


上海第一医学院

SHANG-HAI DIYI YIXUE YUAN

合成药物化学讲义

HECHENG YAOWU HUAXUE JIANGYI

(有机合成反应篇)



1962年5月 (1092-6265-5)

有机合成化学

目次

第一章 总论

I 反应动力学

速度测定法，速度决定阶段与平衡，活化能
与活化熵，反应速度与溶剂效果

II 电子学说

III 取代基效果 (Hammett 法则)

IV 空间及分子形效果

V 立体化学 ($S_N I$ 反应和 $S_N II$ 反应)

溶剂效果，取代基效果，介电常数的影响，盐类效果

VI 同位素效果

VII 酸度函数

第二章 硝化

硫酸的及反应机构，硝酸的及反应机构，有机硝酸盐，
其他硝化剂，D. V. S.

第三章 磺化

磺化机构，烯族烃的磺化，芳香族的磺化，杂环类的磺化

第四章 重氮化及偶氮化

I 重氮盐生成机构，取代基的影响

II 重氮盐的稳定性

III 重氮盐的反应，联苯反应 Meerwein 反应，Sandmeyer 反应

IV 偶氮化，偶氮化机构，取代基影响，pH 的影响， 偶氮对象

第五章 卤化

I 离子反应

芳香核的取代，取代基对速度的影响，卤化反应
机构，碘反应

II 游离基反应

用卤素的卤化，氯化硫酰，琥珀酸酰胺溴，羧酸
银盐与溴分子的反应

第六章 氧化

I 概说

II 络酸及其盐类

反应机构，氧化方式

III 高级酸钾

反应机构，氧化方式

IV 过氧硫酸

反应机构，氧化方式

V 有机过酸 (对过硫酸)

反应机构，氧化方式

VI 四醋酸铅

反应机构，反应方式

VII 其他常用的氧化剂

硝酸，卤及其化合物，二氧化钒

VIII Oppenauer 氧化法

第七章 氧化及还原

I 氧化，概说氧化反应机构

II 由于氧化的氧化

III 一般还原法

锡 + 盐酸，铁 + 盐酸，金属钠，锌，硫化物，新制
还原剂 (四氢铝锂，四氢硼钠)，由于分子内或分子
间键移动的还原 (Wolff-Kishner 法，黄鸣龙法，
Meerwein-Ponndorf 法)

第八章 缩合

I Friedel-Crafts 反应

反应机构，脂肪族化合物对烃化，触媒的特性，分子内闭环反应，应用例

II 羰基的反应 (作为阳性试剂)

芳香族的取代反应 Hydrorymethylation, chlormethylation, Mannich 反应, Hoesch 合成 脂肪族阳性缩合 (Aldol 缩合)

III 羰基上阳性添加反应

Aldol 缩合, Cannigaro 反应, Tisohtschenko 反应, Claisen 缩合 (乙酰乙酸乙酯, 碳酸 = 乙酯, 甲酸酯, 草酸酯, Dieckmann 缩合), Perkin 反应, Knoevenagel 反应 stoppe 反应, Darzen 反应, Kolbe-Schmitt 反应, Benjoin 缩合 Grinard 反应, Reformalsky 反应.

IV 羰基与胺的反应

缩氨酸, Schiff's-Base, Skranp 合成

V Michael 缩合 反应机构, 反应例

VI 双烯合成

反应机构, 双烯体及亲烯体的反应性, 反应的类型 (链状化合物, 环状化合物, 芳香族化合物, 杂环化合物), 反应条件, 立体化学.

第九章 分子重排 (转位)

I 酸触媒转位

脂肪族化合物的转位

$-C-C-$ 分裂转位, pinacolone 转位, 逆 pinacolin

转位, Beckmann 转位

芳香族化合物的转位 (分子内转位, 分子间转位)

II 碱触媒转位

外消旋化及双键的移动, Hoffmann 转位及其类似反应 (Curtius 转位, Lossen 转位 Schmidt 反应, Anndt-Eistert 转位) benzil 转位.

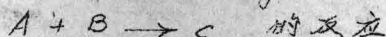
有机合成反应

第一章 总论

本章讲述氧化还原缩合等单元有机合成反应的共通的理论性问题，也就是这些反应的理论基础，极其重要。研究合成反应的目的，是加速反应速度，提高得率。为了达到此目的首要问题是阐明反应机构，决定反应机构最常用的方法是测定反应速度。一般反应由分阶段进行，但其中必有一阶段的反应速度较慢，从而决定整个过程的速度。如何找出这一速度较慢的阶段，设法加速其反应则可增高得率。本章以此为中心讲述，反应动力学，电力学说，取代基效果（Hammett 法则）立体化学，同位素效果，酸度函数等问题，为后述的单元反应，打下初步的理论基础。

I 反应动力学 (reaction Kinotics)

测定反应速度是常用的决定反应机构的方法。测定平衡状态时反应物或生成物的浓度对于介反应机构的帮助是不大的。从速度式引出机构，首先是求速度式，就是求反应物的消耗速度或生成物的生成速度与反应物浓度的几乘的积比例。例如化学计量方程式 (stoichiometric equation) 为

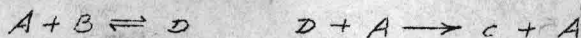


若 [A], [B] 各为 A, B 的浓度, c 的生成速度 V 用

$$V = R[A][B]$$

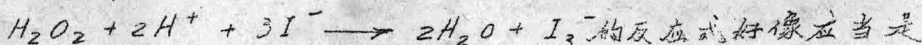
表示时，反应是由于 A, B 分子两粒子的接近而发生的，R 为速度常数。

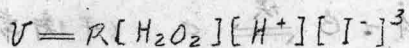
但是速度用 $V = [A]^2[B]$ 表示时，反应不一定是按照上述的简单途径进行的，为了与速度式一致，有必要考虑



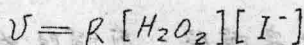
例如典型的 S_N1 型化合物 Tertiary chloride (C_6H_5)₃C-Cl 在苯中用甲醇反应时，其速度式为 $V = [Rce][ROH]^2$ 的二次式。

与此相反

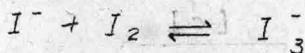
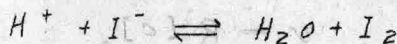
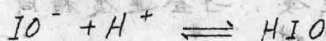




的复杂的速率式，但事实是



因为 $H_2O_2 + I^- \rightarrow H_2O + IO^-$ 的反应慢，以下的反应极快



上述的反应动力学的基础是，为了发生反应，反应粒子必须相互衝突（或极其接近），在一定时间内的衝突回数与反应物粒子的浓度成正比，因此速率亦与此浓度成正比。

若得到的速率式与化学计环方程式不一致时，则再分割化学计环方程式，务期与全速率式符合，亦可测定溶剂、触媒、添加盐类等因子对速度的影响，加入速率式。

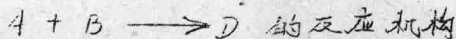
1) 速度测定法：在一定温度的反应液中，在一定时间测定反应物或生成物的浓度，检查是否适合于从推定的速率式的积分引导出来的浓度与时间的关系式，而导出速率式。

浓度测定有化学的方法同物理的方法，前者较简单，用的较多。物理方法有用膨胀计的容积膨胀，折射率，粘度的变化，干涉縞移动，旋光度变化，比色，在外线的吸收极大值的变化，电位的变化，电导度的变化，磁化率，介电常数的变化，极谱法，重量分析等。

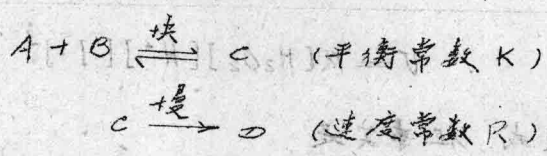
测定取代基对反应速度的影响时，相对速度常数比绝对值重要。单独测定速度而求速度常数的比当然是正确的，但测定困难时可用竞争反应（competitive reaction），测量试剂分配于两反应物的比率。

2) 速度决定阶段与动的平衡

许多反应式外见似属简单，但测定其速度时有时意外地复杂。为了与速率式一致有时须考虑两个以上的阶段。在许多反应阶段中一个反应速度非常慢时，成为反应的障碍，从而决定全速度的阶段，称为速度决定阶段或律速阶段（rate determining step）为反应的重要阶段。例如



由两阶段



成立时，后阶段为速度决定阶段，前阶段为快的平衡 (fast or rapid equilibrium) 或动的平衡 (mobile equilibrium)。即 A 与 B 混合时，立即成立平衡，生成若干较稳定的中间产物 C。C 继续地变成 D 的速度，与全速度相同。因此从 C 到 D 的速度为 v ，速度常数为 R 时，

$$v = R[C]$$

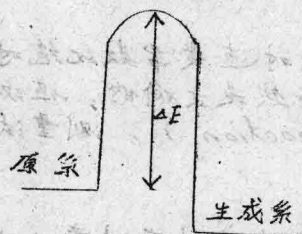
$$R = \frac{[C]}{[A][B]}$$

得 $v = RK[A][B]$
而消去 [C]

3) 活化能与活化熵

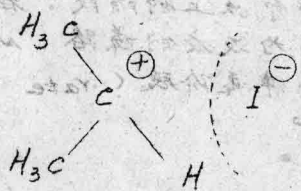
一般两个或以上的反应体粒子衝突时，不是一定能引起反应的。衝突时须有一定量以上的飞行能，且有一定取向者才能移行或生成物，其他复归到原来的反应物，就是反应是通过一活化状态进行的。从前者有回至原系或进入生成物的两种可能。此活化状态称为跃迁状态或过渡状态 (transition state)。在这状态下反应物相聚形成不安定结合的络合物，即活化络合物 (activated complex)。从原系移至跃迁状态所需的能称为活化能。活化能大的反应，其障壁高，因此反应难，速度慢。

跃迁状态

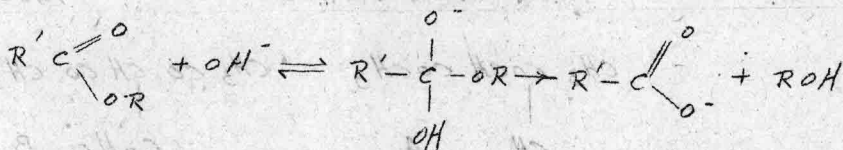


跃迁状态在有机反应上极其重要。例如利用取代基的影响使跃迁状态稳定时，可加速反应，增高得率。

在下式的脂肪族卤化物水介反应其要点是使碘离子迅速地脱离。因此在中心碳原子的周围必须聚集大量的电子，使因电子不足而不稳定的阳碳离子趋于稳定。同时给予碘离子充分的电子以利于迅速地脱离。



酯用给水介时取代基的极性大大地影响速度。



R' 上有电子吸引基时，速度大增，其理由是电子吸引基使有阴电荷的活化络合物稳定。

活化能用有名的 Arrhenius 式表示

$$k = PZ_0 e^{-\Delta E/RT}$$

Z_0 为单位浓度的反应物在单位时间衝突的回数， P 为位置因子 (steric factor) 或概率因子 (probability factor)， PZ 称为频率因数 (frequency factor)， ΔE 为活化能。

PZ_0 以绝对反应速度论，亦可用下式表示。

$$PZ_0 = (RT/h) e^{\Delta S^\ddagger/R}$$

R : Boltzmann 常数， h : Planck 常数， ΔS^\ddagger 为活化熵，是活化络合物与反应物之间的熵的差，主要是运动能，与两者的自由度的差有关，活化络合物因发生溶媒和或分子容积的增大，其运动的自由越受到妨碍，其值越小，速度越慢。
 ΔS^\ddagger 有正负两值，在有机反应中的时多。

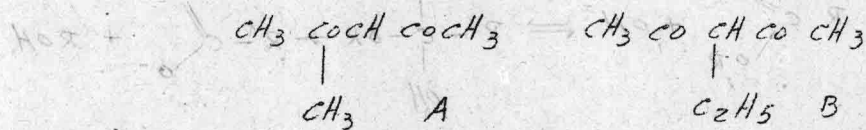
从上面的两式可看到速度常数 k 是受着两个变数 ΔE 及 PZ 的支配。例如 Menschutkin 反应是 S_N1 反应，其 RI 的 R 上的 $S+$ 特性乃关键问题，在反应中心的碳原子上电子不宜聚集，因此反应以 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $(CH_3)_2CH$ 的顺序，反应变难。

Menschutkin 反应

胺	反应物	活化热	k (l/mol·秒)	$\log PZ$
三甲胺	碘甲烷	9.7 Kcal	3.29×10^{-4}	5.65
"	" 乙烷	11.4 Kcal	1.92×10^{-4}	5.44
"	" 异丙烷	17.1 Kcal	1.13×10^{-6}	5.06

从上表得知反应物虽不同，其 PZ 值极其接近，因此推定反应的难易是由活化能决定的。

但是在下列的两化合物 A 和 B 中，在 $25^\circ C$ 水中，A 放出



质子的速度比B大10倍。活化能B低而活化熵则A高，因此反应是受着活化熵的支配。

4) 反应速度与溶媒效果

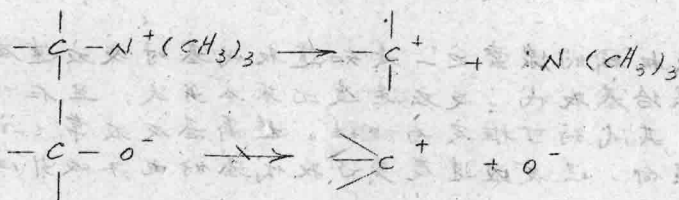
有机化学反应多数是在溶液中进行，因此溶液对反应有重要的影响。在溶液内能圆滑地进行的反应有时在气相则完全不能进行。这表示是离子触媒反应，或者是经过离子化跃迁状态的离子反应。但是结合越是分极不一定离子分裂的越易。同样地溶媒的极性大也不一定易引起离子分裂。离子分裂的跃迁状态的溶媒和比原系强而使活化能低下时，反应才容易进行。离子溶媒和为强的溶媒促进在跃迁状态电荷生成或增加的反应而妨碍在跃迁状态电荷消失或分散的反应。例如卤烷等的加溶媒介介时，中性分子分裂成反对荷电的离子，在跃迁状态比原系新生了电荷，离子溶媒和强的溶媒将跃迁状态更稳定地溶媒和使之稳定，因此活化能减少而反应促进。又如季铵盐 C-N⁺ 结合的分裂，在跃迁状态阳电荷分散于C和N上，比原系溶媒和不但不能增强，反而减弱，因此极性溶媒，不但不能促进，反而多少妨碍反应。即使有反对荷电的离子同时的结合反应若在跃迁状态电荷减少，溶媒和强者亦使反应减慢。

介电常数对溶媒的离子化或溶媒和是重要的。在极性结合的电气的介介时，介电常数大者容易。但是单考虑介电常数过是不恰当的。例如氯酸 (D=116) 的介电常数比水 (D=80) 大，但是多数的电介质易溶于水，这是因为水的溶媒和大。在氯代叔丁烷的加溶媒介介，水的含重比介电常数更重要，在20%水—丙酮同20%水—二噁烷中的速度是相等的，但是介电常数前者为32，后者为11，相差很大。此外阳离子和阴离子有不同的溶媒和特性。对阴离子的溶媒和含氧、氮等适宜离电对的重原子的溶媒是重要的。水及醇具有两者的性质，强力地溶媒和阴阳两离子。从这样的观点看来溶媒的求核性，求电子性是有所考虑的。在前述 menschatkin 反应，芳香族溶媒比相对应的脂肪族溶媒速度快，因两者的介电常数的差小，认为芳香族环的π电子的大分极率能使电荷稳定。关于溶媒的效果现在尚未得到一明确的结论，这是因为跃迁状态的溶媒和本身不易阐明。由于极性溶媒跃迁状态的溶媒和增强时，活化能减少而反应促进，但是同时极性溶媒减少而反应减慢，两者相未的效果是常看到的。

II 电子学说

有机化合物的结合的大部分是共有结合，共有—对电子，因此有机反应大部分也是共有结合的分裂与生成，而后者有两种形式，即游离基型与离子型。共有结合游离基型分裂时，在能和化合物约需 60~120 kcal 的离介能。离子型分裂时除上面的能外尚需加入一方的原子占有结合电子对的电子亲和力及他方的原子丧失电子的离子化位能，因此需 230~370 kcal 的非常大的能，但是这是溶媒不存在的气相的离子分裂。在我等日常处理的溶液中生成的离子由于极性试剂的电场的作用及极性溶媒的溶媒和电荷分散而稳定化，从而离子离介能大大地减小，因此在气相游离基型分裂易发生，而在溶液中则离子型分裂容易。一般共有结合的离子分裂时，电气阴性度大的原子占有结合电子对的分裂是较易的。

形成共有结合的原子有单位荷电时在正荷电子电子的亲和力变大在负荷电变小，因此在与季胺的结合向生成阳碳离子的方向的分裂是容易的，但是在与负荷电的氧的结合则不生成阳碳离子。



电气阴性度是这样地支配分裂的方向，但分裂的难易与结合能有关；同时亦应考虑反应的跃迁状态，单用电气阴性度是难于测的。

离子试剂分为阳性试剂或亲电子试剂 (cationoid reagent, electrophilic reagent) 及阴性试剂或亲核试剂 (anionoid reagent, nucleophilic reagent) 两种。应注意者离子试剂不一定有阴阳电荷，试剂因电子欠缺需要对方提供电子者为阳性试剂，相反地提供电子者为阴性试剂，此外有电荷者不一定成为离子试剂。

例如极易成阴离子的氧，作为阴性试剂作用极弱，铵离子作为阳性试剂作用时，仅给与对方 H^+ ，N 本身是不结合的。

阳性试剂

1) 硝化剂 (NO_2^+ , HNO_3 , N_2O_5)，亚硝化剂 (NO^+ , HNO_2 , $NaCl$)，卤化剂 (卤素, $HOCl$)，磺化剂

(SO_3 , H_2SO_4), 作为原子源的酸, 烷化剂 ($R-Hal$, $R-O_2R'$), 酰化剂 ($RCOCl$, $(RCO)_2O$), 重氮阳离子等.

2) $AlCl_3$, $FeCl_3$, BF_3 等 Lewis 酸

3) $C=O$, $C=N$ 的碳素

4) 有能引起扩大的原子 ($-P$, $-S$) 者

5) 氧化剂 Fe^{III} , $Fe(CN)_6^{---}$, O_3 等

阳性试剂

1) 阴离子 OR^- , SR^- ($R: H, Alkyl, Allyl, Acyl$)
 NH_2^- , N_3^- , Hal^- , CN^- , $HC\equiv C^-$, $-C^-$ 等

2) 有游离电子对的中性物质

胺, 硫化物, 醚, 醇等

3) 金属, 其他还原剂

Na , Fe^{II} , $Fe(CN)_6^{---}$ 等

4) 金属氢化合物, 有机金属化合物的氧或烷基

5) 烯胺, 芳香环样的不饱和化合物

III 取代基效果

推定反应机构的线索之一是知道取代基对反应速度的影响。例如用电子供给基取代, 反应速度比苯本身大, 且在邻, 对位主要取代时, 其试剂可推定为阳性。游离基反应常示有邻, 对位支配的倾向, 但反应速度多于取代基的电子吸引性或供给性无关。

对邻位取代基对芳香族反应平衡及速度的影响有 Hammett 法则。



X: 取代基

Y: 反应基

Hammett 发现了在对位或邻位取代的苯衍生物取代基 X 与反应基 Y 的反应速度或平衡之间存在着直线的自由能的关系。例如取代安息香酸的加水分解速度常数 k 与有相同的取代基的安息香酸的离子常数 K 图示时有直线关系。

$$\log k = \rho \log K + A$$

无取代基安息香酸时的 k , K 为 k_0 , K_0 时,

$$\log k = \rho (\log k - \log k_0) + (A + \rho \log k_0)$$

$$= \rho (\log k - \log k_0) + \log k$$

$\sigma \equiv \log k - \log k_0$ 时, 得

$$\log (k/k_0) = \rho \sigma$$

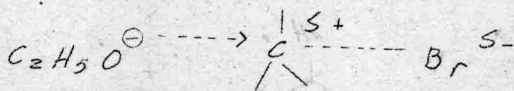
即安息香酸酯的酯化或对位有取代基时的加水分解速度常数的变化可用两种常数表示, 即取代基所特有而与反应无关的常数 σ 及与取代基无关而为本反应特有的常数 ρ 。因此 σ 为取代基常数, ρ 为反应基常数。

Hammett 法则是经验的法则, 引出上式及 σ 值的根源用他自己的话表现时是「类似的物质有类似的反应性」即苯衍生物时对应或同位的取代基的变化, 在不同的反应亦引起有类似倾向的反应性变化。

间, 对位取代基的电子吸引性大者 σ 为正, 电子供给性大者为负, 由于电子吸引性 ($\sigma > 0$) 时取代基速度加快的反应则 $k > k_0$, 因此其 ρ 为正, 相反地速度转慢的反应 ρ 为负, 前者是与阴性试剂的反应, 后者是与阳性试剂的反应, ρ 值是定性地推定反应速度的标准, 在后述的单元反应中时常引用的。

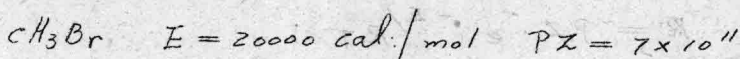
IV 空间及分子形效果

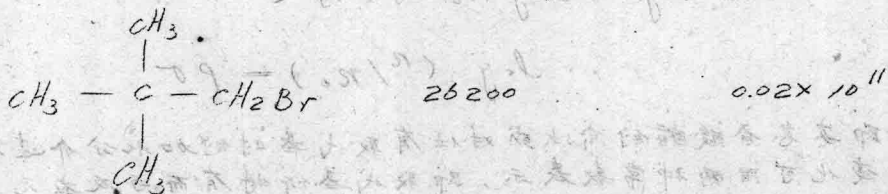
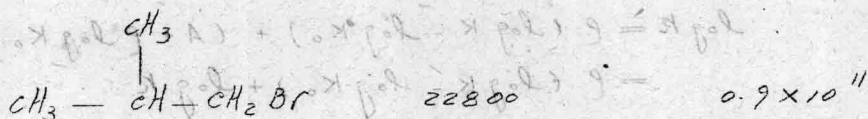
1) 空间效果在下面的酯化合物与 $C_2H_5O^-$ 的反应



因两个负电荷反接 $C_2H_5O^-$ 从离开 Br^- 最远的地方 (即 C^+ 的背后) 直捷地向 C^+ 接近, 这样则所需的能最小, 因此在这背后有其他基团时空间塞住时反应就难发生。

四种化合物的反应速度用活化能表示如下, 从此可推知空间障碍对反应速度的影响



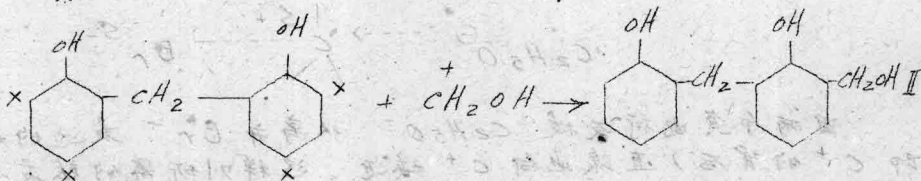
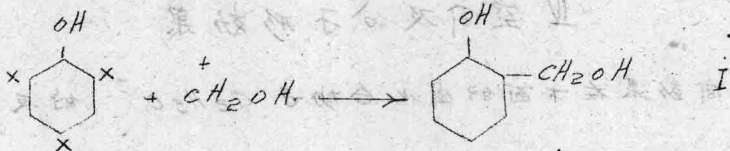


即 CH_2Br 背后越是塞满，所需的活化能越多，反应的几率 (PZ) 越少。最后的化合物就在 Br 的背的正中有一甲基，因此反应最慢。但是如果用 Si 代替 C，则 $\text{Sn}2$ 反应相当地容易。这是因为 Si 的结合半径大，取代基可以从 Br 的背后接近。

C 的结合半径 0.77 \AA

Si 的 " 1.17 \AA

2) 分子形效果。反应是原子或原子团从分子中出来或者原子或原子团向分子内的某特殊部分接近而开始的，因此分子形对反应的难易有重要的影响。例如在下列两反应 I, II 中，I 的速度比 II 快 1 倍以上。



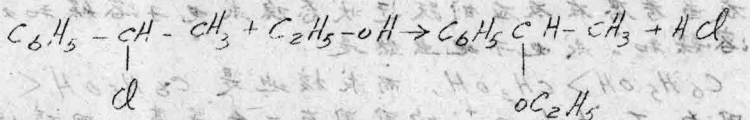
$^+\text{CH}_2\text{OH}$ 进入的地方用 X 表示时，后者比前者多一个，但是结果是相反的，前者比后者快，这是因为后者的分子大，在

$$R = PZ \cdot e^{-E/RT}$$

式中，PZ 较前者小。

V 立体化学

立体化学不仅在推定反应机构上，就是在合成旋光性物质上也极为重要。例如用 S_N2 型的 *walden* 转化可得旋光相反的生产物用 S_N1 型反应只能得到外消旋物。但是利用溶剂 P_H 、取代基影响、介电常数等因素有时可使之相互转变，因此在合成上应用甚广，且极重要。例如 α -苯基氯乙烷与乙醇时反应



在含有强酸的乙醇中进行时得 95% S_N2 型旋光反转体。但是在酸性乙醇中大部分以 S_N1 型反应，得 70% 外消旋体。 S_N1 反应是由于溶剂分子的攻击 $C-X$ 的结合弛松，生成 C^+ 离子，再与阴性试剂反应生成目的物。反应由两阶段而成，其速度方程一次反应

$$V = k [\text{卤化物}]$$

因为溶剂的分子数多，因此 S_N1 反应亦称为加溶剂分子。与此相反在 S_N2 反应攻击体是阴性试剂，后者与碳素的结合形成同时，发生 $C-X$ 键的分裂，反应是在一阶段完成的，其速度式为

$$V = k [\text{卤化合物}] [\text{阴性试剂}]$$

S_N1 型与 S_N2 型阴性取代的特点

反应	S_N1	S_N2
反应推动力	溶剂和或由于求电子 溶剂的向 X 前面的攻击	由于阴性试剂的向 C^+ 离的背面攻击
位置障碍	小	大
光学活性	外消旋化	Walden 转化
溶剂效果	大	小
盐类效果	大	小

以下分项讲述溶剂效果，取代基效果，介电常数的影响，盐类效果等。

1) 溶剂效果

CH_3I 等 S_N2 型化合物与吡啶的反应在水或重水中进行时，速度完全相同，与此相反氯化叔丁烷等 S_N1 型化合物在水或重水中的加溶剂分子的速度比 RH_2O/R_2O 为 1.5， RX 的 X 同水的氧之前形成氢键，对 $C-X$ 结合弛松的机构由此得

到支持。而在 S_N2 型通常这样溶剂的求电子的关系是没有的，也可以上的实验得到解释。

现在再讲 S_N1 及 S_N2 型的转变与溶剂极性的关系。典型的 S_N1 型化合物 *Tertiary chloride* (C_6H_5)₃·*ccl* 在无极性溶剂中，用甲醇同酚反应时（为了防止逆反应添加吡啶）速度式为三次式。

$$V = k[RCl][R'OH]^2$$

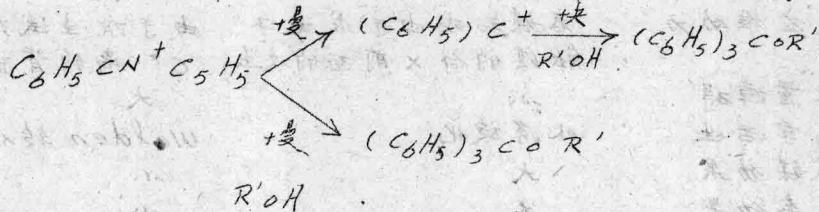
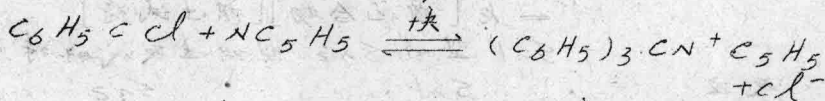
从求电子性强的（易放出质子的）酚比甲醇反应慢的事实，在考虑在反应的跃迁状态求电子溶剂和酚，也存在求核的溶剂和。求电子地当然是

$C_6H_5OH > CH_3OH$ ，而求核地是 $C_6H_5OH < CH_3OH$ 。这可能因为 *Tertiary c⁺* 的周围有三个苯基，甲醇的体积比酚小易于接近，在 *c-cl* 的分裂向 *cl⁻* 方向的求电子溶剂与向 *c⁺* 方向的求核的攻击都是必要的。

但是溴代叔丁烷或氯代三苯甲烷在极性溶剂硝基甲烷（*nitromethan*）中，用酚、水、乙醇反应时速度式为

$$V = k[RX] + k'[RX][R'OH]$$

k' 在溴代叔丁烷是 $C_6H_5OH > H_2O > C_2H_5OH$ 是按照求电子的顺次，但在氯代三苯甲烷顺次是相反地与求核的顺次一致。氯代三苯甲烷与防止逆反应加入的吡啶迅速形成季铵盐，此阳离子一部分以 S_N1 型，大半由于 $R'OH$ 的求核的攻击以 S_N2 型生成 *tertiary ether*。



这样地迅速形成的 C^+ 离子（作为季铵盐安定化）的反应称为 S_N2C^+ 型反应。

由上得知氯代三苯甲烷的加溶剂介介机构与溶剂的极性有关，随着极性变小，*c-cl* 的分裂困难，机构亦以 $S_N2C^+ \rightarrow S_N1 \rightarrow S_N2$ 而变化。

此外在醇-水中认为是 ($S_N1 + S_N2$) 的溴异丙烷， S_N1 的溴叔丁烷的与放射性溴离子的交换反应，在极性小的纯丙酮

中，因 S_n2 的等子大，前者变为 S_n2 ，后者变为 $(S_n1 + S_n2)$ 。

2) 取代基效果

卤代乙烯卤苯对 S_n1 , S_n2 型均不反应，但与此相反 RX 的 α -位碳原子上引入乙烯基或苯基的卤代物，或卤代甲苯在跃迁状态由于共轭安定化易于反应，例如在硝酸银触媒下的加醇分介正氯代丁烷，丙烯氯，卤代甲苯三者的速度比为 1:6.5:70。在取代丙烯的 1 或 3 位有甲基或氯原子时， S_n1 的速度增加，氯由于电子供给的共轭效果，甲基由于超共轭，使 C^+ 离子安定化， $RCOX$ 等的阳性取代时，因 X 处于羰基，由于分极 ($C^+ - O^-$) 阳性增加，当然有利于 S_n2 型反应，因此利用取代基对反应速度的影响可推定反应机构，但同时亦应考虑 PH 及介电常数的影响 (后述)，例如卤代叔丁烷极易 S_n1 反应，但有多量的氯存在时， S_n2 反应率增大。

3) 介电常数的影响

苯甲酰氯的加水分介时与苯基氯的水介有许多类似点如无氢离子接触作用，但为氢氧离子促进，溶媒的离子压力增加时速度亦增大，盐类效果显著等，但是另一方面取代基效果与苯基氯则相当不同，其主要原因是由于介电常数的影响，在 50% 丙酮中对位取代的苯甲酰氯的加水分介速度比较时，电子吸引基 (如 NO_2) 电子供给基 (如 CH_3) 均加快速度，但是在 95% 的丙酮中比较时，从 S_n2 反应可看到预期的取代基效果，与加醇分介时一致 (参照下表)。而有 CH_3 等电子供给基存在时，水增多时速度则增大，这可能是因为 S_n1 型的影响大，2, 6 两位置有 CH_3 基的苯甲酰氯在 95% 的丙酮中加水分介时，因加酸速度亦无变化，确实只有 S_n1 反应，此外非取代的苯甲酰氯在丙酮-水系中的水介水增加时从 S_n2 变为 S_n1 ，但这是水的含量大于 30% 附近时的情形，水再少时速度应当是氯化物与水各为一次，但实际上是

$$v = k[RCoCl][H_2O]^2$$

同样的速度式在 1~5% 含水丙酮中的乙酰氯的水介亦可看到，这时速度比苯甲酰氯快约 100 倍，这是因为苯甲酰氯由于共轭而稳定化较难于反应，此外苯甲酰氯的水介在水少时为 S_n2 的另一证明是无盐类效果，即加 KCl , KNO_3 等共同离子对速度无影响。

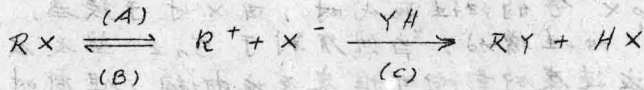
醋酐虽有大量的水存在，亦 S_n2 型反应，这点与乙酰氯不同。

$P-X C_6H_5COCl$ 的加醇分介, 加水分介的相对速度

媒质	介电常数	反应温度	NO_2	Br	H	CH_3	CH_3O
40% EtOH + 60% EtO	12.8	25°C	32	2.5	1	0.47	0.25
EtOH	25.7	25°C	21.6	2.1	1	0.70	0.81
50% H ₂ O + 95% 丙酮	22.2	25°C	35	3.2	1	0.55	0.60
50% H ₂ O + 50% 丙酮	51.5	0°C	11.5	0.92	1	2.9	19.30

4) 盐类效果

在 S_N1 除特殊情形外, 一般下式的阶段 c, 比 A, B 快得多。



X^- 比 Y^- 有强力的求核作用或者共通离子 X^- 的浓度大时, 由于逆反应 B, RX 再生, 因此速度低, 乃 S_N1 的特点之一。非共通离子是没有影响的。但是添加盐类的浓度稍高时不论共通非共通由于离子强度的影响, 速度是多少增加时, 这在 S_N1 一般是显著的。

最近例 $(C_6H_5)_2CHCl$ 的加溶剂分介时, 若加入与 RX 同浓度的 $LiBr$, 速度增加 17%。加 $LiCl$ 则减少。但是在 $(C_6H_5)_2CHBr$, 正相反, 即加入 $LiBr$ 速度减少 13%, 加 $LiCl$ 增加 27%。

从以上结果得知在盐类效果, 离子的共通非共通比盐本身关像大。

VI 同位素效果

同位素除示踪外, 长用于阐明反应机构。由于原子量的差, 反应发生快慢 (即同位素效果 isotopic effect)。某元素用重的同位素替换时, 该元素关与的结合的固有振动数变小, 切断结合时, 需要更多的能, 因此离介速度变小。若用重的同位素取代而速度低下, 就可推定在反应的某一阶段该元素的结合的分裂是有关的。

2原子分子的基底状态的位能 (potential energy) 曲线 (Morse Curve) 如下图。对构成分子的同位元素的原子量无关系, 但是振动能特别是零点能与同位素的重量是有关的, 因此固有振动数用

$$U = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{1}{M}} \text{ 表示}$$

M 为有关原子的换标重量, f 为对结合的特有的结合力常