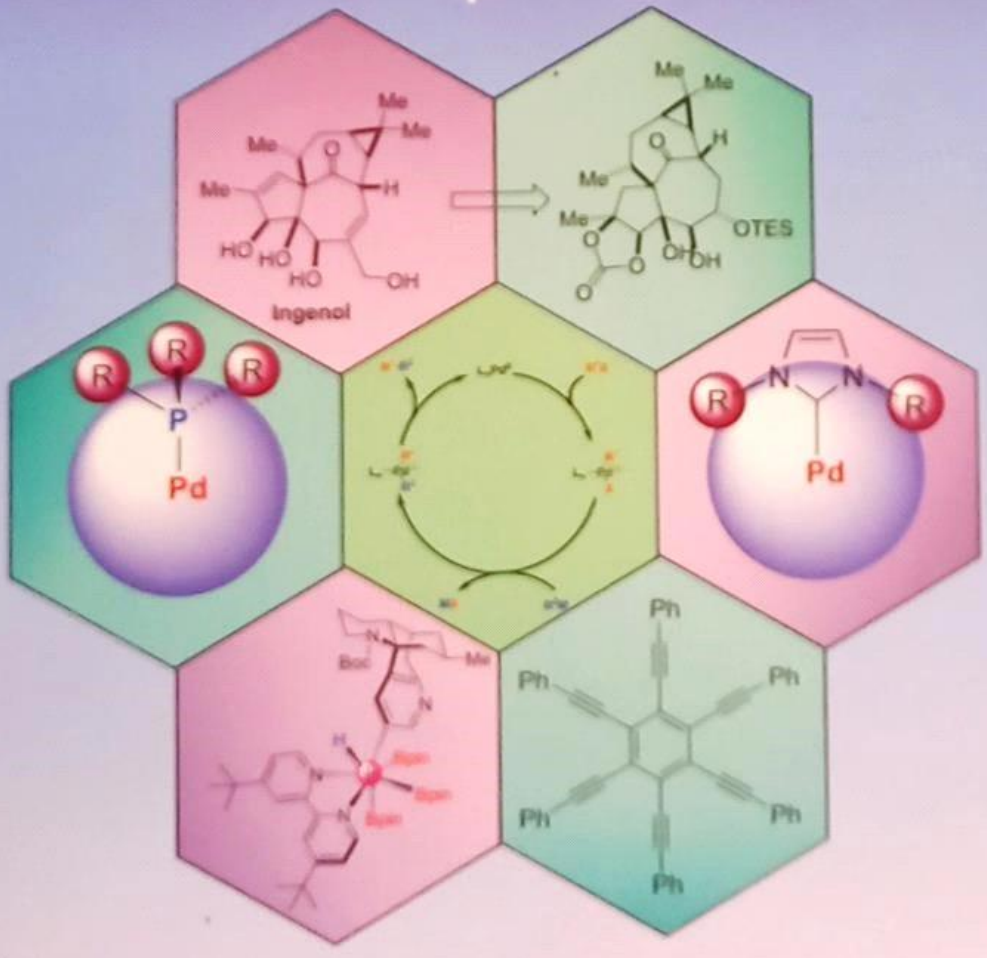
Nguyễn Hiển, Nguyễn Thanh Bình (Chủ biên)
Đỗ Quang Hiển, Đặng Thanh Tuấn, Trần Vũ Hùng, Trần Quang Hưng,
Ngô Ngọc Thắng, Trần Thị Thu Trang, Nguyễn Vũ Quang Thành

TỔNG HỢP HỮU CƠ

TẬP 2

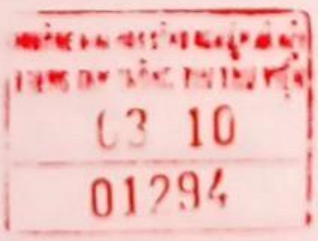


NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

Nguyễn Hiển, Nguyễn Thanh Bình (Chủ biên)
Đỗ Quang Hiển, Đặng Thanh Tuấn, Trần Vũ Hùng, Trần Quang Hưng,
Ngô Ngọc Thắng, Trần Thị Thu Trang, Nguyễn Vũ Quang Thành

TỔNG HỢP HỮU CƠ

Tập 2



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

MỤC LỤC

Lời nói đầu 11

Chương 1. **BẢO VỆ NHÓM CHỨC TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ** 17
1. VAI TRÒ CỦA BẢO VỆ NHÓM CHỨC TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ 17
2. PHƯƠNG PHÁP BẢO VỆ NHÓM OH 17
2.1. Tính chất hóa học của các nhóm OH 17
2.2. Các phương pháp bảo vệ và giải phóng nhóm bảo vệ 18
2.2.1. Monoalcol 18
2.2.1.1. Chuyển nhóm OH thành ether: nhóm bền trong môi trường base 18
2.2.1.2. Chuyển nhóm OH alcol thành ester 30
2.2.2. Phenol 34
2.2.3. 1,2- và 1,3-Diol 38
2.2.3.1. Nhóm bảo vệ bền trong môi trường base 38
2.2.3.2. Nhóm bảo vệ bền trong môi trường acid 45
3. PHƯƠNG PHÁP BẢO VỆ NHÓM AMINO 50
3.1. Tính chất hóa học của nhóm amino 50
3.2. Các phương pháp bảo vệ nhóm amino 50
3.2.1. Phương pháp acyl hóa 50
3.2.2. Chuyển hóa nhóm amino thành imide 53
3.2.3. Chuyển hóa nhóm amino thành carbamate (urethane) 54
3.2.4. Phương pháp alkyl hóa nhóm amino 57
3.2.5. Chuyển hóa nhóm amino thành N-sulfonamide 60
3.2.6. Nhóm bảo vệ silyl 60
3.2.7. Chuyển hóa nhóm amino diphenylmethylene imine 60
4. PHƯƠNG PHÁP BẢO VỆ NHÓM CARBONYL 61
4.1. Tính chất hóa học của nhóm carbonyl 61
4.2. Các phương pháp bảo vệ nhóm carbonyl 61
4.2.1. Chuyển nhóm carbonyl thành ethylene glycol acetal 61
4.2.2. Chuyển nhóm carbonyl thành 1,3-dithiane 64
4.2.3. Chuyển nhóm carbonyl thành 1,3-dithiolane 67
4.2.4. Chuyển nhóm carbonyl thành dimethylacetal 68
4.2.5. Chuyển nhóm carbonyl thành 1,3-trimethylsilyl ether/trimethylsilyl cyanohydrin 71

Chương 2. **CÁC PHẢN ỨNG GHÉP CẶP CHÉO TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ** 75
1. TỔNG QUAN VỀ CÁC PHẢN ỨNG GHÉP CẶP CHÉO 75
1.1. Cơ chế chung của các phản ứng ghép cặp xúc tác Pd 76
1.2. Tính chất đặc trưng của xúc tác Pd và vai trò của phối tử trong các phản ứng ghép cặp 78
1.3. Sự chọn lọc trong các phản ứng ghép cặp 82
1.3.1. Sự chọn lọc dựa trên hoạt tính của các dẫn xuất halogen 82
1.3.2. Sự chọn lọc dựa trên yếu tố cản trở không gian 83
1.3.3. Sự chọn lọc do ảnh hưởng của các hiệu ứng điện tử 84
1.3.4. Sự chọn lọc do ảnh hưởng của các hiệu ứng phối trí 85
2. PHẢN ỨNG KUMADA-CORRIU 87
2.1. Giới thiệu chung 87
2.2. Phản ứng Kumada với các electrophile sp^2 90
2.2.1. Xúc tác Pd trong phản ứng Kumada với các electrophile sp^2 90
2.2.2. Xúc tác Ni trong phản ứng Kumada với các electrophile sp^2 93
2.3. Phản ứng Kumada với các electrophile sp^3 95
2.3.1. Xúc tác Pd trong phản ứng Kumada với các electrophile sp^3 96
2.3.2. Xúc tác Ni trong phản ứng Kumada với các electrophile sp^3 97
2.4. Một số ứng dụng thực tế của phản ứng Kumada-Corriu 98
3. PHẢN ỨNG NEGISHI 101
3.1. Giới thiệu về phản ứng Negishi 101
3.2. Phản ứng Negishi với các $C(sp^2)$ electrophile 102
3.2.1. Phản ứng Negishi sử dụng xúc tác Pd với các $C(sp^2)$ electrophile 102
3.2.2. Phản ứng Negishi sử dụng xúc tác Ni với các electrophile $C(sp^2)$ 105
3.3. Phản ứng Negishi với các $C(sp^3)$ electrophile 106
3.3.1. Phản ứng Negishi sử dụng xúc tác Pd với các electrophile $C(sp^3)$ 106
3.3.2. Phản ứng Negishi sử dụng xúc tác Ni với các electrophile $C(sp^3)$ 107
3.4. Các ứng dụng của phản ứng Negishi 107
4. PHẢN ỨNG GHÉP CẶP SUZUKI-MIYAURA 109
4.1. Giới thiệu chung 109
4.2. Một số đặc tính của phản ứng S-M 111
4.2.1. Hoạt tính của các aryl halide (R-X) 111
4.2.2. Boronic acid và boronic ester 111
4.2.3. Điều kiện phản ứng S-M 112

4.3. Ứng dụng của phản ứng S-M 115
4.3.1. Ứng dụng phản ứng S-M trong tổng hợp toàn phần các hợp chất thiên nhiên 115
4.3.2. Ứng dụng phản ứng S-M trong công nghiệp dược phẩm 119
4.3.3. Ứng dụng phản ứng S-M trong tổng hợp vật liệu 121
5. PHẢN ỨNG GHÉP CẶP STILLE 124
5.1. Giới thiệu về phản ứng Stille 124
5.2. Cơ chế phản ứng và điều kiện phản ứng 125
5.2.1. Cơ chế phản ứng 125
5.2.2. Điều kiện phản ứng 126
5.3. Ứng dụng của phản ứng Stille trong tổng hợp toàn phần 127
5.3.1. Ứng dụng của phản ứng Stille lưỡng phân tử trong tổng hợp các hợp chất tự nhiên 127
5.3.2. Phản ứng Stille nội phân tử và ứng dụng trong tổng hợp toàn phần 129
6. PHẢN ỨNG GHÉP CẶP HIYAMA 131
6.1. Giới thiệu về phản ứng Hiyama 131
6.2. Cơ chế và điều kiện của phản ứng Hiyama 132
6.3. Một số nghiên cứu gần đây về phản ứng Hiyama 134
6.4. Một số ứng dụng tổng hợp của phản ứng Hiyama và Hiyama-Denmark 137
7. PHẢN ỨNG SONOGASHIRA 138
7.1. Giới thiệu về phản ứng Sonogashira 138
7.2. Một số thành tựu của phản ứng Sonogashira 141
7.3. Ứng dụng của phản ứng Sonogashira trong tổng hợp hữu cơ 141
7.3.1. Tổng hợp các dẫn xuất 1,3-enyne 141
7.3.2. Tổng hợp các dẫn xuất arylalkyne 145
7.3.3. Tổng hợp polyalkyne 148
7.3.4. Bước trung gian trong tổng hợp các dị vòng 150
8. PHẢN ỨNG α-ARYL HÓA CỦA CÁC HỢP CHẤT CARBONYL 152
8.1. Giới thiệu chung 152
8.2. Phản ứng α-aryl hóa các ketone 154
8.3. Phản ứng α-aryl hóa các aldehyde 159
8.4. Phản ứng α-aryl hóa các ester 161
8.5. Phản ứng α-aryl hóa các amide 164
9. PHẢN ỨNG HECK 166
9.1. Giới thiệu về phản ứng Heck 166

9.2. Cơ chế phản ứng và các yếu tố ảnh hưởng đến Heck 168
9.3. Chọn lọc vị trí và hóa lập thể của phản ứng Heck 174
9.4. Ứng dụng của phản ứng Heck 175
10. PHẢN ỨNG TSUJI-TROST 187
10.1. Giới thiệu chung 187
10.2. Cơ chế phản ứng 188
10.2.1. Hợp chất electrophile 189
10.2.2. Đồng phân hóa phức trung gian [Pd(II)] 190
10.2.2.1. Đồng phân hóa syn-anti 190
10.2.2.2. Sự quay của phối tử allyl 191
10.2.2.3. Sự lật của phối tử hai càng (bidentate) 191
10.2.2.4. Sự tấn công nucleophile của Pd(0) 191
10.2.3. Hợp chất nucleophile 191
10.3. Chọn lọc vị trí 192
10.3.1. Chọn lọc vị trí dựa trên cấu trúc của hợp chất allyl 192
10.3.1.1 Hiệu ứng không gian 192
10.3.1.2. Hiệu ứng điện tử của nhóm thế ở vị trí allyl 194
10.3.1.3. Hợp chất allyl đầu mạch 194
10.3.2. Chọn lọc dựa trên hiệu ứng electron của phối tử 195
10.3.3. Hiệu ứng "nhớ" (memory effect) 196
10.4. Phản ứng Tsuji-Trost bất đối xứng 197
10.4.1. Chọn lọc lập thể ở bước cộng oxy hóa 197
10.4.2. Chọn lọc lập thể ở bước đồng phân hóa phức trung gian allyl-[Pd] 198
10.4.3. Chọn lọc lập thể ở bước tấn công nucleophile 198
10.4.4. Chọn lọc lập thể từ nucleophile ở dạng meso hoặc racemic 198
10.4.5. Phối tử của Trost (Trost modulate ligands) 199
10.5. Ứng dụng của phản ứng Tsuji-Trost 200
10.5.1. Tổng hợp các hợp chất có hoạt tính sinh học và hợp chất thiên nhiên 200
10.5.1.1. Tổng hợp Cristatic acid (Fürstner) 200
10.5.1.2. Tổng hợp (+)-Biotin (Seki) 200
10.5.1.3. Tổng hợp L-Showdomycin (Trost) 201
10.5.1.4. Tổng hợp Valienamide (Trost) 201
10.5.1.5. Tổng hợp Roséophilin (Fürstner) 201
10.5.1.6. Tổng hợp các hợp chất thuốc Naftifine và Flunarizine (Beller) 202

10.5.2. Sử dụng allyl như là một nhóm bảo vệ 202
10.5.3. Oxy hóa alcohol trong môi trường trung tính 203
10.5.4. Phản ứng khử chọn lọc hợp chất allyl thành 1- hoặc 2-alkene 203
10.6. Một số phản ứng liên quan 204
10.6.1. Những phương pháp khác để tạo phức trung gian allyl-[Pd] 204
10.6.1.1. Cộng oxy hóa của hợp chất benzylic 204
10.6.1.2. Phản ứng của 1,3-diene và allene với các dẫn xuất halide 205
10.6.1.3. Hoạt hóa liên kết C-H 205
10.6.1.4. Sử dụng 2-(trimethylsilylmethyl)allyl acetate trong cộng đóng vòng 206
10.6.2. Một số chuyển hóa của phức allyl-[Pd] 206
10.6.2.1. Phản ứng với carbon monoxide 206
10.6.2.2. Phản ứng tách tạo ra 1,3-diene 207
11. PHẢN ỨNG BUCHWALD-HARTWIG 207
11.1. Giới thiệu về phản ứng Buchwald-Hartwig 207
11.2. Cơ chế phản ứng Buchwald-Hartwig 208
11.3. Vai trò của các phối tử trong phản ứng Buchwald-Hartwig 211
11.4. Một số hệ xúc tác phổ biến được sử dụng trong phản ứng B-H 212
11.5. Ứng dụng của phản ứng B-H 216

Chương 3. **CÁC PHẢN ỨNG C-H FUNCTIONALIZATION** 220
1. TỔNG QUAN VỀ C-H FUNCTIONALIZATION 220
1.1. Giới thiệu chung 220
1.2. C-H functionalization: những trở ngại thường gặp 222
2. CÁC PHẢN ỨNG C(sp^2)-H FUNCTIONALIZATION 223
2.1. C(sp^2)-H functionalization sử dụng nhóm định hướng 223
2.1.1. Phản ứng tạo liên kết C-O 225
2.1.2. Phản ứng tạo liên kết C-S 225
2.1.3. Phản ứng tạo liên kết C-N 226
2.1.4. Phản ứng tạo liên kết C-B 228
2.1.5. Phản ứng tạo liên kết C-X (X= halogen) 229
2.1.6. Phản ứng tạo liên kết C-C 232
2.2. C(sp^2)-H functionalization không sử dụng nhóm định hướng 238
2.2.1. Phản ứng tạo liên kết C-O 238
2.2.2. Phản ứng tạo liên kết C-N 239

2.2.3. Phản ứng tạo liên kết C-X 240
2.2.4. Phản ứng tạo liên kết C-B 241
2.2.5. Phản ứng tạo liên kết C-C 243
3. CÁC PHẢN ỨNG $C(sp^3)$–H FUNCTIONALIZATION 245
3.1. Giới thiệu chung về $C(sp^3)$–H functionalization 245
3.2. $C(sp^3)$–H functionalization sử dụng nhóm định hướng 247
3.2.1. Phản ứng tạo liên kết carbon–carbon (C-C) 247
3.2.1.1 Phản ứng ghép cặp với các dẫn xuất halogen và "giả" halogen 248
3.2.1.2. Phản ứng ghép cặp oxi hóa với các hợp chất cơ kim loại 251
3.2.1.2.1. Phản ứng ghép cặp oxy hóa với các hợp chất của boron 251
3.2.1.2.2 Phản ứng ghép cặp oxy hóa với các hợp chất cơ magie, nhôm và kẽm 254
3.2.2. Phản ứng tạo liên kết carbon–oxy (C–O) 256
3.2.3. Phản ứng tạo liên kết carbon–nitơ (C–N) 257
3.2.4. Phản ứng tạo liên kết carbon–boron (C–B) 259
3.2.5. Phản ứng tạo liên kết carbon–halogen (C–Hal) 260
3.3. $C(sp^3)$–H functionalization tiếp nối từ quá trình cộng hợp oxy hóa 263
3.3.1. Phản ứng tạo liên kết C–C nội phân tử dựa trên $C(sp^3)$–H functionalization tiếp nối từ quá trình cộng hợp oxy hóa 264
3.3.2. Phản ứng tạo liên kết C–C liên phân tử thông qua $C(sp^3)$–H functionalization tiếp nối từ giai đoạn cộng hợp oxy hóa 266
3.4. $C(sp^3)$–H functionalization không sử dụng nhóm định hướng 267
3.5. Ứng dụng $C(sp^3)$–H functionalization trong tổng hợp toàn phần hợp một số hợp chất hữu cơ có cấu trúc phức tạp 271
4. KẾT LUẬN 274
Chương 4. **OXY HÓA SỬ DỤNG TERT-BUTYL HYDROPEROXIDE** 275
1. TỔNG QUAN VỀ tert-BUTYL HYDROPEROXIDE (TBHP) 275
2. PHẢN ỨNG OXY HÓA ĐƠN GIẢN 276
2.1. Phản ứng oxy hóa liên kết C-H 276
2.1.1 C-H không được hoạt hóa 276
2.1.2. C-H được hoạt hóa 278
2.1.2.1. Allylic, propargylic 278
2.1.2.2. Benzylic 283
2.1.2.3. Hydrocarbon thơm 286
2.1.2.4. C-H ở vị trí α của dị nguyên tử O 286

2.1.2.4.1. Alcol 286
2.1.2.4.2. Ether 291
2.1.2.4.3. Acetal 291
2.1.2.5. C-H ở vị trí α của dị nguyên tử N 291
2.1.2.5.1. Amine 291
2.1.2.5.2. Amide/carbamate 292
2.1.2.5.3. Nitro 294
2.1.2.6. Vị trí α của nhóm carbonyl 294
2.2. Phản ứng trên liên kết C=C 294
2.2.1. Epoxide hóa 294
2.2.2. Dihydroxy hóa và các phản ứng liên quan 303
2.2.3. Oxy hóa thành ketone 305
2.2.4. Oxy hóa cắt mạch 307
2.3. Phản ứng oxy hóa aldehyde, ketone 308
2.4. Phản ứng oxy hóa trên dị nguyên tử 309
2.4.1 Phản ứng oxy hóa trên N 309
2.4.2 Phản ứng oxy hóa trên P 311
2.4.3 Phản ứng oxy hóa trên S 312
3. PHẢN ỨNG OXY HÓA GHÉP CẶP CHÉO 314
3.1. Phản ứng tạo liên kết C - C 314
3.2. Phản ứng tạo liên kết carbon - dị nguyên tử 319
3.2.1. Liên kết C-N 319
3.2.2. Liên kết C-O 321
3.2.3. Các liên kết carbon - dị nguyên tử khác 323
4. KẾT LUẬN 324
Phụ lục 325