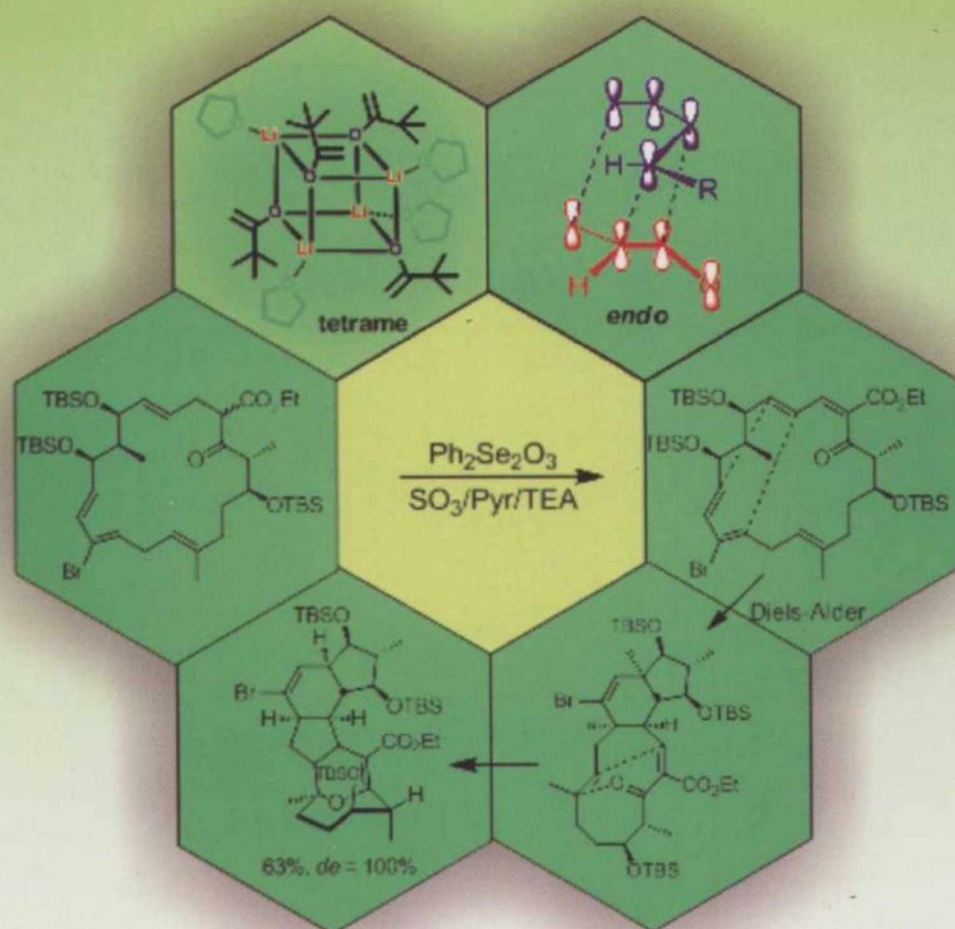


Nguyễn Thanh Bình, Đặng Thanh Tuấn, Triệu Quý Hùng
Trần Quang Hưng, Đặng Thanh Tùng, Trần Thị Phương Thảo

Chủ biên: Nguyễn Thanh Bình, Đặng Thanh Tuấn

TỔNG HỢP HỮU CƠ

TẬP 1



NHÀ XUẤT BẢN
KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT



**Nguyễn Thanh Bình, Đặng Thanh Tuấn, Triệu Quý Hùng
Trần Quang Hưng, Đặng Thanh Tùng, Trần Thị Phương Thảo
Chủ biên: Nguyễn Thanh Bình, Đặng Thanh Tuấn**

TỔNG HỢP HỮU CƠ

TẬP 1



**NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT
HÀ NỘI - 2012**

Chịu trách nhiệm xuất bản: **ĐỒNG KHẮC SÙNG**
Biên tập : **TS. NGUYỄN HUY TIẾN**
Trình bày bìa : **NGỌC TUẤN**

NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT
70 Trần Hưng Đạo, Hà Nội

In 300 bản khổ 19 x 27cm, tại Xí nghiệp In NXB Văn hóa Dân tộc.
Số đăng ký kế hoạch XB: 235 – 2012/CXB/405.1 - 13/KHKT, ngày 06/3/2012.
Quyết định XB số: 42/QĐXB – NXBKHKT, ký ngày 15/5/2012.
In xong và nộp lưu chiểu Quý III năm 2012.

LỜI NÓI ĐẦU

Trong ngành Hóa học thì tổng hợp hữu cơ là một lĩnh vực quan trọng. Tổng hợp hữu cơ luôn đóng một vai trò thiết yếu trong việc phát triển các dược phẩm, hóa chất bảo vệ và kích thích sinh trưởng thực vật, vật liệu mới,... Do vậy, các nhà khoa học luôn phát minh ra những phản ứng hóa học mới, các tác nhân và những chất xúc tác giúp cho phản ứng đạt được hiệu suất cũng như tính chọn lọc cao trong đó có chọn lọc về mặt lập thể. Đây là điều có ý nghĩa sống còn đặc biệt với các chất có hoạt tính sinh học quý, các chất dùng để sản xuất thuốc và là những sản phẩm có thể thương mại hóa.

Ở Việt Nam lĩnh vực tổng hợp hữu cơ nói chung và tổng hợp hóa dược nói riêng còn ở mức phát triển thấp. Song, để có thể phát triển mạnh mẽ ngành công nghiệp dược, công nghiệp hóa dầu trong những năm tới thì chắc chắn chúng ta phải đẩy mạnh công tác đào tạo và nghiên cứu trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Tuy nhiên, các tài liệu về lĩnh vực tổng hợp hữu cơ tiếng Việt nước ta hiện nay không nhiều, nhìn chung chưa đáp ứng được nhu cầu về đào tạo và nghiên cứu trong lĩnh vực này. Cuốn sách "**Tổng hợp hữu cơ, tập I**" của nhóm tác giả trẻ, đầy nhiệt huyết Đặng Thanh Tuấn, Nguyễn Thanh Bình, Triệu Quý Hùng, Đặng Thanh Tùng, Trần Thị Phương Thảo, Trần Quang Hưng sẽ giới thiệu cho chúng ta một số phản ứng quan trọng trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ hiện đại. Đây là một tập thể các tác giả hầu hết đã có nhiều năm học tập và nghiên cứu chuyên sâu sau Tiến sỹ tại nước ngoài trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ.

Tập 1 của cuốn sách gồm có 5 chương như sau:

Chương I: Hóa học lập thể và hiệu ứng cấu trúc

Do NCS. Triệu Quý Hùng viết

Chương II: Tác nhân cơ lithi và cơ magie trong tổng hợp hữu cơ

Do TS. Đặng Thanh Tuấn, TS. Đặng Thanh Tùng, TS. Trần Thị Phương Thảo, NCS. Trần Quang Hưng viết

Chương III:

Các phản ứng tạo liên kết C-C sử dụng hóa học Enolat

*Do TS. Đặng Thanh Tuấn, TS. Đặng Thanh Tùng, TS. Trần Thị Phương Thảo,
NCS. Trần Quang Hưng viết*

Chương IV: Phản ứng Diels-Alder và ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ

Do TS. Nguyễn Thanh Bình viết

Chương V: Phản ứng cộng vòng lưỡng cực của Nitron

Do TS. Nguyễn Thanh Bình viết

Với cách trình bày đẹp, văn phong sáng sủa, mạch lạc, nội dung phong phú với các kiến thức được cập nhật tôi tin rằng cuốn sách sẽ đóng góp một phần nào đó vào công tác đào tạo và nghiên cứu khoa học của chúng ta trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ.

Xin trân trọng giới thiệu với bạn đọc cuốn sách này.

Hà Nội, ngày 28 tháng 8 năm 2010

GS. TSKH. Trần Văn Sung

Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Khoa học Tổng hợp Hữu cơ luôn dựa vào sự phát minh và phát triển các phương pháp tổng hợp mới cũng như các tác nhân, các chất xúc tác hiệu quả. Tổng hợp hữu cơ đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong việc nghiên cứu và phát triển các loại dược phẩm mới. Từ khi phát hiện ra penicillin, một lượng lớn các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học đã được phân lập và xác định cấu trúc. Cho đến nay, rất nhiều hợp chất thiên nhiên đã trở thành các thuốc quan trọng như atorvastatin[®], vancomycin[®], erythromycin[®], mitomycin[®], paclitaxel[®] (Taxol[®]),... Tuy nhiên, các dược phẩm có nguồn gốc thiên nhiên thường không đáp ứng đủ nhu cầu sử dụng của con người về số lượng cũng như tính phong phú về cấu trúc, cho nên các nhà khoa học luôn phải nghiên cứu và cải tiến những con đường tổng hợp các hợp chất thuốc này để có thể sản xuất với lượng lớn, có cấu trúc đa dạng như ý muốn nhằm tăng hoạt tính chữa bệnh đồng thời giảm tác dụng phụ không mong muốn. Bên cạnh những ứng dụng trong công nghiệp dược phẩm, tổng hợp hữu cơ đóng vai trò quan trọng không kém trong các lĩnh vực khoa học khác như tổng hợp các loại vật liệu mới, các chất phụ gia thực phẩm, hóa chất bảo vệ mùa màng, các chất điều hòa sinh trưởng động thực vật,...

Nhằm cung cấp thêm thông tin cập nhật và đáp ứng nhu cầu phát triển ngành tổng hợp hữu cơ cũng như công nghiệp dược phẩm trong nước, chúng tôi biên soạn cuốn sách **“Tổng hợp Hữu cơ (tập 1)”**. Cuốn sách được viết dưới dạng các chương, trong đó mỗi chương sẽ hệ thống hóa những kiến thức từ cơ bản đến chuyên sâu của từng vấn đề chuyên biệt và những ứng dụng cụ thể của từng loại phản ứng trong tổng hợp dược phẩm cũng như tổng hợp toàn phần các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học quan trọng. Cuốn sách được viết khá chuyên sâu và cập nhật về các lĩnh vực hiện đang được thế giới tập trung nghiên cứu như các phương pháp tổng hợp chọn lọc lập thể, chọn lọc vị trí, các phản ứng có sự tham gia của chất xúc tác, các phản ứng tạo hợp chất mạch vòng, các phản ứng nhiều bước liên hoàn (domino, tandem, cascade). Trong đó, các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng như tác nhân, dung môi, chất xúc tác, nhiệt độ,... được thảo luận chi tiết. Các ví dụ điển hình được trích dẫn từ các công trình nghiên cứu được công bố trên các tạp chí khoa học có uy tín, trong đó có một số nghiên cứu mới nhất của thế giới cập nhật đến tháng 8/2010. Vì trong khuôn khổ giới hạn của cuốn sách, các tác giả không thể mô tả chi tiết các thao tác thực hiện từng phản ứng, nếu bạn đọc quan tâm xin vui lòng tìm đọc các tài liệu gốc được trích dẫn trong phần tài liệu tham khảo bên dưới mỗi trang sách. Các vấn đề về cơ chế phản ứng và danh pháp các hợp chất hữu cơ, các bạn đọc có thể tham khảo trong các cuốn sách chuyên khảo về hóa học hữu cơ cơ bản.

Cuốn sách “**Tổng hợp Hữu cơ (tập 1)**” của chúng tôi gồm 5 chương:

Chương 1: Hóa học lập thể và hiệu ứng cấu trúc

Chương này cung cấp các kiến thức cơ sở về cấu trúc phân tử các hợp chất hữu cơ. Các vấn đề về cấu hình, cấu dạng và hiệu ứng cấu trúc của các hợp chất hữu cơ được mô tả chi tiết: các công thức mô tả cấu trúc không gian ba chiều của các hợp chất hữu cơ dạng mạch hở, mạch vòng và cấu dạng của chúng; cách xác định cấu hình E/Z, R/S, ... Tác giả cũng giới thiệu một số khái niệm khá mới mẻ ở Việt Nam về phản ứng chọn lọc lập thể (chọn lọc enantiome và diastereome) và các phương pháp xác định độ tinh khiết quang học của sản phẩm.

Chương 2: Tác nhân cơ lithi và magie trong tổng hợp hữu cơ

Trong chương này chúng tôi giới thiệu về các phương pháp điều chế, các phản ứng và ứng dụng tổng hợp của các tác nhân cơ lithi và cơ magie (tác nhân Grignard). Sự tương đồng và khác biệt về khía cạnh phản ứng giữa các tác nhân cơ lithi và cơ magie được thảo luận cụ thể. Đặc biệt, chúng tôi giới thiệu một số phản ứng và mô hình chọn lọc lập thể có sự tham gia của tác nhân cơ lithi và magie.

Chương 3: Các phản ứng tạo liên kết C-C sử dụng hóa học enolat

Chương này tập trung chủ yếu vào các đặc tính và các phản ứng hóa học của các enolat và các carbon nucleophil liên quan như silyl enol etc, enamin. Một số phương pháp chuẩn bị các enolat với sự kiểm soát cấu hình E & Z được mô tả. Một số phản ứng quan trọng trong việc tạo liên kết C-C như alkyl hóa, aldol, Mannich, axyl hóa và Michael được giới thiệu chi tiết. Những phản ứng này đem lại những giải pháp hữu hiệu trong tổng hợp các dược phẩm và hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học quý. Các phương pháp chọn lọc lập thể như việc sử dụng các nhóm chiral phụ trợ, các tác nhân chiral và các chất xúc tác chiral được xem xét. Đặc biệt, chúng tôi đã thảo luận khá chi tiết vai trò của các trạng thái chuyển tiếp dạng vòng, trạng thái chuyển tiếp cấu trúc mở và trạng thái chuyển tiếp có sự tham gia của liên kết phối trí với các tâm kim loại trong việc giải thích sự chọn lọc lập thể của sản phẩm.

Chương 4: Phản ứng Diels-Alder và ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ

Phản ứng Diels-Alder của dien và dienophil dẫn đến sự tạo vòng 6 cạnh với độ chọn lọc lập thể và vị trí có thể được kiểm soát. Các quy luật để dự đoán các sản

phẩm chính được hệ thống hóa chi tiết. Đối với các dien và dienophil phi đối xứng, sự định hướng pseudo-ortho và para trong sự hình thành các sản phẩm thường được ưu tiên so với sự định hướng meta. Một số lý thuyết và quy luật khá mới mẻ ở Việt Nam như lý thuyết orbital phân tử biên, quy luật chọn lọc lập thể endo/exo của sản phẩm được giới thiệu cụ thể trong chương này. Bên cạnh đó, tác giả giới thiệu thêm phản ứng hetero Diels-Alder, đây là một công cụ thực sự hữu ích trong tổng hợp các hợp chất dị vòng cũng như các hợp chất mạch hở có chứa các dị tố. Vai trò của các chất xúc tác phức kim loại trong phản ứng Diels-Alder được thảo luận.

Chương 5: Phản ứng cộng vòng lưỡng cực [3+2] của nitron

Đây là một phản ứng thực sự khá mới mẻ ở Việt Nam hiện nay. Tác giả đã hệ thống hóa một cách chi tiết các vấn đề quan trọng nhất của phản ứng này như lý thuyết orbital phân tử biên, quy luật chọn lọc vị trí của sản phẩm, vai trò của chất xúc tác trong việc kiểm soát hóa học lập thể của sản phẩm. Các phương pháp điều chế các nitron, các kiểu phản ứng cộng vòng của nitron kèm theo các ví dụ cụ thể về ứng dụng của phản ứng này trong tổng hợp toàn phần các hợp chất thiên nhiên có cấu trúc phức tạp được giới thiệu.

Cuốn sách là một phần trong bộ sách **Tổng hợp Hữu cơ** (dự kiến gồm 4 tập) sẽ giới thiệu với độc giả các lĩnh vực quan trọng nhất trong tổng hợp hữu cơ hiện đại. Bộ sách tổng hợp hữu cơ này có thể dùng làm giáo trình cũng như là tài liệu tham khảo hữu ích cho các sinh viên năm cuối, các học viên cao học, nghiên cứu sinh, cán bộ giảng dạy, cán bộ nghiên cứu chuyên ngành hóa học hữu cơ và các ngành khác liên quan.

Chúng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến toàn thể các nhà khoa học là tác giả của các công trình nghiên cứu vô giá được trích dẫn trong mỗi chương của bộ sách. Chúng tôi cũng xin chân thành cảm ơn GS, TSKH Hoàng Trọng Yêm, GS, TS Peter Langer và GS, TSKH Trần Văn Sung đã đọc bản thảo, góp ý và ủng hộ cho sự ra đời của cuốn sách này.

Do lần đầu xuất bản, dù được biên soạn với thái độ nghiêm túc cao nhất, cuốn sách không tránh khỏi những thiếu sót, đặc biệt các lỗi không mong muốn về đánh máy, in ấn và hình vẽ. Chúng tôi mong nhận được những góp ý, những phản hồi xây dựng của độc giả, để lần tái bản tiếp theo cuốn sách sẽ hoàn thiện hơn.

Mọi ý kiến đóng góp xin gửi tới chúng tôi.

Dr. Nguyen Thanh Binh

Institut de Chimie des Substances
Naturelles - Centre national de la
recherche scientifique (ICSN-CNRS)

1 avenue de la Terrasse

91198 Gif-sur-Yvette, France.

Email: binh.chemistry@gmail.com

Dr. Dang Thanh Tuan

Department Chemie

Technische Universität München (TUM)

Abteilung für Organische Chemie

Lichtenbergstr. 4, D-85747 Garching

Germany.

Email: thanhtuandang@hotmail.com

Xin chân thành cảm ơn!

Tập thể các tác giả

*(Nguyễn Thanh Bình, Đặng Thanh Tuấn, Triệu Quý Hùng,
Trần Quang Hưng, Trần Thị Phương Thảo, Đặng Thanh Tùng)*