

卤代烷反应中取代和消去竞争的教学设计

王云侠, 赵军龙, 苟小锋, 周岭, 王兰英*

西北大学化学与材料科学学院, 国家级化学实验教学示范中心, 西安 710127

摘要: 在卤代烷的取代和消去反应中, 进攻试剂均为带负电的实体或多电子基团, 因此取代和消去的竞争是卤代烷教学内容的重点和难点。本文介绍我们对这部分教学内容的组织和设计, 使学生更好地理解反应底物、进攻试剂和反应条件对优势反应及产物的影响。该教学设计对培养学生的分析能力、思考能力和灵活应用知识的能力具有重要作用。

关键词: 卤代烷; 取代反应; 消去反应; 竞争反应; 教学设计

中图分类号: G64; O6

Instructional Design on the Competition Reactions between Substitution and Elimination of Haloalkanes

Yunxia Wang, Junlong Zhao, Xiaofeng Gou, Ling Zhou, Lanying Wang *

National Demonstration Center for Experimental Chemistry Education, College of Chemistry and Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127, P. R. China.

Abstract: In the substitution and elimination reactions of haloalkanes, the attacking reagents are all negatively charged entities or multi-electron groups, so the competition reaction between substitution and elimination of haloalkanes is the key and difficult part of the teaching content. This article introduces the organization and design of this part of teaching contents, so that students can better understand and grasp this part including the influence of reaction substrates, attacking reagents and reaction conditions on dominant reactions and products. The instructional design plays an important role in training students' ability of analysis, thinking and flexible application of knowledge.

Key Words: Haloalkane; Substitution reaction; Elimination reaction; Competition reaction; Instructional design

卤代烷在有机合成中起着承上启下的纽带作用, 是原料和目标化合物之间的重要桥梁, 理解和掌握卤代烷的主要化学反应对于其在有机合成中的应用至关重要^[1-3]。在有机化学课堂教学中, 卤代烷是学生接触到的反应和机理较多的一类化合物, 尤其对于取代反应和消去反应, 出现了化合物化学行为的“多样性”及不同条件下进行化学反应的“多面性”, 使学生难以理解和掌握。针对这些问题, 我们在教学过程中对这部分内容进行了组织、设计, 并认真分析和归纳, 总结出了一套教学策略。该策略首先根据卤代烷结构分析取代反应和消去反应是并存与竞争的; 随后对其反应机理进行分析, 系统地比较和分析影响其反应的因素; 最后提供一些分析、推理的方法来帮助判断是发生取代反应, 还是消去反应, 从而给出反应的优势产物。该教学设计策略旨在引导学生在掌握基

收稿: 2020-04-20; 录用: 2020-06-01; 网络发表: 2020-06-05

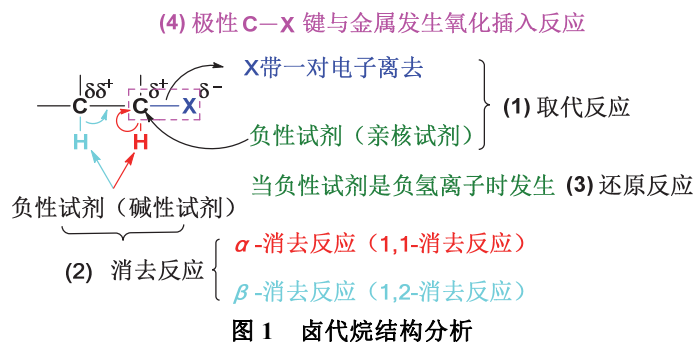
*通讯作者, Email: wanglany@nwu.edu.cn

基金资助: “国家一流专业建设”项目

本反应和机理的基础上, 通过先观察底物结构, 接着分析反应条件, 最后推测反应机理并最终熟练掌握该类竞争反应。从而达到培养学生的分析能力、思考能力和综合应用知识能力的目的。

1 基本反应和机理分析

首先和学生一起再分析一下卤代烷的结构(图 1), 给出其电子分布及原子所呈现的电性, 找出反应位点, 分析其与试剂反应时的电子转移方向, 从而推出取代反应和消去反应是并存与竞争的。



(1) 卤素原子电负性大于碳, 电子偏向卤素原子, 使其带部分负电荷, 而 α -碳带部分正电荷, 因此负性试剂(亲核试剂: 富电子的或带负电荷的试剂)易进攻带部分正电荷的 α -碳而发生卤素负离子被取代的反应(卤素负离子具有很强的承受一个单位负电荷的能力, 比较稳定)。

(2) 卤素原子的吸电子诱导作用, 使其 α 碳和 β 碳上的氢具有活泼性, 容易被负性试剂(碱性试剂)拔掉而发生 α -或 β -消去反应。 α -消去得到活泼中间体碳烯(carbene, 卡宾), 碳周围只有 6 个价电子, 具有很强的亲电性, 而 β -消去得到的是稳定烯烃。

一般氢氧根和醇盐负离子是足够强的碱, 可以促进从氯仿和其他三卤甲烷中进行 α -消除, 形成二卤卡宾。当偕二卤代烷与强碱(例如 LDA)进行去质子化反应, 或伯卤代烷与非常强的碱苯基钠或 t -BuLi/ t -BuOK 反应, 均可形成卡宾, 而使用较弱的碱只会发生 β -消去反应^[4,5]。卤代碳负离子也易发生 α -消去反应, 消除卤离子产生相应的卡宾中间体。

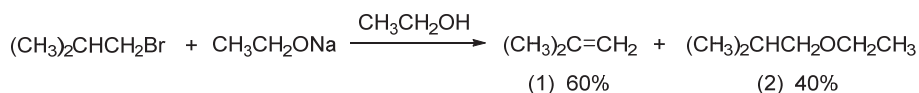
(3) 当负性试剂为负氢离子(由氢化锂铝、硼氢化钠提供)时, 其进攻带部分正电荷 α -碳发生的取代反应为还原反应。

(4) 极性碳卤键与金属发生氧化插入反应。

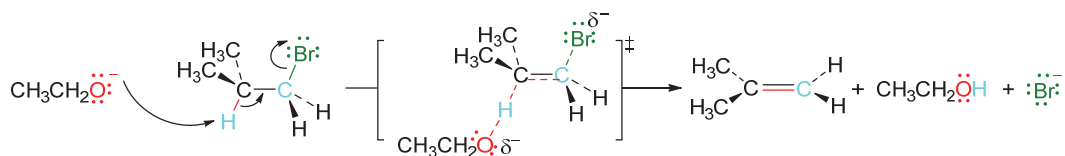
本文主要介绍卤代烷反应中亲核取代(Bimolecular nucleophilic substitution: S_N2 , Unimolecular nucleophilic substitution: S_N1)和消去(Bimolecular elimination: $E2$, Unimolecular elimination: $E1$)竞争的教学内容的组织与设计, 对其他反应在这里不再赘述。下面分别对比分析 S_N2 与 $E2$ 机理及 S_N1 与 $E1$ 机理, 使学生能一目了然地看出电子分布、反应位点及电子转移方向。

1) S_N2 反应与 $E2$ 反应机理

以异丁基溴与乙醇钠反应为例^[6,7], 对 S_N2 、 $E2$ 机理进行归纳总结。

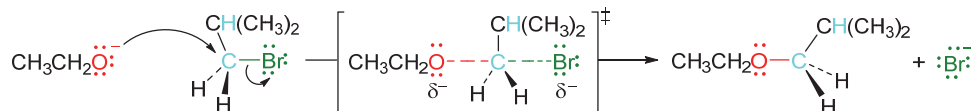


产物(1)是通过 $E2$ 机理生成的, 机理如下:



立体化学：反式共平面消去。

产物(2)是通过 S_N2 机理生成的，机理如下：



立体化学：碳骨架翻转(瓦尔登转变)。

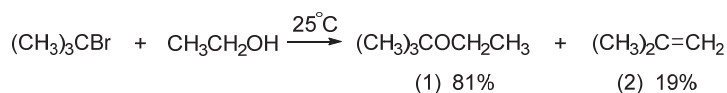
从两种机理可看出：

不同点：在 E2 反应中，试剂进攻的是 β-H，并夺取 β-H；而在 S_N2 反应中，试剂进攻的是 α-碳，然后与 α-碳结合。

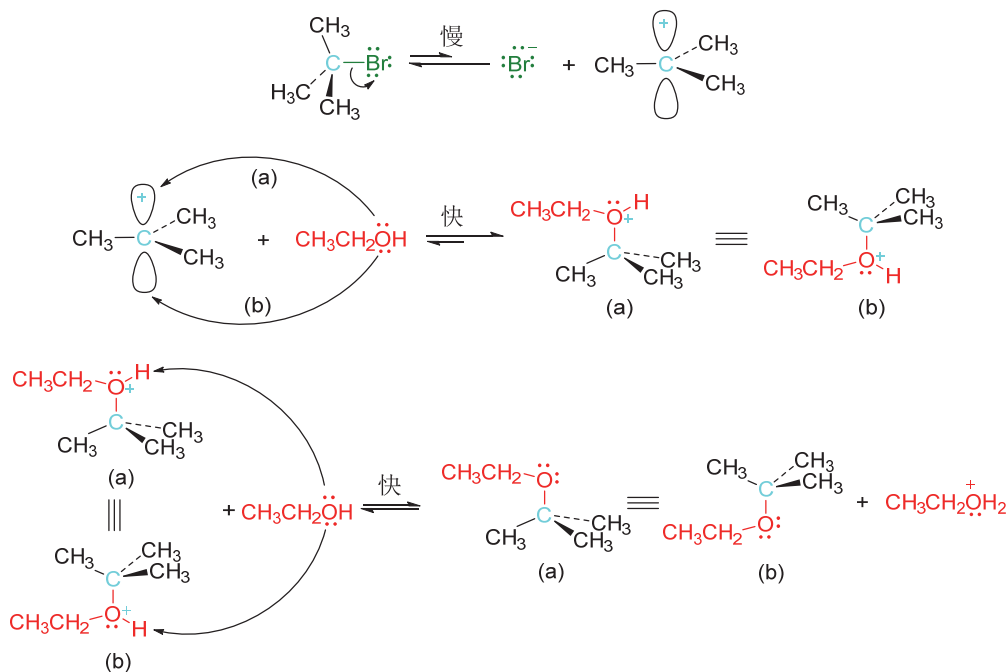
相同点：均是二级反应，反应中都经过一个过渡态，没有中间体生成，不分阶段，协同进行，一步完成的反应。

2) S_N1 反应与 E1 反应机理

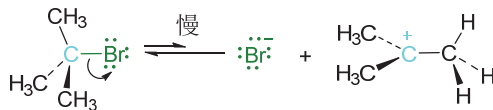
以叔丁基溴在乙醇中进行溶剂解反应为例^[6,7]，对 S_N1、E1 机理进行归纳总结。

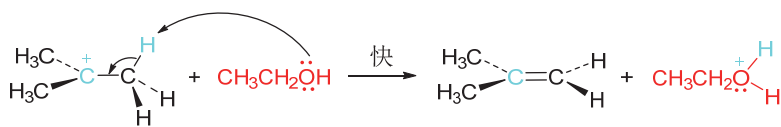


产物(1)是通过 S_N1 机理生成的，机理如下：



产物(2)是通过 E1 机理生成的，机理如下：





从两种机理可看出：它们第一步(决速步)是相同的，均为碳溴键异裂；但第二步不同。在 E1 反应中，乙醇中的氧提供一对孤电子与 β -H 结合，将质子夺走形成烯烃。而在 S_N1 反应中，乙醇中的氧提供一对孤对电子与三级碳正离子结合形成𓂏盐(oxonium salt)，然后乙醇中的氧夺取𓂏盐中的质子生成醚。它们均是一级反应，有中间体碳正离子生成。

上述的基本反应和机理分析是在讲解“取代反应与消去反应的竞争”之前，我们和学生一起进行回顾和复习，旨在让学生牢固地掌握基础知识点：卤代烷的基本反应和基本机理。

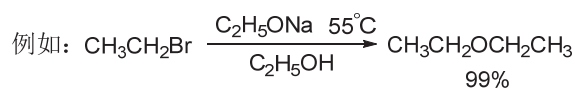
2 取代反应与消去反应的竞争分析

取代反应与消去反应的底物都是卤代烷，试剂均是带负电的实体或多电子基团，所以试剂既可以进攻卤素的 β -H 发生消去反应，也可以进攻卤素的 α -C 发生亲核取代反应。这些反应可以是单分子的 S_N1 和 E1，也可以是双分子的 S_N2 和 E2，它们以竞争的方式同时发生。

影响取代反应和消去反应竞争的有三个主要因素^[7]：底物卤代烷的结构；负性试剂的碱性强弱和体积大小；负性试剂的亲核性强弱。据此我们对这部分内容进行了认真分析和归纳，总结如下：

1) 一级卤代烷(伯卤代烷)

伯卤代烷与试剂倾向于发生取代反应，且是 S_N2 机理。



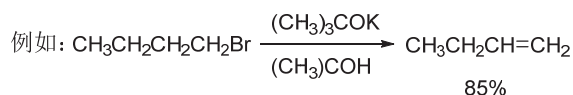
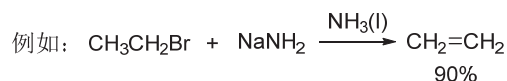
注意：在下面几种情况下，发生 E2 消去反应的可能性增加。

① 当卤代烷结构变的复杂时，E2 消去反应的产物增加(表 1)。

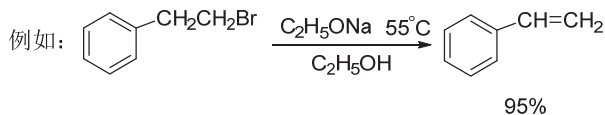
表 1 卤代烷结构变化对取代与消去产物的影响

R-Br	+ C ₂ H ₅ O ⁻	$\xrightarrow{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$	取代产物	+ 消去产物
R-Br			取代产物比例/%	消去产物比例/%
CH ₃ CH ₂ Br			99	1
CH ₃ CH ₂ CH ₂ Br			91	9
CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂ Br			90	10
CH ₃ CHCH ₂ Br CH ₃			40	60

② 当试剂是较强的碱、大体积的强碱时主要发生 E2 消去。



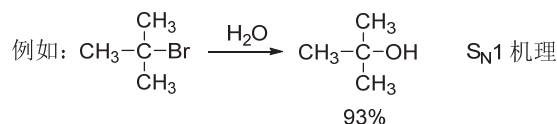
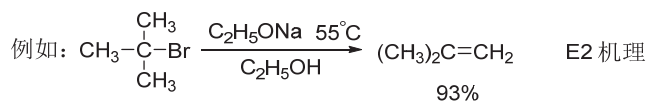
③ 含活性 β -H 的伯卤代烷与强碱反应以 E2 消去为主, 得到较大共轭体系、热力学上稳定的产物。



2) 三级卤代烷(叔卤代烷)

叔卤代烷与试剂倾向于发生消去反应, 即使在弱碱条件下也以消去为主。碱性条件下消去为 E2 机理, 纯极性质子溶剂中消去为 E1 机理。

叔卤代烷在极性质子溶剂(例如水、甲醇、乙醇或乙酸)中以溶剂解反应为主, 机理为 $\text{S}_{\text{N}}1$ 。叔卤代烷与试剂不可能发生 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应。



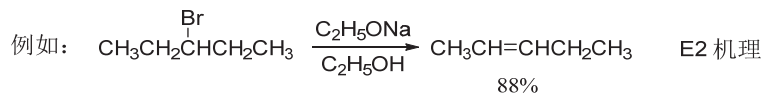
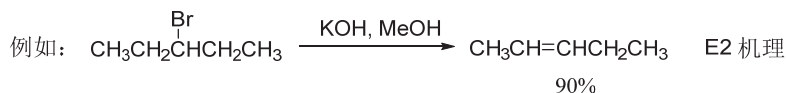
3) 二级卤代烷(仲卤代烷)

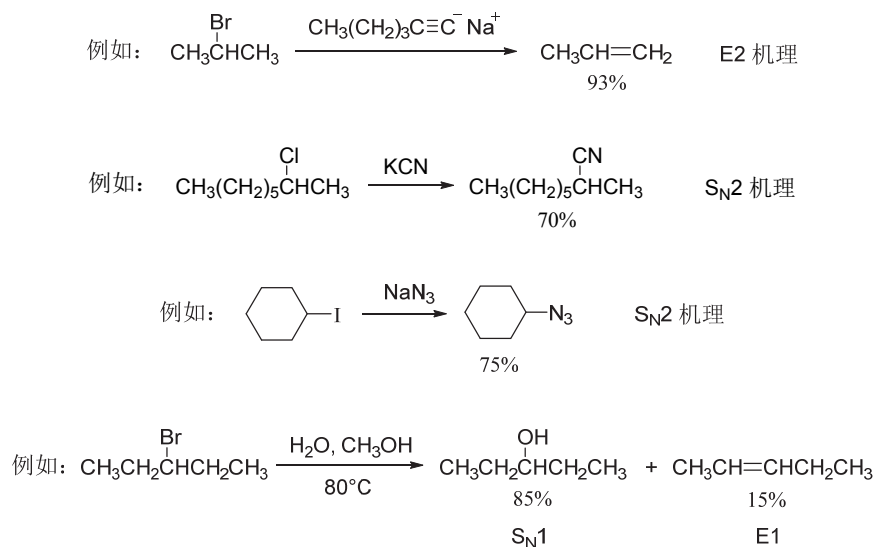
仲卤代烷与负性试剂发生取代反应还是消去反应, 与试剂的碱性强弱、亲核性强弱和体积大小有关。为此我们将常见负性试剂分类如下:

- ① 强碱和好的亲核试剂: OH^- , CH_3O^- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$, $\text{RC}\equiv\text{C}^-$
- ② 弱碱和好的亲核试剂: RS^- , N_3^- , CN^- , I^- , SCN^- , HS^-
- ③ 弱碱和中等强度亲核试剂: CH_3CO_2^- , NR_3 , PR_3
- ④ 弱亲核试剂(极性质子溶剂): H_2O , CH_3OH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, CH_3COOH
- ⑤ 较强碱: NH_2^- , R_2N^- 等
- ⑥ 大体积强碱: $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$, $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{N}^-$, DBU (1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯), DBN (1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯)

注意: 弱碱是指其共轭酸 $\text{p}K_{\text{a}}$ 低于 11 的碱, 强碱是指其共轭酸 $\text{p}K_{\text{a}}$ 大于 11 的碱。

仲卤代烷与①强碱和好的亲核试剂主要发生消去反应, 为 E2 机理; 与②③弱碱和中等到好的亲核试剂主要发生取代反应, 为 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理; 与⑤较强碱和⑥大体积强碱主要发生消去反应, 为 E2 机理; 与④弱亲核试剂(极性质子溶剂)发生取代和消去反应, 为 $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 E1 机理, 但 E1 反应通常是次要的副反应。



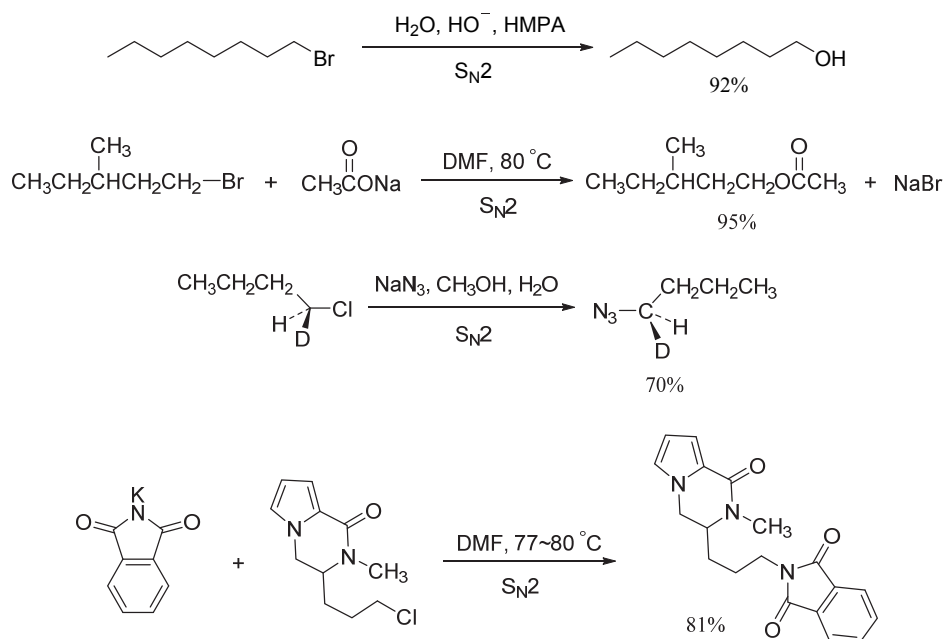


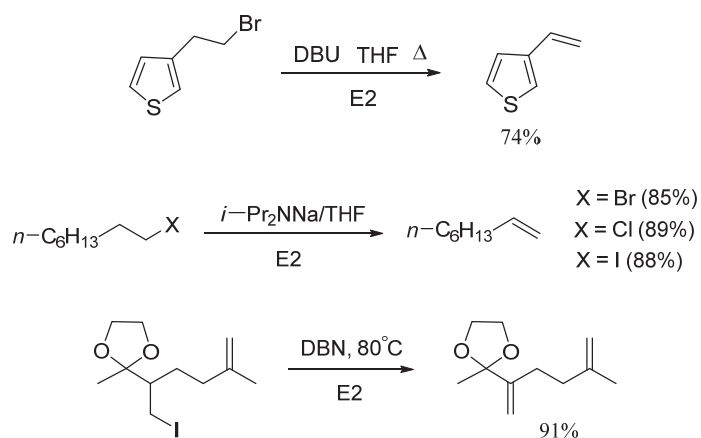
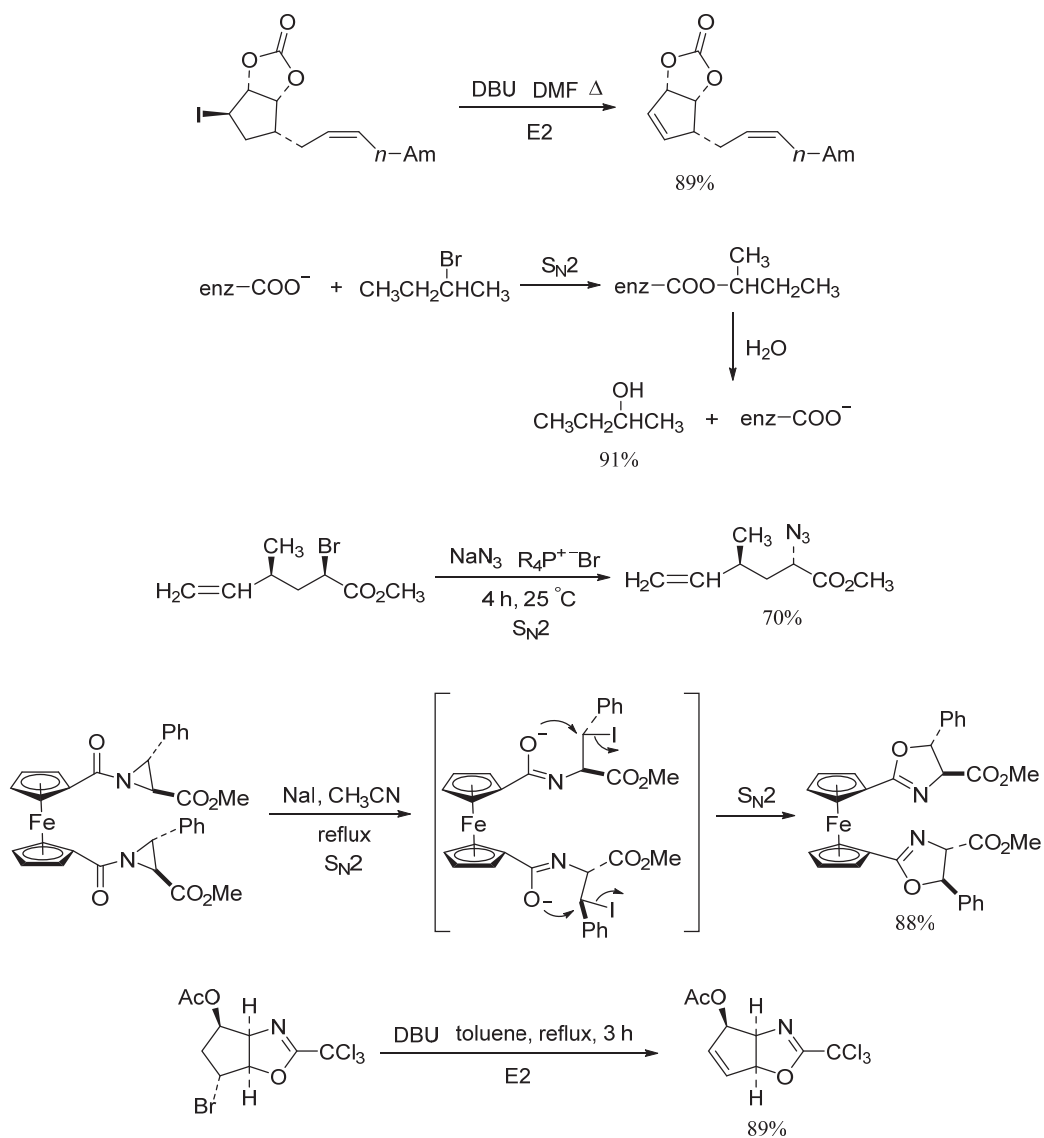
通过和学生一起回顾、复习卤代烷的基本反应和基本机理后,引导学生和我们一起分析底物卤代烷的结构,试剂的碱性、亲核性以及体积大小对卤代烷取代反应和消去反应竞争的影响,并进行归纳总结,给出解决、处理问题的方法和规律。使学生能够利用该方法和规律,运用推理,对每一类反应进行正确分析给出逻辑结论,从而达到培养学生良好解决问题的能力。

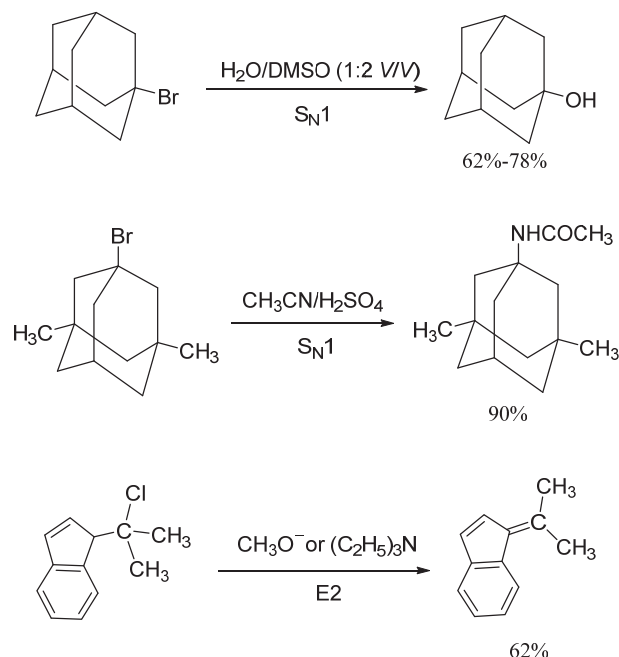
3 实例分析

我们列举了一些文献合成案例中的关于卤代烷烃的取代与消去反应,让学生运用概念、总结的方法和规律,“自己尝试”去解决问题。强调学生在解决问题时要运用逻辑推理,并提醒学生注意潜在的陷阱和如何避免它们,使学生获得解决复杂问题的能力。这一设计旨在对基础知识点通过文献实例进行巩固和拓展,希望学生将所学知识综合应用并拓展到相关科研工作中。以培养学生分析问题、演绎推理和给出逻辑结论的能力。

1) 伯卤代烷^[8-10]



2) 仲卤代烷^[11-15]

3) 叔卤代烷^[16-19]

在合成案例分析中我们发现, 采用本文给出的教学设计策略进行课堂教学, 学生对这部分内容的掌握程度达到了 94% 以上。如: 136 人中 129 人能够准确判断反应类型, 并给出优势产物。大大培养了学生的分析能力、思考能力和灵活应用知识的能力。

4 其他离去基团的底物的竞争反应

为了拓展学生的基本知识, 培养其概念推理应用能力、知识转移能力以及提高学生的综合分析及应用能力, 我们还介绍了其他离去基团的底物的取代反应与消去反应的竞争。例如, 离去基团为磺酸根离子、硫酸酯酸根离子、硫酸根离子以及氢氧根离子的磺酸酯、烷基硫酸酯和醇。

4.1 磺酸酯、烷基硫酸酯的取代与消去反应的竞争

磺酸根和硫酸酯酸根(图 2)均是好的离去基团, 它们对应的底物磺酸酯和烷基硫酸酯, 也能发生取代和消去反应。它们发生取代反应和消去反应的规律类似卤代烷烃。在合成应用中, 磺酸根离子作为离去基团应用最广泛, 因此我们主要分析磺酸酯的取代与消去反应的竞争。

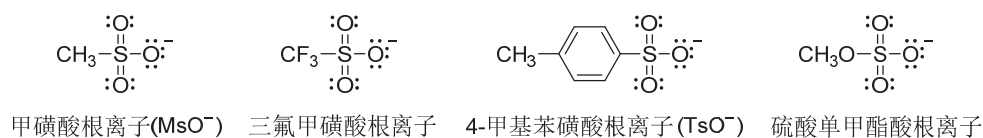
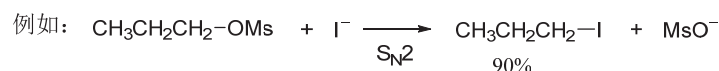
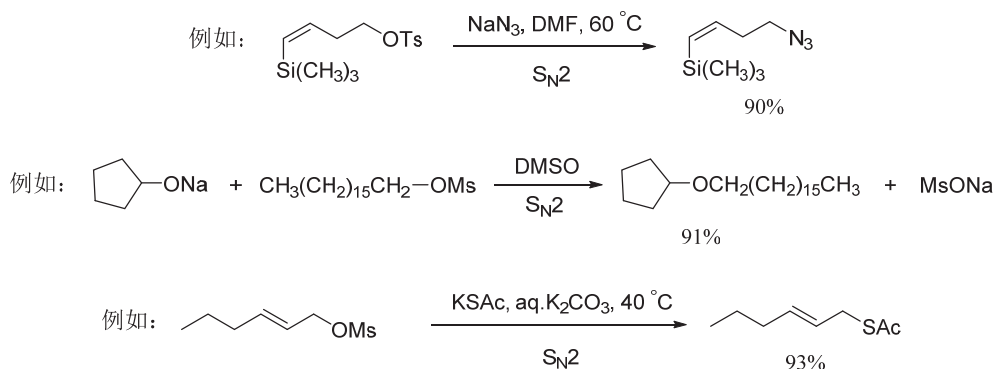


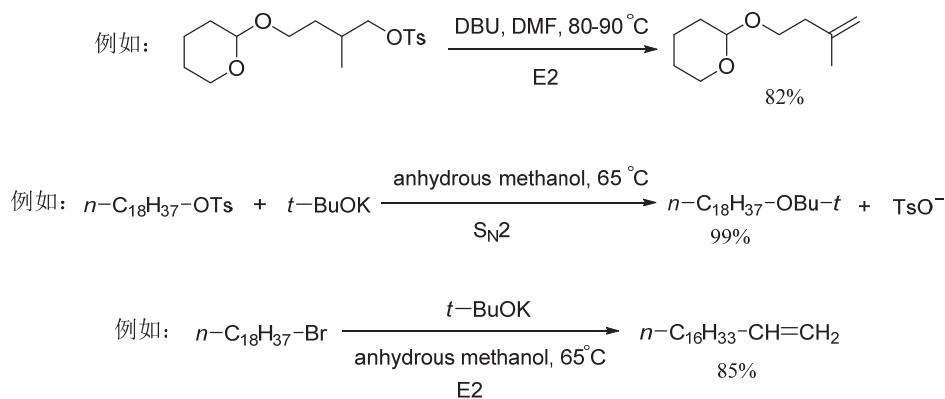
图 2 磺酸根和硫酸酯酸根离去基团

(1) 一级烷基磺酸酯与试剂倾向于发生取代反应, 且是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理^[20,21]。

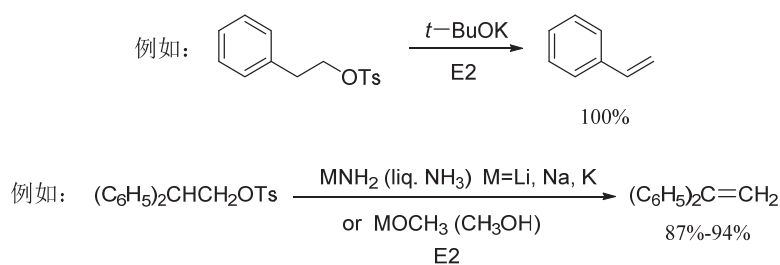




① 当试剂是较强的碱、大体积的强碱时主要发生 E2 消去。因磺酸根离子是良好的离去基团, 因此一级烷基甲苯磺酸酯与大体积的强碱也可发生取代反应, 而对应的一级溴代烷却发生消去反应^[22]。

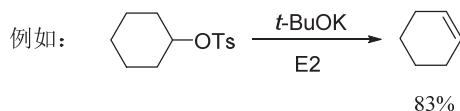


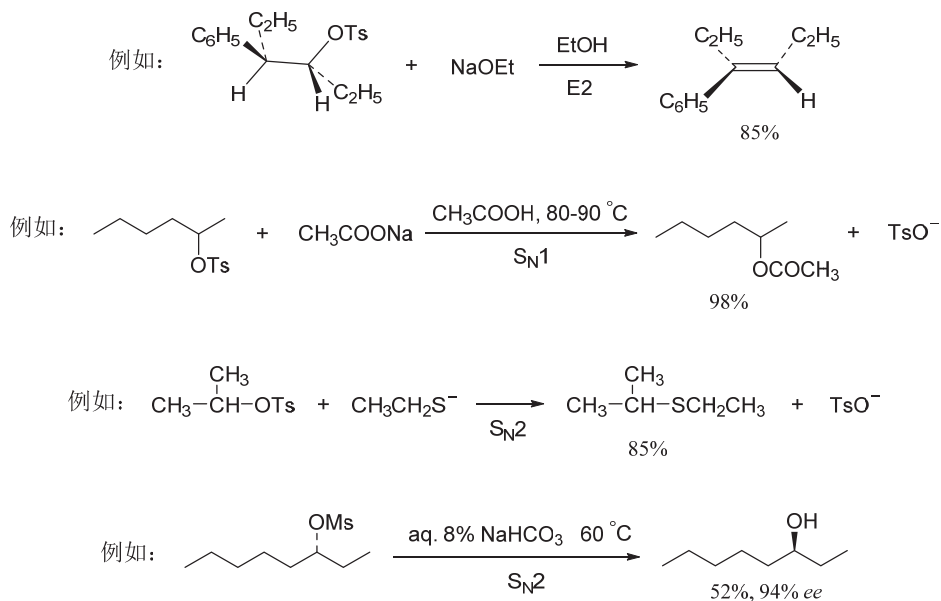
② 含活性 $\beta\text{-H}$ 的一级烷基磺酸酯与强碱反应以 E2 消去为主^[22,23]。



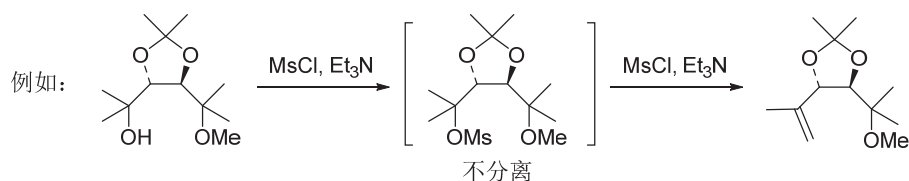
(2) 二级烷基磺酸酯与负性试剂发生取代反应还是消去反应, 与试剂的碱性强弱、亲核性强弱和体积大小有关。

一般与弱碱和好的亲核试剂: RS^- , N_3^- , CN^- , I^- , SCN^- , HS^- , 弱碱和中等强度亲核试剂: CH_3CO_2^- , NR_3 , PR_3 以及弱亲核试剂(极性质子溶剂): H_2O , CH_3OH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, CH_3COOH 发生取代反应。与较强碱: NH_2^- , R_2N^- , 大体积强碱: $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$, $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{N}^-$, DBU, DBN 发生消去反应^[24-27]。





(3) 三级烷基磺酸酯既不容易制备，也不像一级烷基磺酸酯和二级烷基磺酸酯那样稳定，所以实际应用很少^[28]。



4.2 醇的取代与消去的竞争^[5,6]

醇羟基是一个非常差的离去基团，要使醇发生取代反应或消去反应，必须首先把羟基转化成更好的离去基团。用强酸对醇进行处理，使其羟基质子化生成烷氧鎓离子，在良好的亲核试剂存在下，伯醇发生 S_N2 反应，仲醇或叔醇的烷氧鎓离子转化成碳正离子，给出取代和消去(脱水)的产物(图 3)。

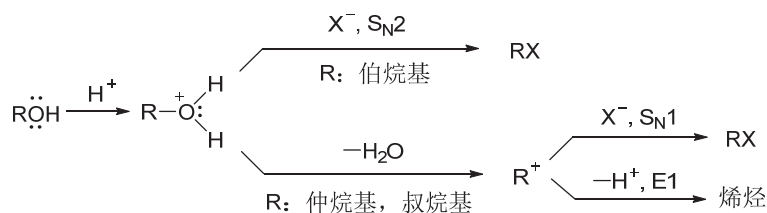
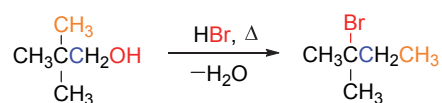
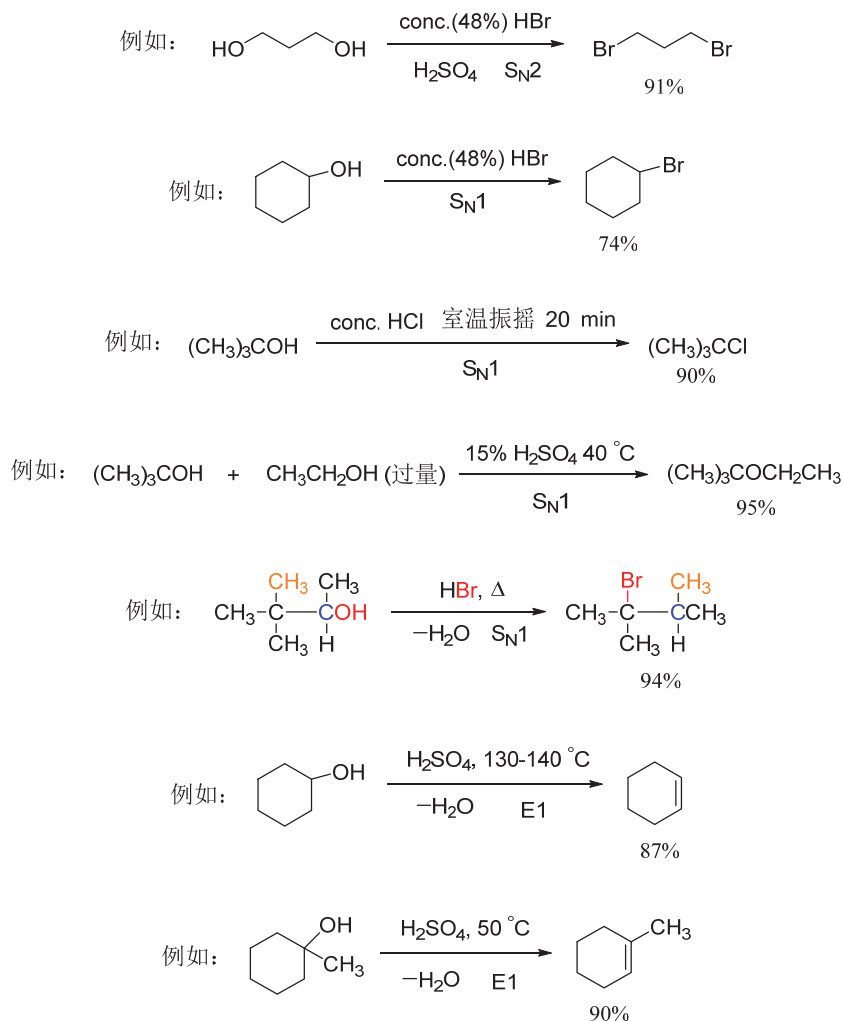


图3 强酸存在下醇的取代反应和消去反应

注意：当伯醇的 β -碳为叔碳或季碳时，用强酸处理会发生碳正离子重排，得到重排产物，属于 S_N1 机理。例如，2,2-二甲基-1-丙醇(新戊醇)与强酸反应会导致重排，如下：



下面列举一些醇的反应让学生运用概念去分析, 并给出主要产物。



5 结语

介绍了笔者讲授卤代烷取代反应和消去反应竞争这部分内容的教学策略, 通过精心设计和组织该教学内容, 使学生易于理解和掌握卤代烷的这两类反应, 为有机化学后续章节内容的学习打下良好的基础。同时也培养了学生的分析能力、思考能力和灵活应用知识的能力。该教学策略对培养知识和能力协调发展的专业人才具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016.
- [2] 胡宏纹. 有机化学. 第3版. 北京: 高等教育出版社, 2006.
- [3] 李艳梅, 赵圣印, 王兰英. 有机化学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2010.
- [4] Friedman, L.; Berger, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 492.
- [5] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press: New York, USA, 2000.
- [6] Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. *Organic Chemistry: Structure and Function*, 6th ed.; W. H. Freeman and Company: New York, USA, 2009.

- [7] William, H. B.; Brent, L. I.; Eric, V. A.; Christopher, S. F. *Organic Chemistry*, 7th ed.; CENGAGE Learning: Belmont, USA, 2013.
- [8] Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press: Burlington, USA, 2005.
- [9] Nicolas, M.; Fabre, B.; Pilard, J. -F.; Simonet, J. J. *Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1105.
- [10] Ma, Y.; Algera, R. F.; Woltornist, R. A.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10860.
- [11] Corey, E. J.; Xiang, Y. B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 995.
- [12] Janssen, D. B.; Gerritse, J.; Brackman, J.; Kalk, C.; Jager, D.; Witholt, B. *Eur. J. Biochem.* **1988**, *171*, 67.
- [13] Snider, B. B.; Duncia, J. V. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3223.
- [14] Bonini, B. F.; Fochi, M.; Comes-Franchini, M.; Ricci, A.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3321.
- [15] David, P. D.; Duncan, J. W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1341.
- [16] Liu, H. C.; Liu, J. P.; Cheng, X. K.; Jia, X. J.; Yu, L.; Xu, Q. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2994.
- [17] Liu, Z.; Yang, S.; Jin, X. Y.; Zhang, G. X.; Guo, B. J.; Chen, H. Y.; Yu, P.; Sun, Y. W.; Zhang, Z. J.; Wang, Y. Q. *MedChemComm* **2017**, *8*, 135.
- [18] Thibblin, A.; Ahlberg, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7926.
- [19] Jia, J. S.; Rudzinski, J.; Paneth, P.; Thibblin, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 177.
- [20] Chio, F. K. I.; Guesne, S. J. J.; Hassall, L.; McGuire, T.; Dobbs, A. P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (20), 9868.
- [21] Olivito, F.; Costanzo, P.; Di Gioia, M. L.; Nardi, M.; Oliverio, M.; Procopio, A. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (41), 7753.
- [22] Veeravagu, P.; Arnold, R. T.; Eigenmann, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (15), 3072.
- [23] Hamrick, P. J., Jr.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4199.
- [24] Snyder, C. H.; Soto, A. R. *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (3), 742.
- [25] Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A.; Weingartner, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2293.
- [26] Peterson, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5834.
- [27] Yuasa, Y.; Yuasa, Y. *Synthetic Commun.* **2006**, *36* (12), 1687.
- [28] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*, 5th ed.; Springer: New York, USA, 2007.