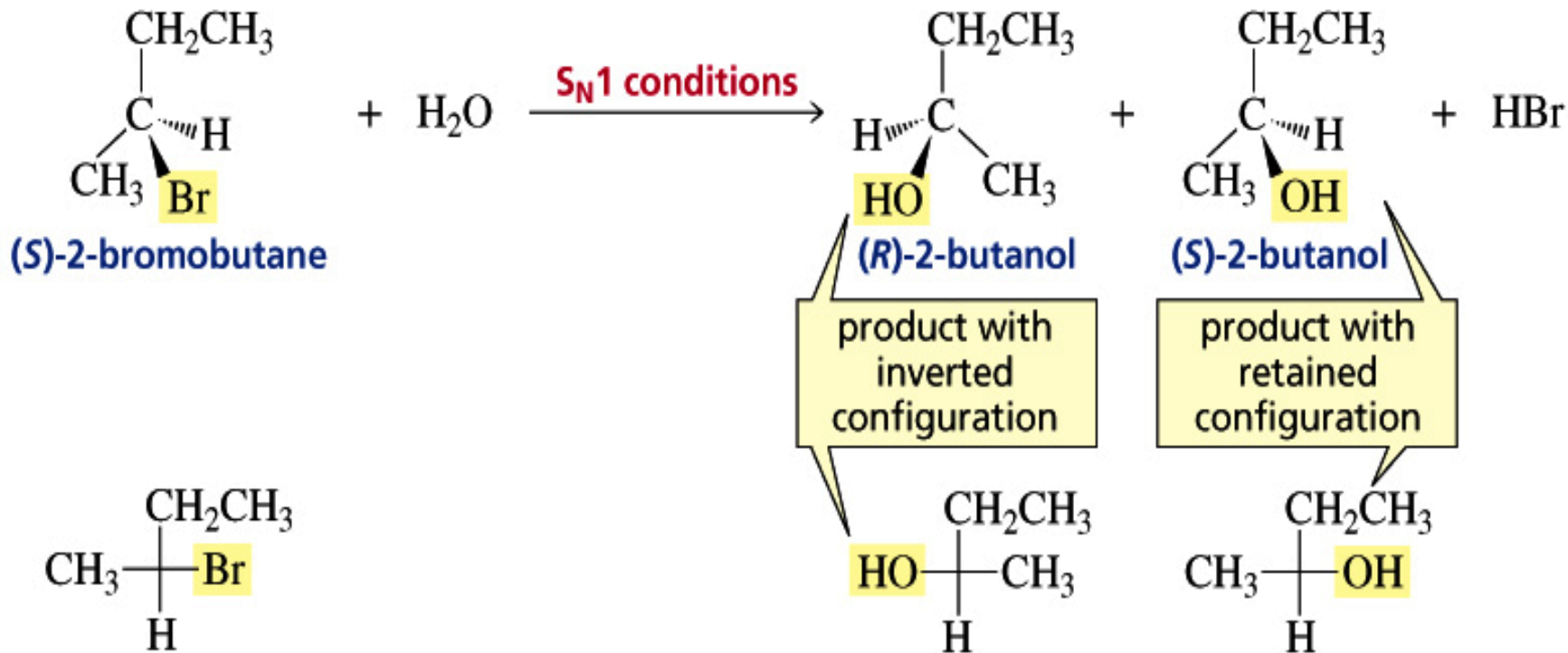


**ion-dipole interactions  
between a positively  
charged species and water**



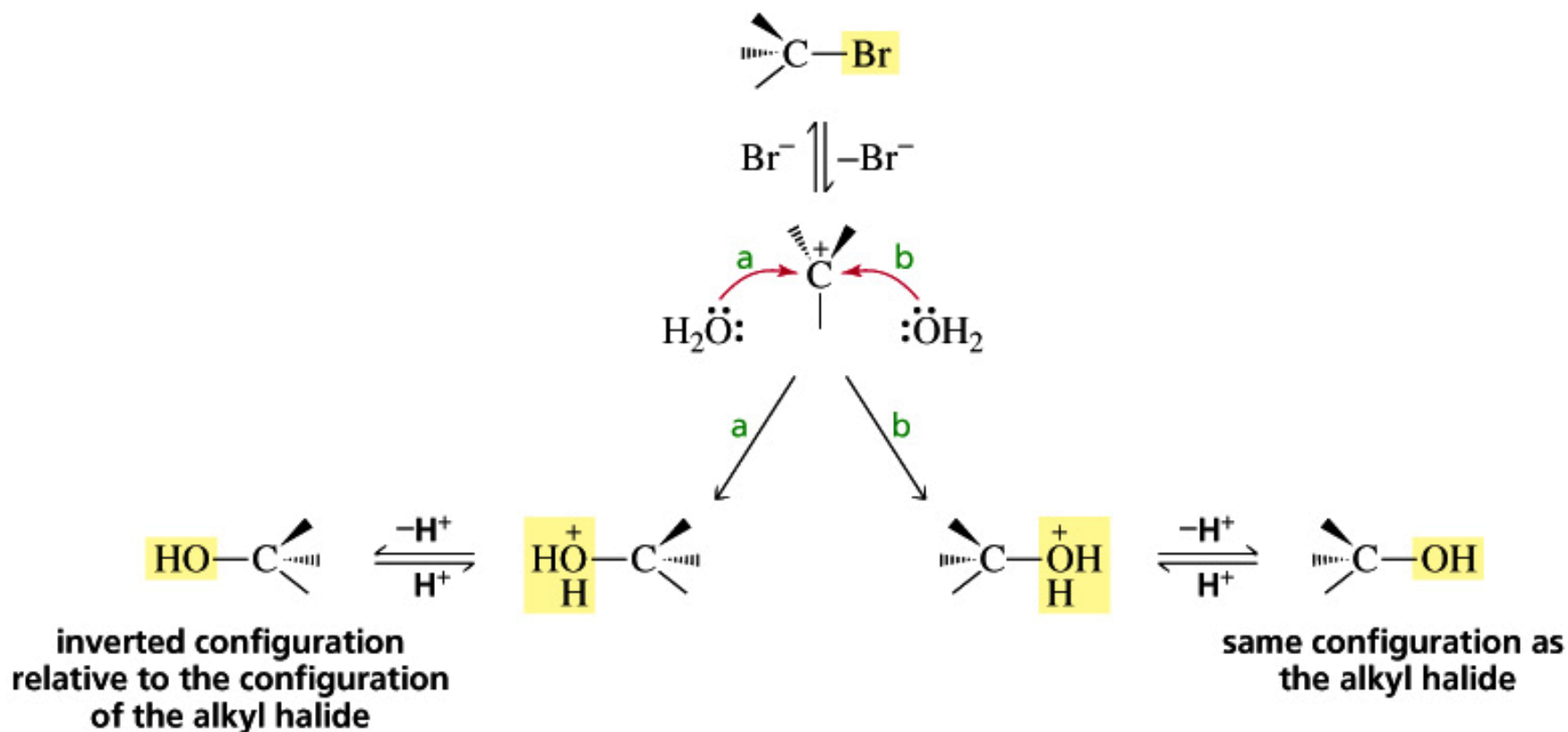
# $S_N1$ 反应的立体化学

得到构型保持和构型翻转两种产物。

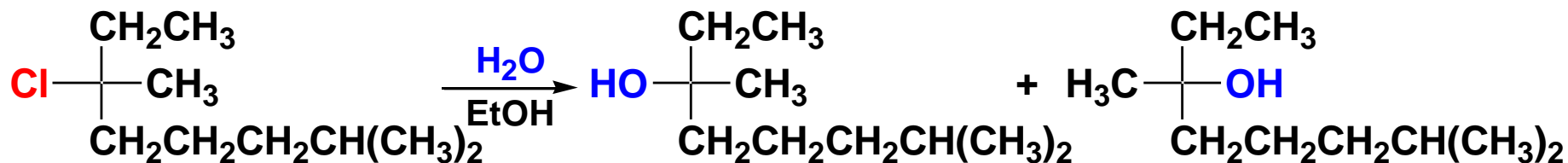




# $S_N1$ 反应的立体化学



# S<sub>N</sub>1 反应的立体化学

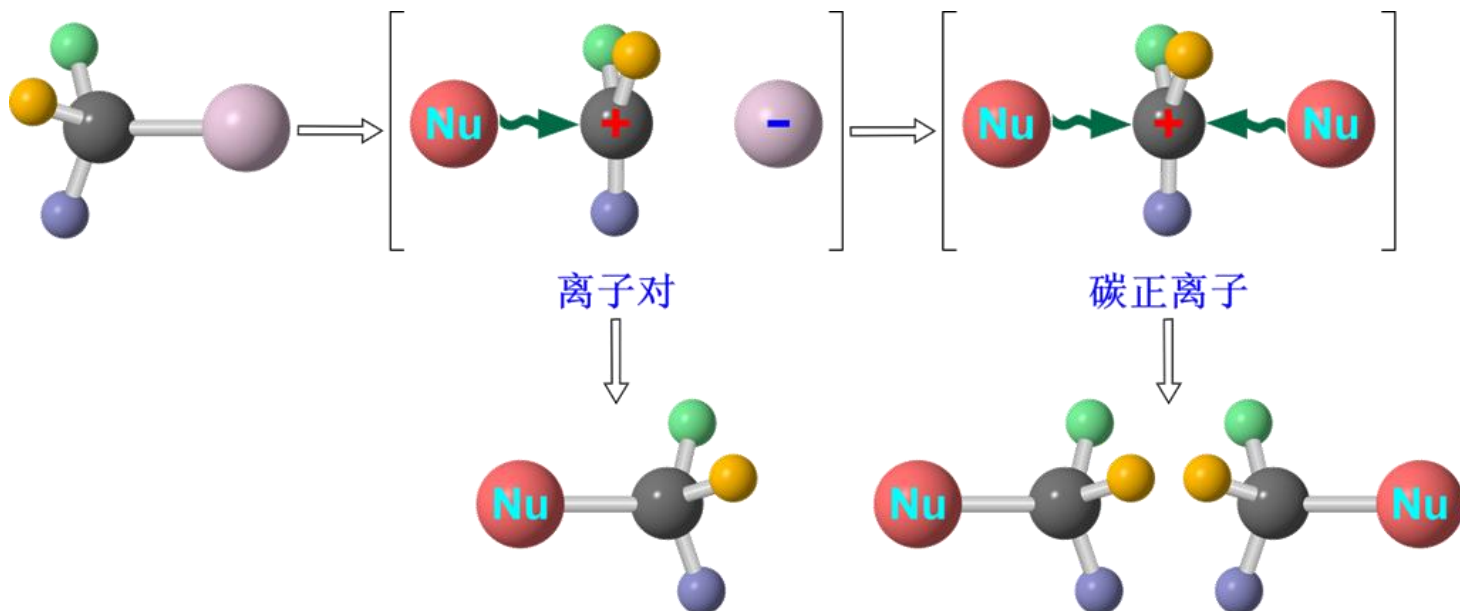


(*R*)-2,6-二甲基-6-氯辛烷

(*R*)-2,6-二甲基-6-辛醇  
40%(构型保持)

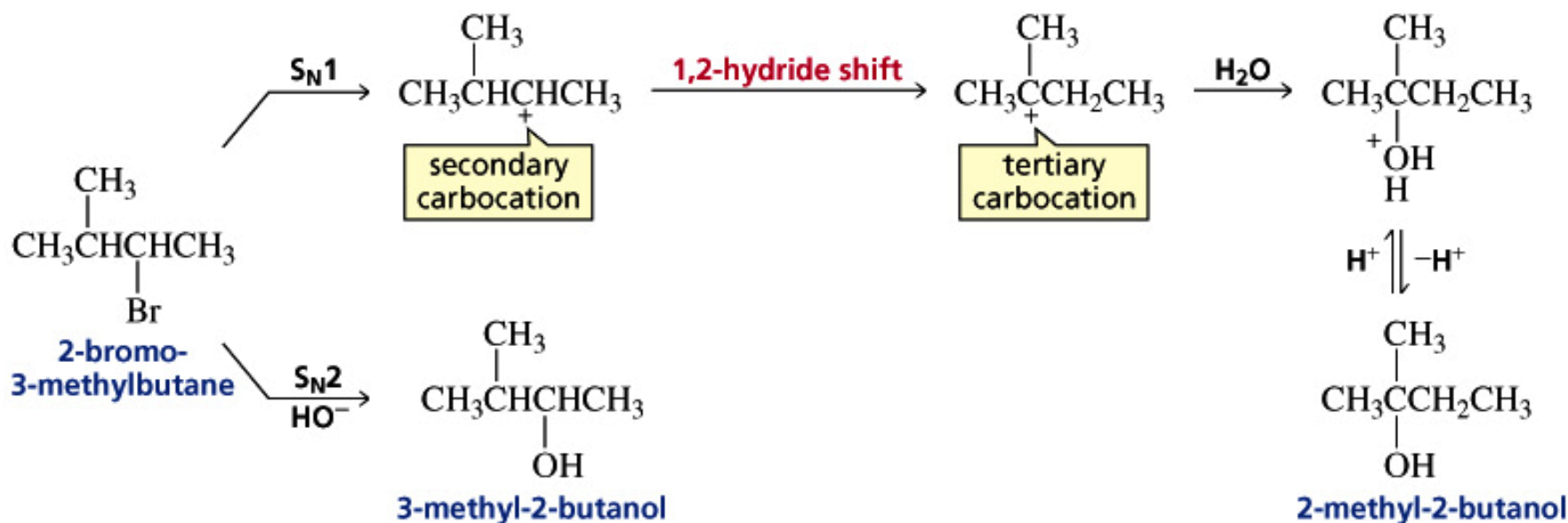
(*S*)-2,6-二甲基-6-辛醇  
60%(构型转化)

## 离子对机制



# $S_N1$ 反应的碳正离子重排反应

在 $S_N1$ 反应中形成的碳正离子中间体有重排成更稳定的碳正离子的趋势。



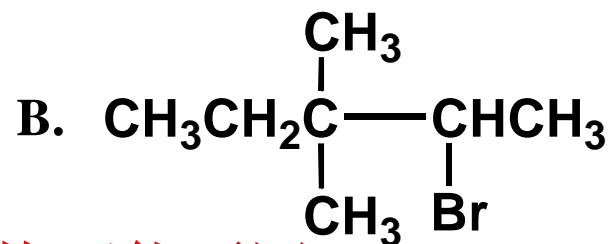
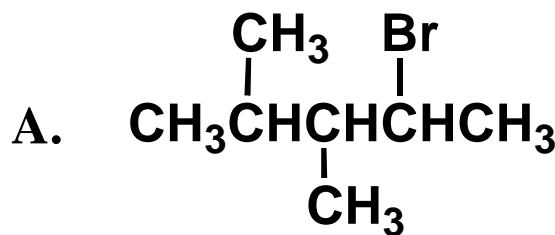
## Exercise refer to S<sub>N</sub>1

1. 为下列的S<sub>N</sub>1反应活性排序:

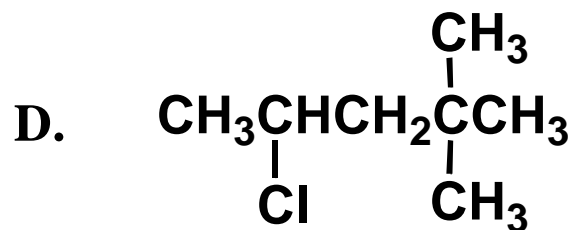
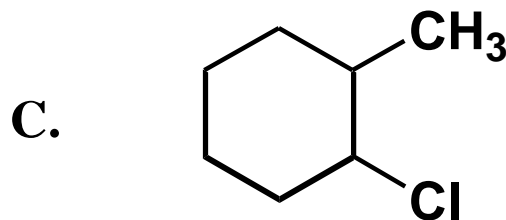
- a. 2-bromopentane    b. 2-chloropentane,  
c. 1-chloropentane    d. 3-bromo-3-methylpentane

d > a > b > c

2. 判断下列各  
卤代烃形成的  
S<sub>N</sub>1 和 S<sub>N</sub>2 反  
应产物是否相  
同?

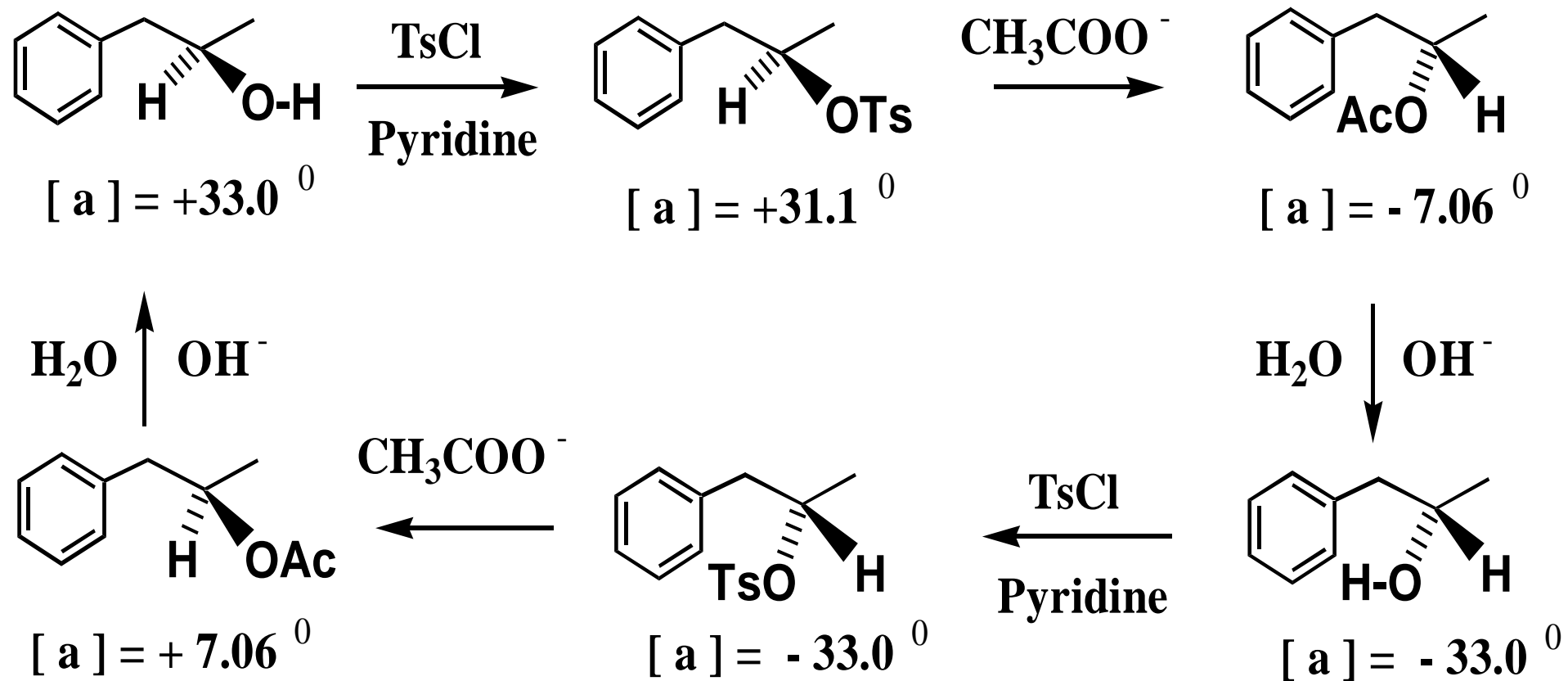


除D外均可能不同



# $S_N2$ 反应的机理

## 实验事实 1

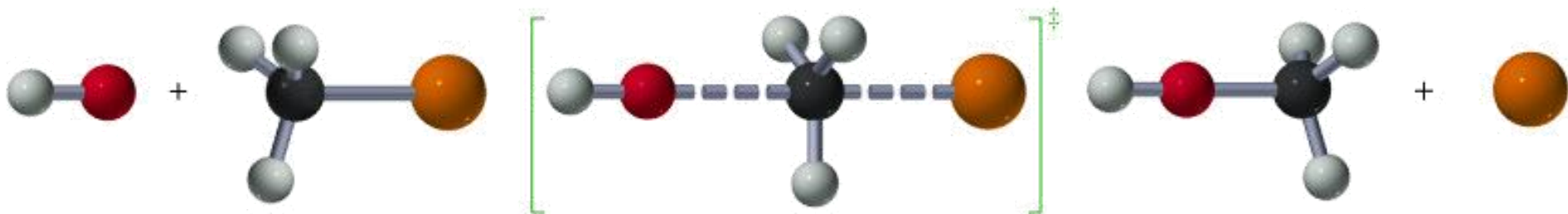
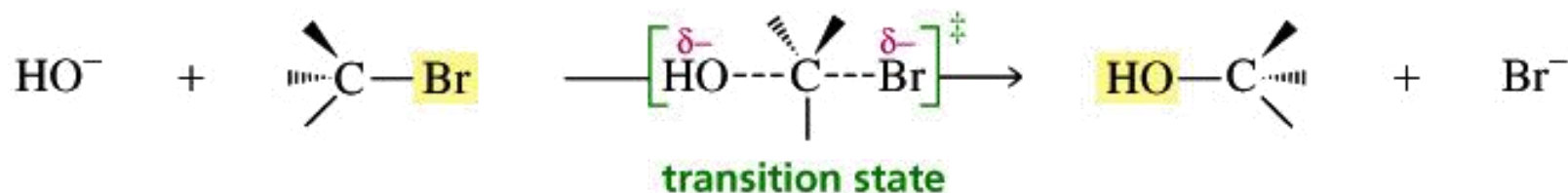


# 实验事实 2

## The Walden Inversion

**1920s, Joseph Kenyon 和  
Henry Phillips 开始了一系列的研  
究，结果发现 $1^\circ$  和  $2^\circ$  卤代烃或磺酸  
酯在发生取代反应中，均发生构型  
转化。**

# $S_N2$ 反应的机理



- 一步反应，动力学表现为二级反应， $v=k[\text{OH}^-][\text{RBr}]$
- 亲核试剂是从离去基团的背面进攻，双分子反应。  
—— 因此发生构型的转化



# S<sub>N</sub>2 反应的影响因素

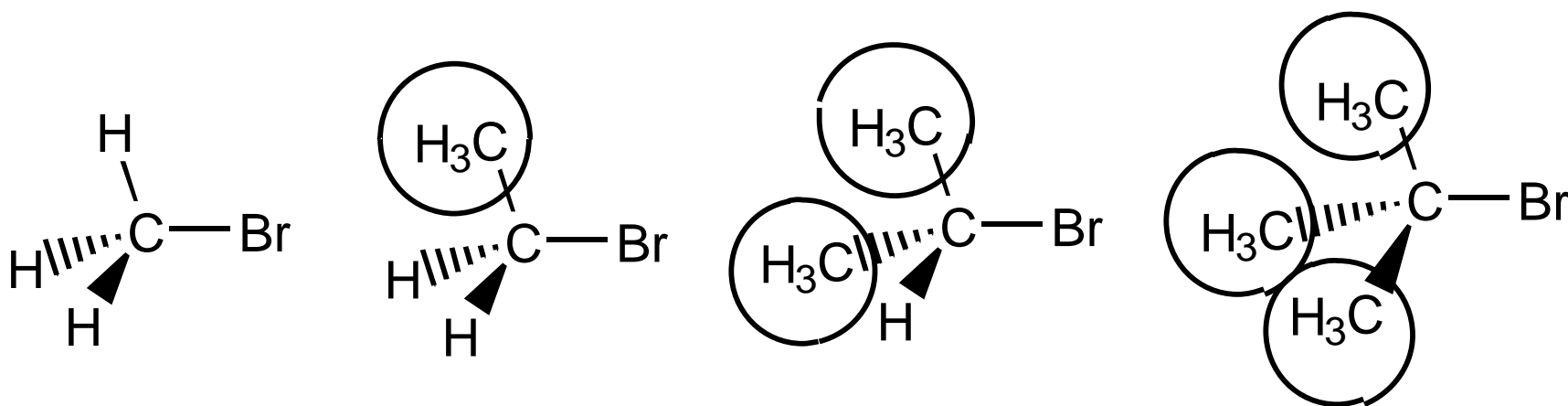
## 1) Substrate (底物) —— Steric Effects

TABLE 9.1 Relative Rates of S<sub>N</sub>2 Reactions for Several Alkyl Bromides

$\text{R}-\text{Br} + \text{Cl}^- \xrightarrow{\text{S}_{\text{N}}2} \text{R}-\text{Cl} + \text{Br}^-$		
Alkyl bromide	Class	Relative rate
CH <sub>3</sub> -Br	methyl	1200
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -Br	primary	40
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Br	primary	16
CH <sub>3</sub> CH(Br)CH <sub>3</sub>	secondary	1
CH <sub>3</sub> C(Br)(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	tertiary	too slow to measure

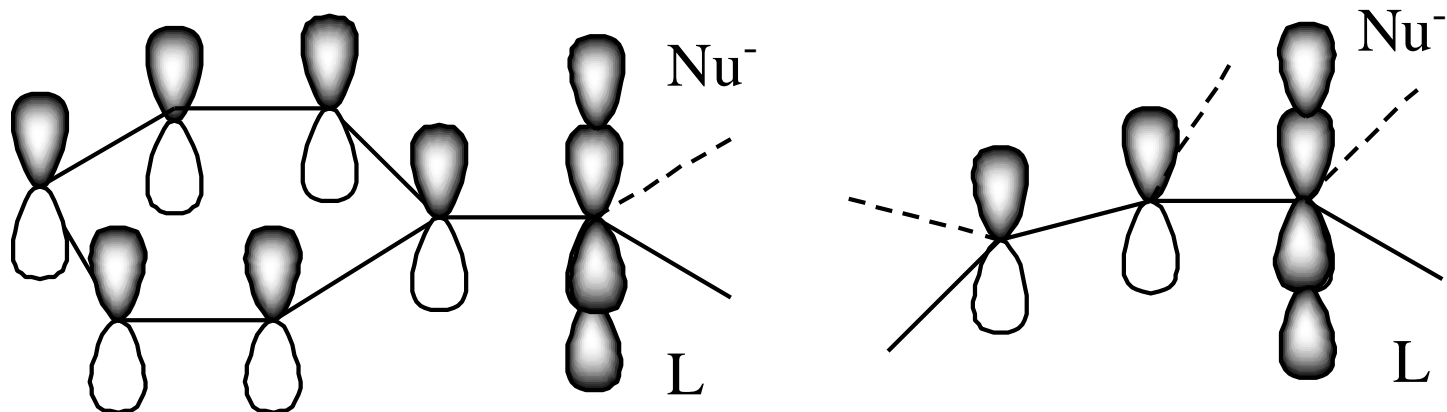
# $S_N2$ 反应的影响因素

## 1) Substrate (底物) — Steric Effects



$S_N2$  反应活性:  $\text{methyl} > 1^\circ > 2^\circ > 3^\circ$

苄基和烯苯基卤代烃 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应比 $\text{CH}_3\text{X}$  快

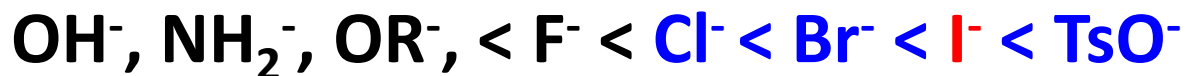


苯基、乙烯基型和桥头卤代烃比 $3^\circ$ 卤代烃慢

# $S_N2$ 反应的影响因素

## 2) The leaving Group (离去基团)

- 离去基团的离去倾向越大， $S_N2$  反应活性越高。
- 离去基团的碱性越弱，则离去倾向越大。
- **Relative reactive** (反应活性) :



			<u>relative rates of reaction</u>
$HO^-$	$+ RCH_2I$	$\longrightarrow RCH_2OH + I^-$	30,000
$HO^-$	$+ RCH_2Br$	$\longrightarrow RCH_2OH + Br^-$	10,000
$HO^-$	$+ RCH_2Cl$	$\longrightarrow RCH_2OH + Cl^-$	200
$HO^-$	$+ RCH_2F$	$\longrightarrow RCH_2OH + F^-$	1

# $S_N2$ 反应的影响因素

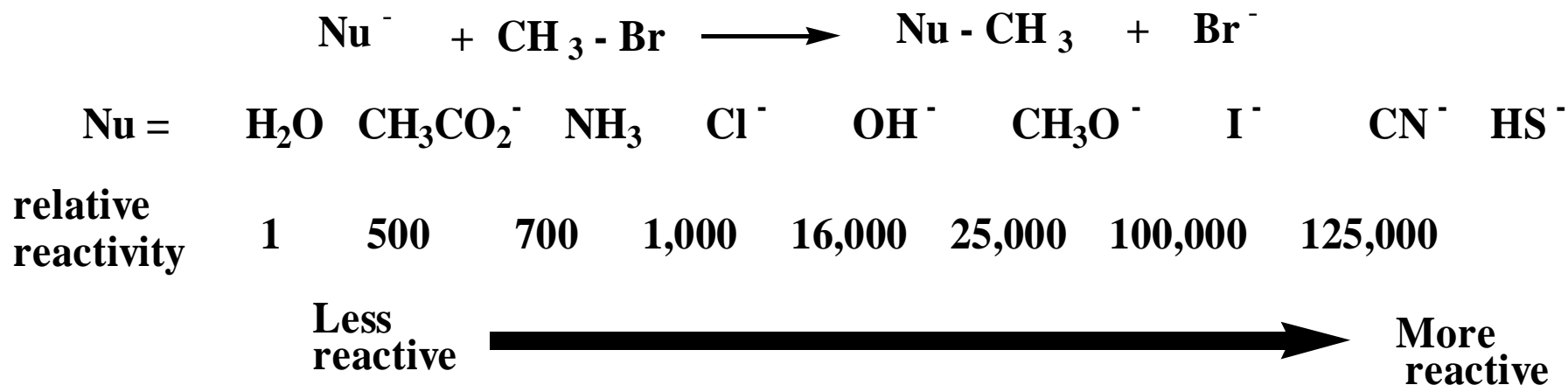
## 3) Nucleophile (亲核试剂)

- The **nucleophile** can be neutral or negatively charged as long as it has **an unshared pair** of electrons. So it is also a **Lewis base** (路易斯碱) .
- **Basicity** (碱性)—— how well the base shares electrons with a **proton** (与质子结合能力) .
- **Nucleophilicity** (亲核性) —— how readily the nucleophile is able to attack **an atom** (e. g. **carbon**) other than a proton (进攻碳的难易) .

# $S_N2$ 反应的影响因素

## 3) Nucleophile (亲核试剂)

- 亲核试剂的亲核性越强，反应活性越高。
- 亲核性强弱常受到底物、溶剂甚至是浓度的影响。
- 因此，比较亲核试剂的强弱应该确定一个标准，最好在相同的底物和相同的反应条件下比较：



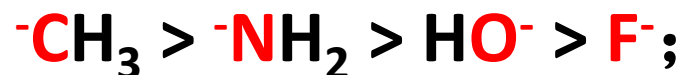
# $S_N2$ 反应的影响因素

## 3) Nucleophile (亲核试剂)

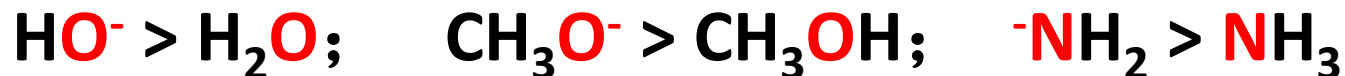
关于亲核试剂的亲核性强弱顺序尚无完善的解释，不过一般有如下规律：

——亲核性强弱顺序与碱性基本相同

同一周期元素原子随原子序数增加亲核性减弱



——带负电荷基团的亲核性强于中性基团



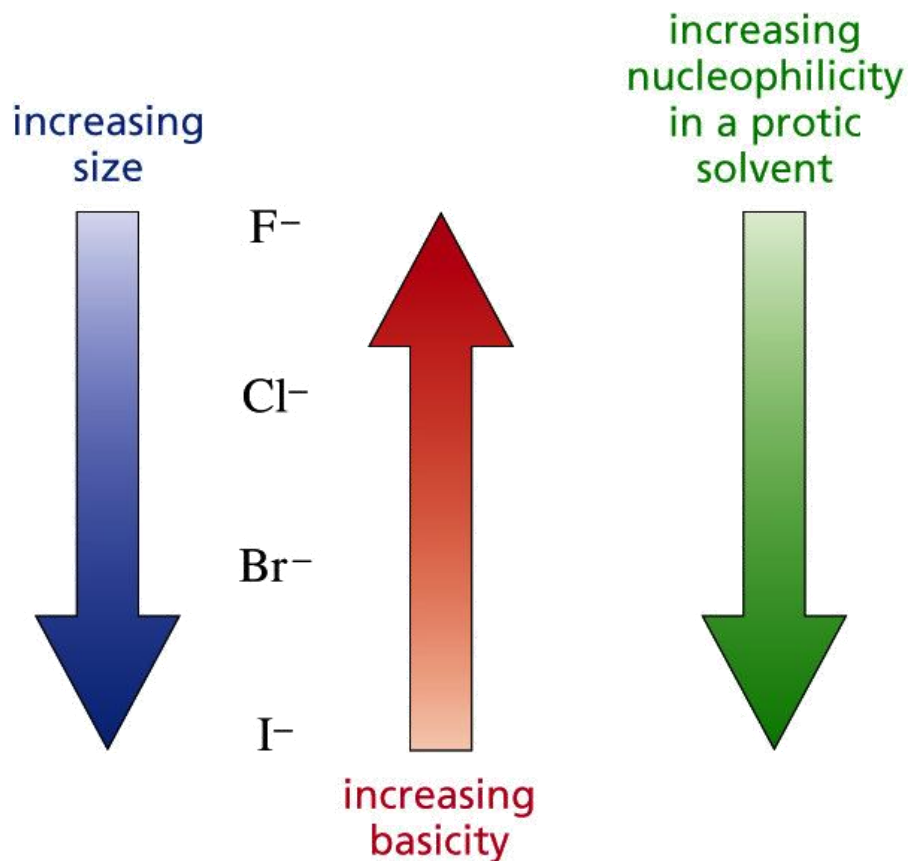
# $S_N2$ 反应的影响因素

## 3) Nucleophile (亲核试剂)

——在质子性溶剂中，  
同一族元素的原子  
随周期数的增加亲  
核性增加（碱性降  
低）。

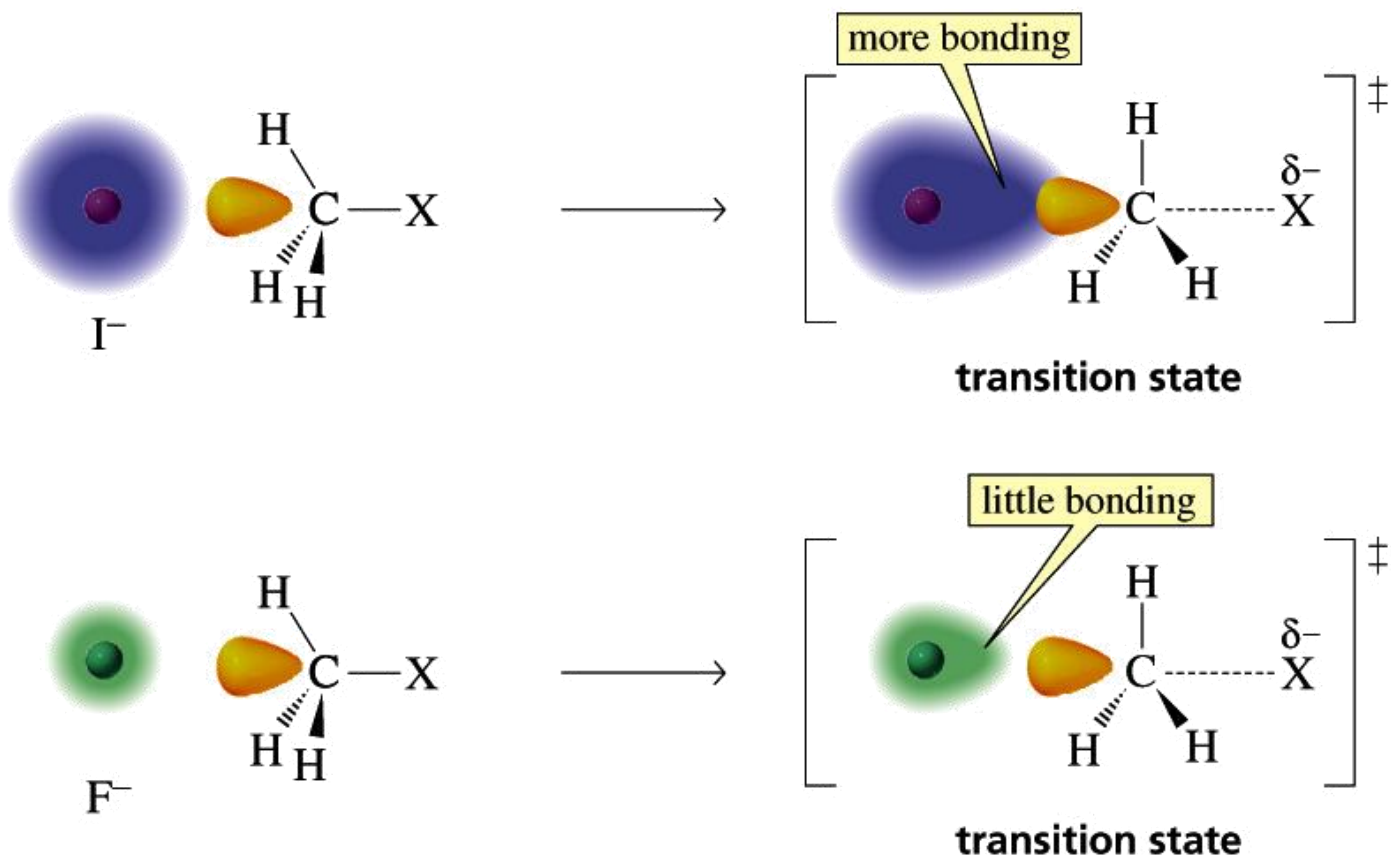
原因：原子可极化性  
和溶剂化效应

——在非质子溶剂中  
顺序刚好相反





原子半径越大，可极化性越大，易成键。



# $S_N2$ 反应的影响因素

## 4) The Solvent (溶剂)

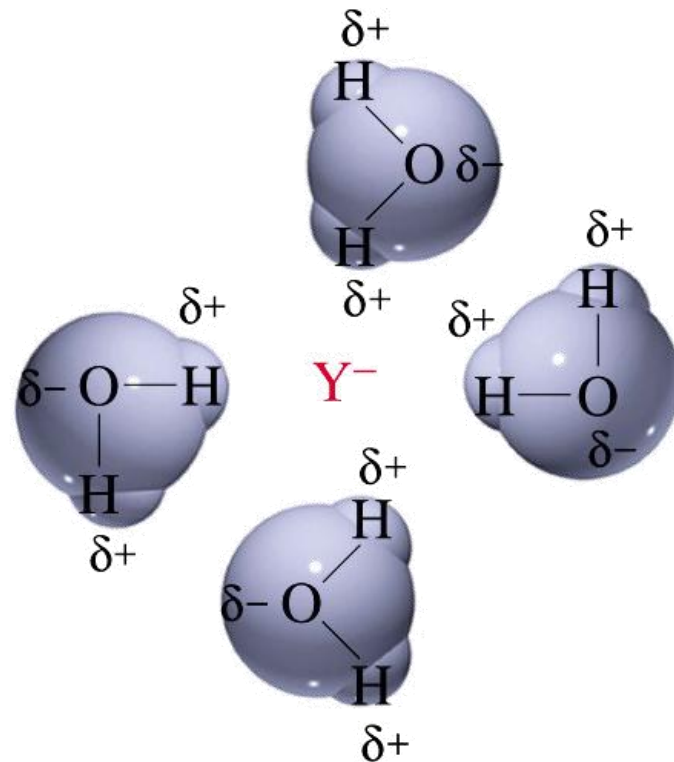
### ● Protic solvents

(质子性溶剂)

— 含有 -OH 或 -NH

— 不利于  $S_N2$  反应

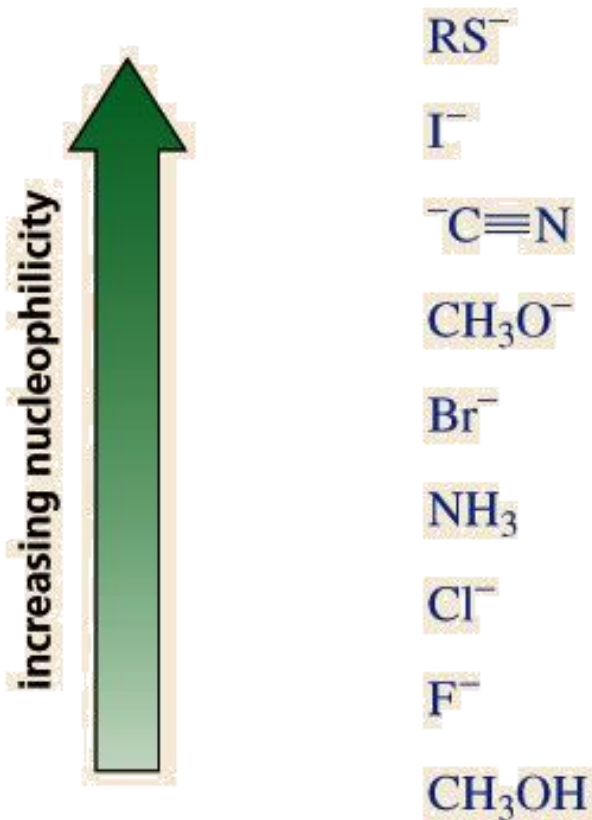
原因：质子性溶剂使亲核试剂阴离子溶剂化，即发生离子—偶极相互作用，亲核性降低。碱性越强，亲核性降低越大。



ion-dipole interactions between  
a nucleophile and water

**In protic solvents, the weaker the basicity of nucleophile, the stronger the nucleophilicity.**

TABLE 9.2 Relative Nucleophilicity toward  $\text{CH}_3\text{I}$  in Methanol



# $S_N2$ 反应的影响因素

## 4) The Solvent (溶剂)

- Aprotic polar solvents (非质子极性溶剂)

- 极性很强, 但不含有 -OH 或 -NH

acetonitrile( $\text{CH}_3\text{CN}$ ),

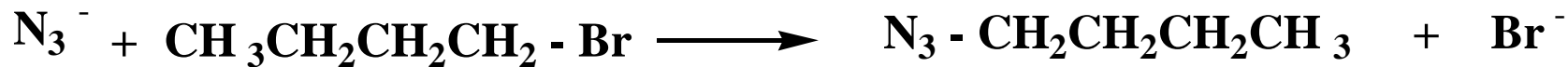
dimethylformamide [ $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ , DMF]

dimethyl sulfoxide [ $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ , DMSO],

hexamethylphosphoramide  $\{[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PO}$ , HMPA}

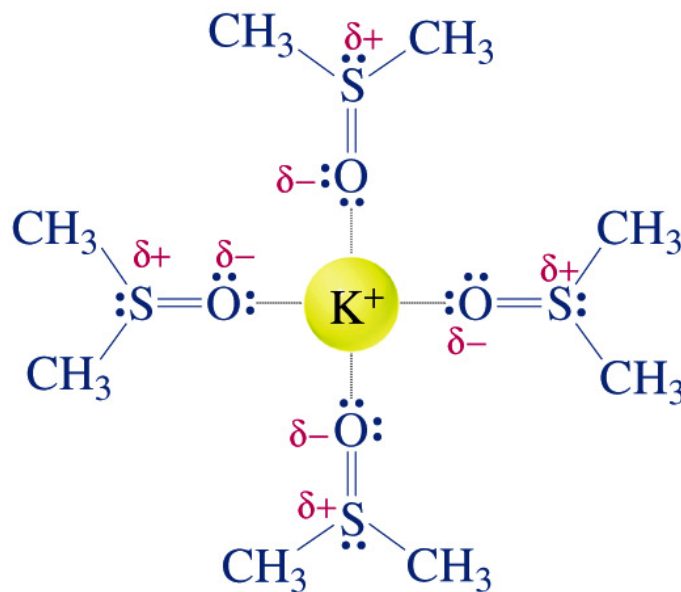
- 有利于  $S_N2$  反应

原因: 非质子极性溶剂只能让阳离子溶剂化, 从而使亲核试剂负离子“裸露”, 亲核性增大。



Solvent	CH <sub>3</sub> OH	H <sub>2</sub> O	DMSO	DMF	CH <sub>3</sub> CN	HMPA
relative reactivity	1	7	1,300	2,800	5,000	200,000
	<div> <div>Less reactive</div> <div> <div></div> <div>More reactive</div> </div> </div>					

**DMSO**



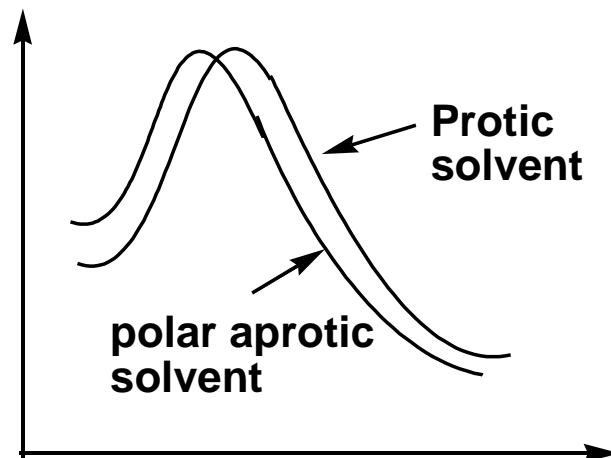
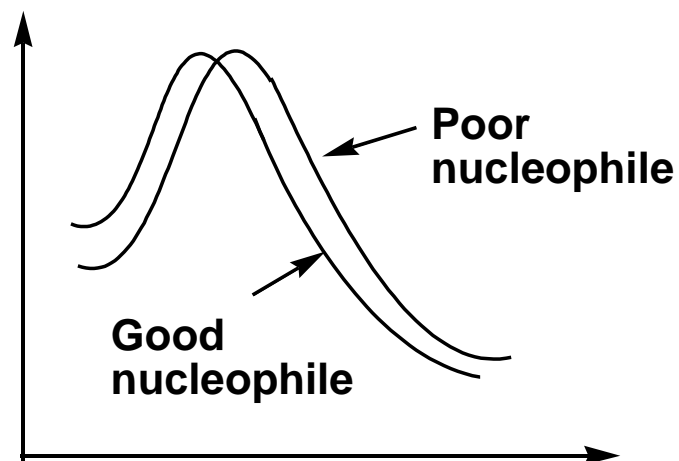
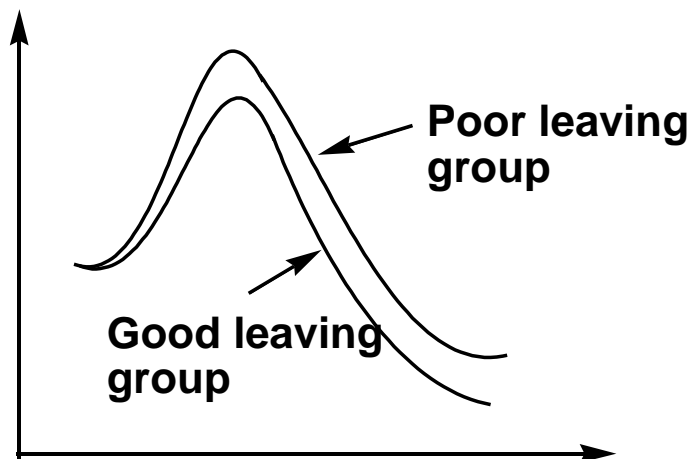
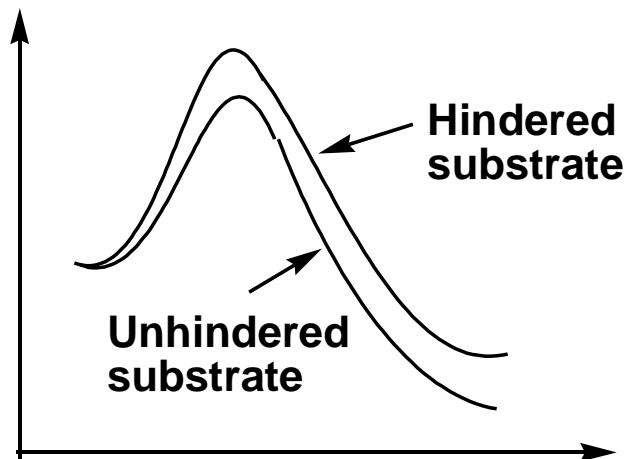
DMSO can solvate a cation better than it can solvate an anion.

# Summary about S<sub>N</sub>2

- The S<sub>N</sub>2 reaction is worst when carried out with a hindered substrate, a poor leaving group, a neutral nucleophile, and a protic solvent.

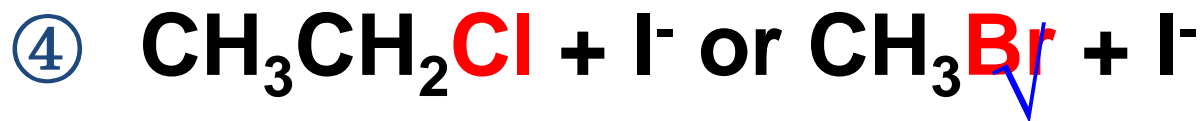
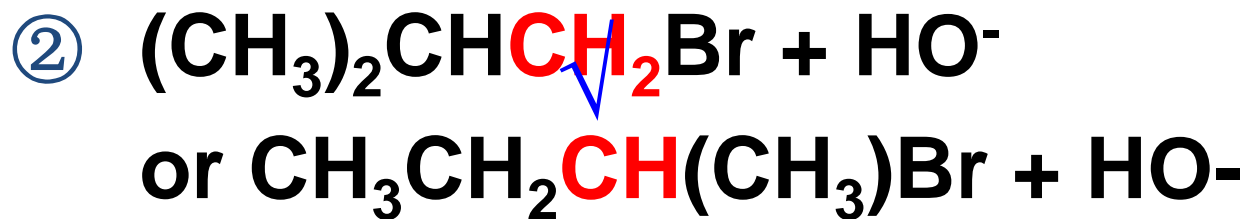
即位阻大的底物、难离去基团、中性（弱的）亲核试剂、和质子性溶剂不利于S<sub>N</sub>2反应

# Summary about $S_N2$



## Exercise refer to S<sub>N</sub>2

For each of the following pairs of S<sub>N</sub>2 reactions, indicate which occurs with the **larger rate constant**?





# $S_N2$ 和 $S_N1$ 的竞争问题

## ● $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应的比较

TABLE 9.5 Comparison of the  $S_N2$  and  $S_N1$  Reactions

$S_N2$

A one-step mechanism

A bimolecular rate-determining transition state

No carbocation rearrangements

Product has inverted configuration compared with reactant

Reactivity order:

methyl  $>$   $1^\circ > 2^\circ > 3^\circ$

$S_N1$

A two-step mechanism

A unimolecular rate-determining transition state

Carbocation rearrangements

Products have both identical and inverted configurations compared with reactant

Reactivity order:

$3^\circ > 2^\circ > 1^\circ >$  methyl

# $S_N2$ 和 $S_N1$ 的竞争问题

$S_N2$

$S_N1$

## R in Substrate

1. methyl and  $1^\circ$

✓

✗

2.  $2^\circ$

✓

✓

3.  $1^\circ$  &  $2^\circ$  benzylic, allylic

✓

✓

4.  $3^\circ$

✗

✓

5. Vinylic and aryl

✗

✗

## Nucleophile

good

poor

high conc.

Low conc.

## Solvent

DMSO

$H_2O$

or acetone

or ROH

# $S_N2$ 和 $S_N1$ 的竞争问题

$S_N2$

$S_N1$

## R in Substrate

1. methyl and  $1^\circ$

✓

✗

2.  $2^\circ$

✓

✓

3.  $1^\circ$  &  $2^\circ$  benzylic, allylic

✓

✓

4.  $3^\circ$

✗

✓

5. Vinylic and aryl

✗

✗

## Nucleophile

good

poor

high conc.

Low conc.

## Solvent

DMSO

$H_2O$

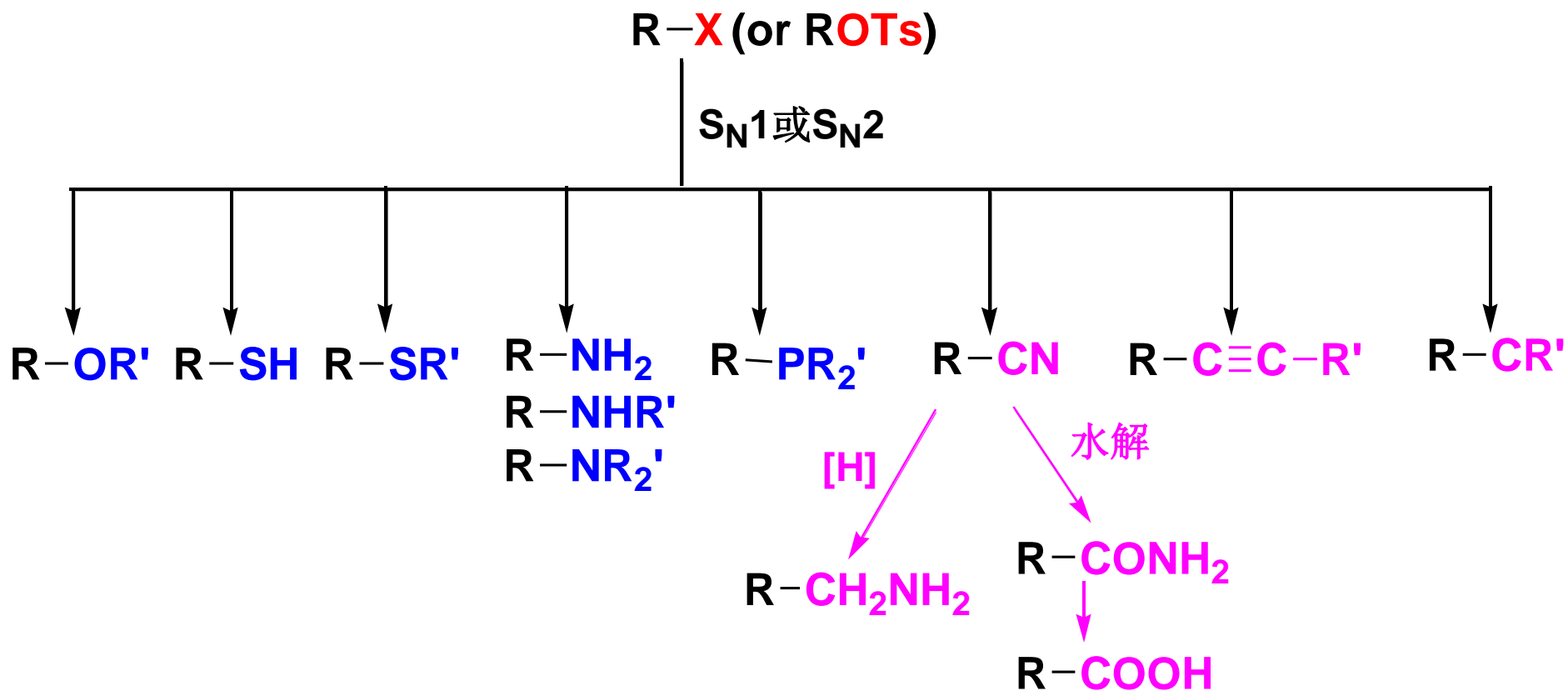
or acetone

or ROH

# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

1. 实现官能团的相互转化
2. C — C 键的形成

# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

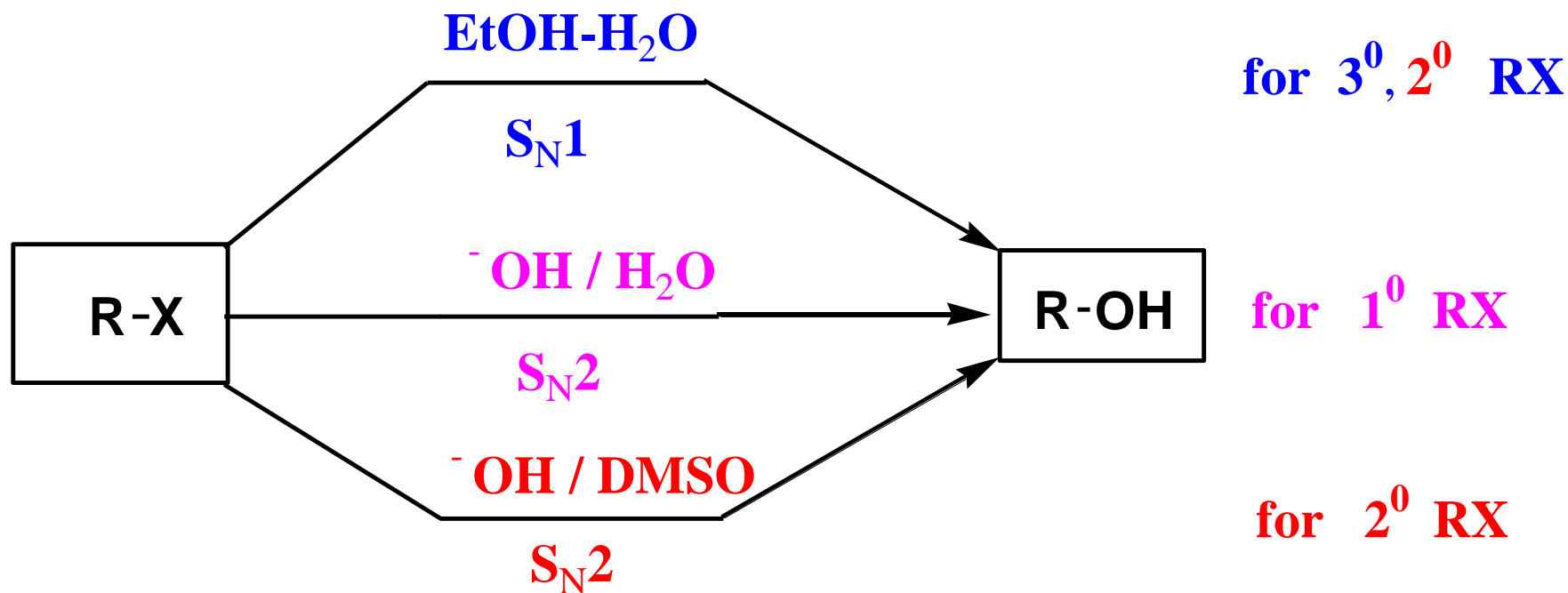


官能团的相互转化

C—C键形成与转化

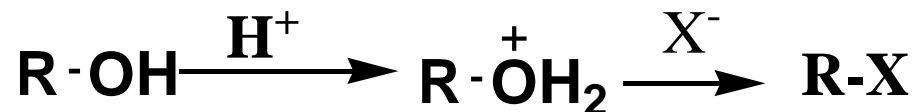
# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## —— 从卤代烃转化为醇的反应



## —— 从醇转化为卤代烃的反应

醇转化为卤代烃常在酸性条件下进行，因为羟基不是一个好的离去基团。多数为 $S_N1$ 反应。



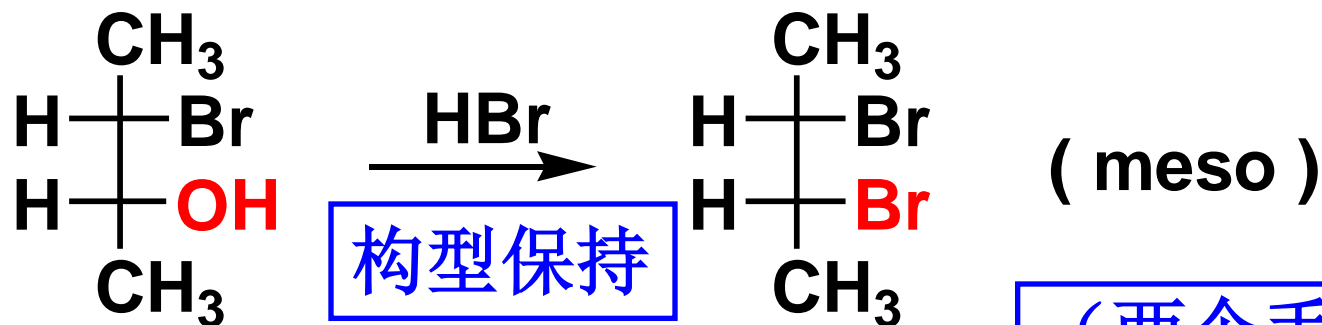
$S_N1$  for most  $2^\circ$  and  $3^\circ$ , Allyl and Benzyl RX ;  $S_N2$  for most  $1^\circ$  RX

$S_N1$ 是两步反应，以动力学一级反应、外消旋化和重排反应为特征，未完全外消旋化的反应可以用离子对机理加以解释；

$S_N2$ 是一步反应，以动力学二级反应、构型转化为特征。

# —— 从醇转化为卤代烃的反应

## 邻基参与效应

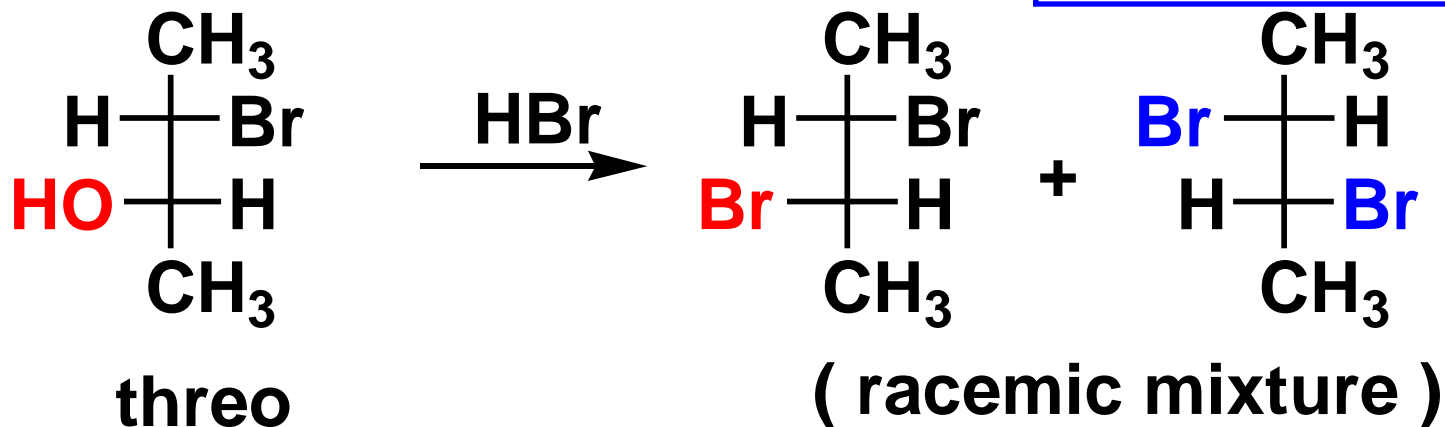


构型保持

erythro 赤式

构型保持

(两个手性碳  
构型同时转化)



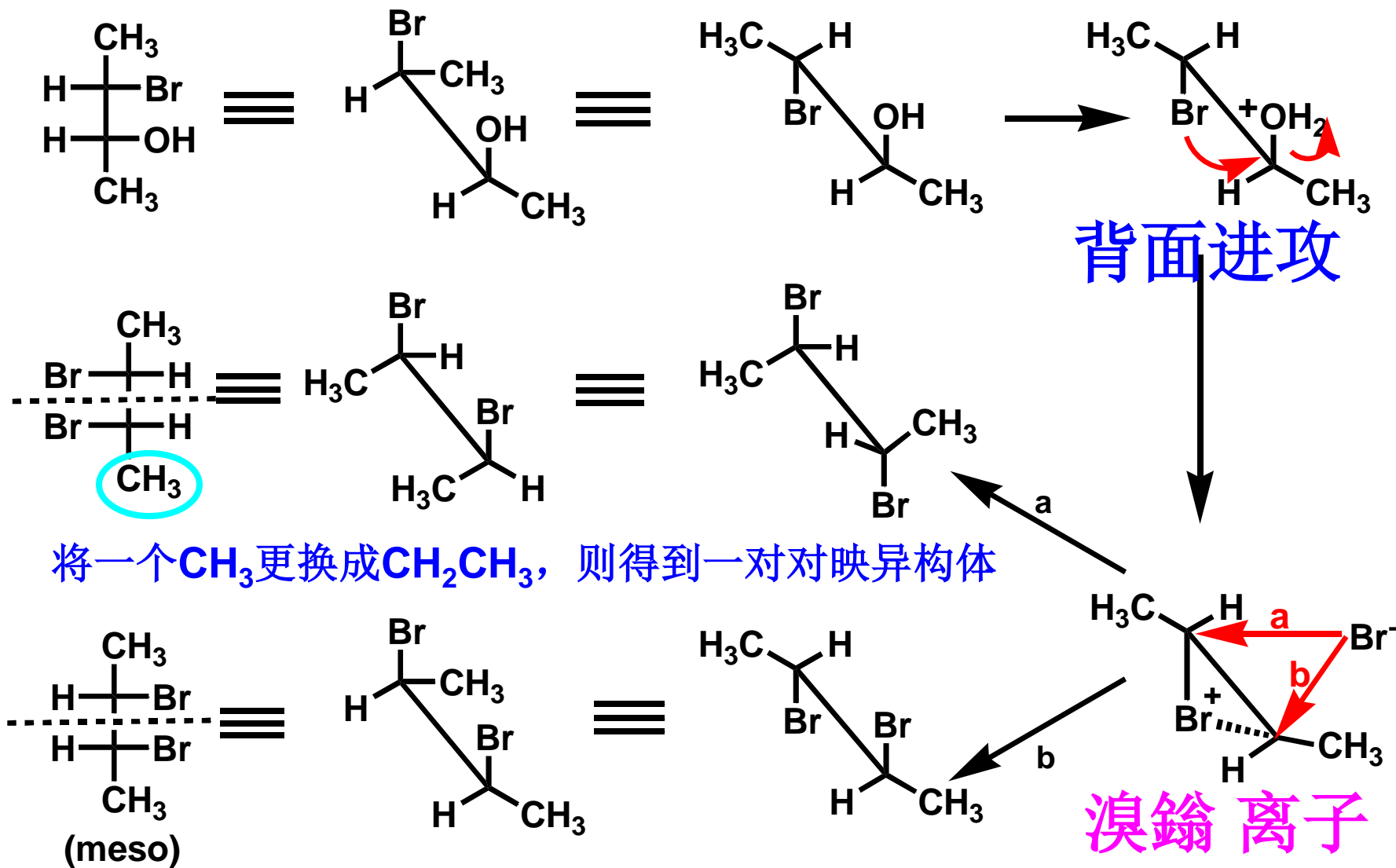
threo

苏式



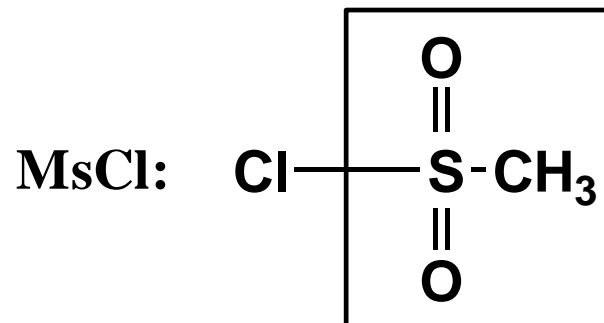
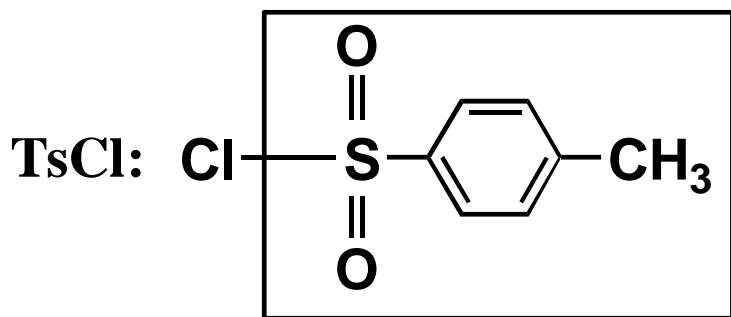
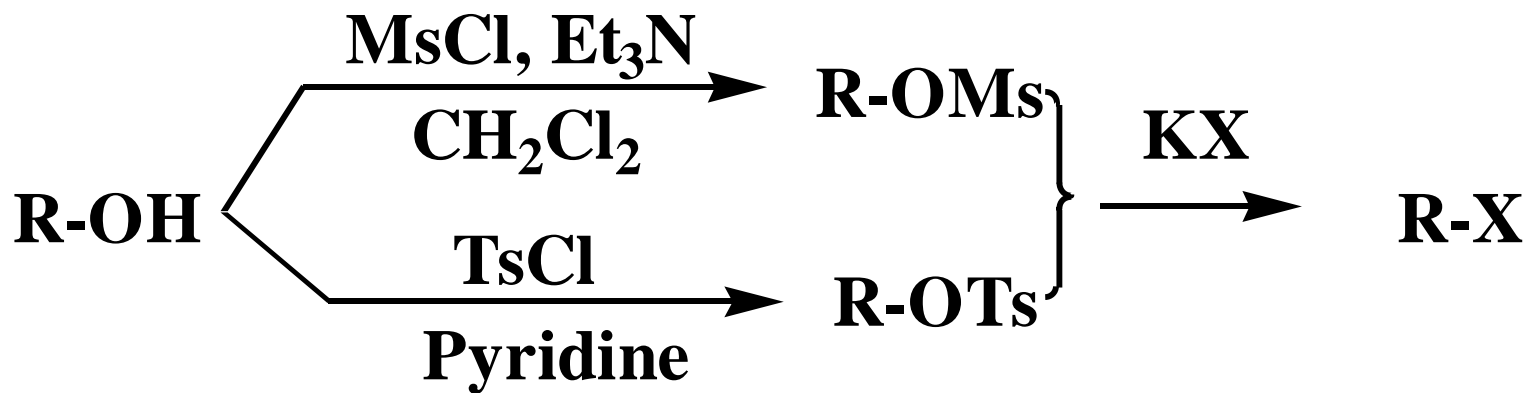
# 从醇转化为卤代烃的反应

## 邻基参与效应



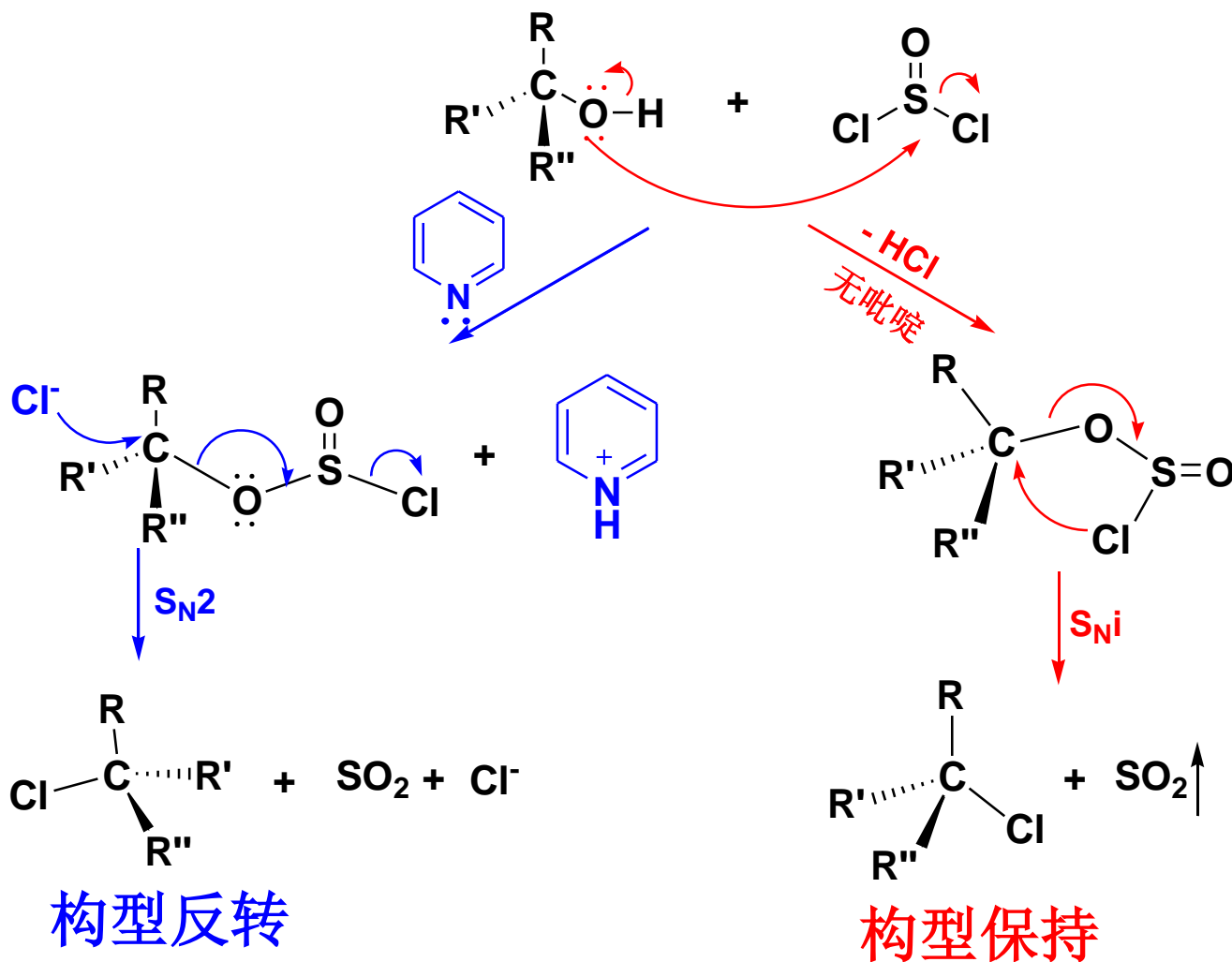
# 从醇转化为卤代烃的反应

其它途径——经过磺酸酯



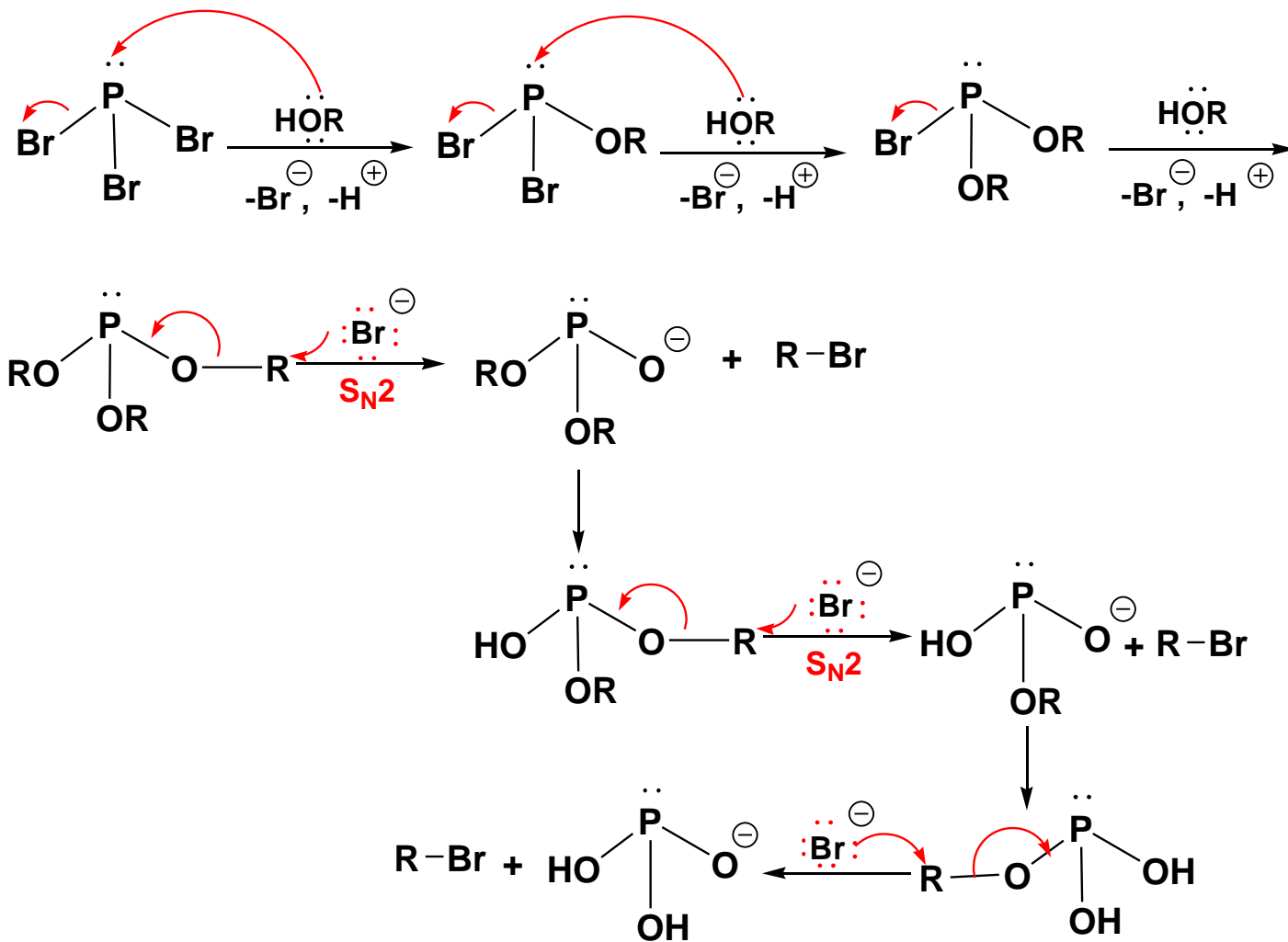
# 从醇转化为卤代烃的反应

## 其它途径—— $\text{SOCl}_2$ 作试剂



# 从醇转化为卤代烃的反应

## 其它途径—— $\text{PCl}_3$ 或 $\text{PBr}_3$ 作试剂



# —— 从醇转化为卤代烃的反应

## 方法小结

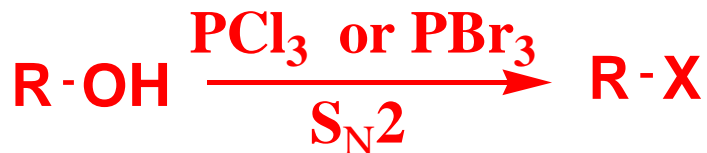


$\text{S}_{\text{N}}1$  for most  $2^\circ$  and  $3^\circ$ , Allyl and Benzyl RX ;  $\text{S}_{\text{N}}2$  for most  $1^\circ$  RX



No Pyridine,  $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$

Pyridine existed,  $\text{S}_{\text{N}}2$



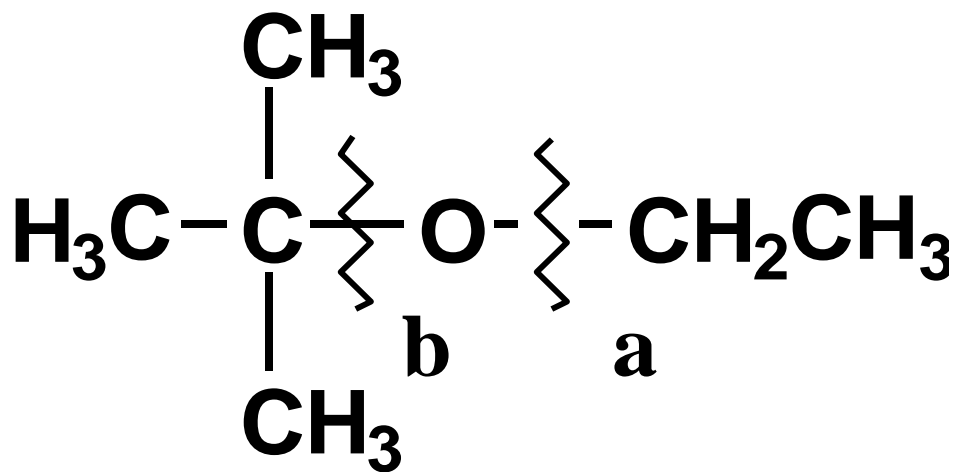
# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## —— Williamson 醚合成



Question:

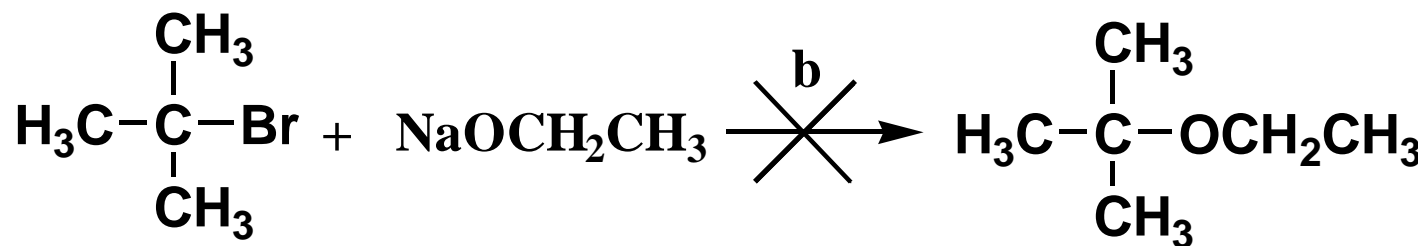
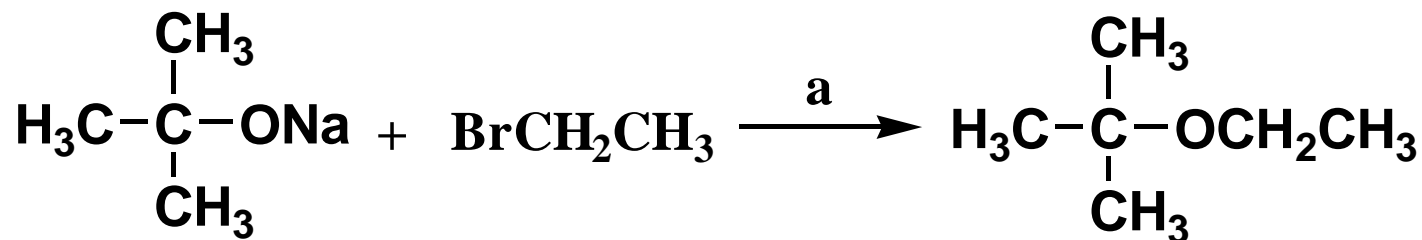
How to synthesize the following ether?



# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## —— Williamson 醚合成

● The answer is —— path **a** is better



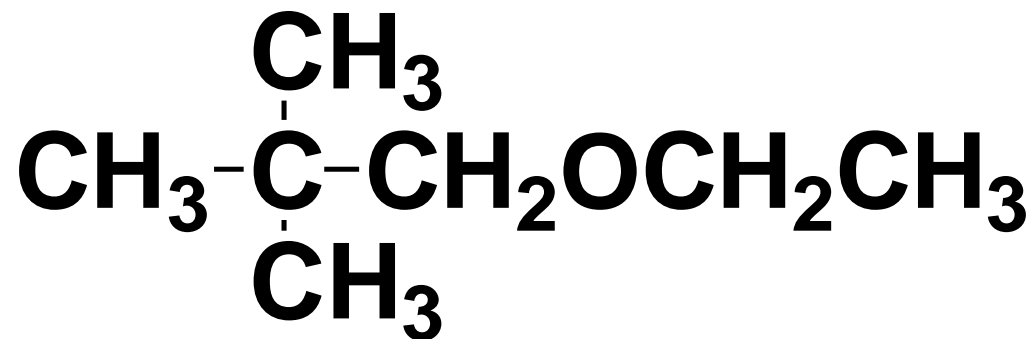
Why?

——因为醇钠是一个强碱，  
 $3^\circ$  卤代烃容易发生消去反应

# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## —— Williamson 醚合成

How about the other ether:

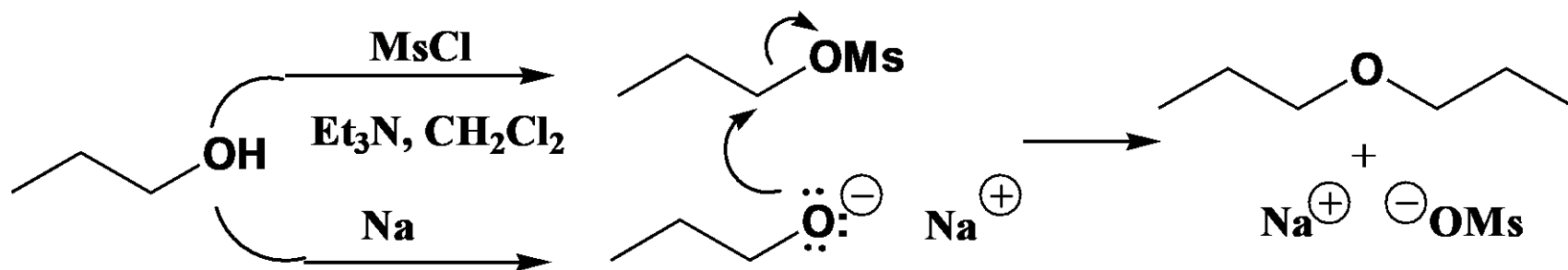




# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## —— Williamson 醚合成：经磺酸酯

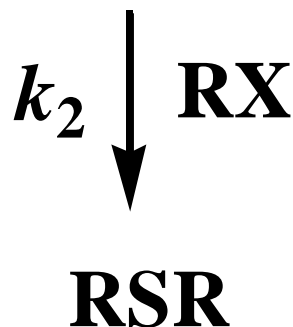
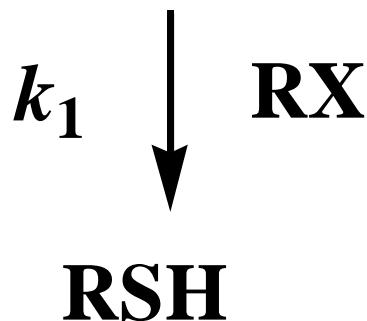
Sulfonate esters (磺酸酯) can be used in the Williamson ether synthesis



# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## ——硫醇和硫醚的合成

关键在于合成**硫醇**时需控制**硫醚**的生成



# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## ——硫醇和硫醚的合成



- 是否能以高产率获得B取决于反应1和反应2的相对速率 (the relative rates  $k_1$  and  $k_2$ )
- When  $k_1 > k_2$ , B can be obtained in good yield through control of the reaction time.
- When  $k_1 < k_2$ , the yield of B is low.

# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## ——硫醇和硫醚的合成



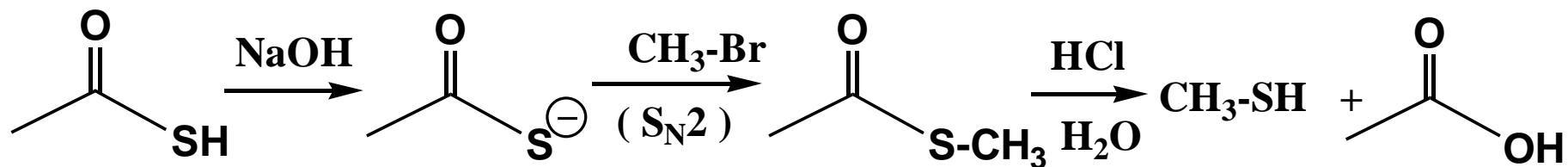
上述反应中， $RX$  与  $-SH$  的反应速率较高 ( $k_1 > k_2$ )，因此，通过使用过量的  $NaSH$  可以主要得到硫醇 (thiol)

硫醇容易氧化生成二硫键化合物  $RS-SR$

# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## ——硫醇和硫醚的合成

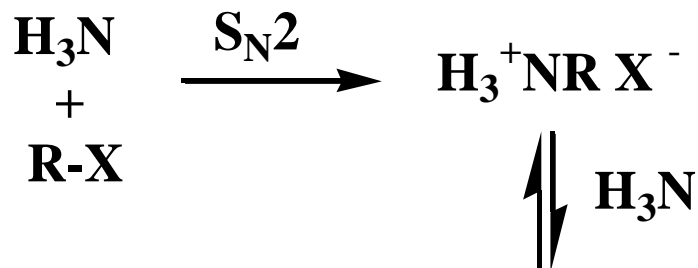
- An alternative method for the formation of thiol (硫醇) is the reaction of the anion of thioacetic acid (硫代乙酸) with alkyl halides (卤代烃) to form thiol ester (硫醇酯)



- Hydrolysis (水解) of the thiol ester (硫醇酯), the designed product thiol (硫醇) can be obtained in good yield

# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## —— 胺的制备：N-烷基化反应



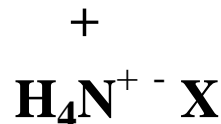
问题在于难以控制反应  
停留在适当阶段，  
得到混合胺



$\text{R-X}$  伯胺比氨具有更好的亲核性



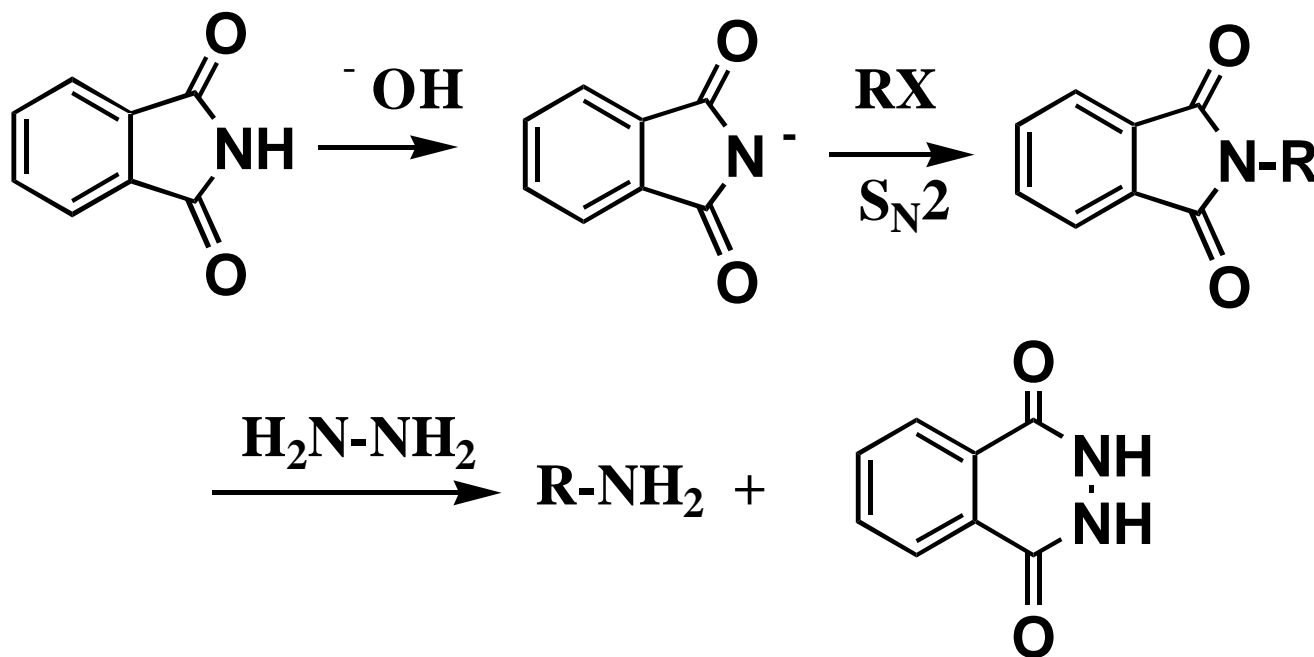
仲胺比伯胺具有更好的亲核性



It can be further translated to  $3^0$  amine or  $4^0$  ammonium salt

# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## —— 胺的制备：N-烷基化反应

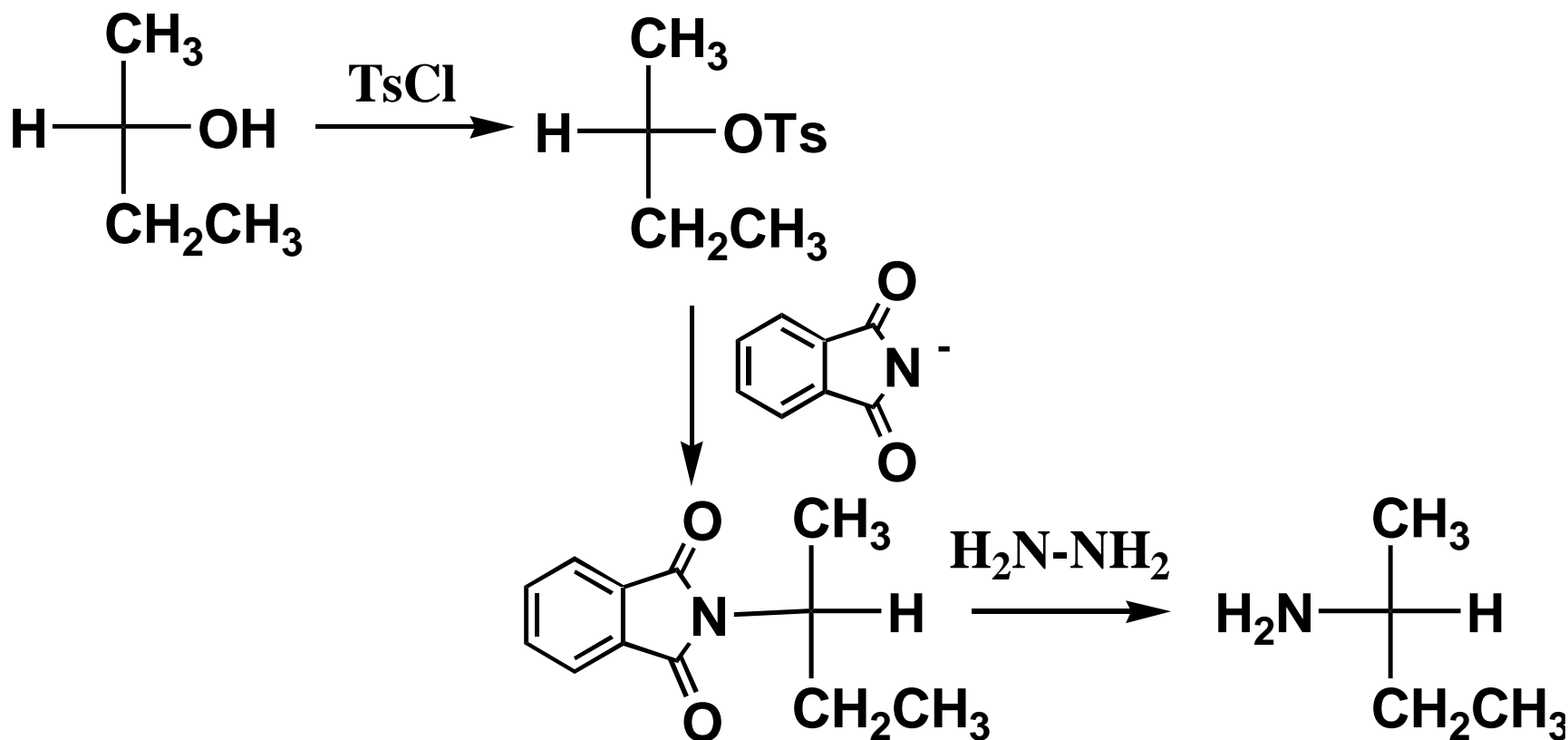


**Gabriel合成法**——这是一个制备伯胺的好方法

思考：如何合成仲胺和叔胺呢？

# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## —— 胺的制备：通过醇的磺酸酯

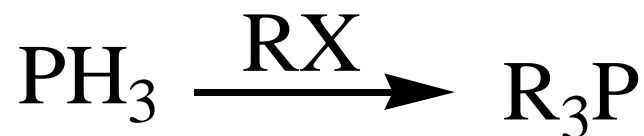




# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## ——磷的制备

- 从卤代烃出发制备磷类似于胺的制备



注意：磷的亲核性还强于相应的胺



磷叶立德

# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

## —— 应用含碳亲核试剂实现C-C键的形成

### 1、含碳亲核试剂与杂原子亲核试剂的特点

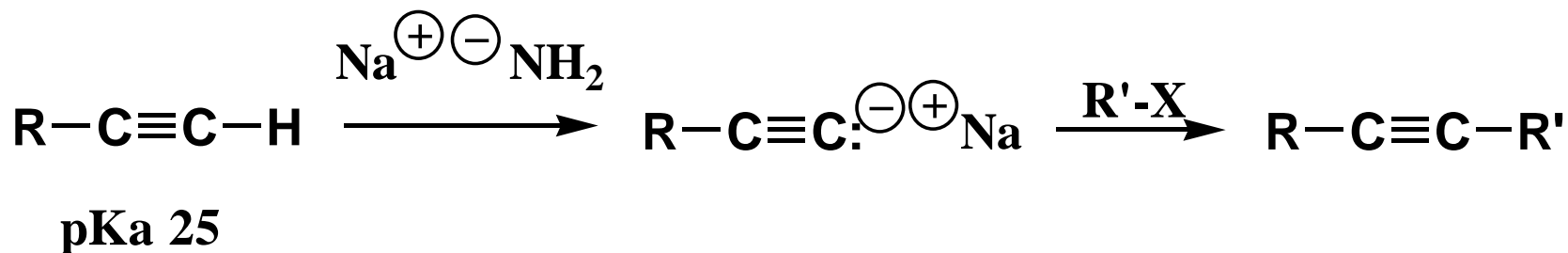
- 由于含碳亲核试剂的强碱性，使得它们容易进攻碳上的氢而引起消去反应，因此它们更多地用于对  $sp^2$ -杂化碳的亲核加成，而较少用于对  $sp^3$ -杂化碳的亲核取代。
- 大多数含碳亲核试剂很活泼，在空气中和水的存在下难以稳定存在，因此对反应条件提出了更高的要求。

## 2、含碳亲核试剂的制备及应用

碳亲核试剂主要有以下几种：

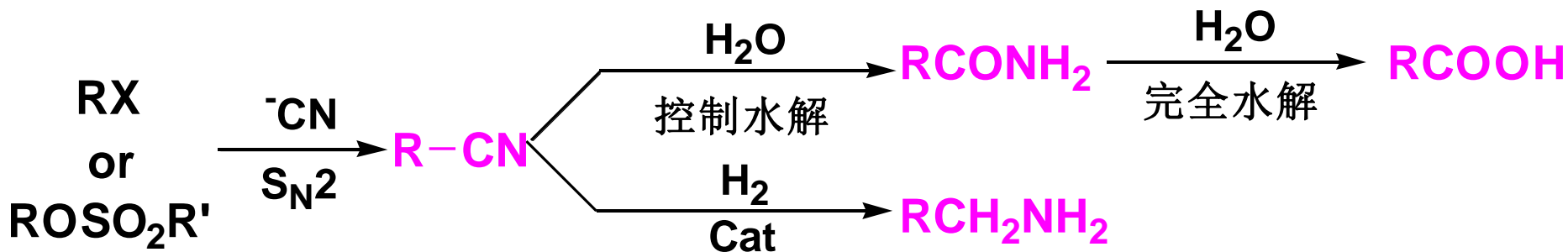
1) *sp*-杂化碳试剂：  $\text{RC}\equiv\text{C}^-$ ，  $^-\text{CN}$

●  $\text{RC}\equiv\text{C}^-$  主要是通过酸碱反应获得



● 炔基负离子与卤代烃或磺酸酯反应是合成炔烃的良好方法

## 2、含碳亲核试剂的制备及应用



- $\text{CN}^-$  作亲核试剂——腈和羧酸的制备
- 一级卤代烷与氰化钠反应得腈后水解是制备增长一个碳的羧酸的好方法
- 三级卤代烷易发生消去反应，二级卤代烷的氰基化反应产率不高
- 腈的控制水解是一种制备增长一个碳的酰胺的方法。

# $S_N1$ 和 $S_N2$ 反应在合成上的应用

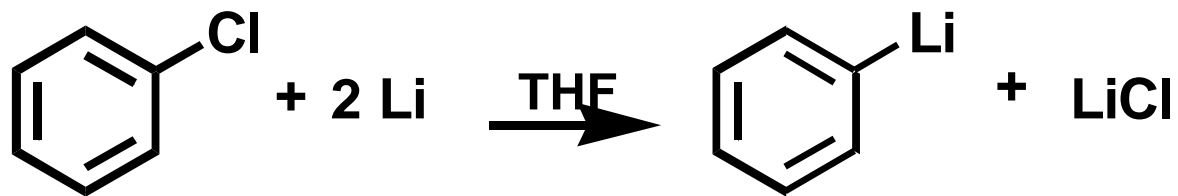
## 2、含碳亲核试剂的制备及应用

### 2) 有机金属化合物

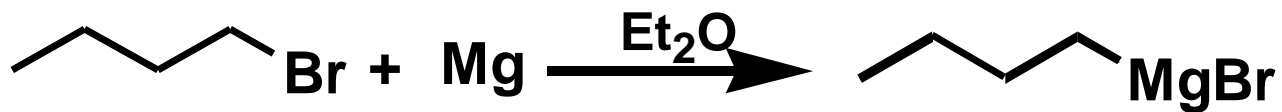
#### (Organometallic Compounds)

- $RLi$ （金属锂试剂）， $RMgX$ （格氏试剂）是由烷基卤代烃或芳基卤代烃与金属锂或金属镁反应金属锂化合物形成的金属化合物。
- $R_2CuLi$ （二烷基铜锂试剂）是由金属锂化合物与碘化亚铜反应制备。

## 2) Organometallic Compounds



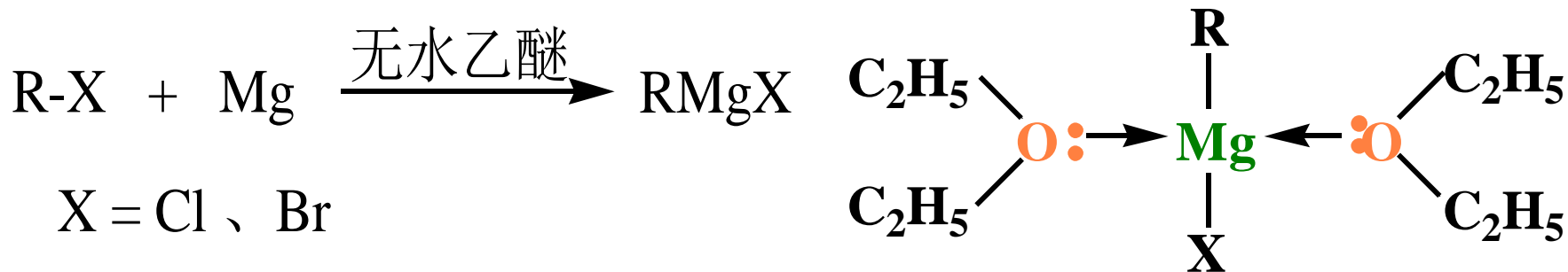
苯基锂



丁基溴化镁

## 2) Organometallic Compounds

- 反应使用**THF** 和**乙醚**作溶剂。金属化合物中金属原子与醚中氧原子形成配合物可以稳定形成有机金属化合物，作为稳定剂。



卤代烷与镁的**反应活性**： $\text{RI} > \text{RBr} > \text{RCl} > \text{RF}$ ，**三级** > **二级** > **一级**。**氟代烷**反应活性太差，**碘代烷**太活泼，所以常用溴代烷和氯代烷。

## 2) Organometallic Compounds

- **Organomagnesium** compounds are commonly called **Grignard Reagents** (格氏试剂) in recognition of the French chemist Francois Victor **Grignard**, who was honored in **1912** with the **Nobel prize** for his discovery of this class of compounds.



## 有机锂( $\text{RLi}$ )和金属镁( $\text{RMgX}$ )的反应

① they are **very strong bases** and promote **elimination** reaction (易发生消除反应)

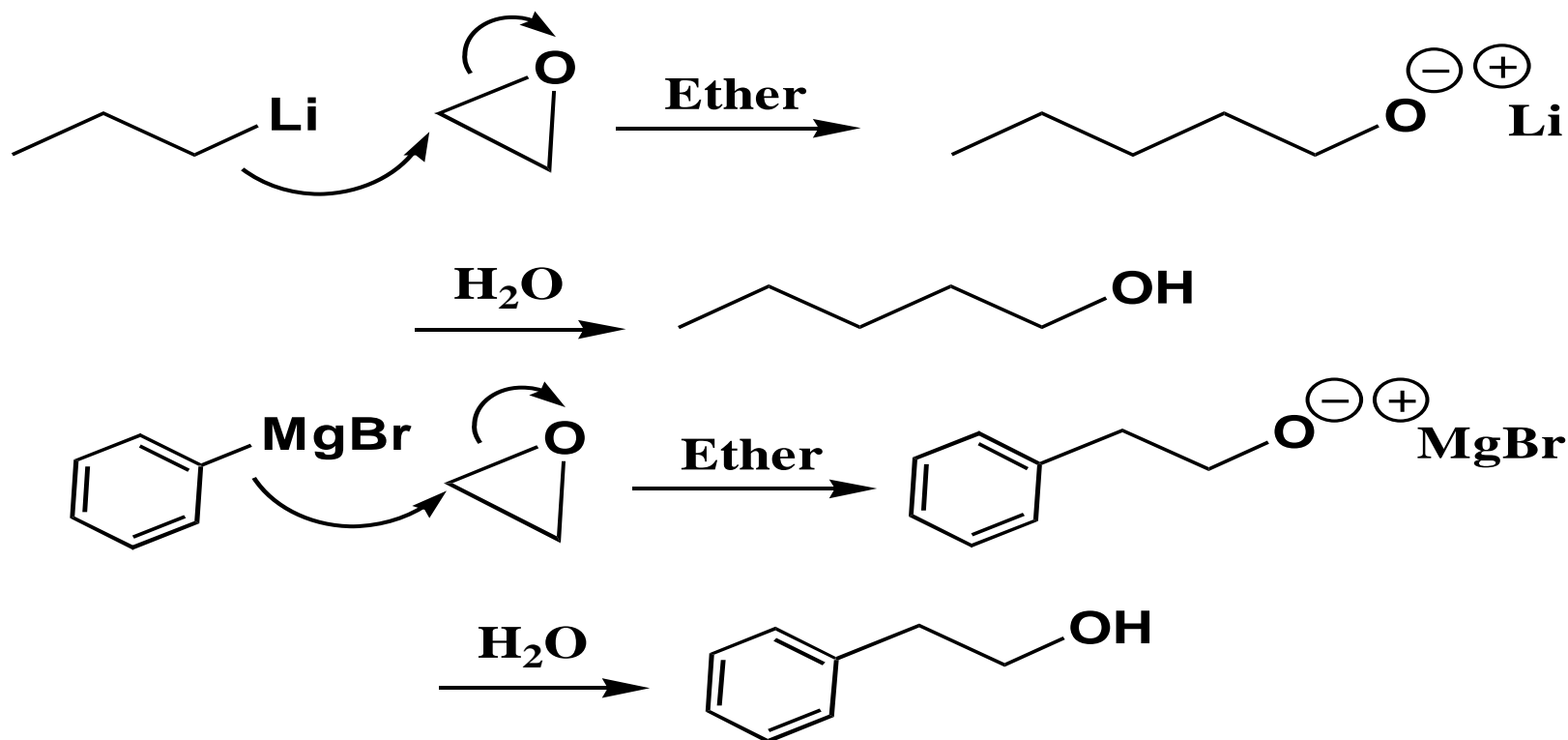
② **With Epoxides** (环氧乙烷) -  **$\text{S}_{\text{N}}2$  reaction**

It is a good path way to **obtain primary alcohol** with **increasing two carbon atoms**.

# Reactions of Organolithium ( RLi) and Organomagnesium ( RMgX) Compounds

## With Epoxides — $S_N2$ reaction

- It is a good path way to obtain primary alcohol with increasing two carbon atoms.



# 思考题：

1、前述醚类溶剂是有机金属试剂的稳定剂，环氧化合物也是醚类，但是其中的 C-O 键较弱，为什么？

——环张力

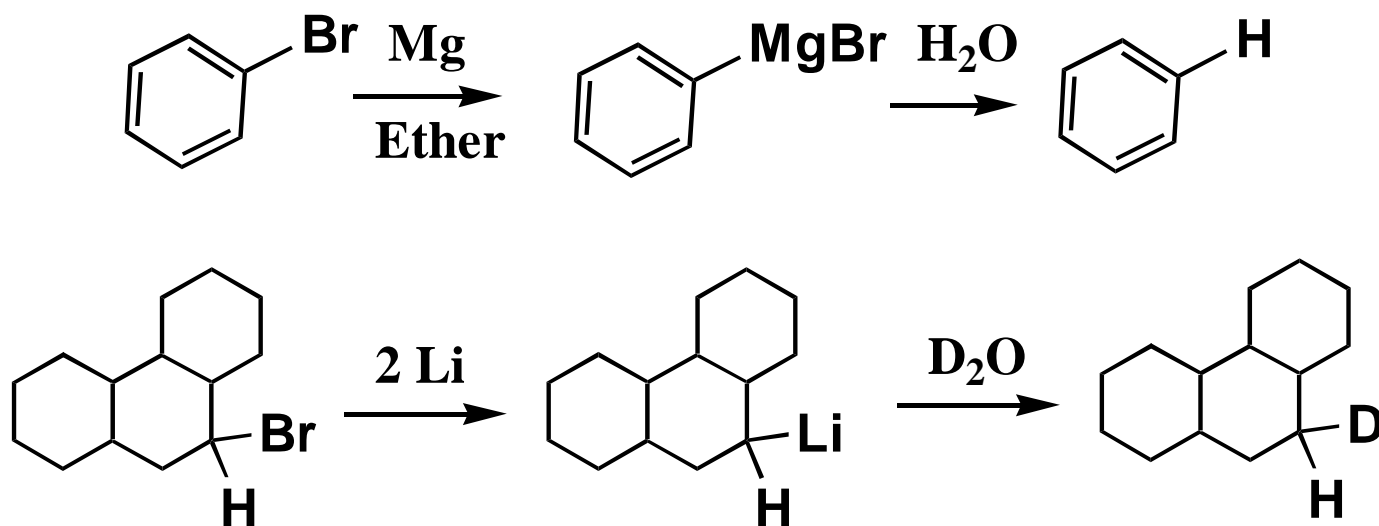
2、醚类溶剂对有机金属化合物的稳定作用是如何实现的？

——醚类溶剂中的氧与金属的络合作用

—— But the C-O bonds of epoxides are **weakened** by the complexation between the **metal** acting as a **Lewis acid** and the **oxygen** acting as a **Lewis base**.

## 2) Organometallic Compounds

- ③ With compounds containing **active-proton group**(OH, NH, COOH)
- 制备中需要彻底**除去水分**，不能有**醇、胺、羧酸**等存在的原因所在。
  - **Reduction of Alkyl Halides**
  - **Isotopic Labeling**

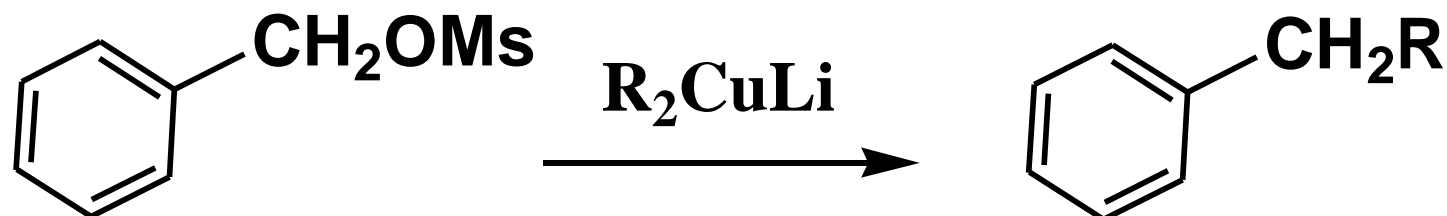
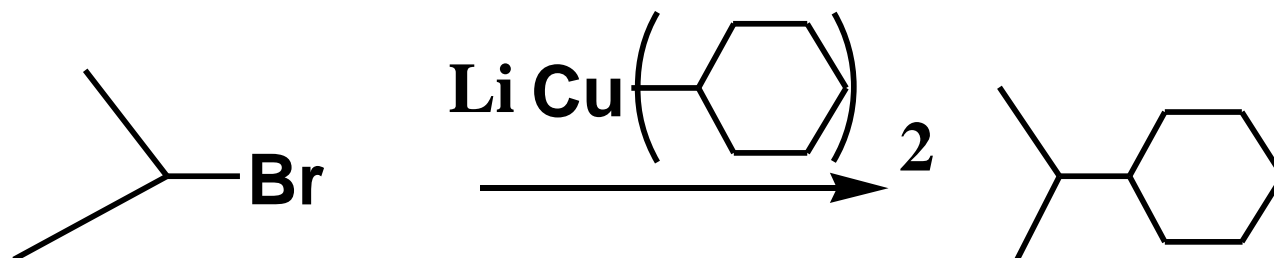


## 2) Organometallic Compounds

### ④ Lithium Dialkylcuprates ( $R_2CuLi$ )

- Unlike the organolithium reagents, **lithium dialkylcuprates** are **excellent nucleophiles** (优良的亲核试剂) in reactions with **alkyl halides** and **alkyl sulfonate esters**.
- **Aryl halides** (卤代芳烃) and **vinyl halides** (卤代烯烃) also react with them to form C-C bonds.
- ——构型得以保持

## 2) Organometallic Compounds

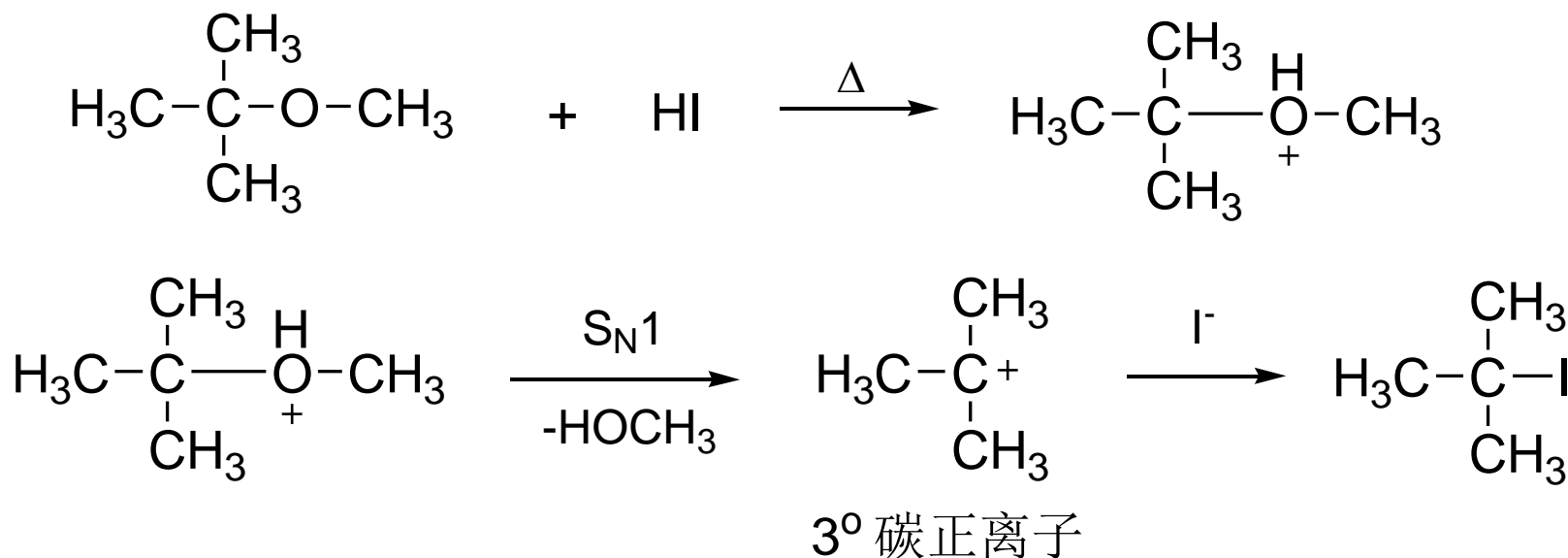


- 有机金属化合物在有机合成中的应用越来越广，特别是在不对称合成中的应用。
- 它们也广泛地用于亲核加成反应（第十三章）

# 醚（环醚）的亲核取代反应

## —— 醚与HI, HBr的亲核取代反应

$S_N1$ 机理的实例：



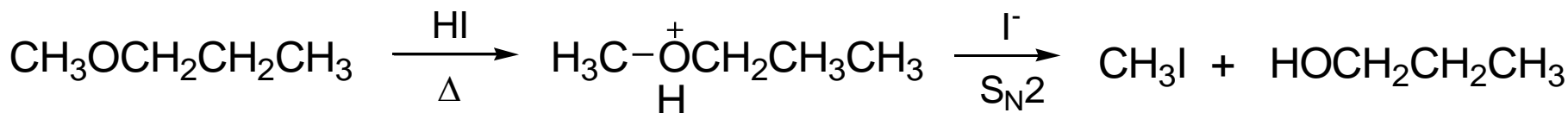
烷氧键的断裂顺序是：**3° > 2° > 1° 烷基 > 芳基。**



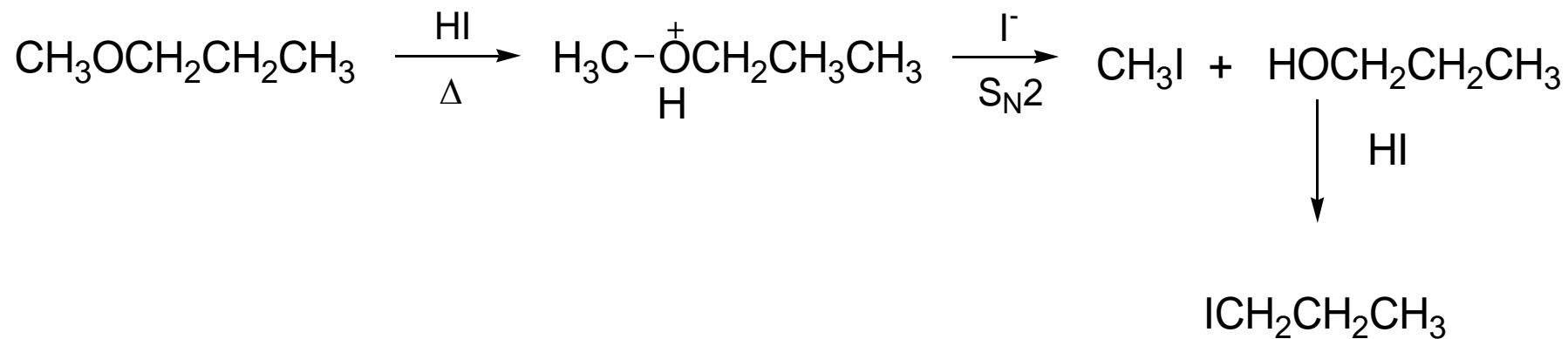
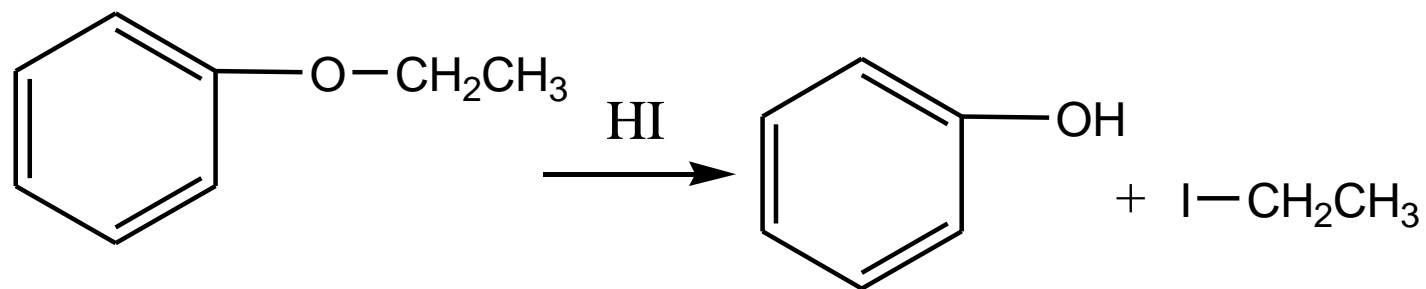
# 醚（环醚）的亲核取代反应

## —— 醚与HI, HBr的亲核取代反应

$S_N2$ 机理的实例：



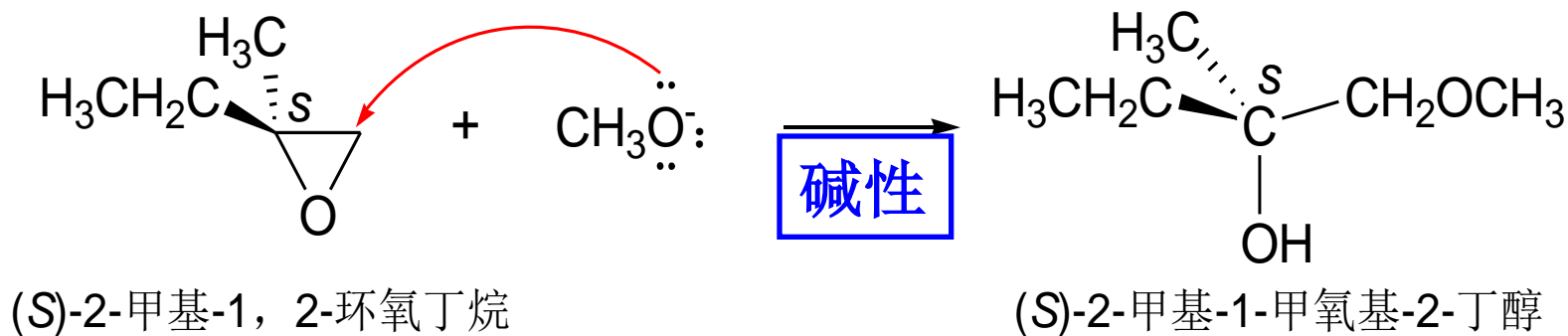
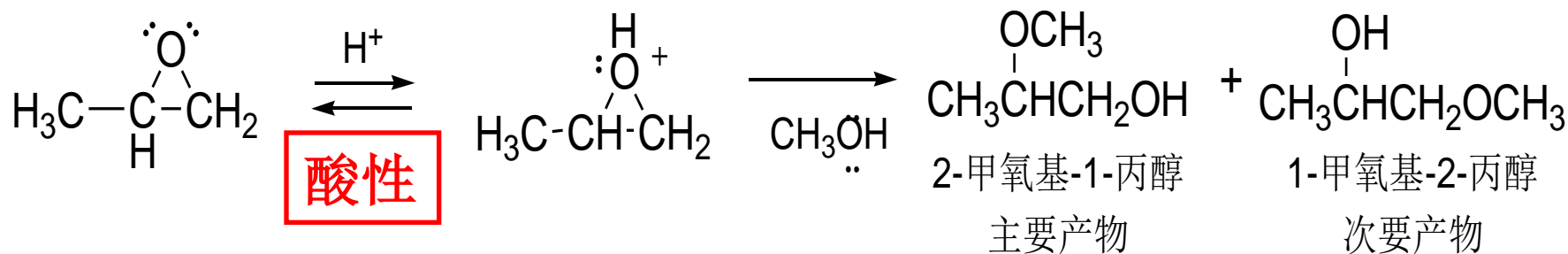
由于：2° 和3° 烷基的醚更多倾向 $S_N1$ 反应，  
而 $S_N1$ 反应相对于 $S_N2$ 反应速度较快，  
因此：多数不对称醚在发生烷氧键断裂时，  
优先顺序与 $S_N1$ 反应中顺序相同，  
即3° > 2° > 1° 烷基 > 芳基。



# 醚（环醚）的亲核取代反应

## —— 1, 2-环氧化合物的开环反应

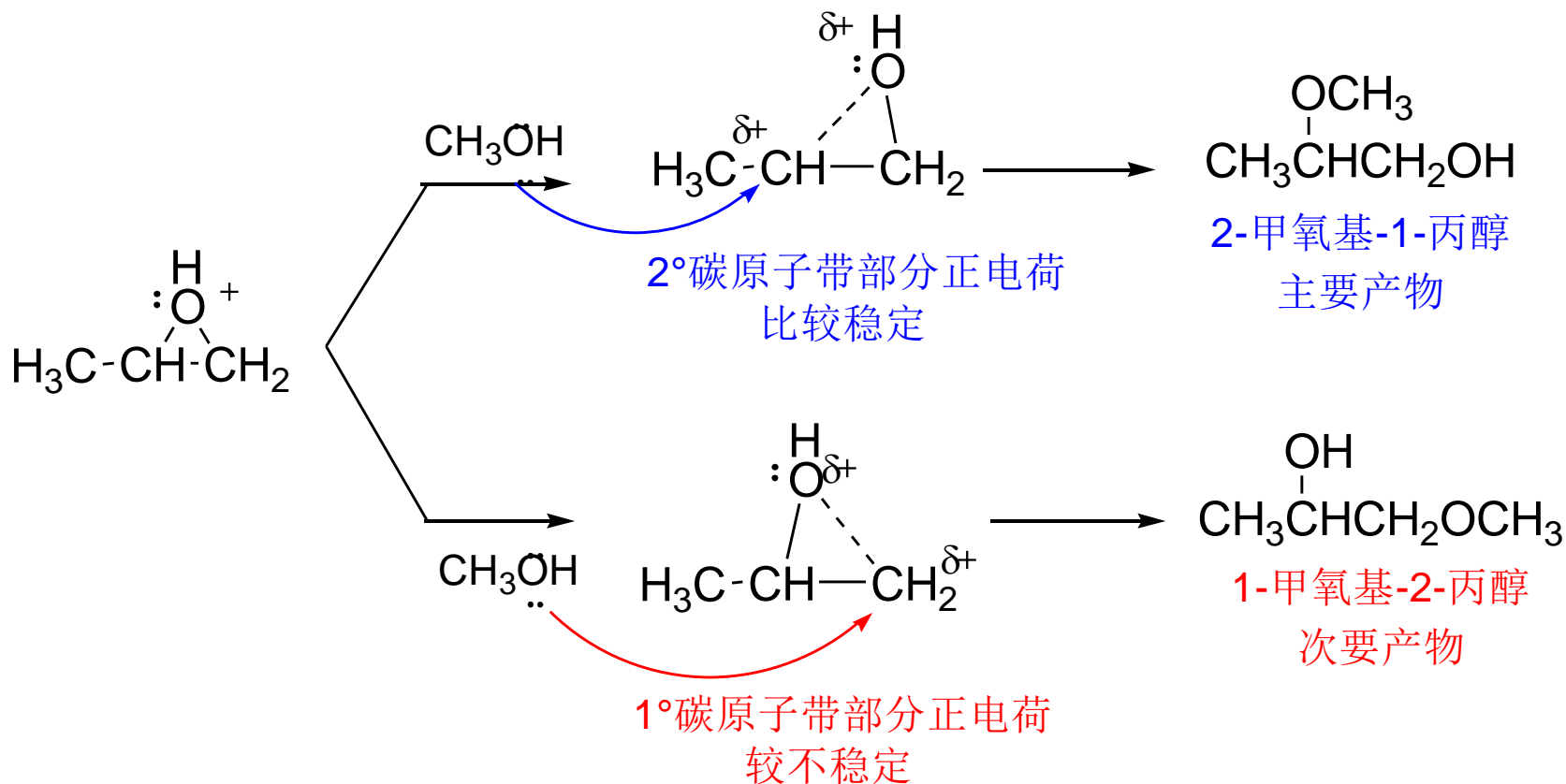
1, 2-环氧化合物可以在**酸性**或者**碱性**条件下与多种亲核试剂发生反应。



# 醚（环醚）的亲核取代反应

## —— 1, 2-环氧化合物的开环反应

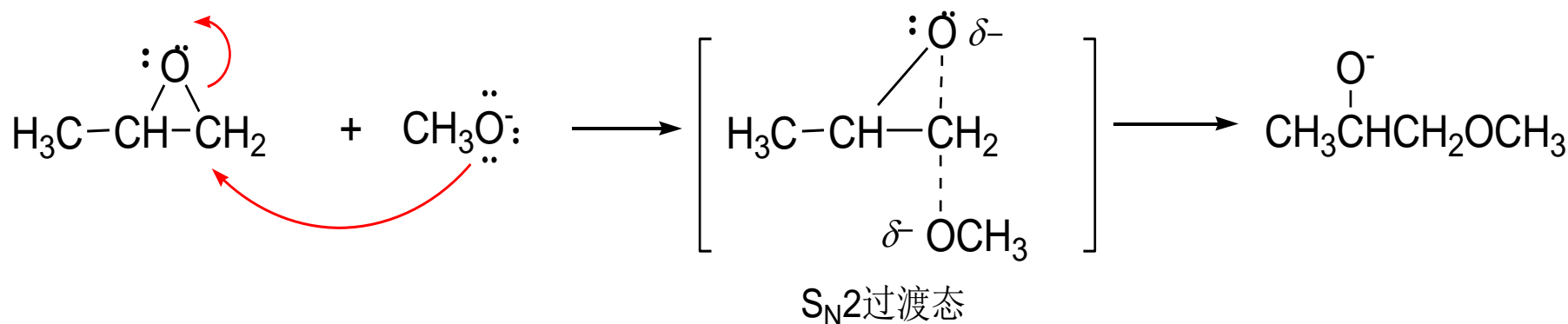
—— 酸性条件下，区域选择性以碳正离子稳定性决定



# 醚（环醚）的亲核取代反应

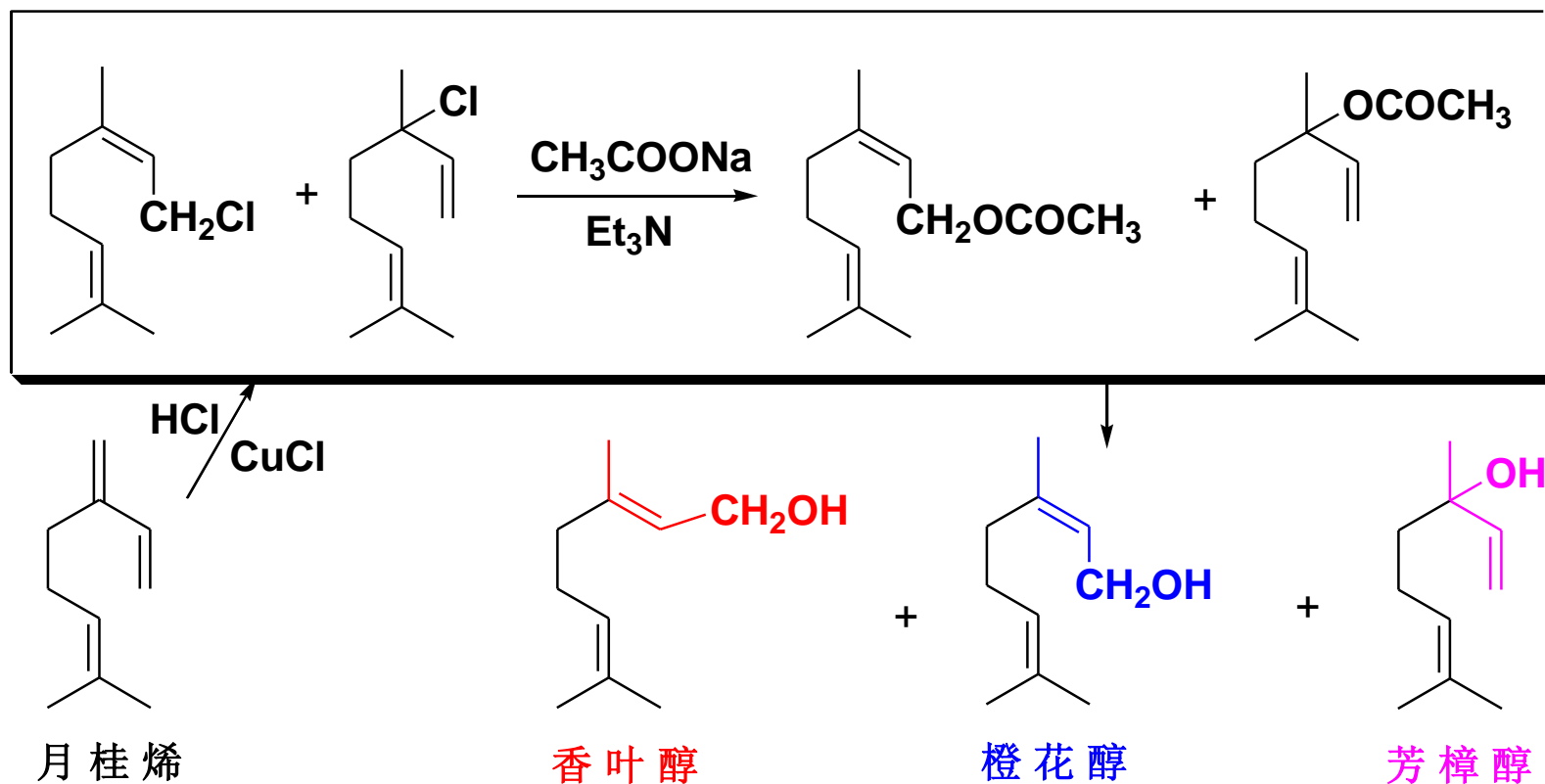
## —— 1, 2-环氧化合物的开环反应

——碱性条件下，区域选择性以空间位阻大小决定



# 亲核取代反应的合成应用实例

香叶醇、橙花醇和芳樟醇是同分异构体，均是日用香料，如香叶醇是日用香料中使用量最多的萜类化合物之一，可以用在所有的玫瑰型香精中。它们可以通过以下路线合成：

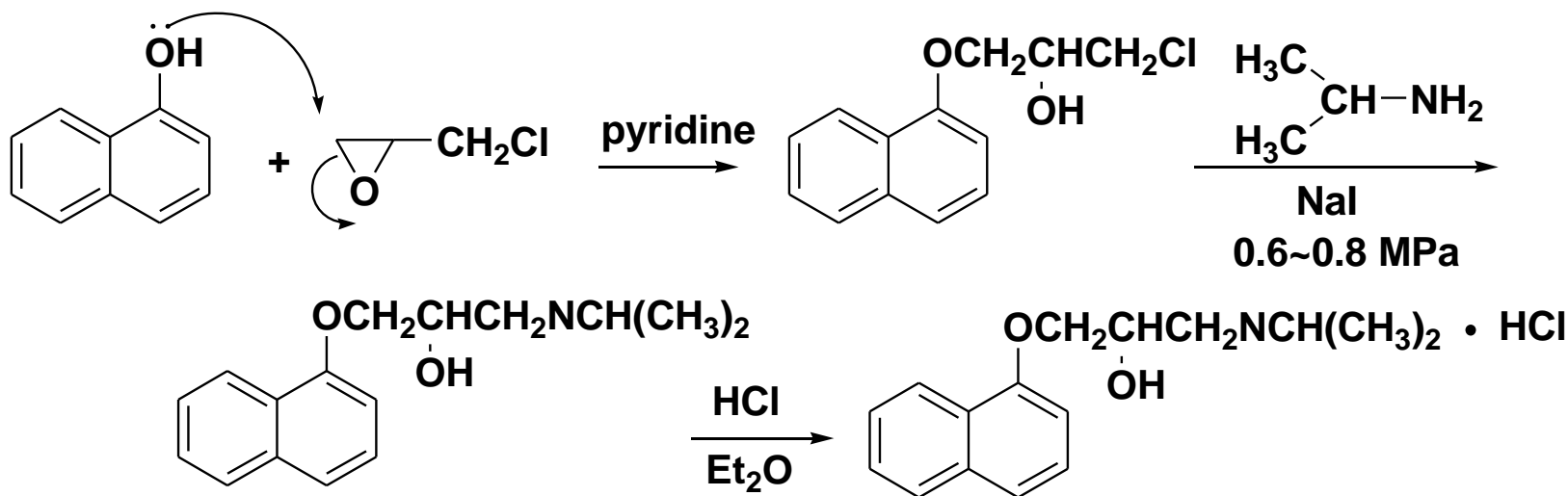


# 亲核取代反应的合成应用实例

长碳链季铵盐是阳离子表面活性剂中产量最大的一类，含一个至两个长碳链烷基的季铵盐主要是用作织物柔软剂、制备有机膨润土、杀菌剂等。N-烷基化反应是其主要合成方法之一：

# 亲核取代反应的合成应用实例

心律失常分心动过速型和心动过缓型，心动过速的药物根据作用机理分为以下：抑制 $\text{Na}^+$ 转运类药物、 $\beta$ -受体阻滞剂、延长动作电位过程的药物和钙通道阻滞剂。其中普萘洛尔（心得安）是一种常用的 $\beta$ -受体阻滞剂，以下是其合成路线：





# 本章重点内容

- 1、 $S_N1$  和  $S_N2$  反应的机理、影响因素和立体化学
- 2、 $S_N1$  与  $S_N2$  反应的竞争问题
- 3、 $S_N1$  和  $S_N2$  反应在合成上的应用
  - (1) 官能团的相互转化;
  - (2) C - C 键的形成