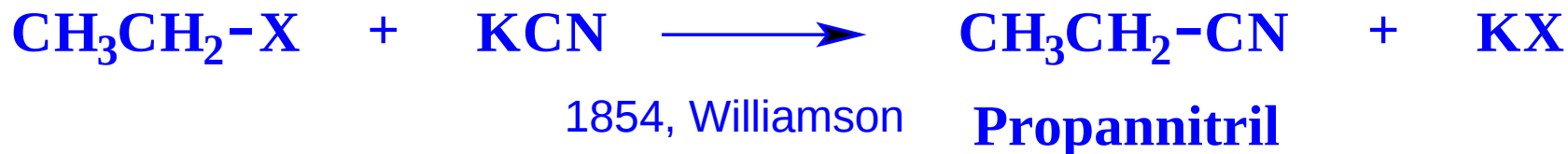


# SỰ TẠO NỐI C - C

Từ các tác nhân thân hạch

# 1. Từ ion cianur CN<sup>-</sup> Sự tạo thành nitril

- Ta xem phản ứng sau :

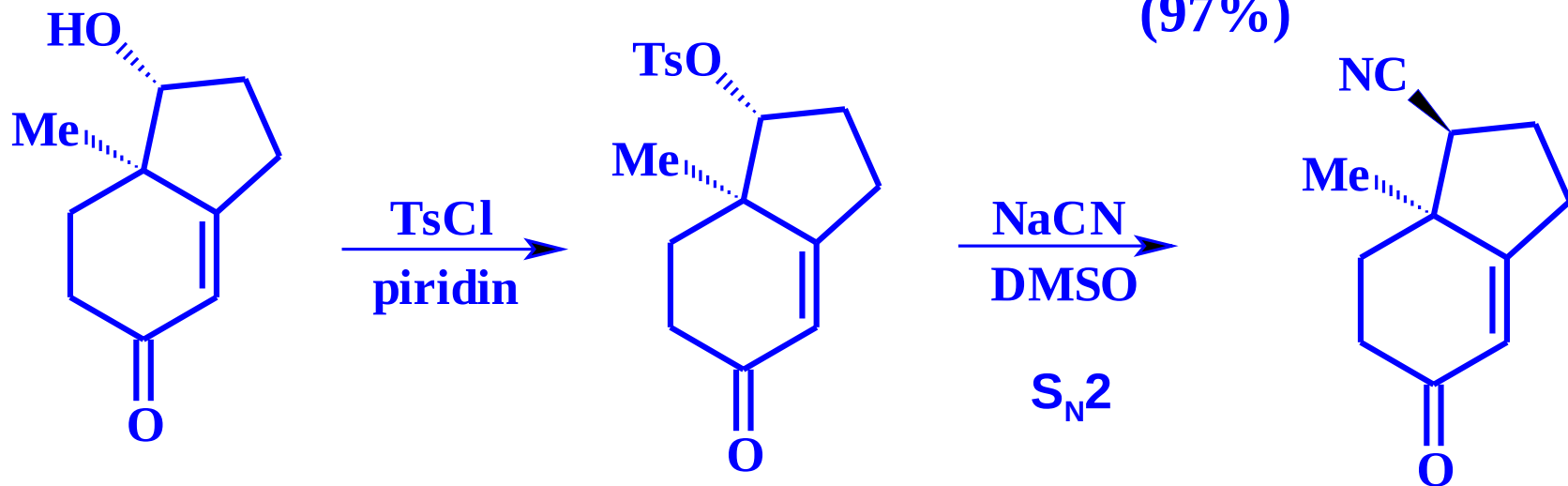


Với X = Br, Cl, I, OSO<sub>2</sub>R

- Phản ứng xảy ra theo cơ chế S<sub>N</sub>2, và hiệu suất cao tương ứng với chất nền bậc 1 và 2; còn đối với chất nền bậc 3 thì sẽ xảy ra phản ứng tách loại để tạo thành alken.

# 1. Từ ion cianur CN<sup>-</sup> Sự tạo thành nitril

- Dung phân ít phân cực như DMSO, DMF, THF, ... , cho hiệu suất nitril khá tốt.



# 1. Từ ion cianur $\text{CN}^-$ Sự tạo thành isonitril

- Cả KCN và NaCN đều cho ra nitril với hiệu suất cao trong dung môi DMSO.
- Nhưng khi tiến hành trong dung môi alcol (hoặc kim loại cianur khác) thì sản phẩm đồng phân sẽ được tạo thành.
- Đó là sản phẩm isonitril RNC.

**Đó là báo cáo của Gautier và Hofmann.**

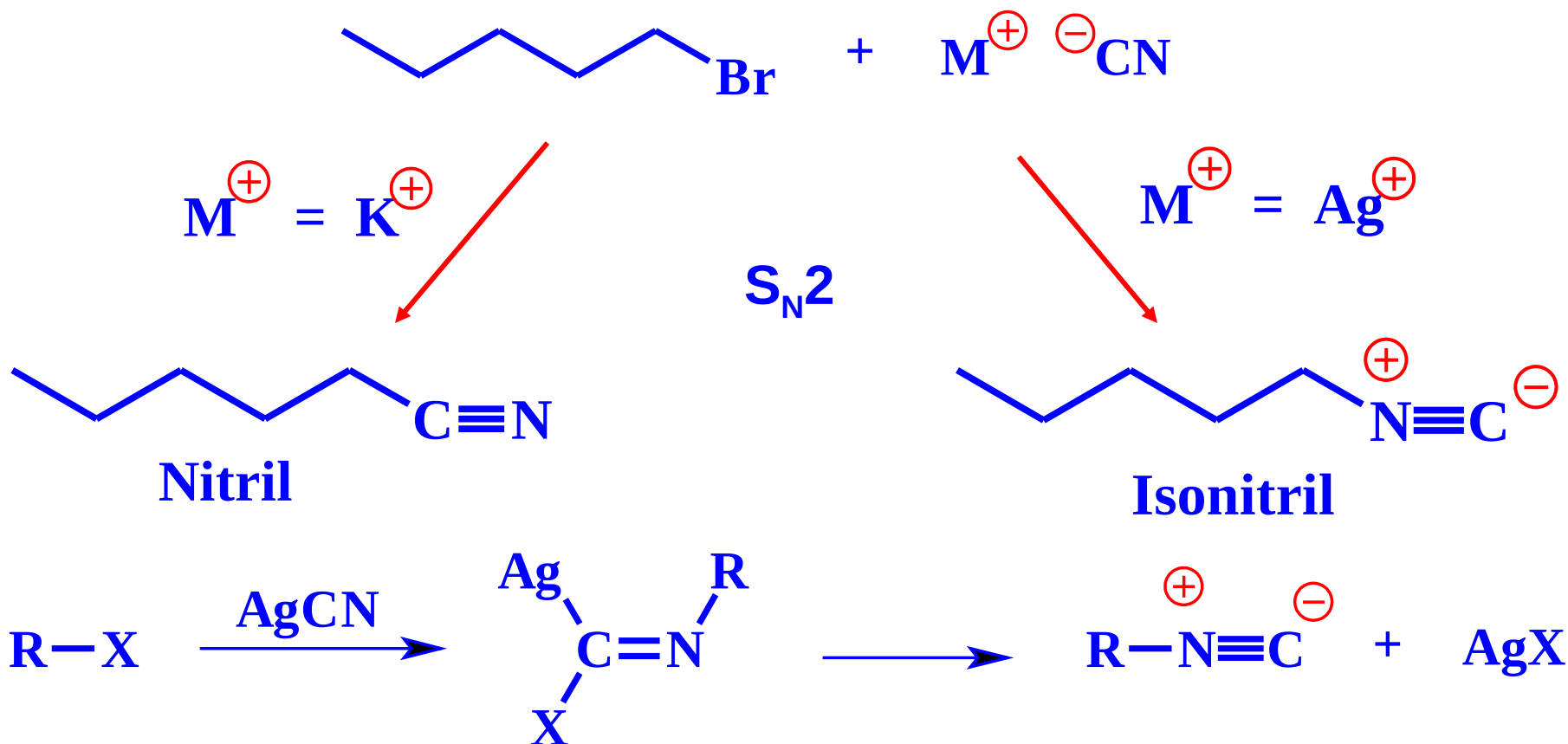
# 1. Từ ion cianur $\text{CN}^-$ Sự tạo thành isonitril

Hai tâm thân hạch



Thông thường tâm C- có tính thân hạch tốt hơn tâm N-, tuy nhiên điều này còn phụ thuộc vào kim loại đối tác.

# 1. Từ ion cianur $\text{CN}^-$ Sự tạo thành isonitril



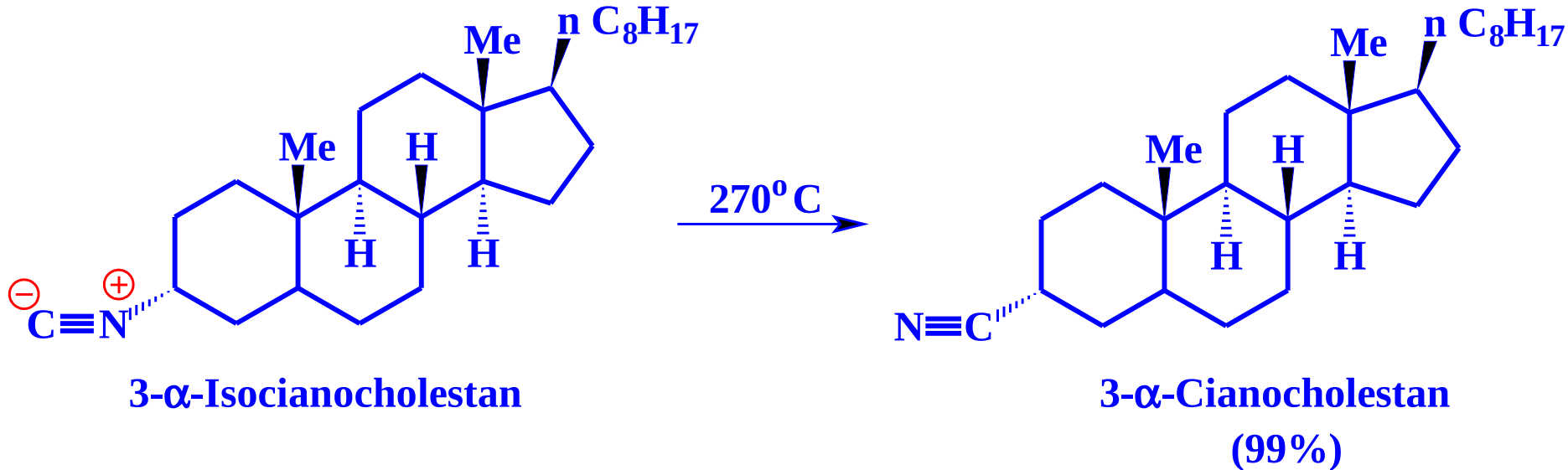
Theo thuyết cứng-mềm, trong ion  $\text{CN}^-$ , C làm tâm mềm và N là tâm cứng; trong các ion kim loại đối tác thì kim loại chuyển tiếp là tâm mềm và kim loại kiềm là tâm cứng.

# 1. Từ ion cianur $\text{CN}^-$ Sự tạo thành isonitril

MCN	%RNC	%RCN
AgCN	$\approx 100$	Vết
CuCN	56	44
$\text{Cd}(\text{CN})_2$	11	89
NiCN	8	92
$\text{Zn}(\text{CN})_2$	2,6	97,4
KCl	Vết	$\approx 100$

# 1. Từ ion cianur $\text{CN}^-$ Sự tạo thành isonitril

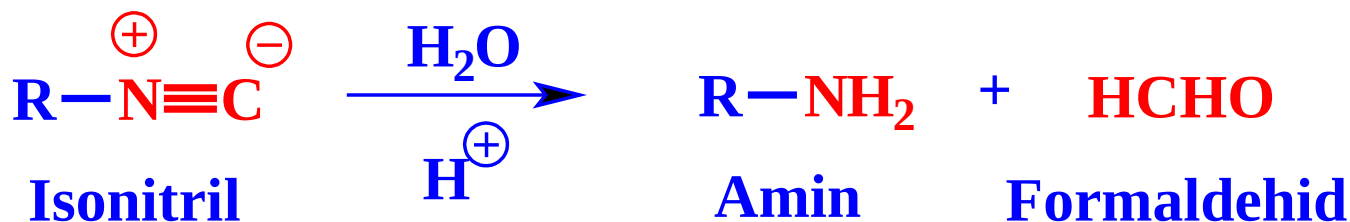
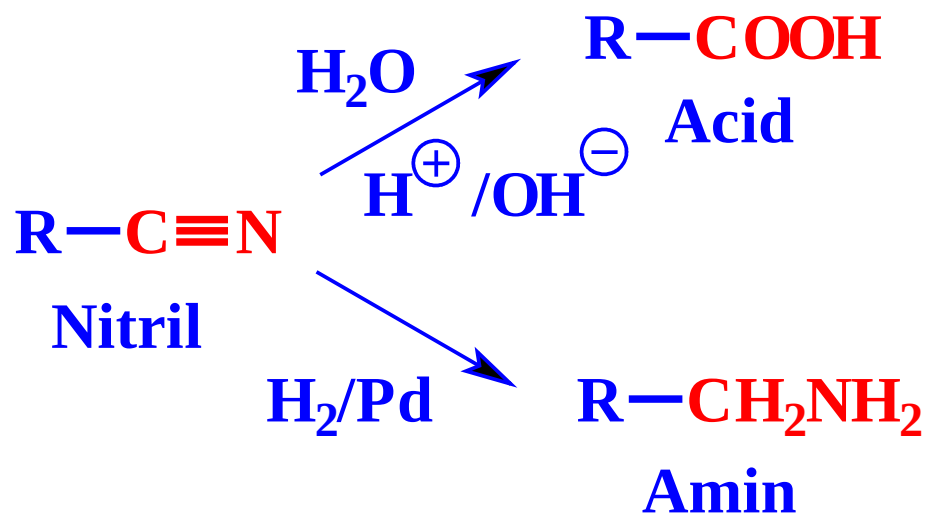
- Isonitril dễ dàng chuyển hóa sang nitril bằng cách đun nóng trong khoảng nhiệt độ  $140-280^\circ\text{C}$ .





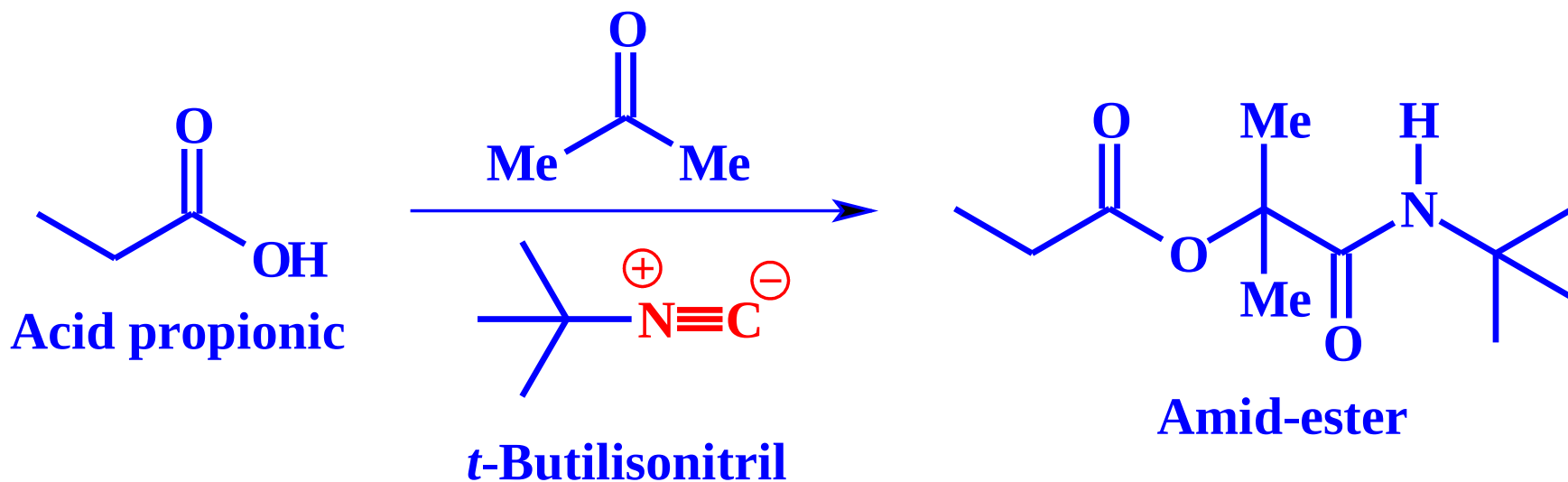
# 1. Từ ion cianur CN<sup>-</sup>

## Ứng dụng của nitril và isonitril



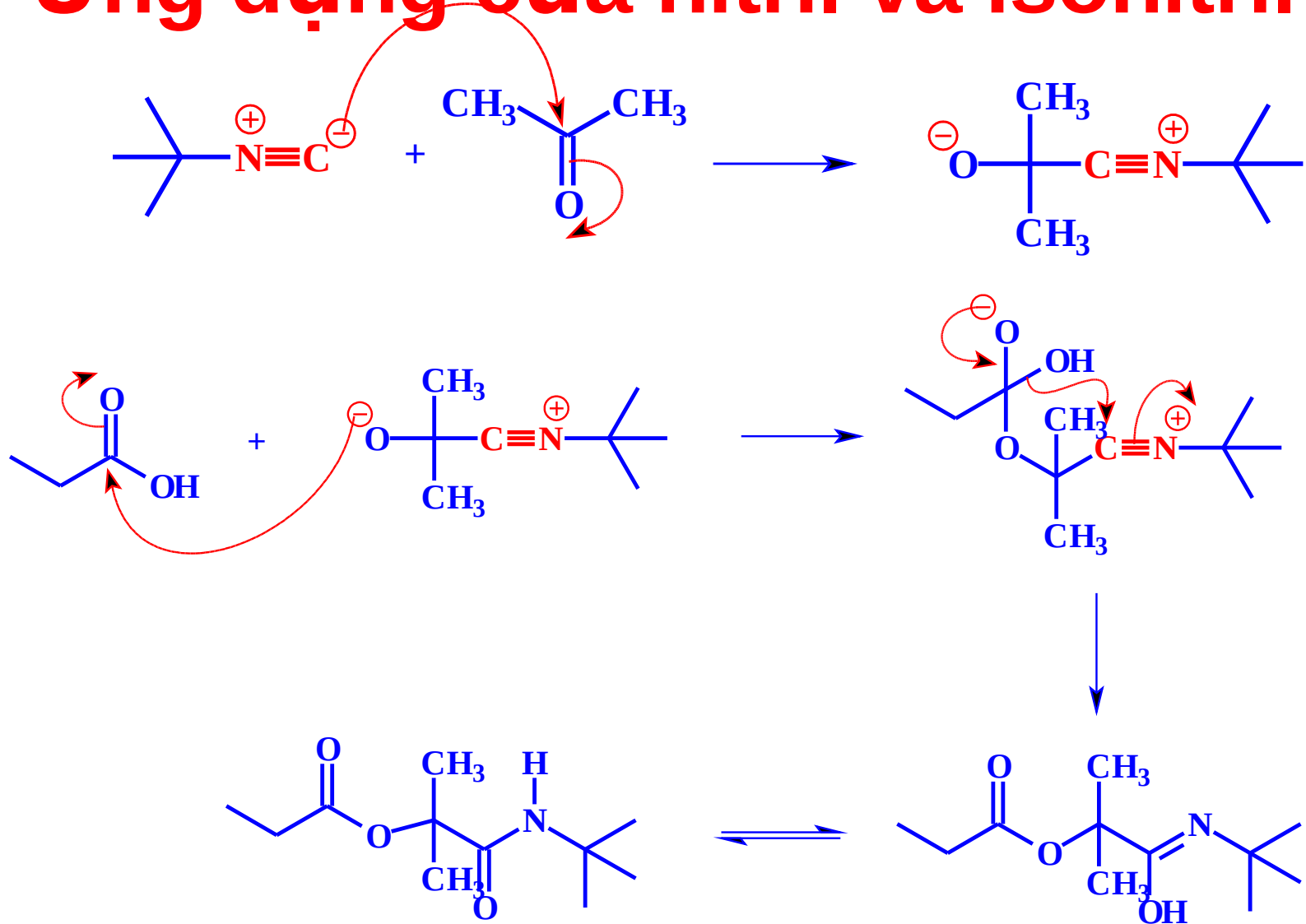
# 1. Từ ion cianur CN<sup>-</sup>

## Ứng dụng của nitril và isonitril



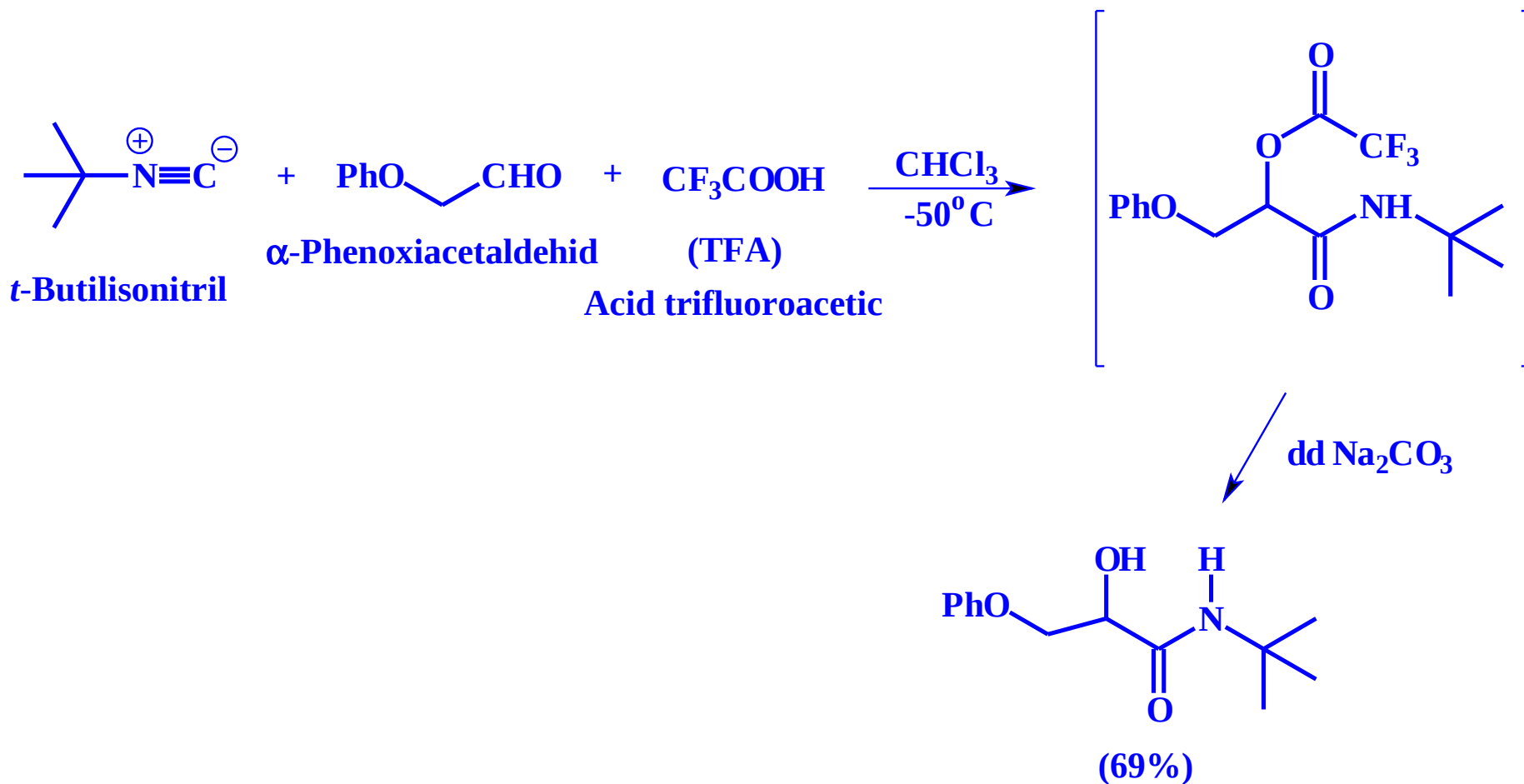
Phản ứng Passerini

# 1. Từ ion cianur $\text{CN}^-$ Ứng dụng của nitril và isonitril



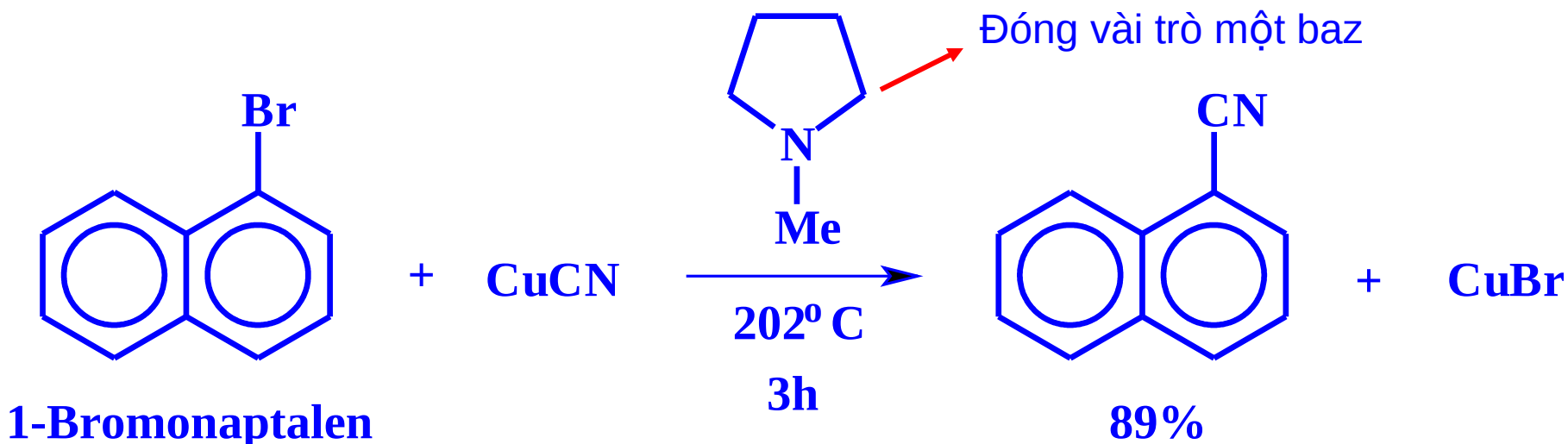
# 1. Từ ion cianur CN<sup>-</sup>

## Ứng dụng của nitril và isonitril



# 1. Từ ion cianur CN<sup>-</sup> Các phản ứng khác

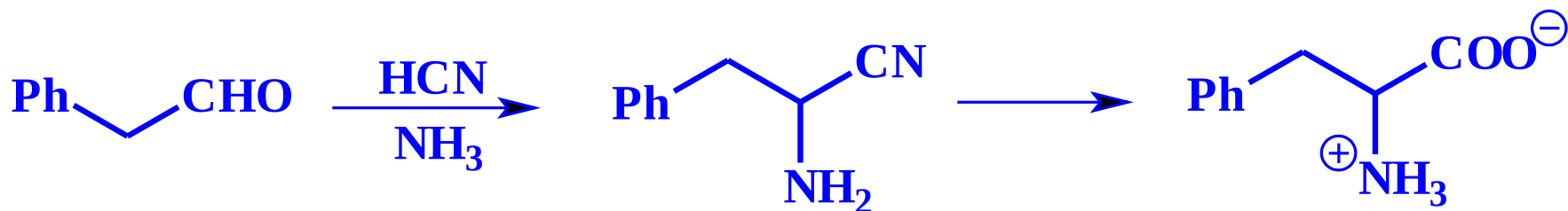
- Các aril halogenur thường trơ với ion cianur. Nhưng với CuCN thì phản ứng thế có xảy ra với hiệu suất tương đối.



Phản ứng Rosenmund – Von - Braun

Phản ứng này không xảy ra được với KCN và NaCN.

# 1. Từ ion cianur CN<sup>-</sup> Các phản ứng khác

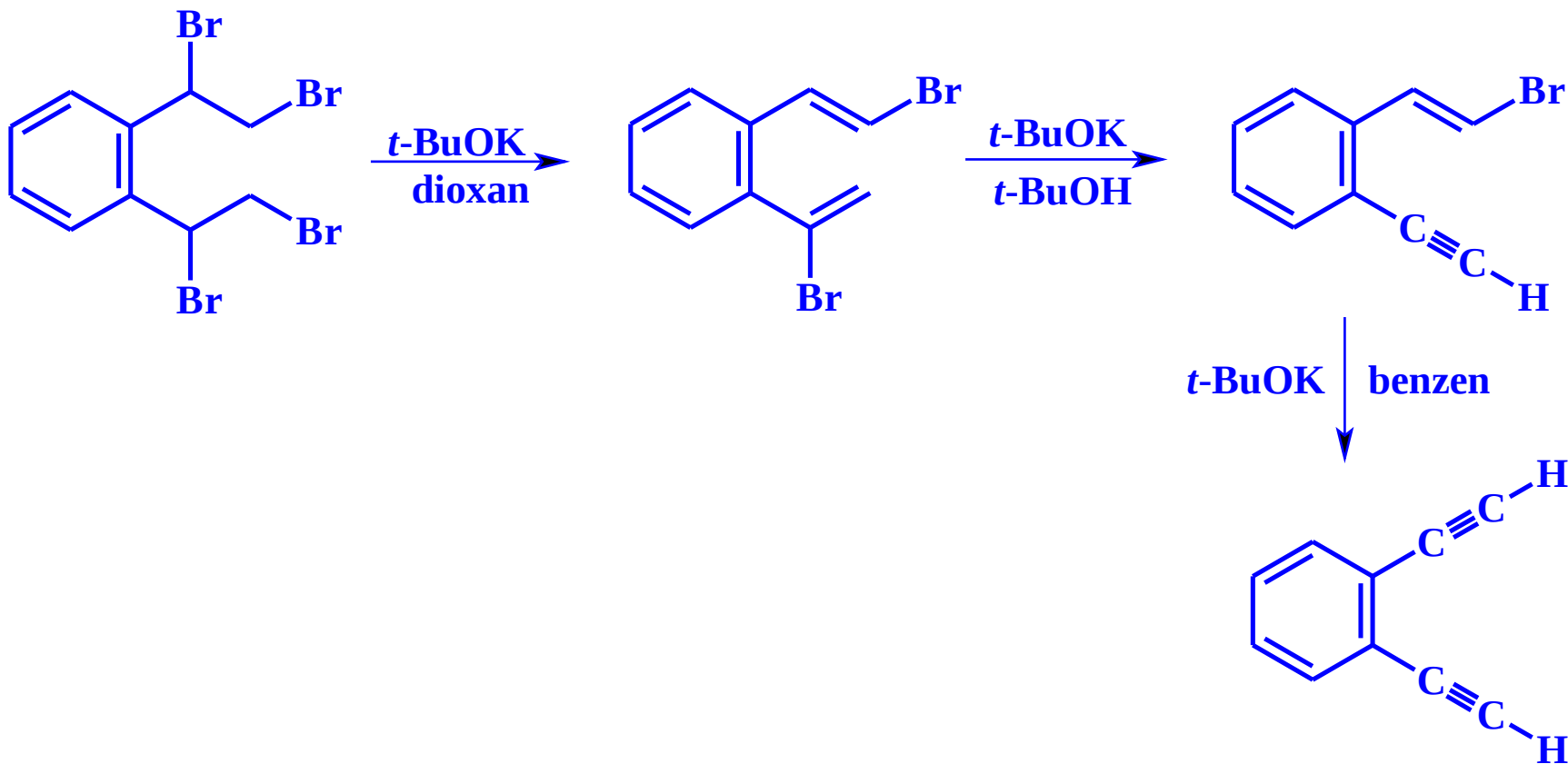


Phản ứng Strecker, dùng để tổng hợp các aminoacid.

Sau này, Tiemann, Zelinsky, Stadnikoff, Knoevenagel và Bucherer cũng đã ứng dụng phản ứng Strecker để tổng hợp các aminoacid. Tuy nhiên, sản phẩm aminoacid đều là hỗn hợp tiêu triền do có 1 tâm thủ tánh.

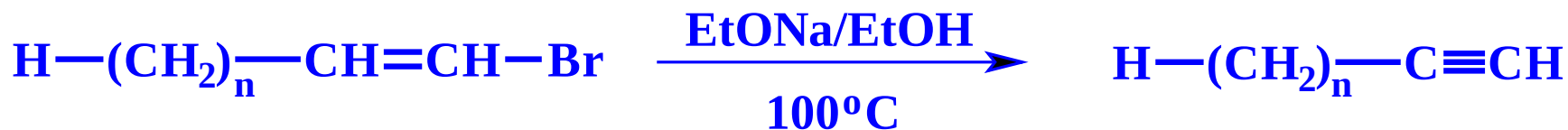
## 2. Từ ion acetylur Điều chế ion acetylur

- Có nhiều phương pháp điều chế alkin đầu mạch và ion acetylur.



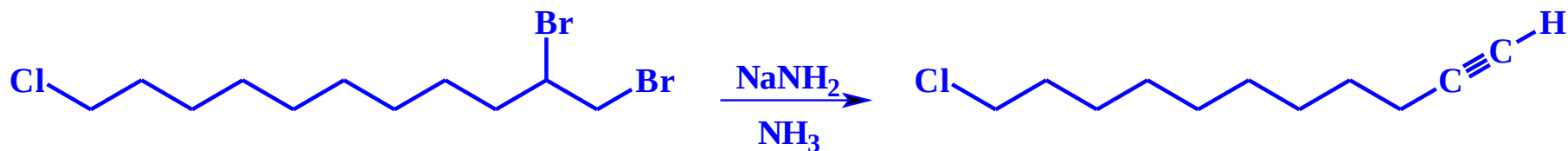
## 2. Từ ion acetilur

### Điều chế ion acetilur



$n = 0$  -----> 61%

$n = 5$  -----> 18%





## 2. Từ ion acetylur

# Tính acid của alkin đầu mạch

Hợp chất	Baz liên hợp	pK <sub>a</sub>
RC≡CH	RC≡C <sup>⊖</sup>	25
R <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>	R <sub>2</sub> C=CH <sup>⊖</sup>	36
CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> <sup>⊖</sup>	20
ROH	RO <sup>⊖</sup>	17

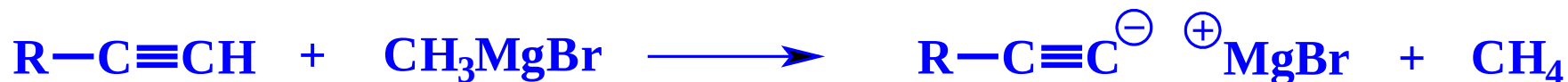
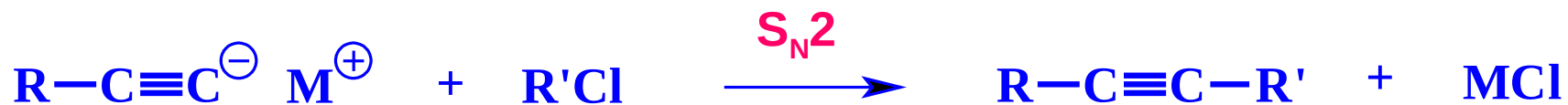
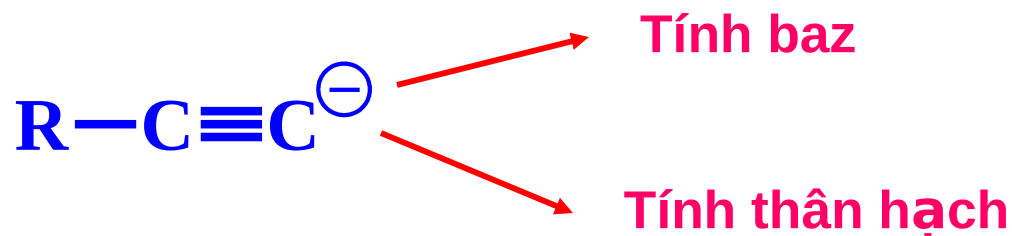
## 2. Từ ion acetylur

### Tính acid của alkin đầu mạch

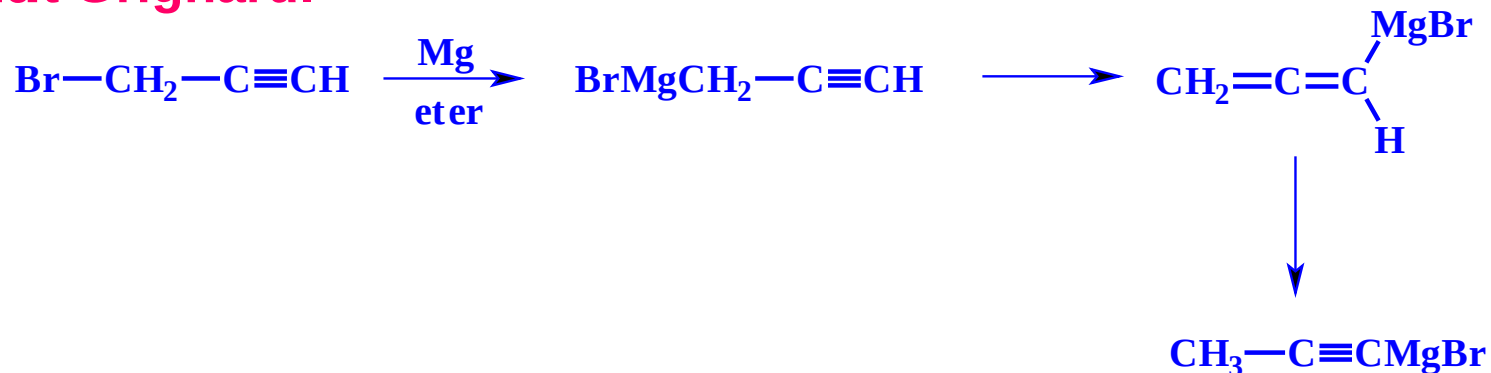
Hợp chất	Tính acid tương đối
Ph-C $\equiv$ CH	1,00
HC $\equiv$ CH	0,73
n-Bu-C $\equiv$ CH	0,058
Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C $\equiv$ CH	0,033
CH $\equiv$ C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C $\equiv$ CH	0,076
MeO-C $\equiv$ CH	2,00

# 2. Từ ion acetylur

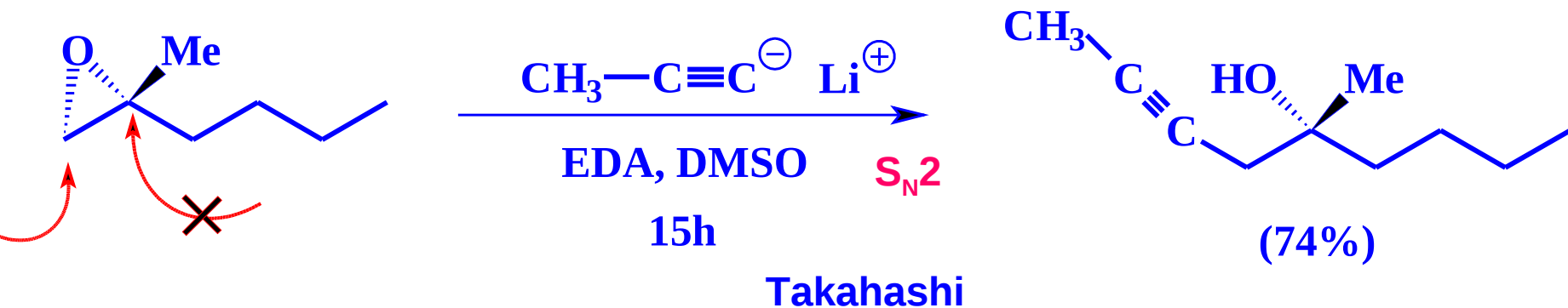
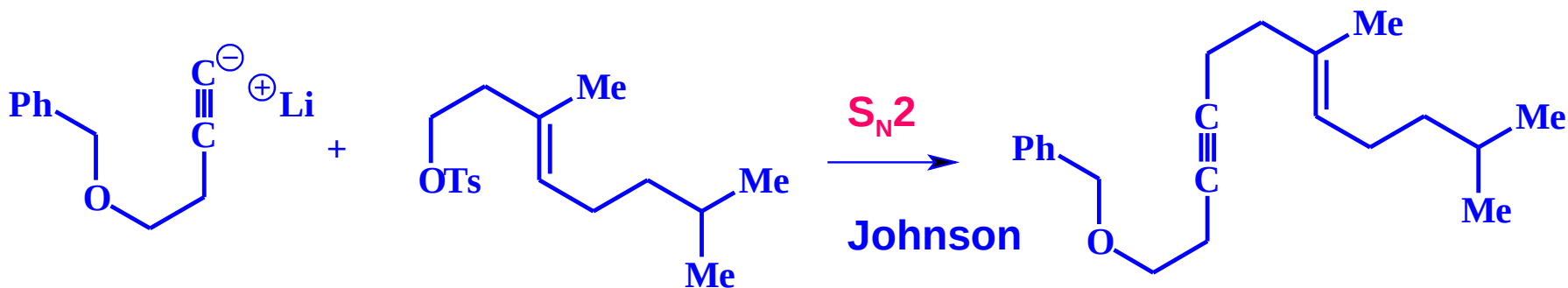
## Tính acid của alkin đầu mạch



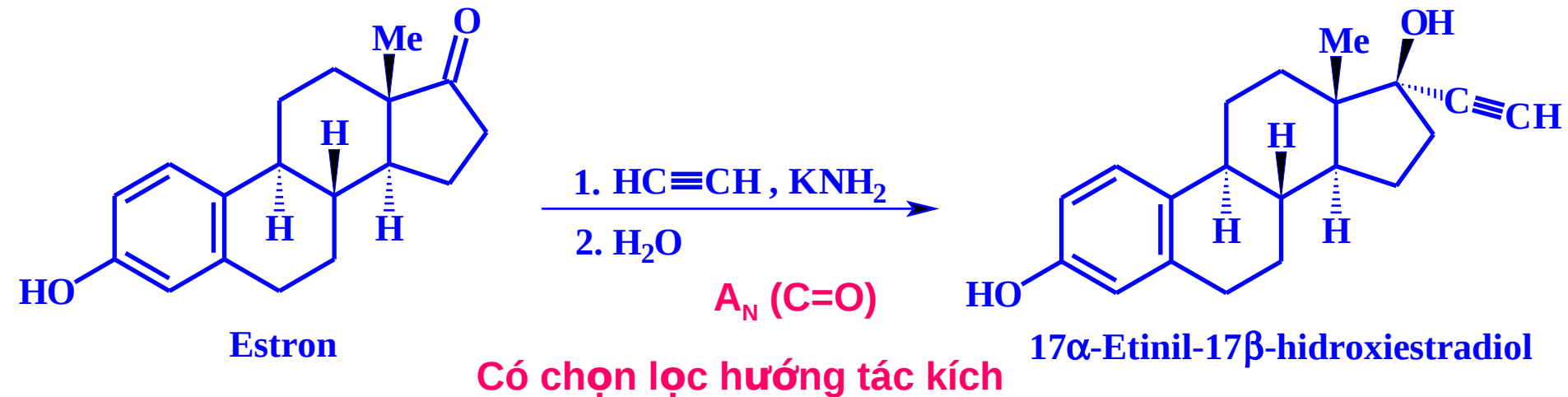
Tính acid của alkin đầu mạch vẫn đủ mạnh để phá vỡ tác chất Grignard.



## 2. Từ ion acetilur Phản ứng của anion alkin



## 2. Từ ion acetilur Phản ứng của anion alkin

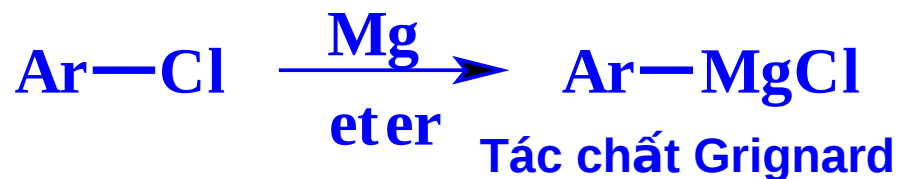
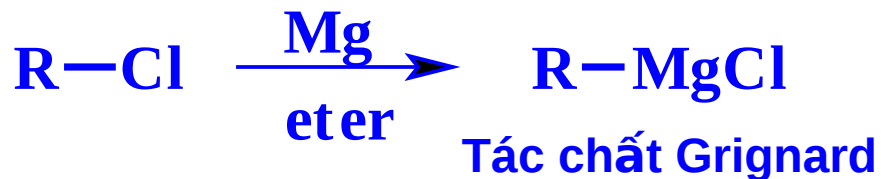


Phản ứng cộng này có tính chọn lọc đối với aldehyd và ceton khi có sự hiện diện của dẫn xuất acid, nếu hàm lượng ion acetilur không đủ lớn.

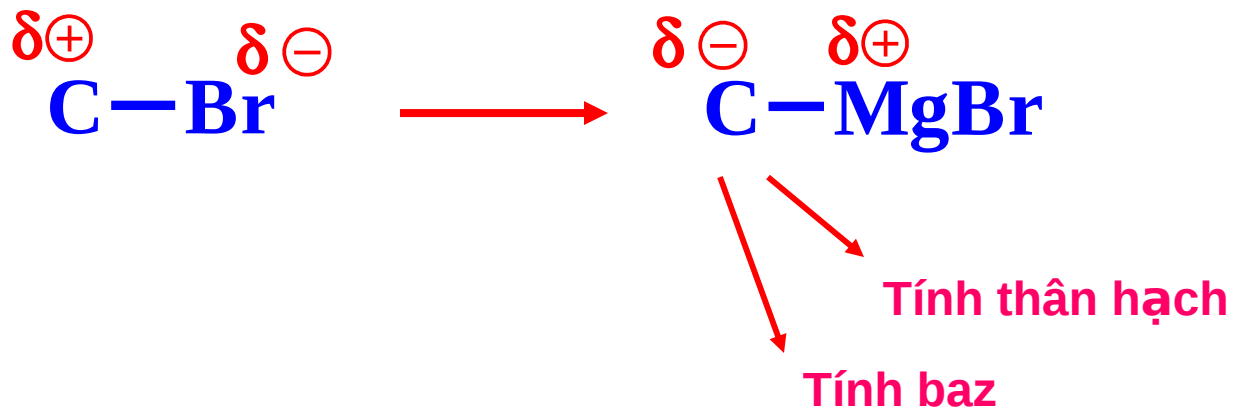
# 3. Từ tác chất Grignard

## Điều chế và tính chất

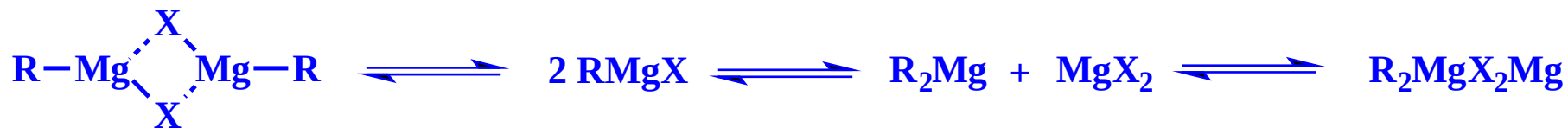
- 1900, lần đầu tiên Victor Grignard công bố một phản ứng rất đặc trưng, mà sau này được gọi là phản ứng Grignard.
- 1912, Victor Grignard đoạt giải Nobel.
- Phản ứng Grignard là một phản ứng rất quan trọng trong tổng hợp hữu cơ.



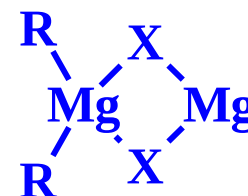
# 3. Từ tác chất Grignard Điều chế và tính chất



Tác chất Grignard thường tồn tại dưới dạng dimer hoặc trimer.

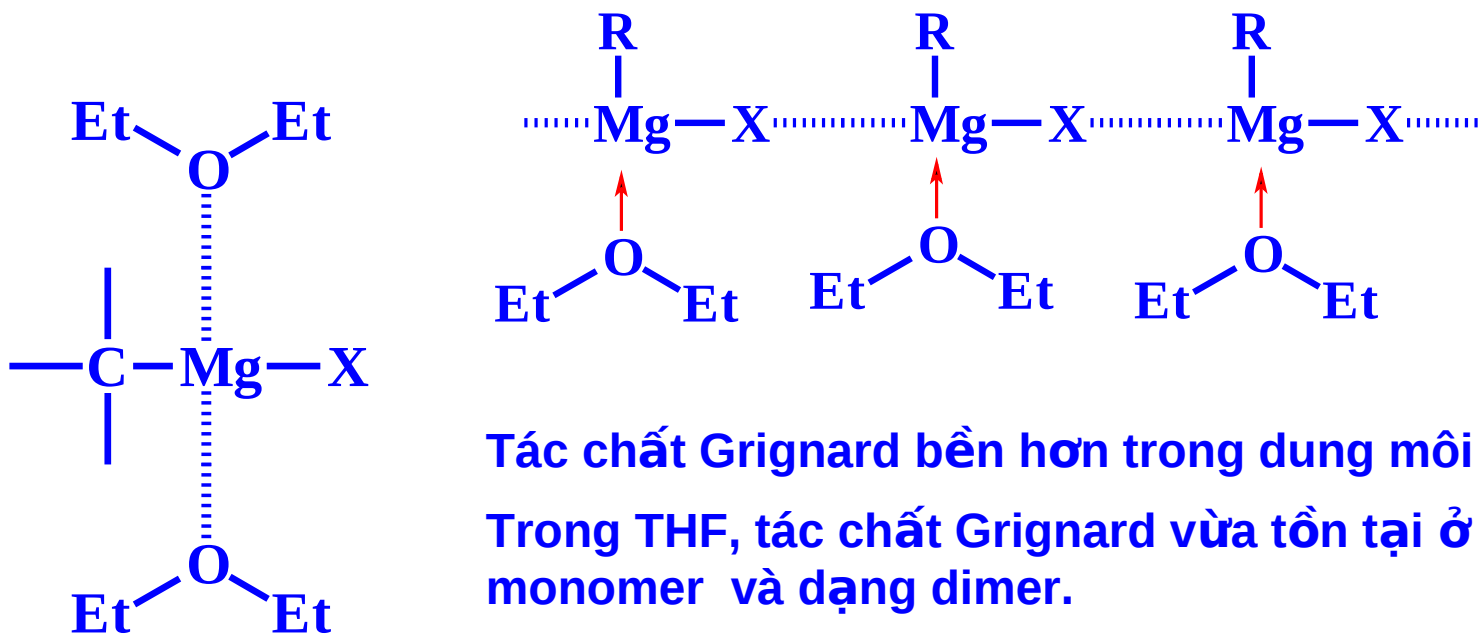


Cân bằng Schlenk



# 3. Từ tác chất Grignard Điều chế và tính chất

Ashby cho thấy dung môi eter có ảnh hưởng đến cấu trúc của tác chất Grignard.



Tác chất Grignard bền hơn trong dung môi eter.

Trong THF, tác chất Grignard vừa tồn tại ở dạng monomer và dạng dimer.

Trong trietilamin (rất ít khi được sử dụng), tác chất Grignard tồn tại ở dạng monomer.



# 3. Từ tác chất Grignard

## Điều chế và tính chất

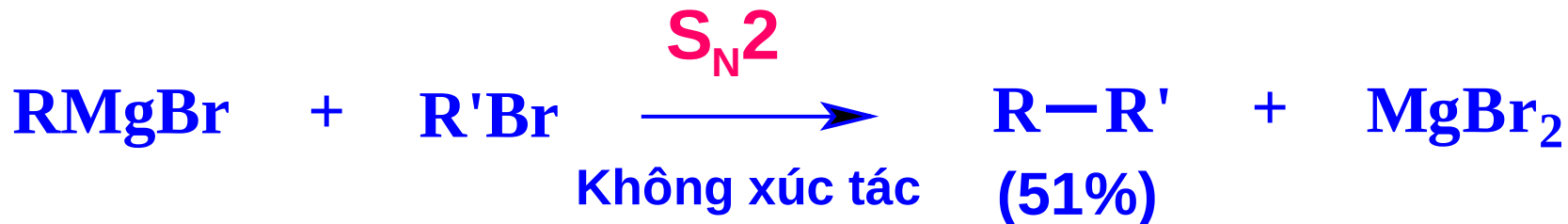
- Tác chất Grignard có thể được tạo thành từ các dẫn xuất halogenur bậc 1, bậc 2 và bậc 3.
- Các alkil clorur, alkil bromur và alkil iodur, cùng với aril halogenur và vinyl halogenur đều có thể được sử dụng để điều chế tác chất Grignard.
- Tác chất Grignard không bền trong các dung môi proton.

# 3. Từ tác chất Grignard Điều chế và tính chất

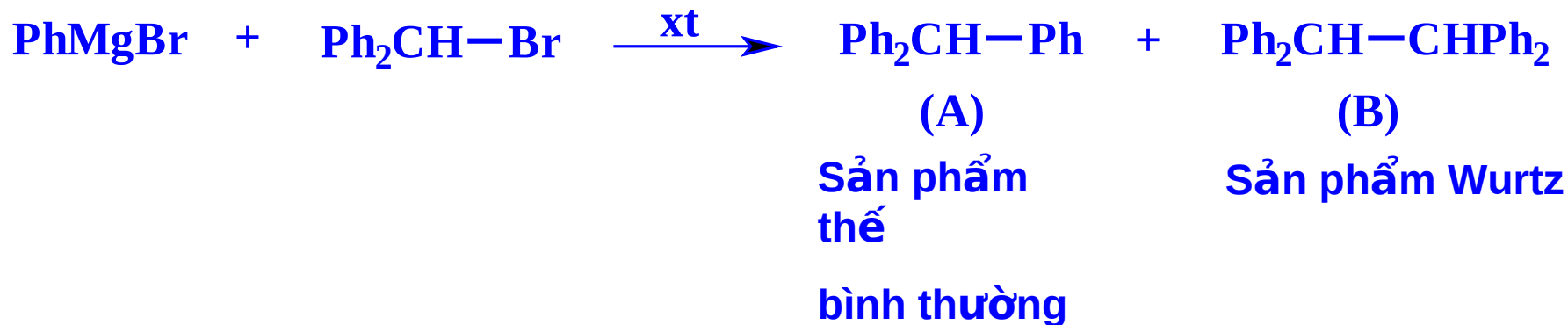
Các phản ứng phân hủy tác chất Grignard.



# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với alkyl halogenur



Kharash tiến hành phản ứng thế trên với xúc tác và nhận thấy có sản phẩm Wurtz được hình thành.



# 3. Từ tác chất Grignard

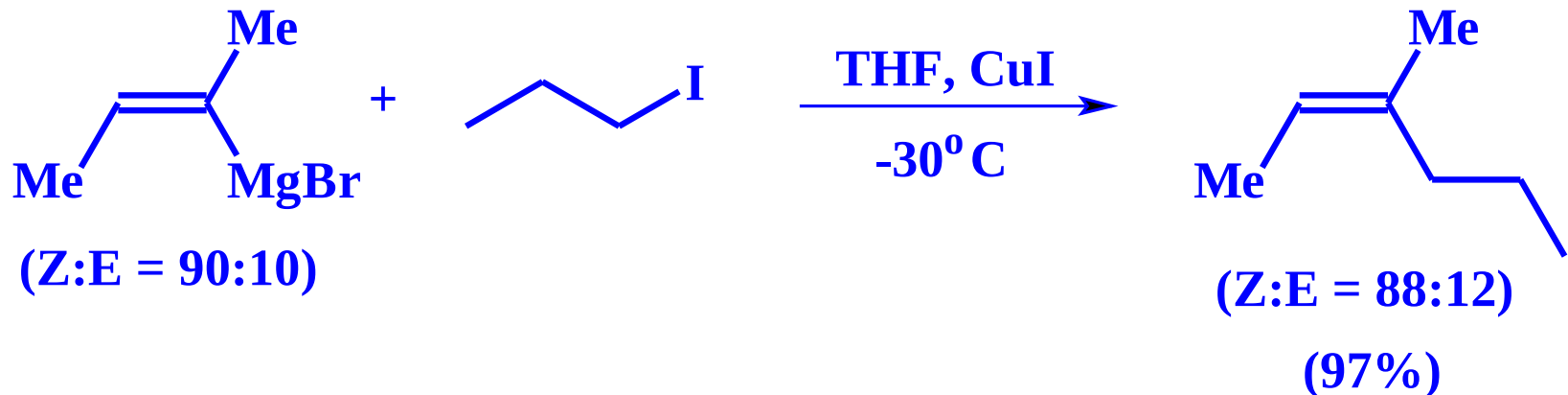
## Phản ứng với alkyl halogenur

xt	%(A)	%(B)
Không xúc tác	0	90
CoCl <sub>2</sub>	82	6
FeCl <sub>3</sub>	63	17
Cu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30	47
MnCl <sub>2</sub>	0	82

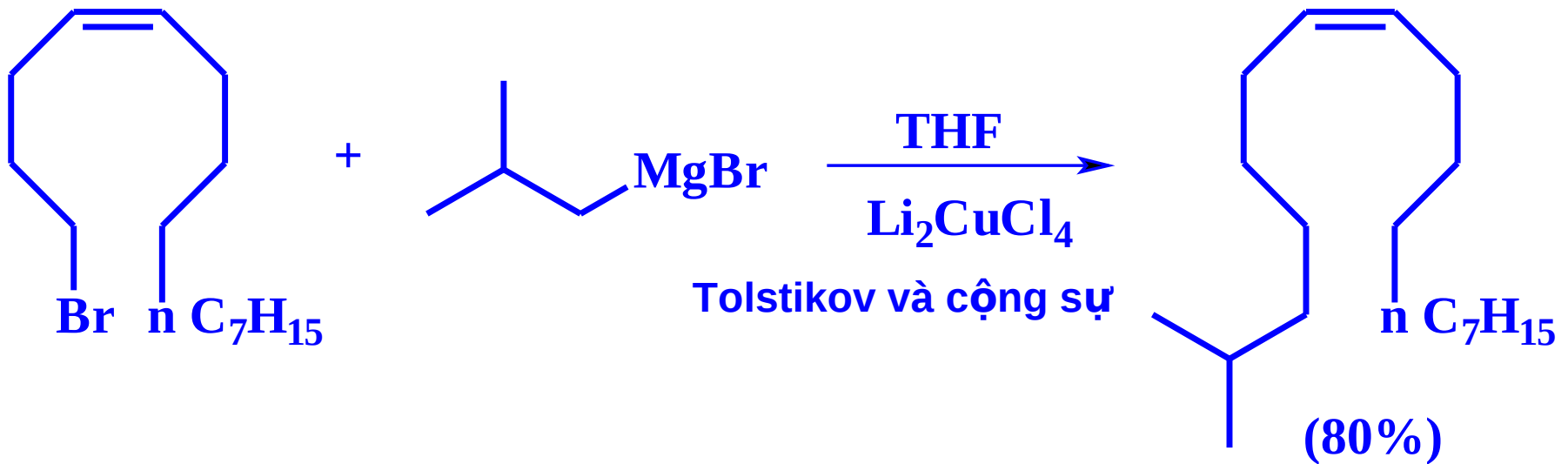
# 3. Từ tác chất Grignard

## Phản ứng với alkyl halogenur

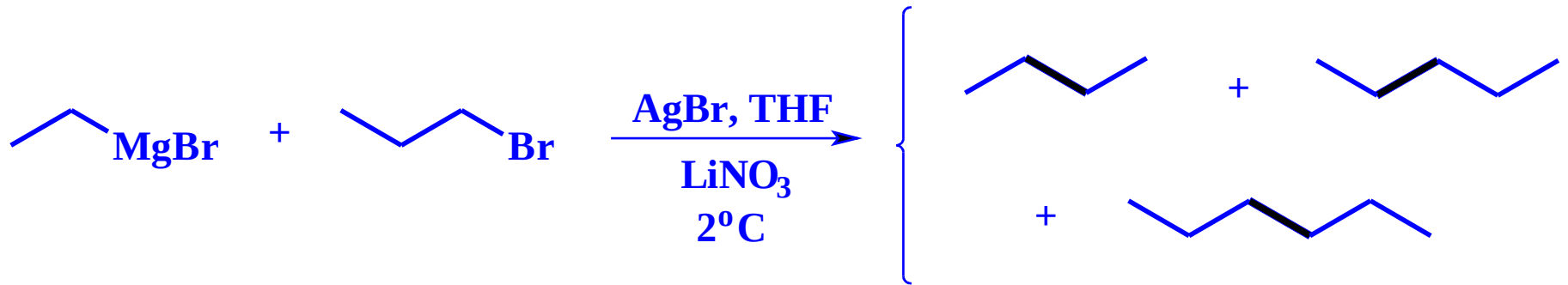
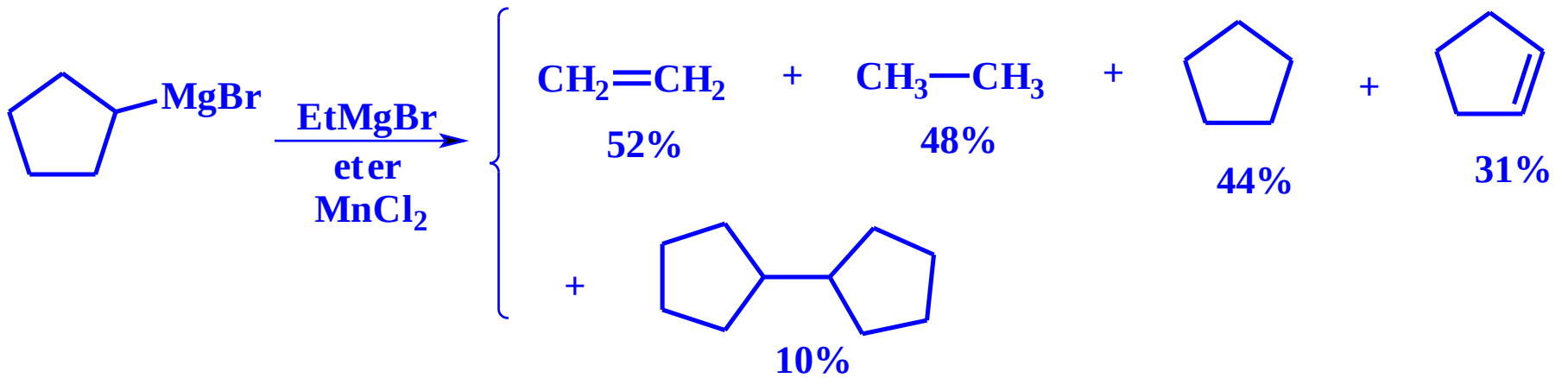
Phản ứng thế theo Grignard với xúc tác kim loại chuyển tiếp được giải thích như sau :



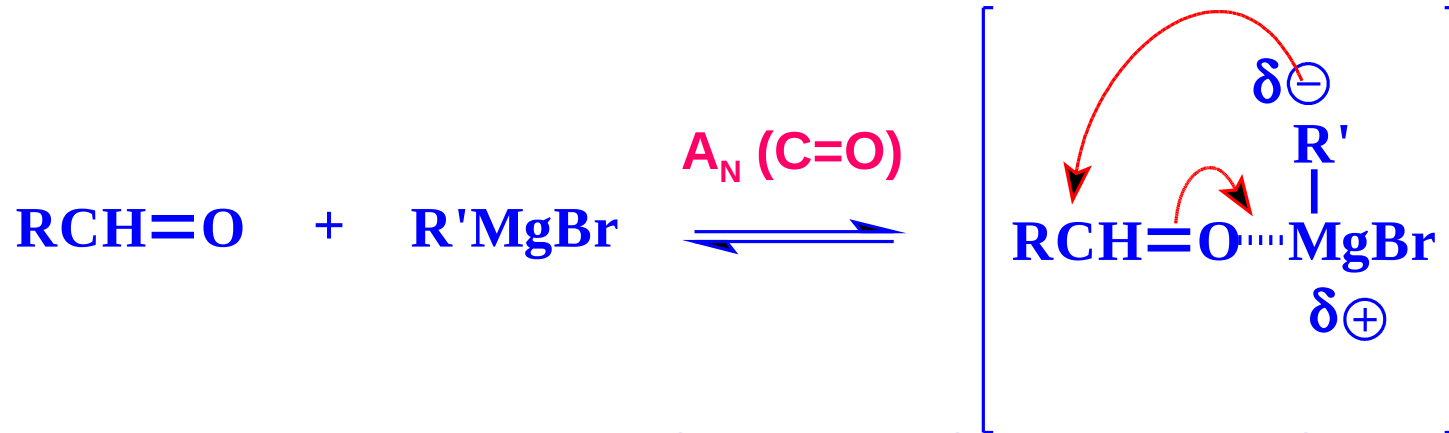
# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với alkyl halogenur



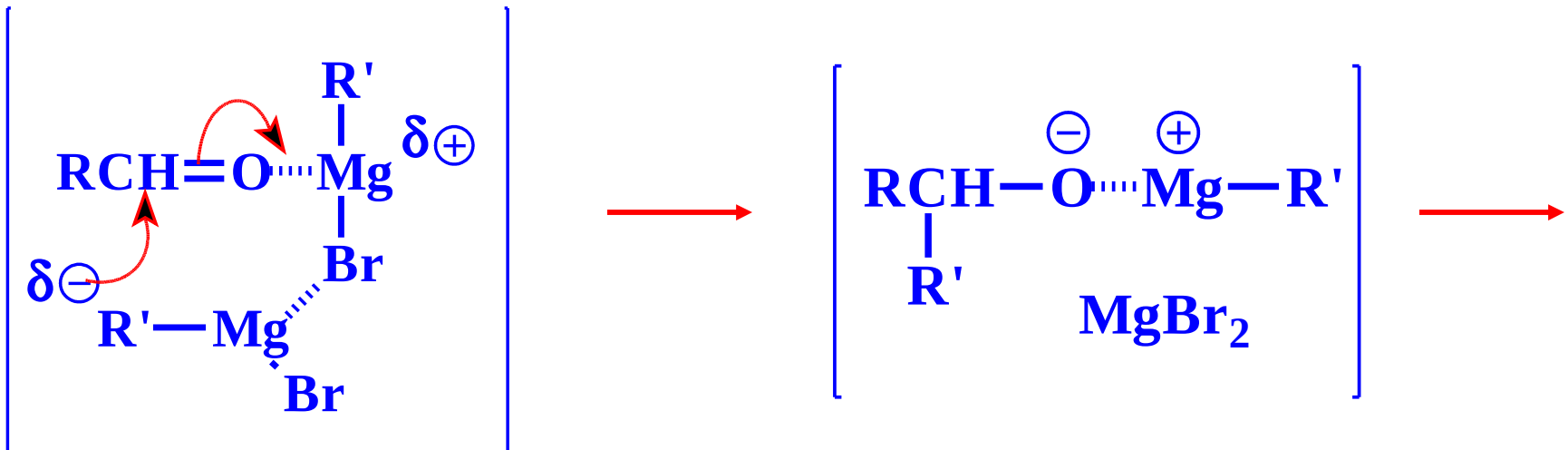
# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với alkyl halogenur



# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với dẫn xuất carbonil



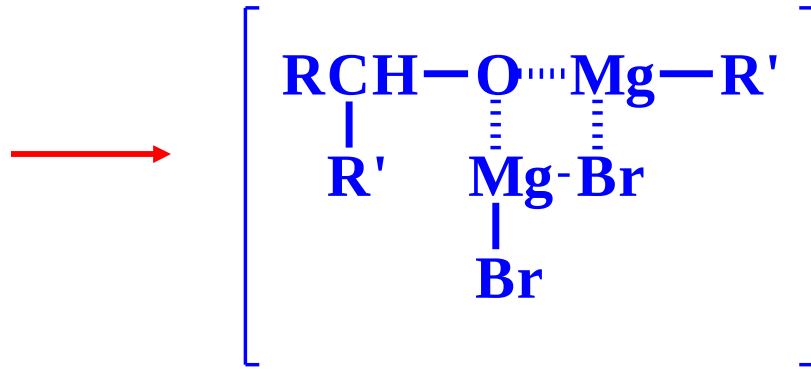
Ta thường quan niệm phản ứng xảy ra theo tỷ lệ mol 1:1, nhưng thực tế lại theo tỷ lệ mol 1:2.





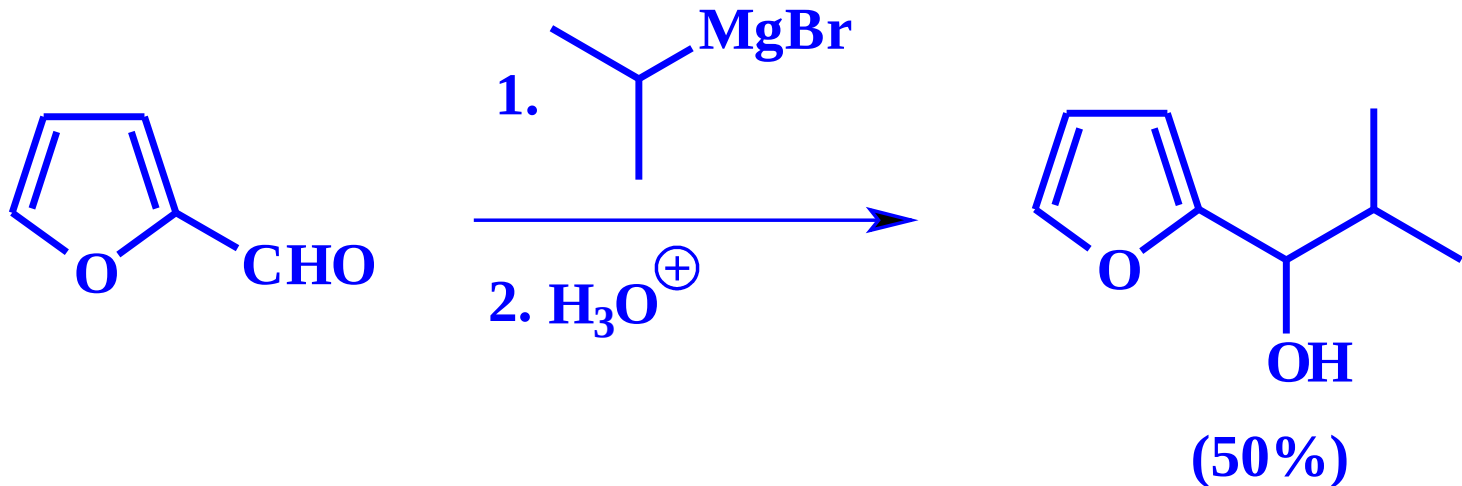
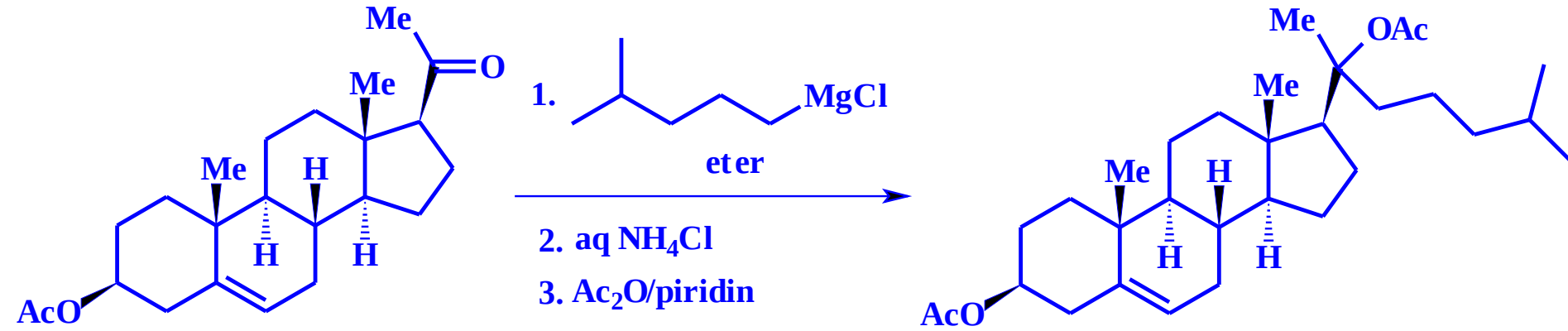
# 3. Từ tác chất Grignard

## Phản ứng với dẫn xuất carbonil



Phản ứng giữa tác chất Grignard với hợp chất carbonil là phương pháp phổ biến được dùng để tổng hợp các alcol.

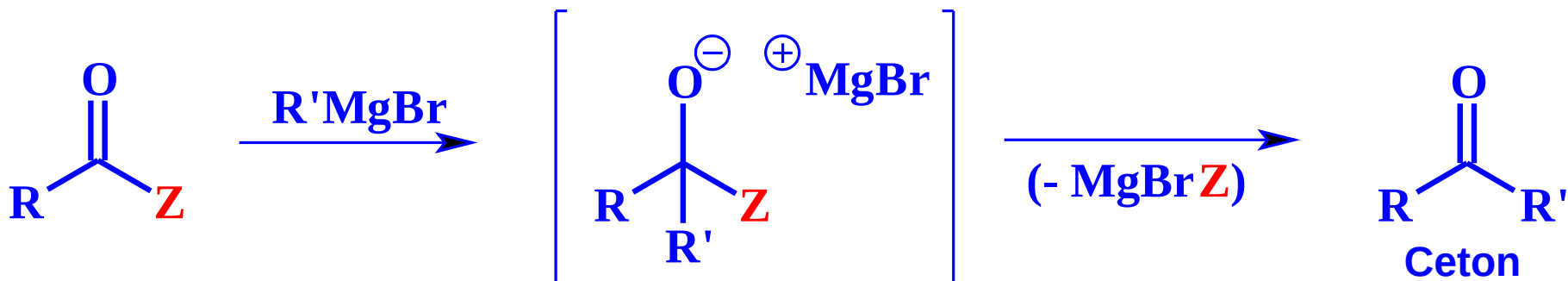
# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với dẫn xuất carbonil



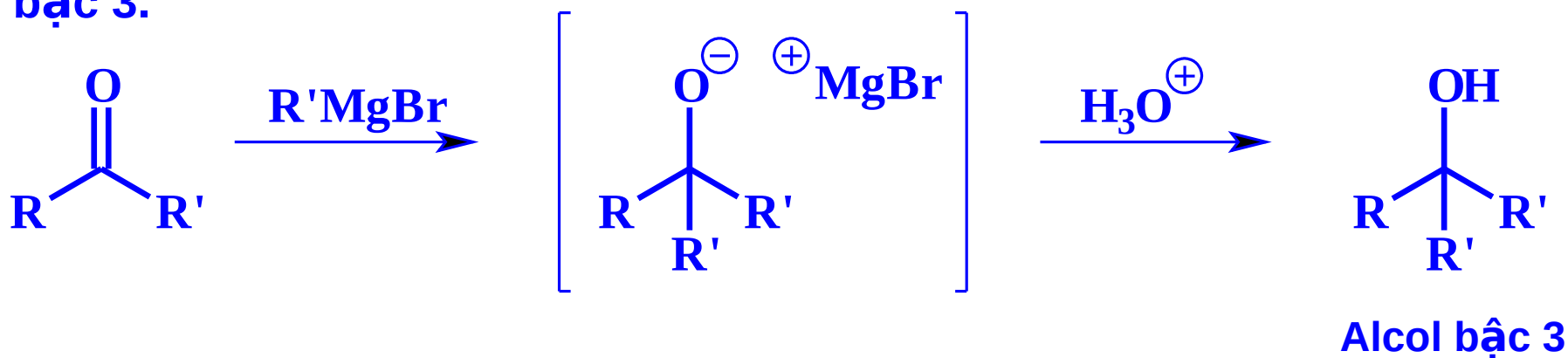
# 3. Tác chất Grignard

## Phản ứng với dẫn xuất carbonil

- Đối với các dẫn xuất acid :



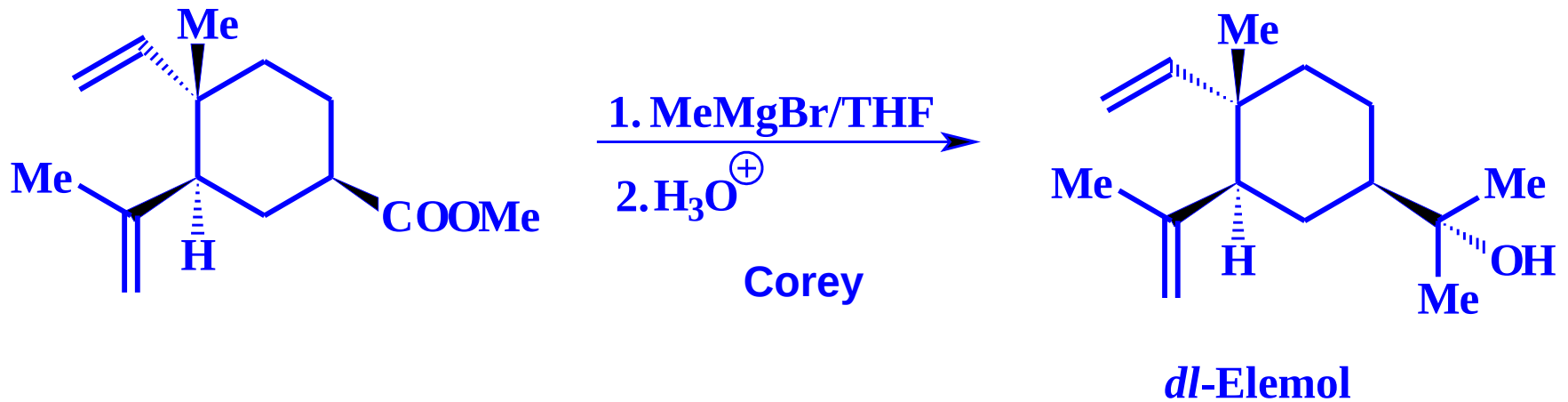
Đầu tiên, tạo trung gian ceton, rồi lại phản ứng tiếp cho ra alcol bậc 3.



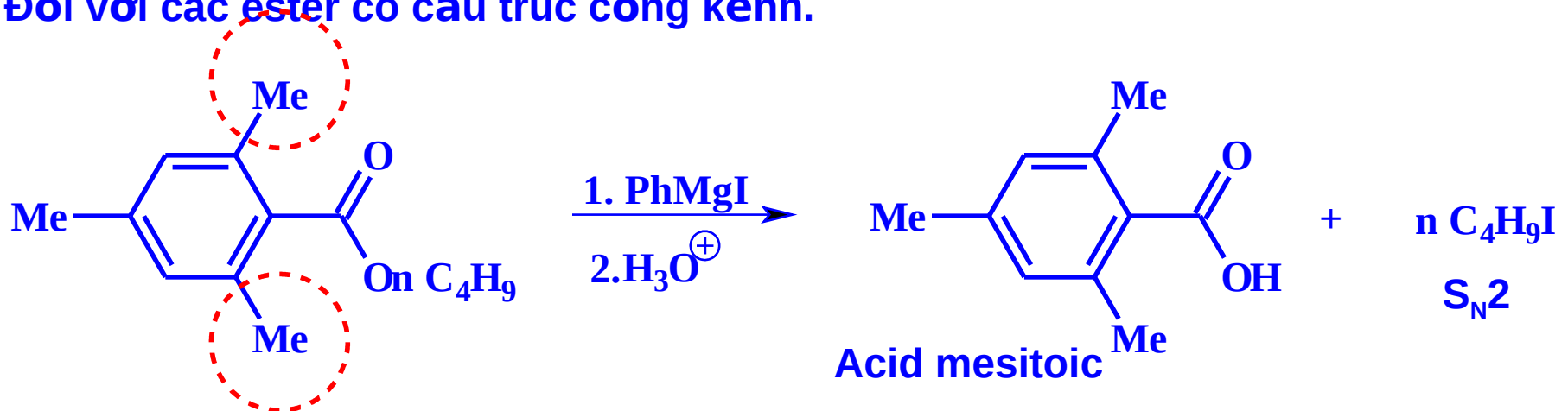
**Z** phải là nhóm xuất tốt.

# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với dẫn xuất carbonil

- Đối với các dẫn xuất acid :



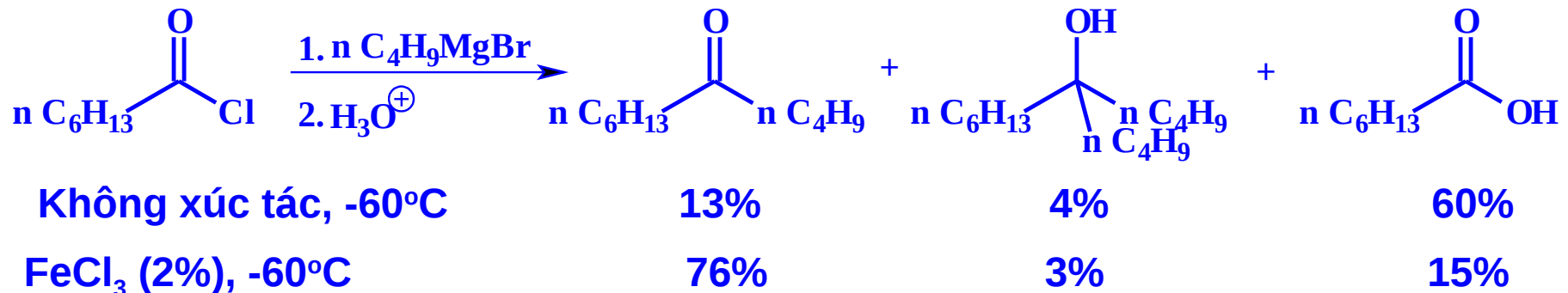
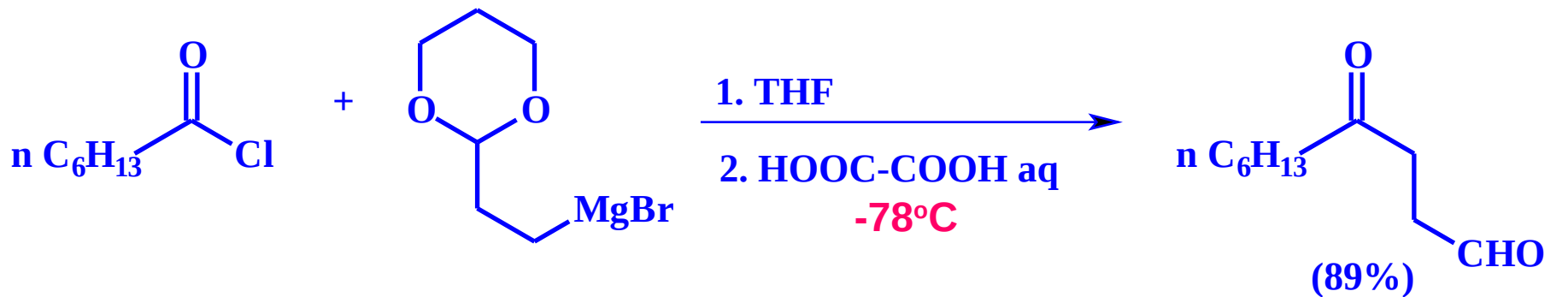
Đối với các ester có cấu trúc công kênh.



# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với dẫn xuất carbonil

- Đối với các dẫn xuất acid :

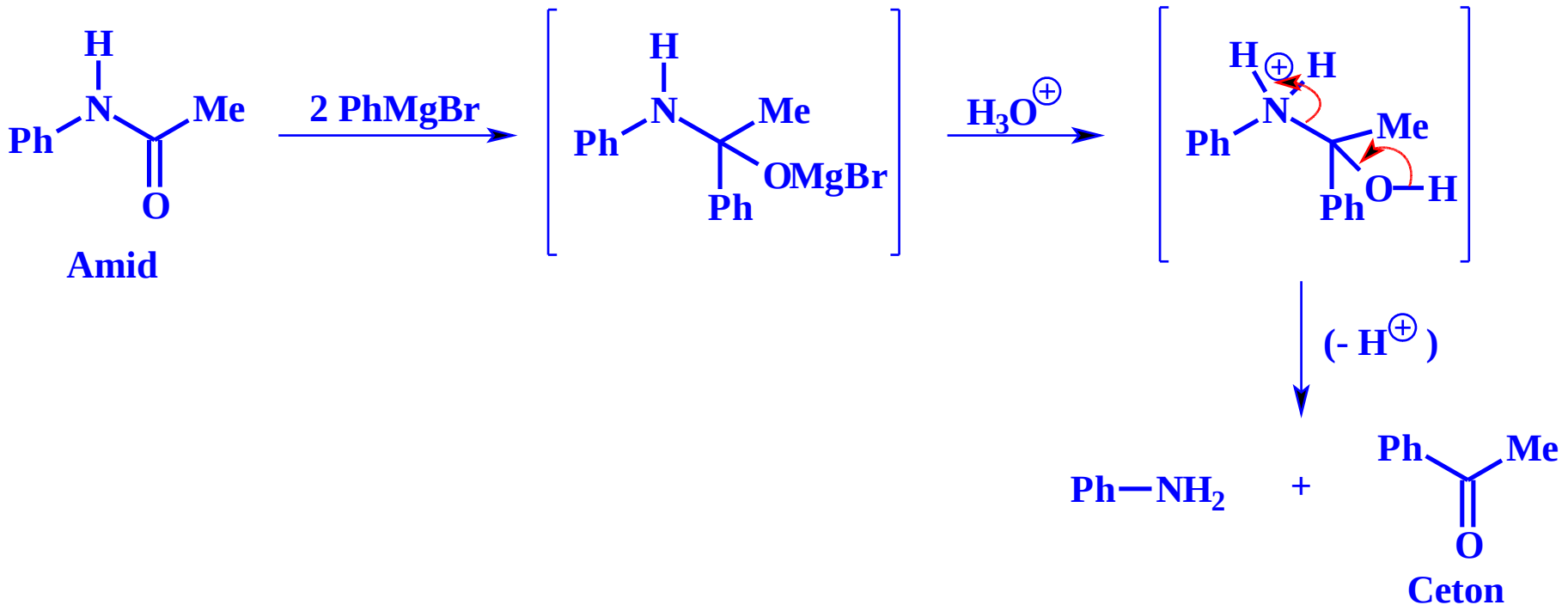
Đây còn là phương pháp tổng hợp ceton.



# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với dẫn xuất carbonil

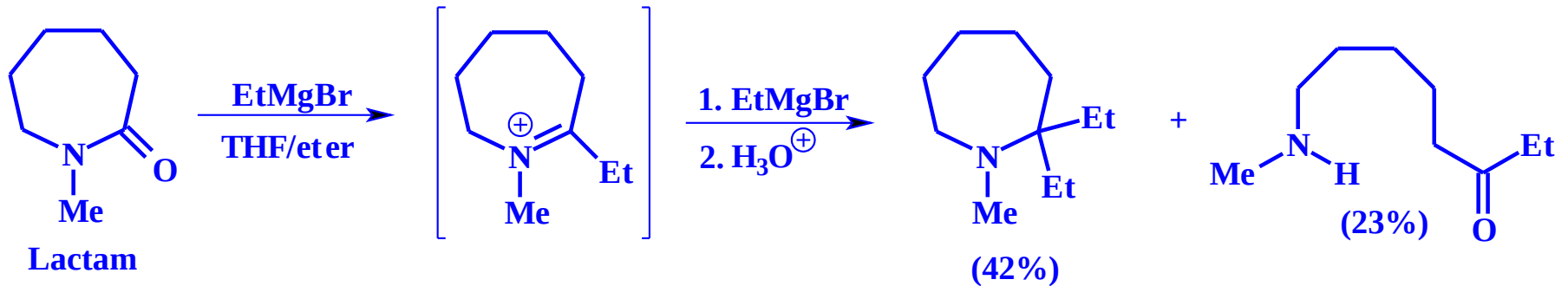
- Đối với các dẫn xuất acid : (Amid)

Các amid phản ứng với tác chất Grignard lại cho sản phẩm cuối cùng là ceton.



# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với dẫn xuất carbonil

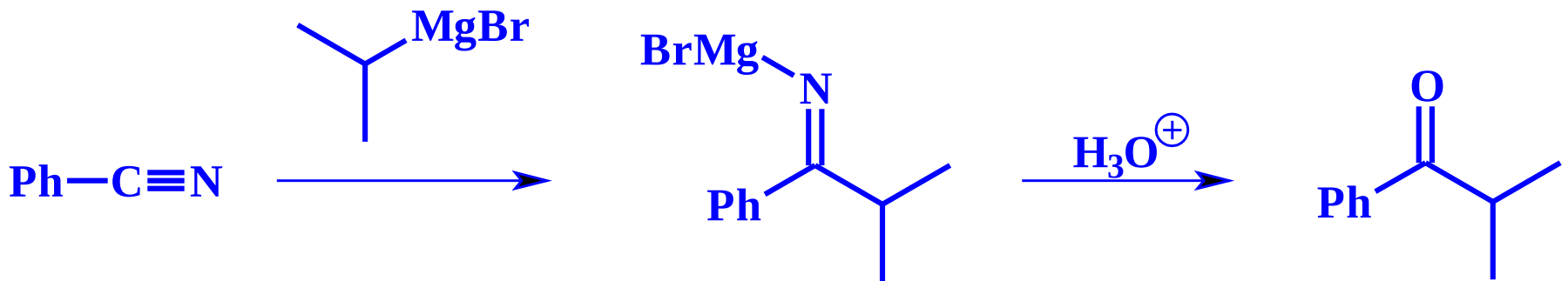
- Đối với các dẫn xuất acid : (Amid)



# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với dẫn xuất carbonil

- Đối với nitril :

Sản phẩm sau cùng vẫn là ceton.

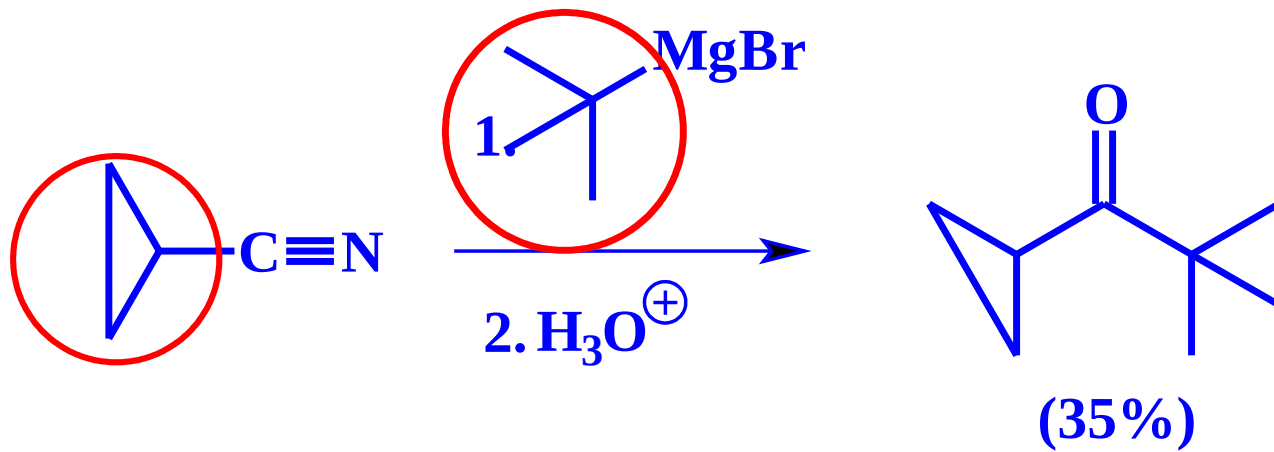
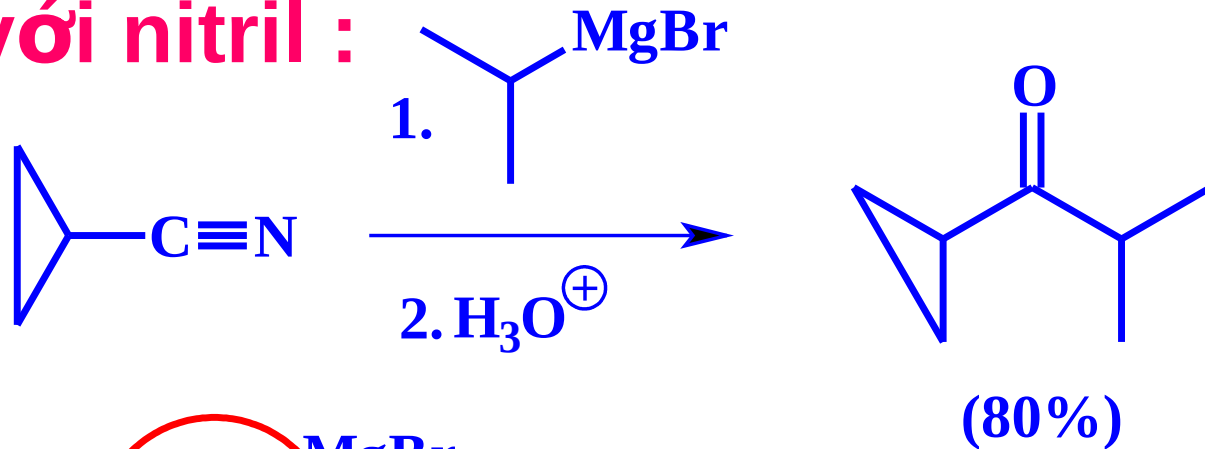


Lập thể cũng quyết định hiệu suất của phản ứng cộng tác chất grignard vào nitril.



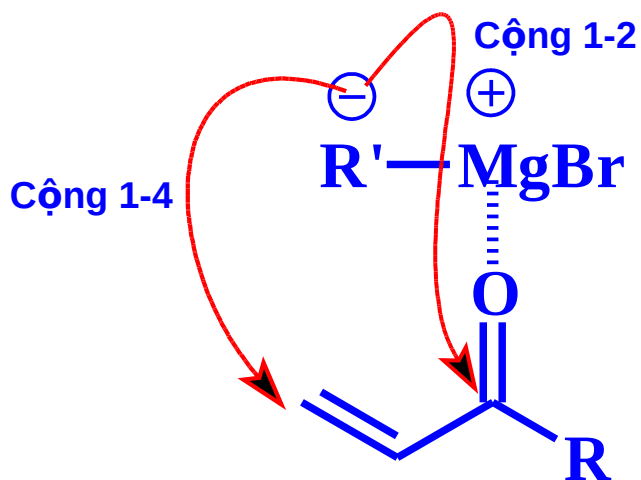
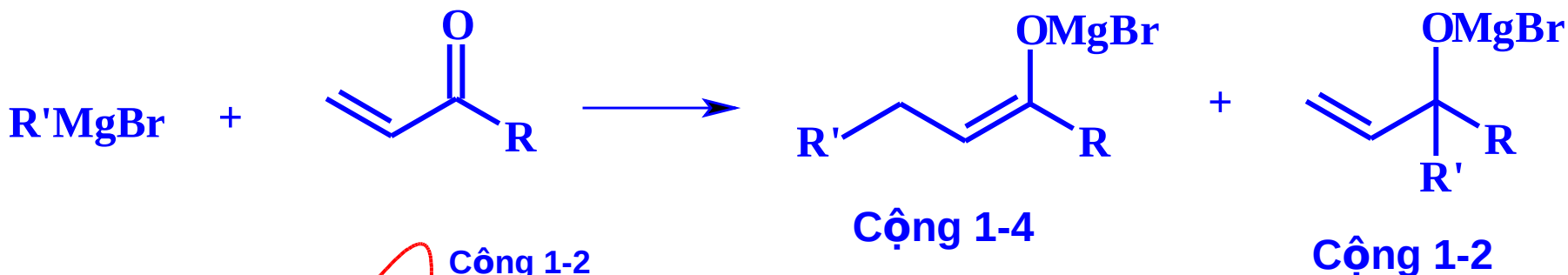
# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với dẫn xuất carbonil

- Đối với nitril :



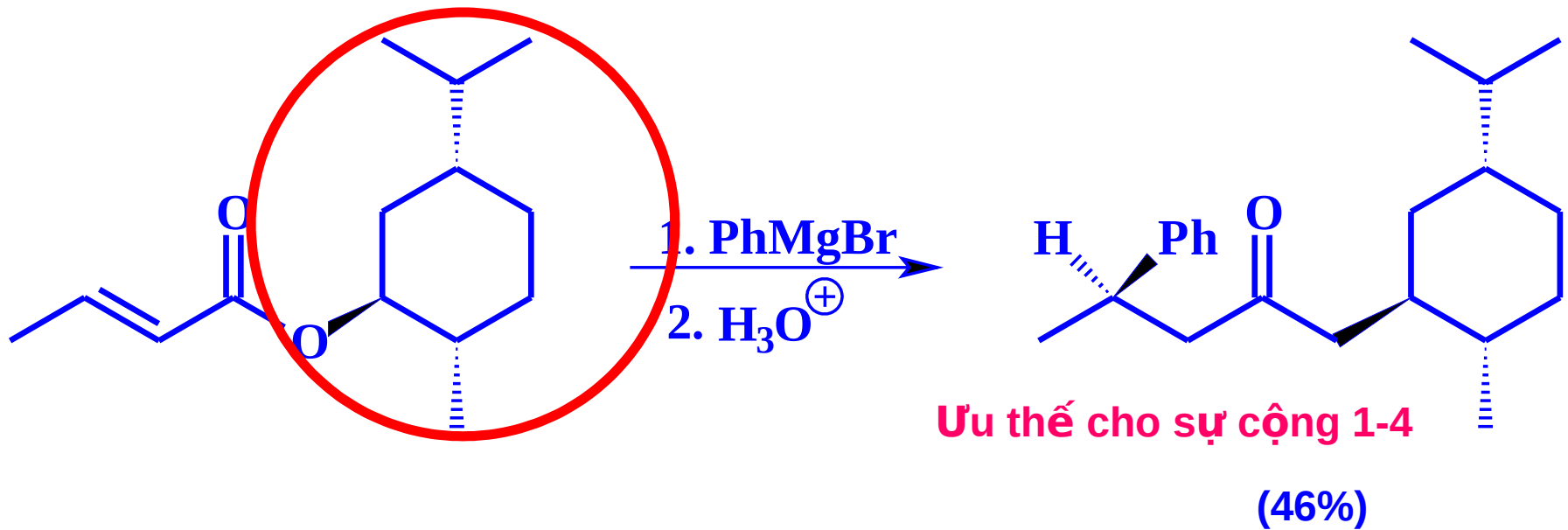
# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với carbonil tiếp cách

Phản ứng có thể xảy ra theo 2 hướng : Sự cộng 1-4 và sự cộng 1-2.



Sự định hướng cộng 1-4 hay cộng 1-2 phụ thuộc vào lập thể của nhóm R' của tác chất Grignard và nhóm R của dẫn xuất carbonil.

# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với carbonil tiếp cách



Ta xét phản ứng cộng 1-4 sau :



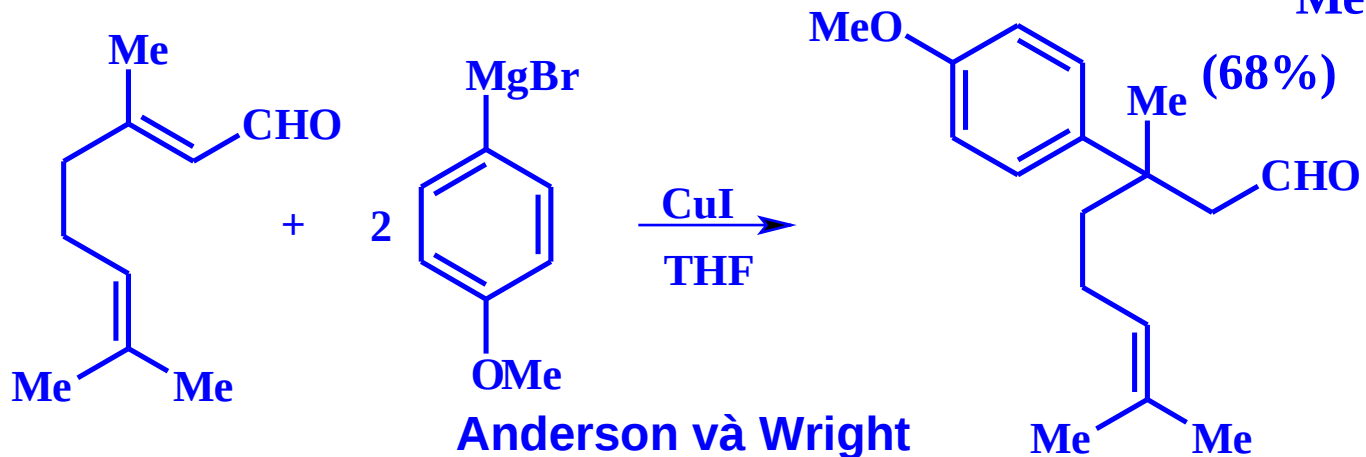
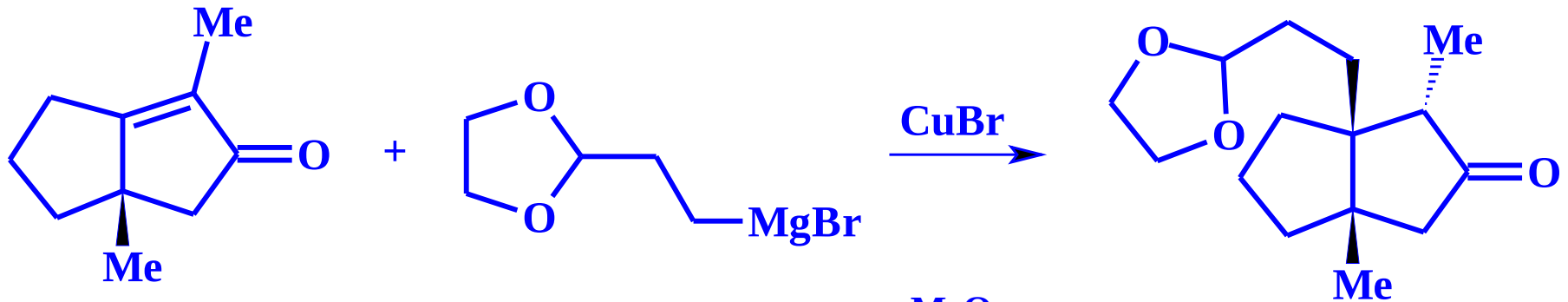
# 3. Từ tác chất Grignard

## Phản ứng với carbonil tiếp cách

R'	R	%Cộng 1-4
Me	<i>i</i> -Pr	50
Me	<i>t</i> -Bu	33
<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	60
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	48
Ph	<i>i</i> -Pr	66
Ph	<i>t</i> -Bu	67
Ph-CH=CH-	<i>i</i> -Pr	70
Ph-CH=CH-	<i>t</i> -Bu	93

# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với carbonil tiếp cách

Việc thêm muối CuX (X : halogen) giúp tác chất grignard dễ dàng định hướng cho sự cộng 1-4.

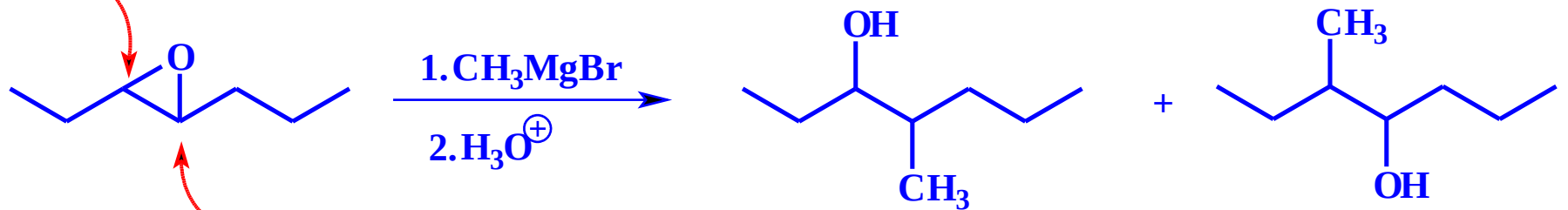


Anderson và Wright

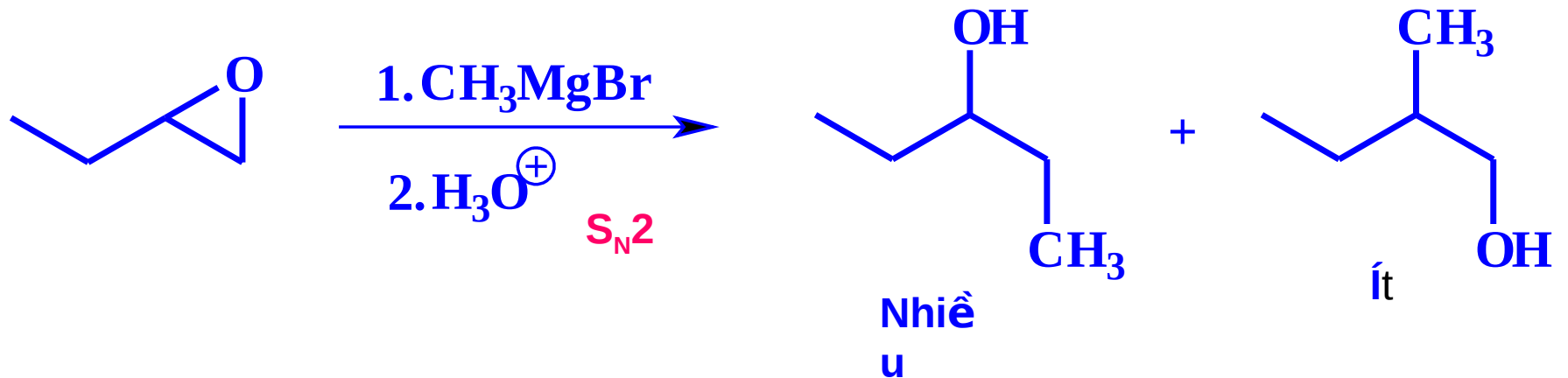
Htdralimanol A

# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với epoxid

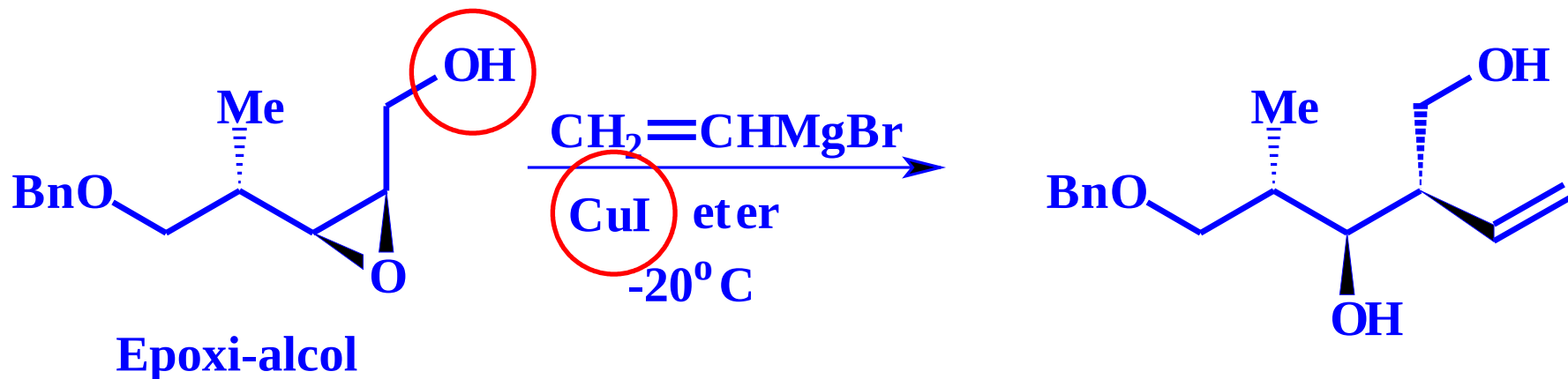
Phản ứng giữa epoxid và tác chất Grignard xảy ra theo cơ chế  $S_N2$ .



Có 2 hướng tác kích

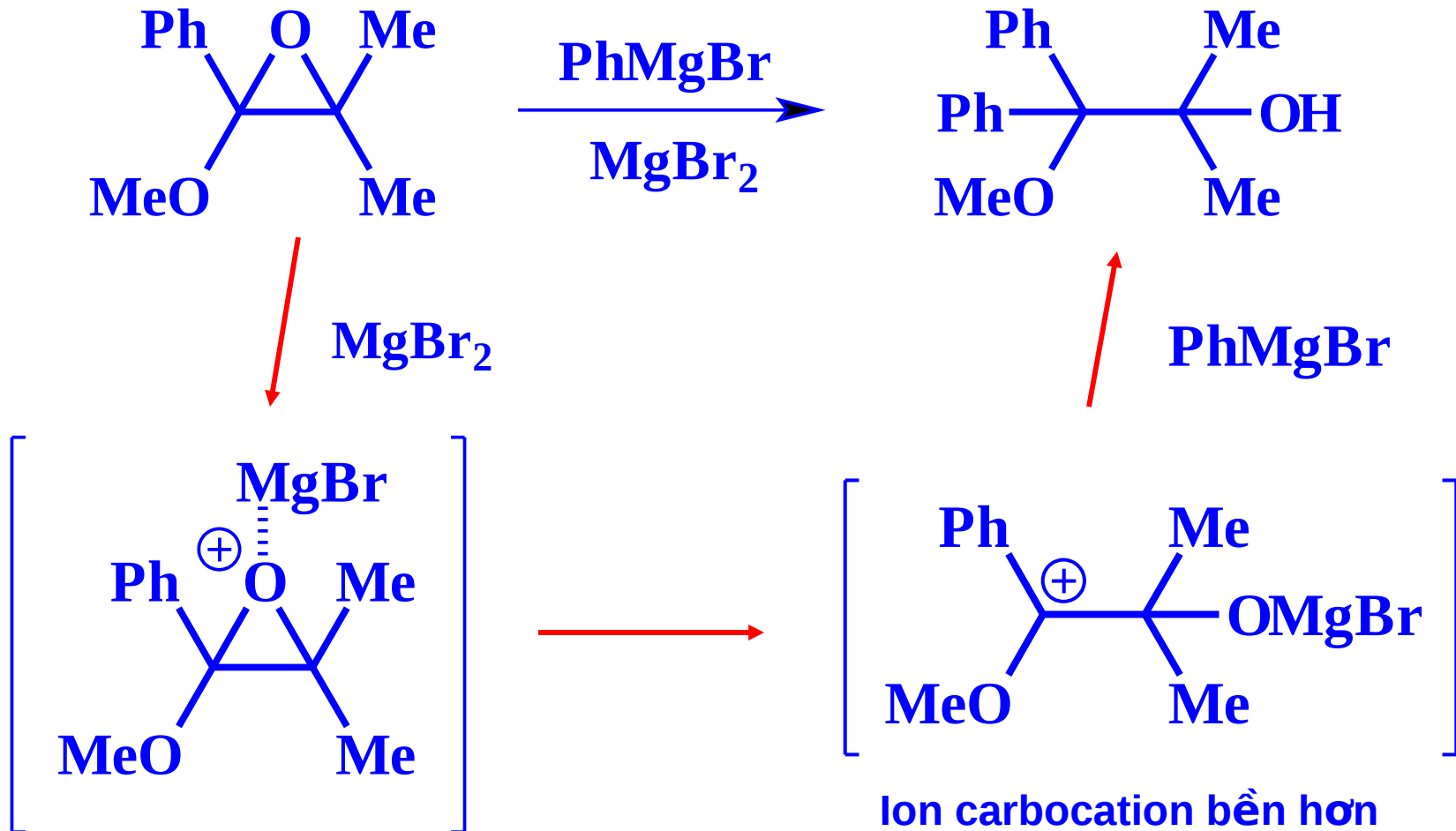


# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với epoxid



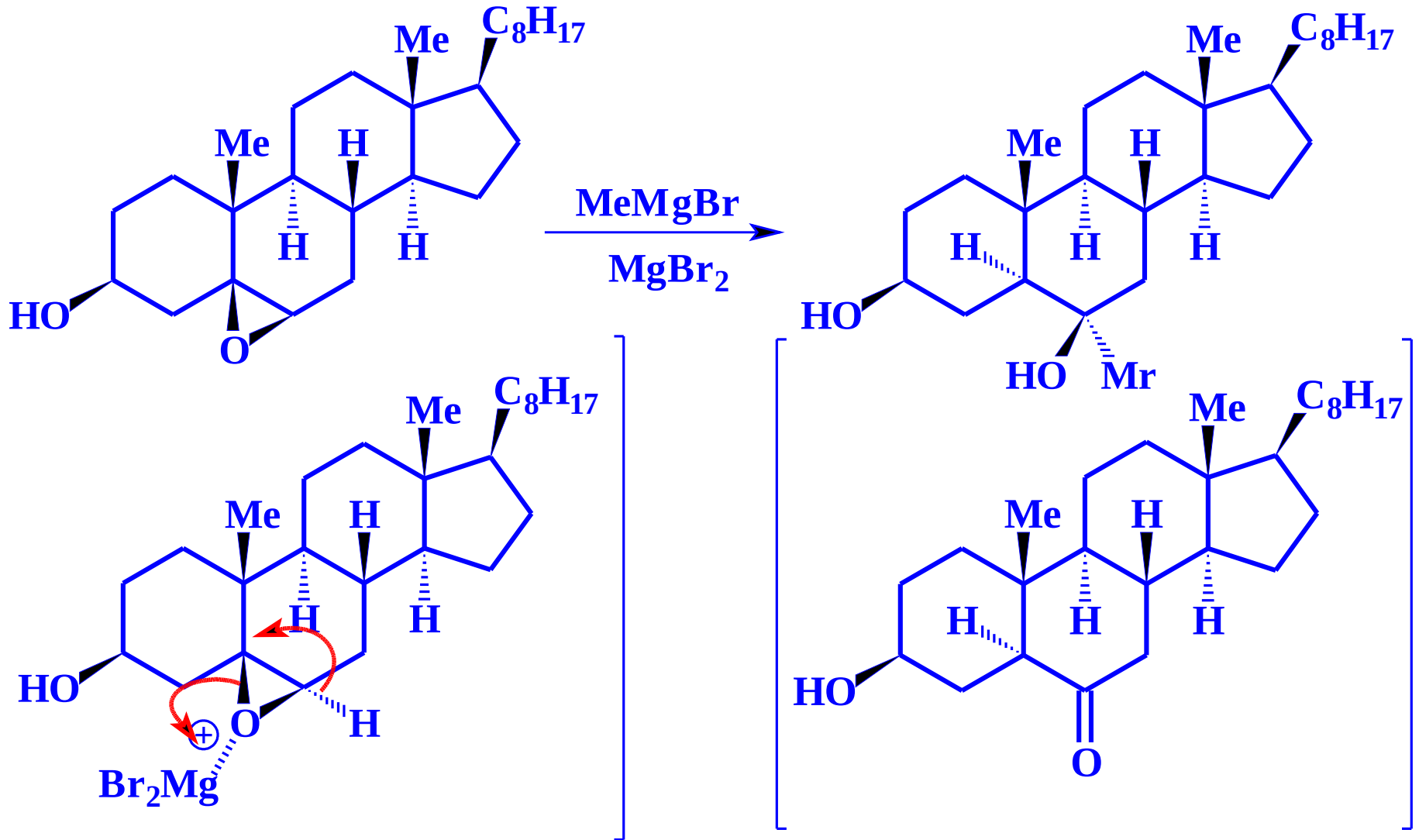
Việc thêm muối  $\text{MgX}_2$  (X : halogen) giúp cho sự mở vòng epoxid nhanh hơn, tuy nhiên phản ứng lại xảy ra theo hướng  $\text{S}_\text{N}1$ .

# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với epoxid



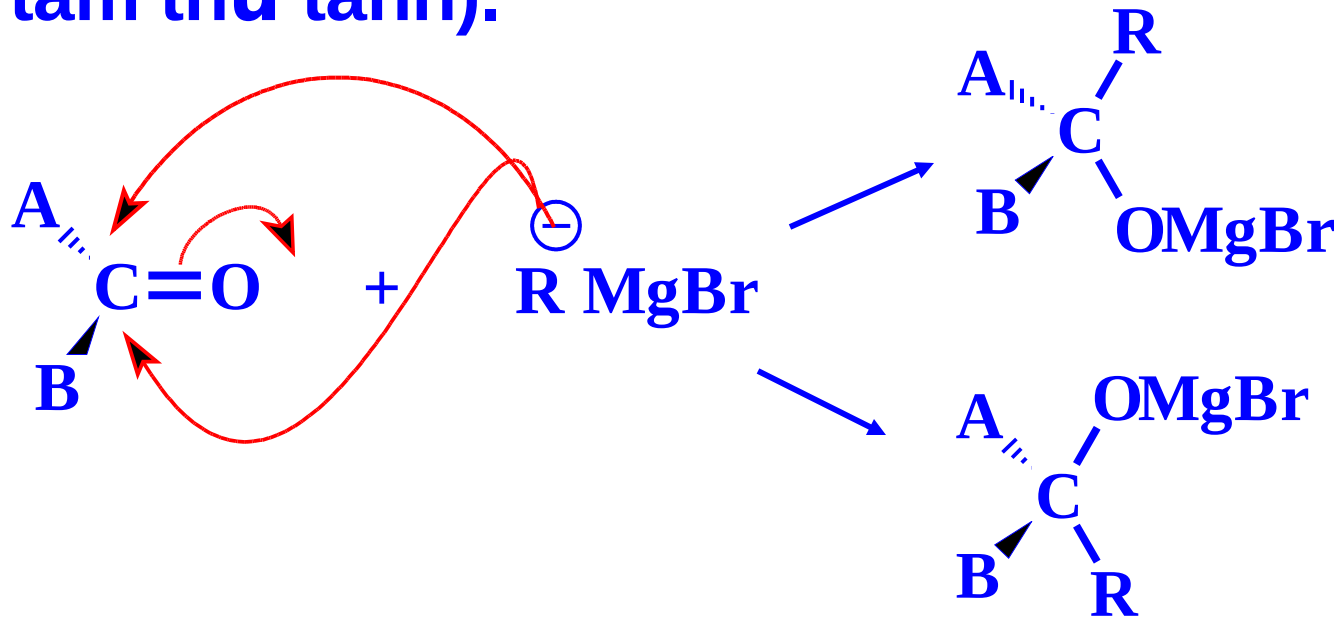


# 3. Từ tác chất Grignard Phản ứng với epoxid



# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng

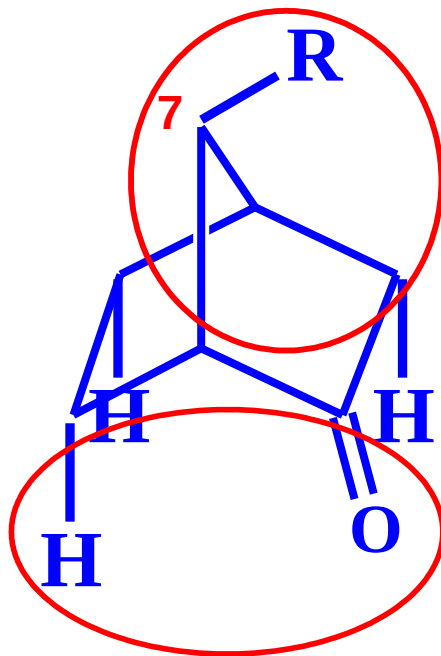
Khi tác chất Grignard phản ứng với một hợp chất carbonil không đối xứng, thì sẽ cho ra một tâm phi đối xứng trong sản phẩm (nghĩa ra cho ra một tâm thủ tánh).



Hỗn hợp tiêu  
triển

# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng

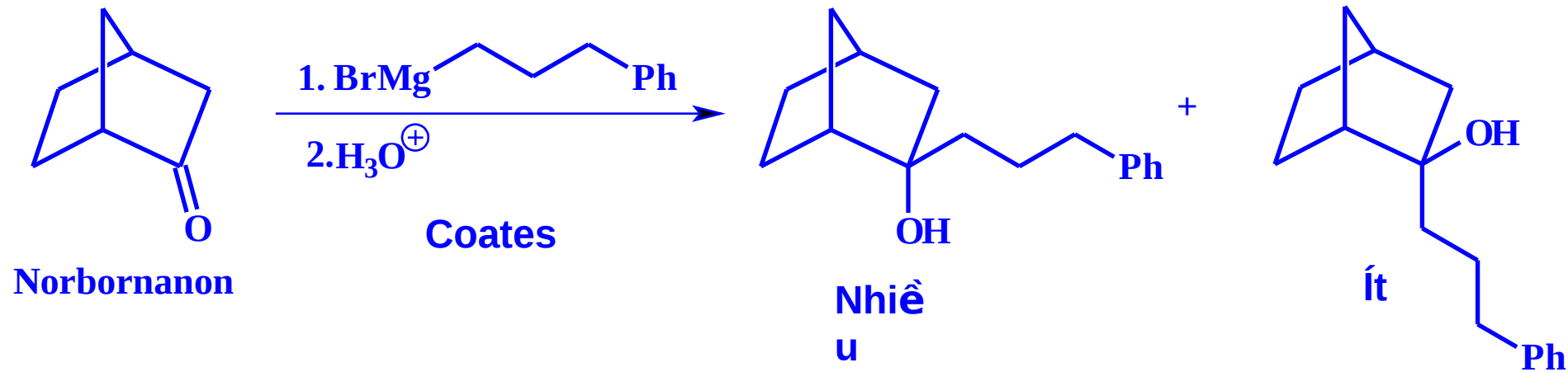
Norbornanon



Hướng exo bị che chắn bởi nhóm thế R tại C<sub>7</sub>, nên hướng tác kích ưu tiên là endo.

Che chắn hướng endo, nên hướng tác kích ưu tiên là exo.

# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng

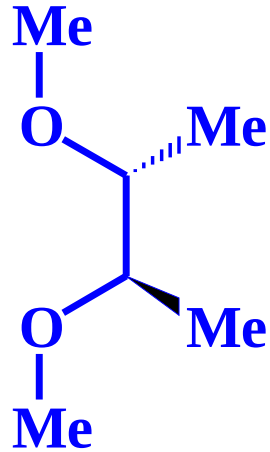


Trong trường hợp cả 2 hướng tác kích đều như nhau thì sẽ tạo thành **alcol hỗn hợp tiêu triền**. Vậy, để tránh một trong hai hướng tác kích, người ta dùng đến **chất xúc tác phi đối xứng**.

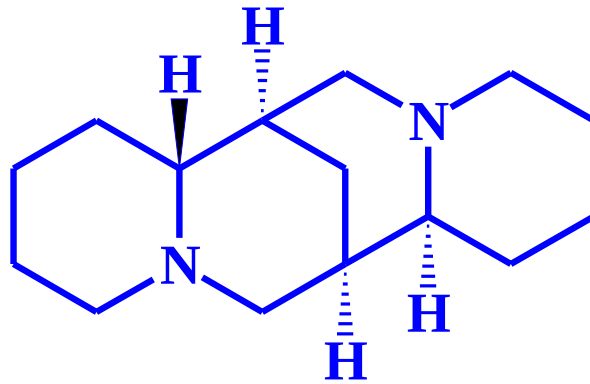
Chất xúc tác phi đối xứng có khả năng tạo phức chất với tác chất grignard nhằm dẫn đến **một cấu trúc cộng kênh** của tác chất Grignard, nên sự tác kích vào hợp chất carbonil **chỉ còn được ưu tiên cho một hướng mà thôi**.

# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng

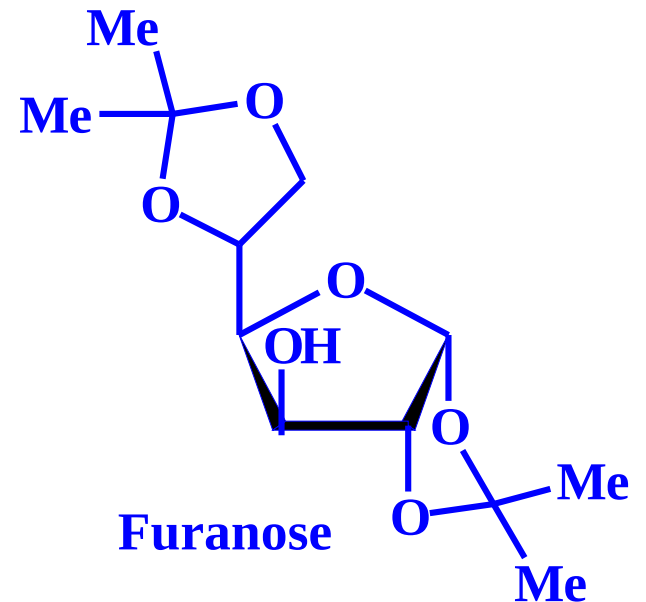
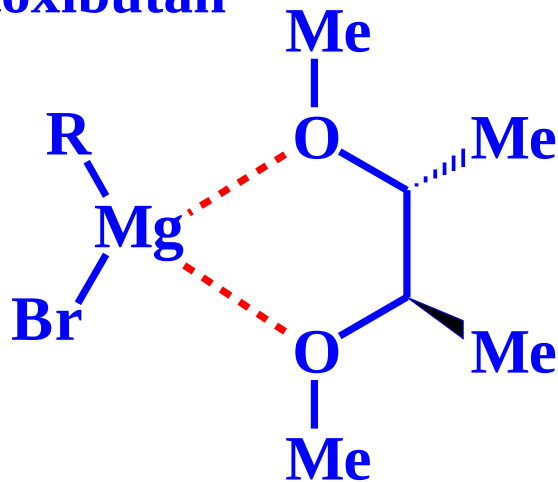
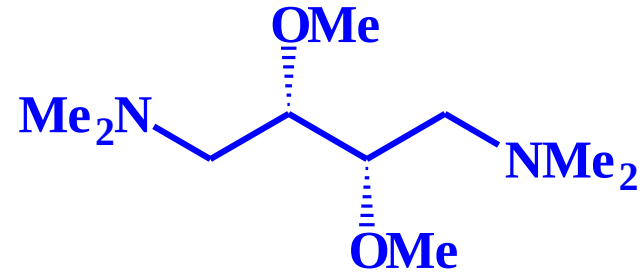
Các chất xúc tác phi đối xứng



(2R,3R)-(+)-Dimetoxibutan

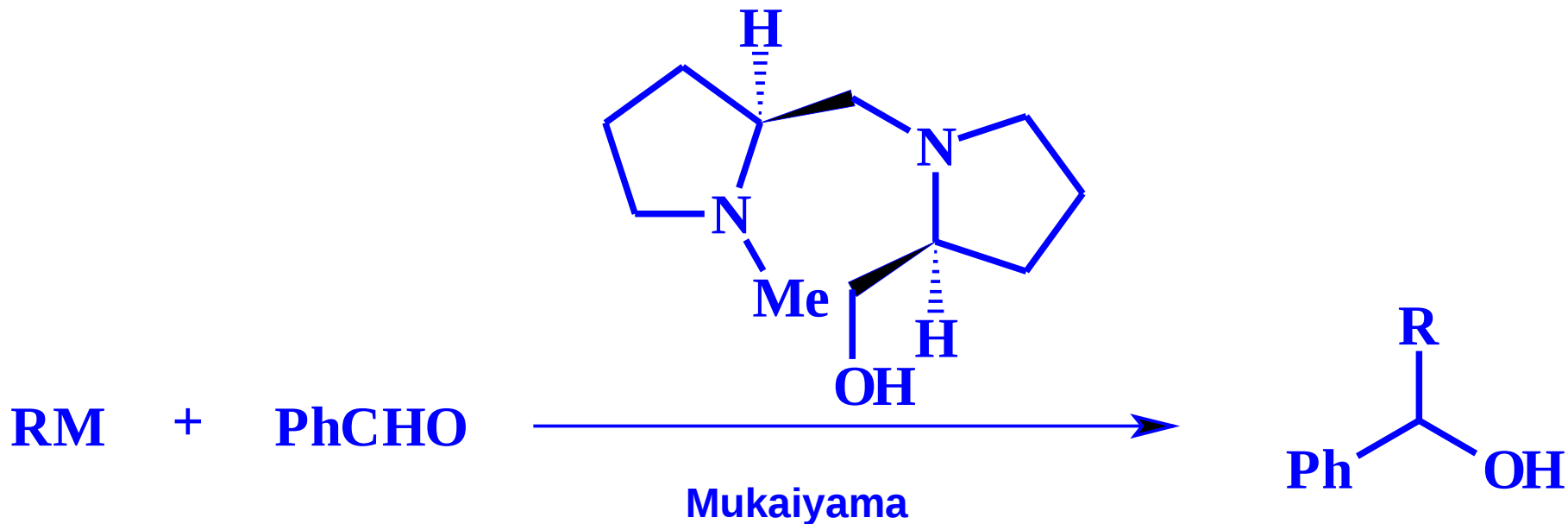


(-) Spartein



Furanose

# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng



Kết quả thực nghiệm của Mukaiyama như sau :

# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng

RM	Dung môi	Nhiệt độ (°C)	% Sản phẩm	%ee
n-BuCu	Eter	-78	22	0
Et <sub>2</sub> Zn	Eter	-78	76	0
n-BuMgBr	Eter	-78	90	47 (R+)
n-Bu <sub>2</sub> Mg	Eter	-123	89	73 (R+)
n-Bu <sub>2</sub> Mg	MeOMe	-123	84	43 (R+)
n-Bu <sub>2</sub> Mg	THF	-110	91	59 (R+)
n-Bu <sub>2</sub> Mg	DMM	-78	87	51 (R+)
n-Bu <sub>2</sub> Mg	DME	-78	96	28 (R+)

DMM : Dimetoximetan. DME : Dimetoxietan.

# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng

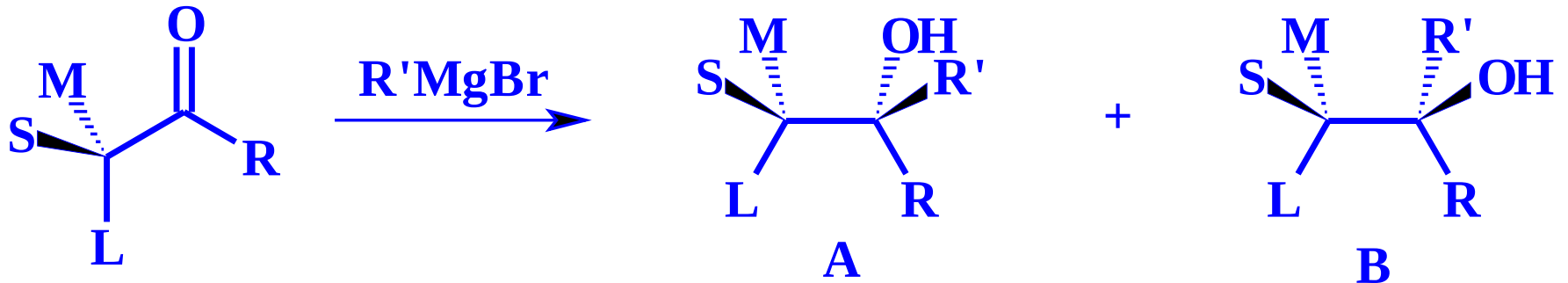
RM	Dung môi	Nhiệt độ (°C)	% Sản phẩm	%ee
n-Bu <sub>2</sub> Mg	Toluen	-78	93	60 (R+)
n-Bu <sub>2</sub> Mg	Toluen	-110	94	88 (R+)

Bảng kết quả thực nghiệm trên cho thấy phản ứng của Mukaiyama phụ thuộc vào cả dung môi và nhiệt độ.

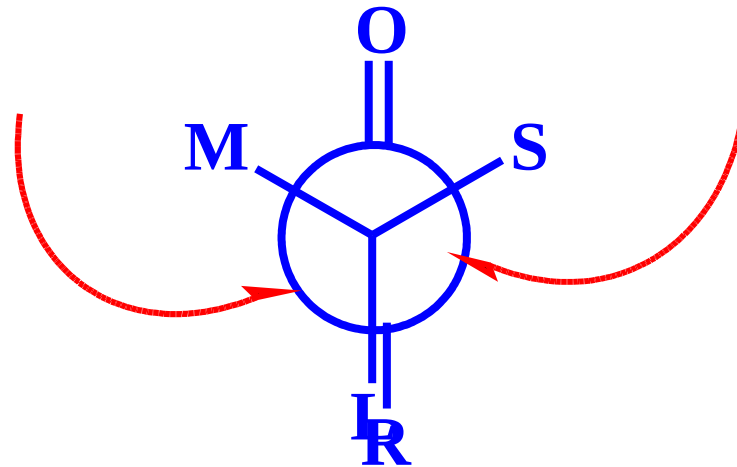
Trong trường hợp **C $\alpha$**  của hợp chất carbonil là **C phi đối xứng**, ta có thể áp dụng **qui tắc Cram** để xác định hướng ưu tiên của tác chất Grignard tác kích vào hợp chất carbonil.



# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng



Có 2 hướng tác kích



Hướng tác kích được ưu tiên do ít bị che chắn nhất.

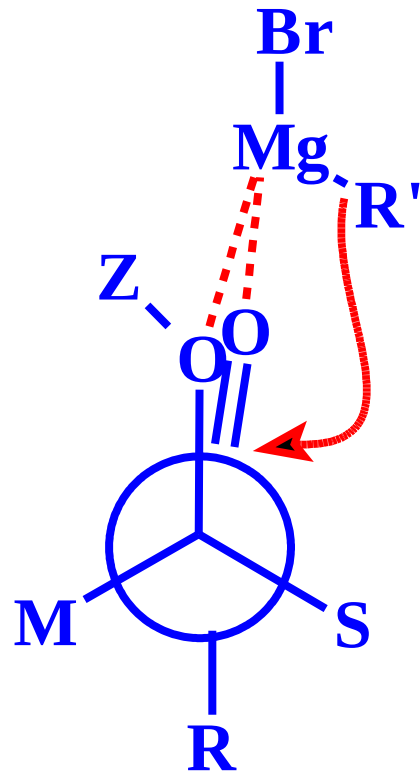
# 3. Từ tác chất Grignard

## Độ chọn lọc phản ứng

S	M	L	R	R'	X	A:B
H	Me	Ph	H	Me	Br	2,4:1
H	Me	Ph	H	Me	I	2,0:1
H	Me	Ph	H	Et	Br	3,0:1
H	Me	Ph	H	Ph	Br	4,0:1
H	i-Pr	Ph	H	i-Pr	Br	1,9:1
Me	Et	Ph	H	Ph	Br	2,9:1
H	Et	Ph	H	Me	I	2,5:1
H	Et	Ph	H	Et	Br	3,0:1

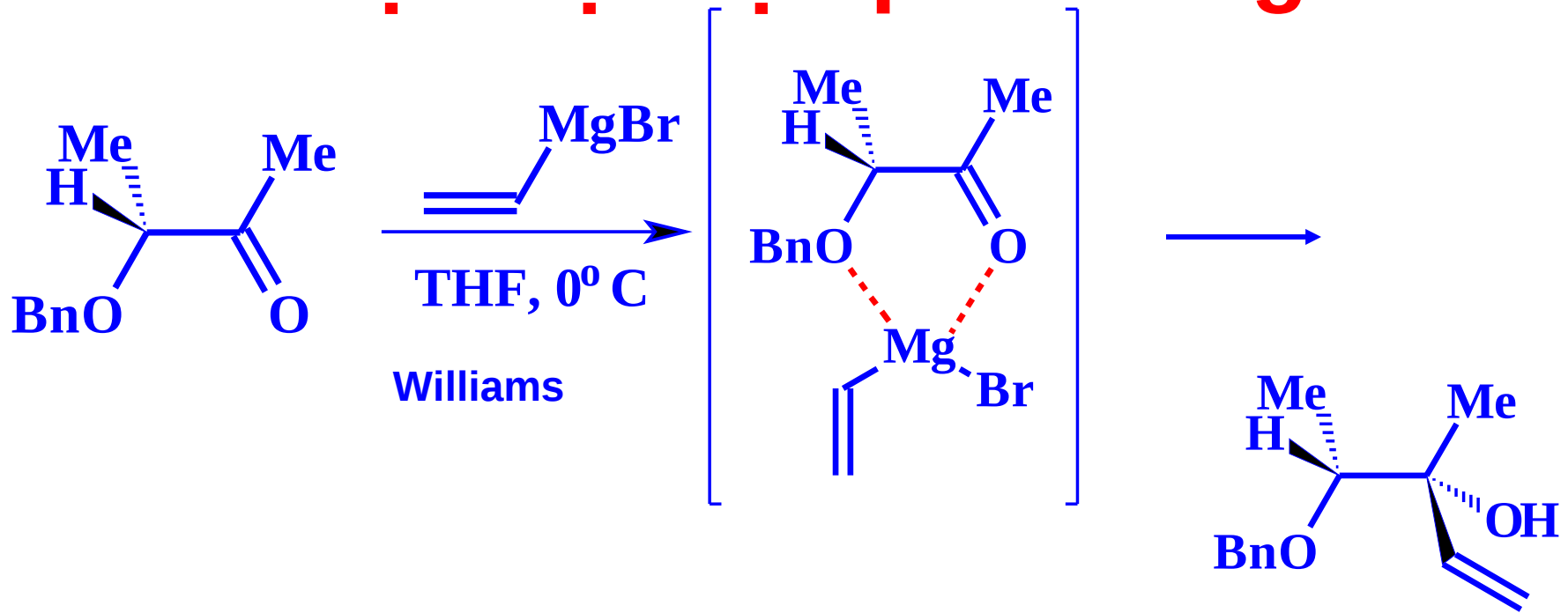
# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng

Trong trường hợp nhóm lớn L có chứa nguyên tử còn cặp điện tử tự do :



Hướng tác kích được ưu tiên.

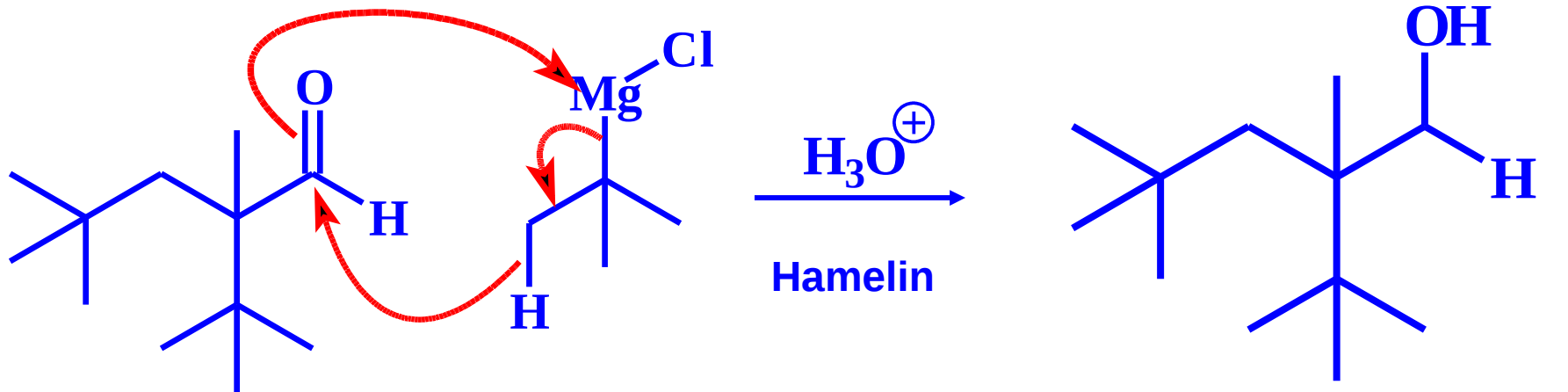
# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng



Trong trường hợp cả chất nền carbonil và tác chất Grignard đều có cấu trúc cố định thì phản ứng cộng  $\text{A}_\text{N}$  không thể xảy ra một cách bình thường được nữa, mà xảy ra sự hoàn nguyên hoặc sự enol hóa.

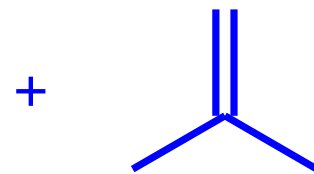
# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng

Sự hoàn nguyên :

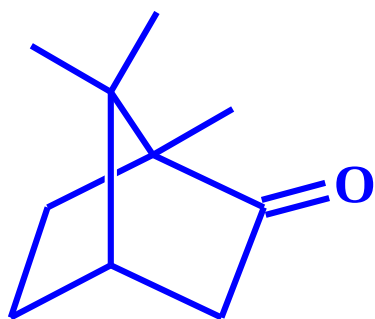


Sự hoàn nguyên xảy ra khi cả chất nền carbonil lẫn tác chất Grignard đều có cấu trúc công kênh, và tác chất Grignard có chứa  $\text{H}_\beta$ .

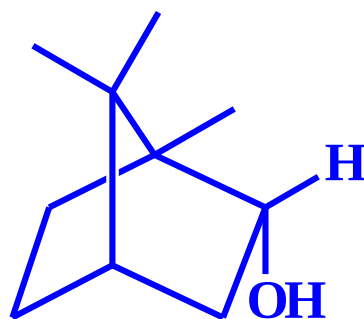
> 90%



# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng

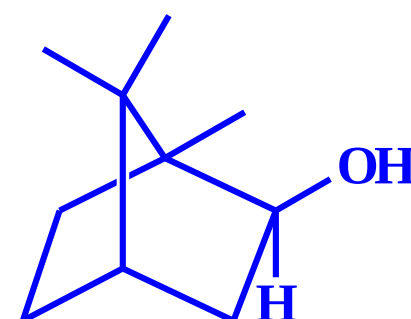


Camphor



Borneol

+



Isoborneol

EtMgBr

35%

29%

i-PrMgBr

45%

45%

n-PrMgBr

34%

48%

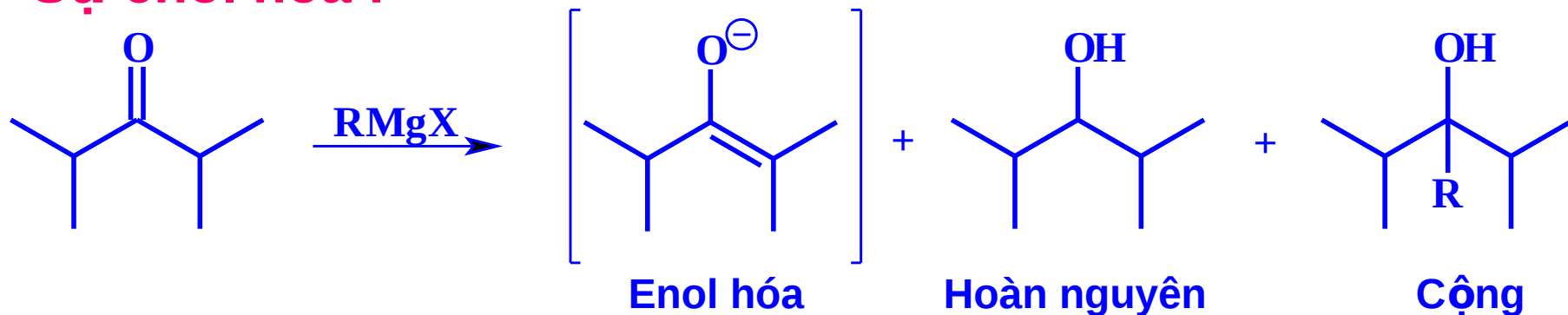
Et<sub>2</sub>CHMgBr

29%

55%

# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng

Sự enol hóa :



RMgX	RMgX:Ceton	Enol hóa	Hoàn nguyên	Cộng
EtMgBr	1,3	1%	21%	78%
	1,5	1%	19%	80%
	2,5	1%	15%	80%
n-PrMgCl	1,2	2%	51%	46%
	2,5	1%	37%	62%
n-PrMgBr	1,2	1%	64%	35%
	1,4	2%	60%	36%

# 3. Từ tác chất Grignard Độ chọn lọc phản ứng

RMgX	RMgX:Ceton	Enol hóa	Hoàn nguyên	Cộng
n-PrMgI	1,2	2%	69%	30%
i-PrMgCl	1,2	28%	72%	0%
i-PrMgBr	1,2	29%	65%	0%
	1,4	30%	65%	0%
i-PrMgI	1,2	30%	70%	0%



# 4. Từ tác chất cơ Liti Điều chế, cấu trúc



Hợp chất cơ liti đã được Schlenk và Holtz tổng hợp vào năm 1917. Nhưng mãi đến 1930 mới được Ziegler và Colonius dùng nó như một tác nhân cơ liti trong tổng hợp hữu cơ.

Hợp chất cơ liti được tổng hợp bằng cách cho phản ứng trực tiếp liti kim loại với dẫn xuất halogen.



H H

Hidro linh động

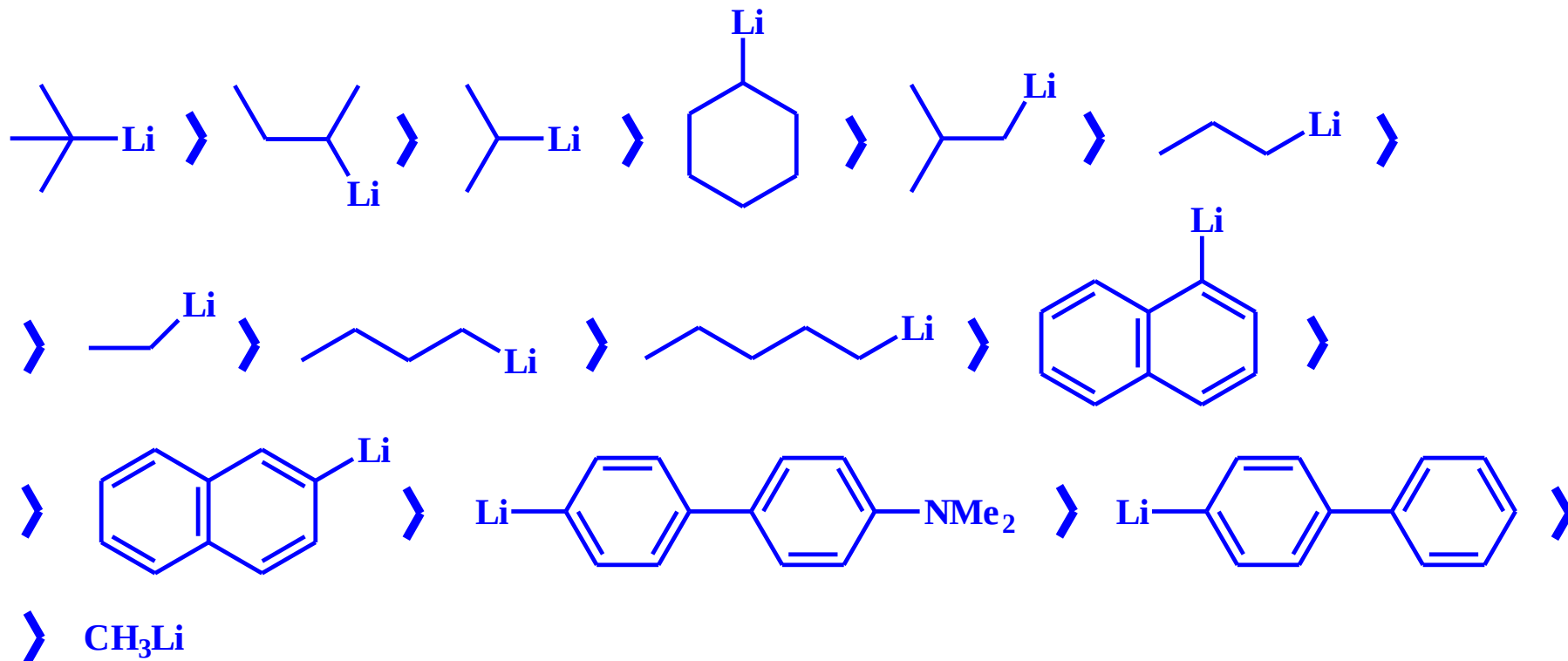
Fluoren

Đây là khả năng hoán đổi hợp chất cơ liti.

Fluorenil liti

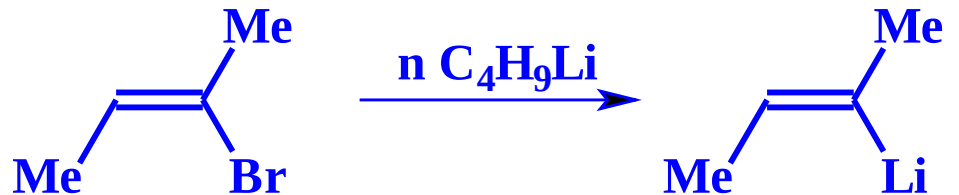
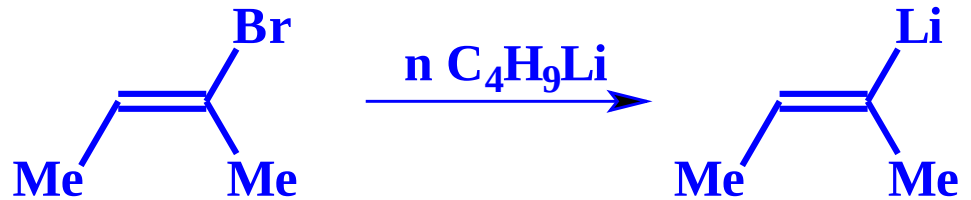
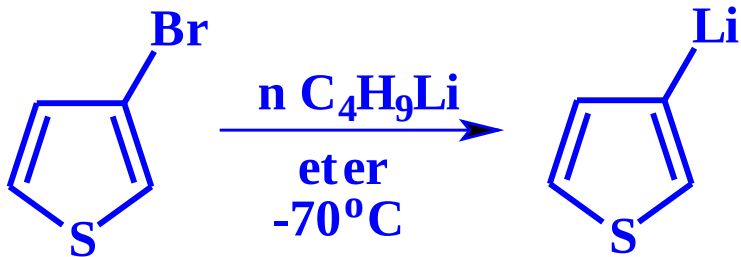
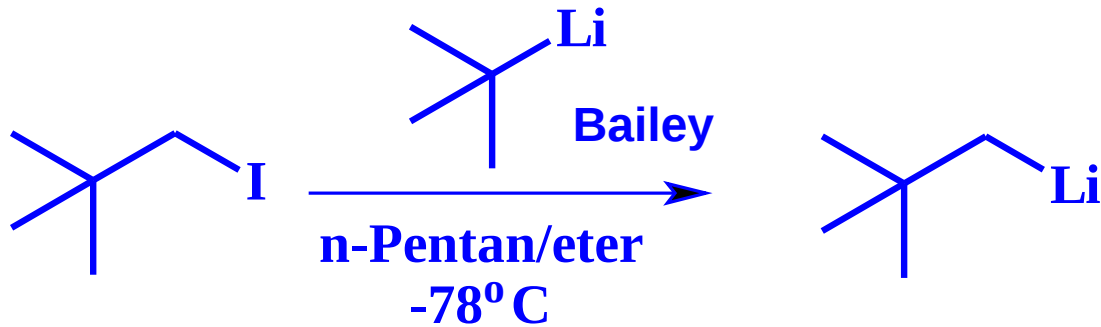
# 4. Từ tác chất cơ Liti Điều chế, cấu trúc

Khả năng hoán đổi giảm dần như sau :



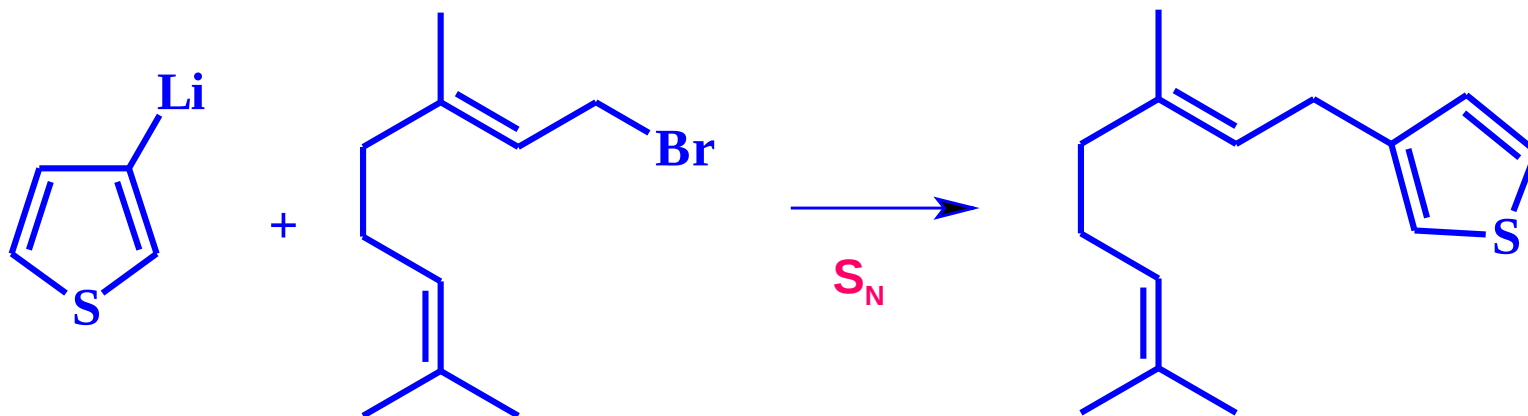
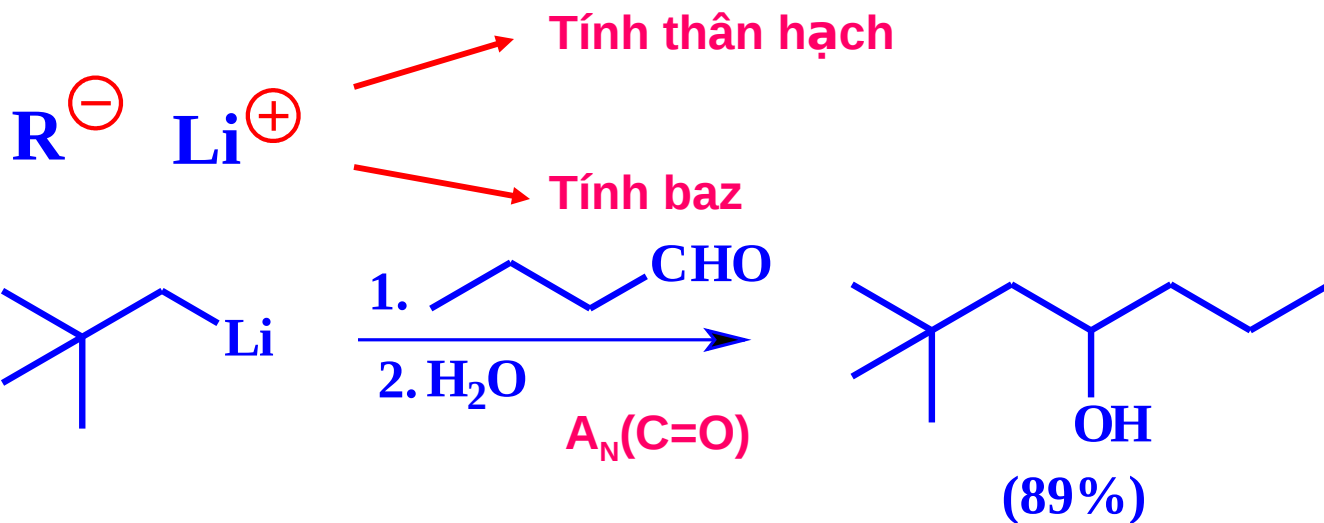
Người ta có thể tạo sự hoán đổi tác chất cơ liti bằng các dẫn xuất halogen.

# 4. Từ tác chất cơ Liti Điều chế, cấu trúc



# 4. Từ tác chất cơ Liti Điều chế, cấu trúc

Hoạt tính của tác chất cơ liti giống như tác chất Grignard :

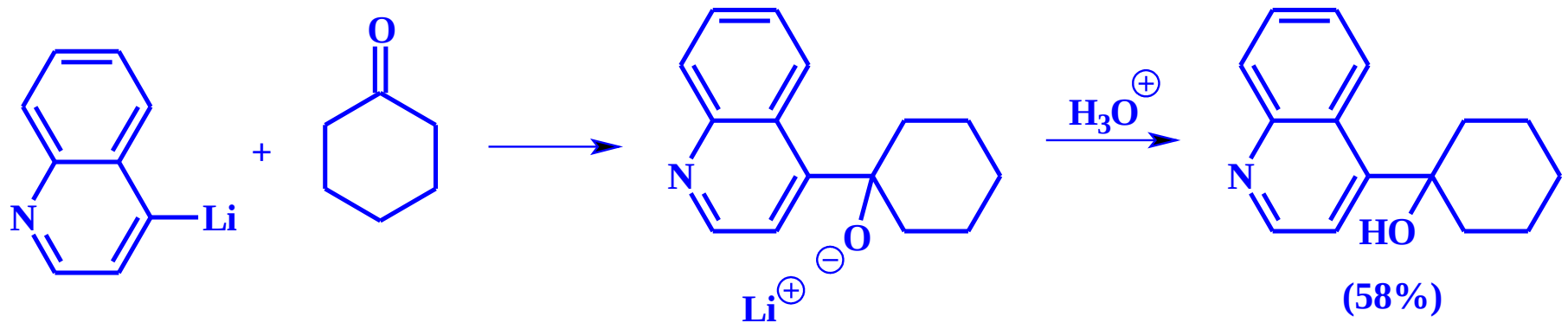


# 4. Từ tác chất cơ Liti

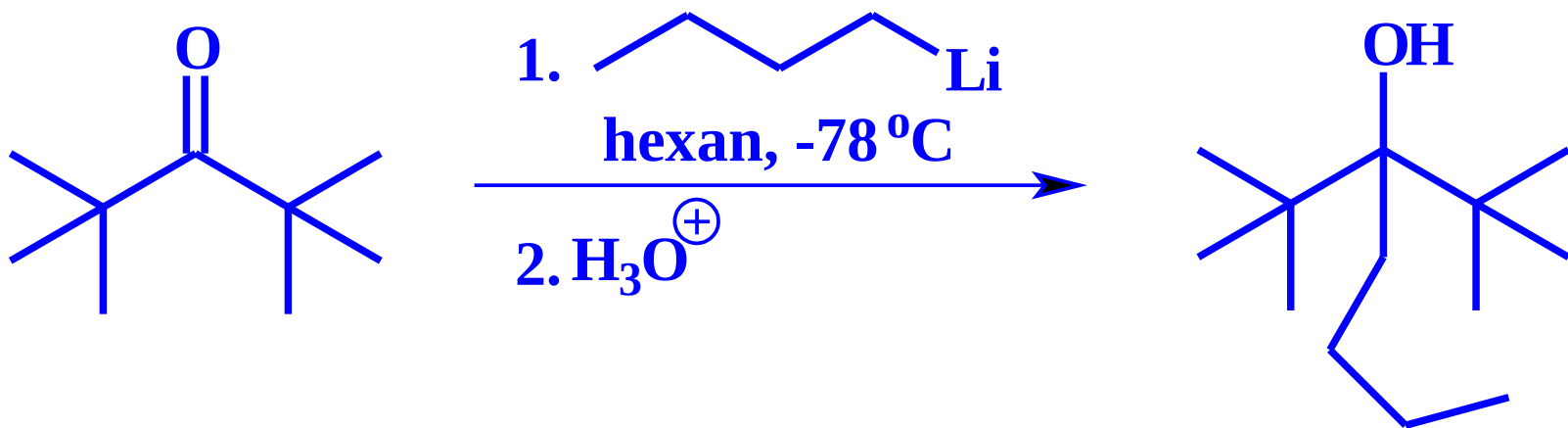
## Điều chế, cấu trúc

Khác với tác chất Grignard, phản ứng của tác chất cơ liti có thể tiến hành trong các dung môi eter và hydrocarbon (như *n*-hexan, cyclohexan, benzen).

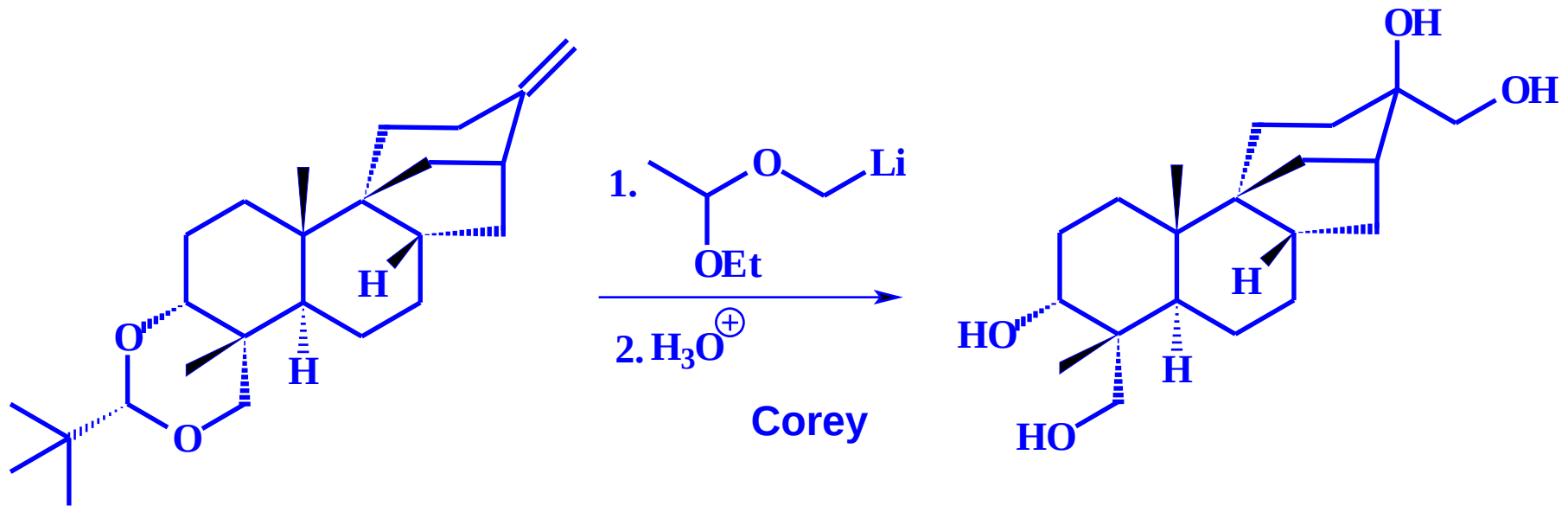
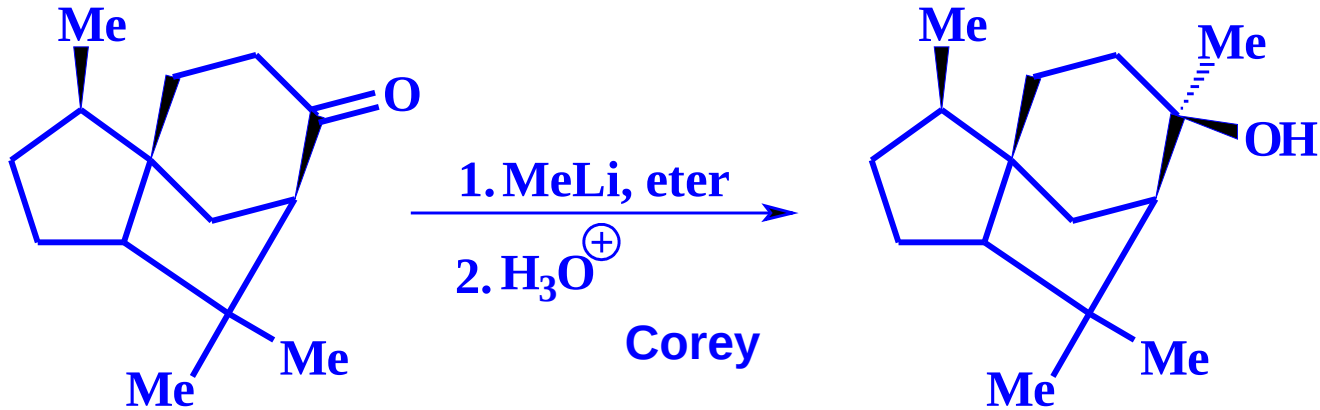
# 4. Từ tác chất cơ Liti Phản ứng với aldehyd - ceton



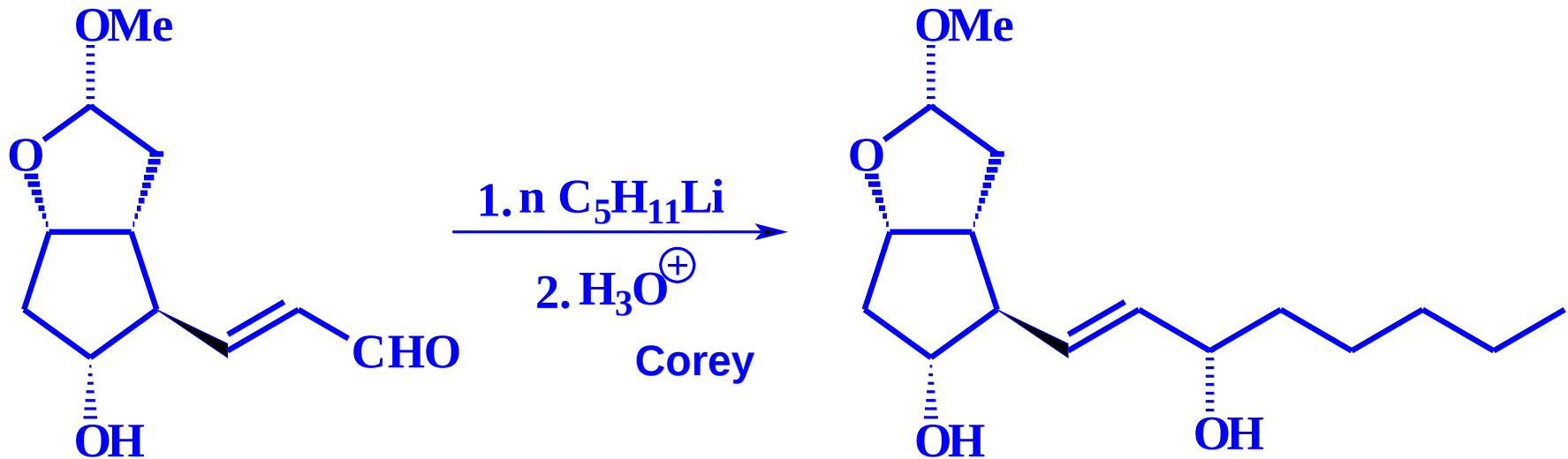
Khác với tác chất Grignard, tác chất cơ liti không chịu ảnh hưởng của lập thể của hợp chất carbonil.



# 4. Từ tác chất cơ Liti Phản ứng với aldehyd - ceton



# 4. Từ tác chất cơ Liti Phản ứng với aldehyd - ceton



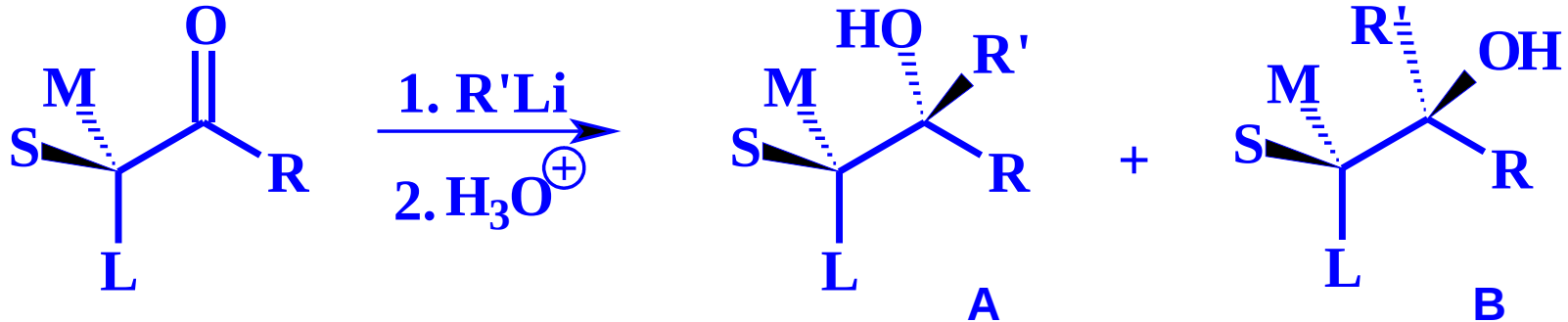
Corey nhận thấy tác chất cơ liti thường cho ưu thế cộng 1-2.

Khi ông cho metil liti tác dụng với 3-penten-2-on thì chỉ thu được 1% sản phẩm cộng 1-4, nhưng khi thêm CuI làm xúc tác thì lại thu được 99% sản phẩm cộng 1-4.



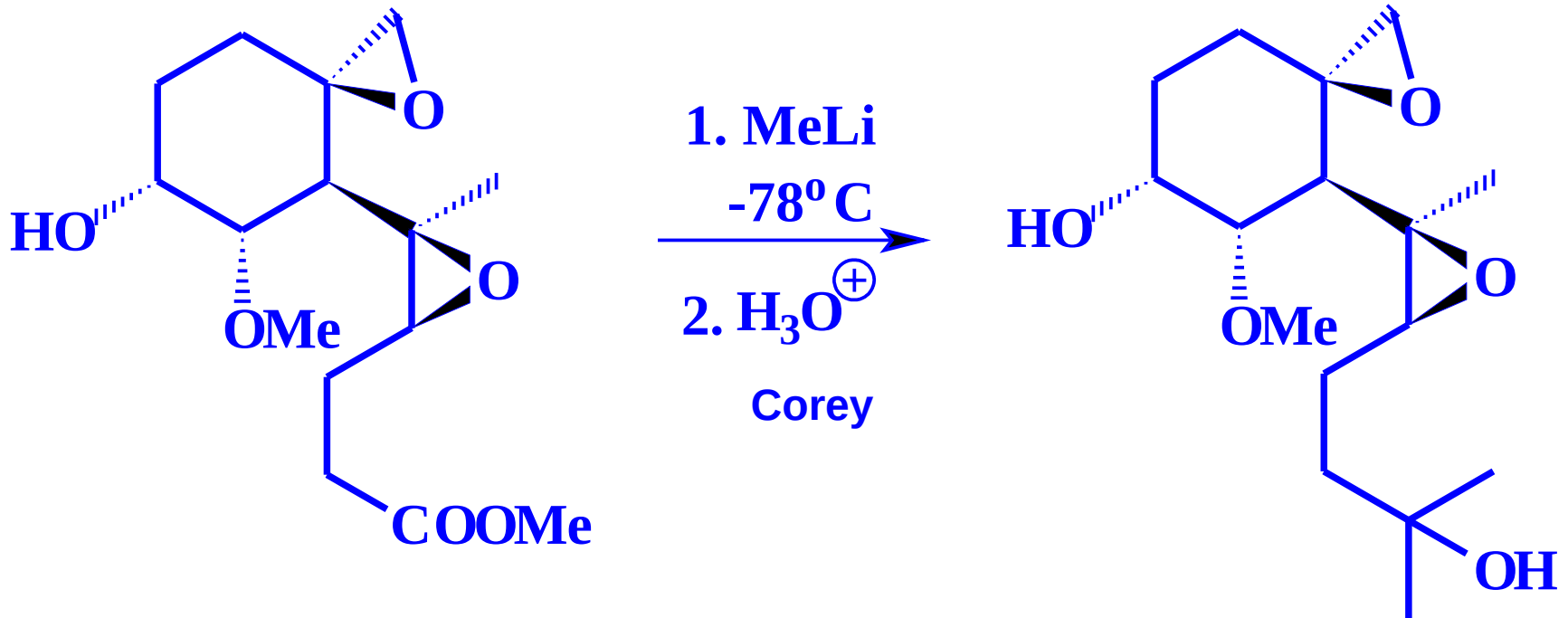
# 4. Từ tác chất cơ Liti

## Phản ứng với aldehyd - ceton



S	M	L	R	R'	Tỷ lệ mol A:B
H	i-Pr	Ph	H	i-Pr	1:1
Me	Et	Ph	Me	Et	2,3:1
Me	Et	Ph	Et	Me	10:1
H	Me	Ciclohexil	H	Me (pentan)	1,5:1
H	Me	Ciclohexil	H	Me (eter)	1,2:1

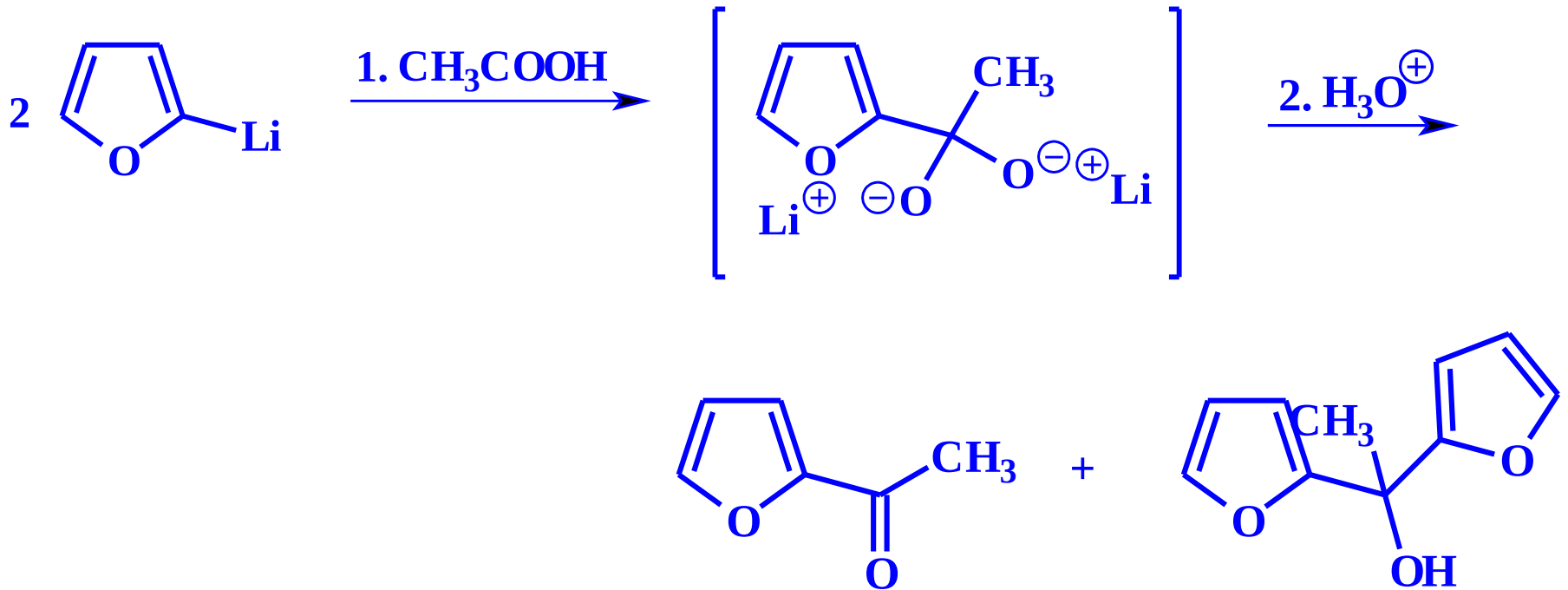
# 4. Từ tác chất cơ Liti Phản ứng với dẫn xuất acid



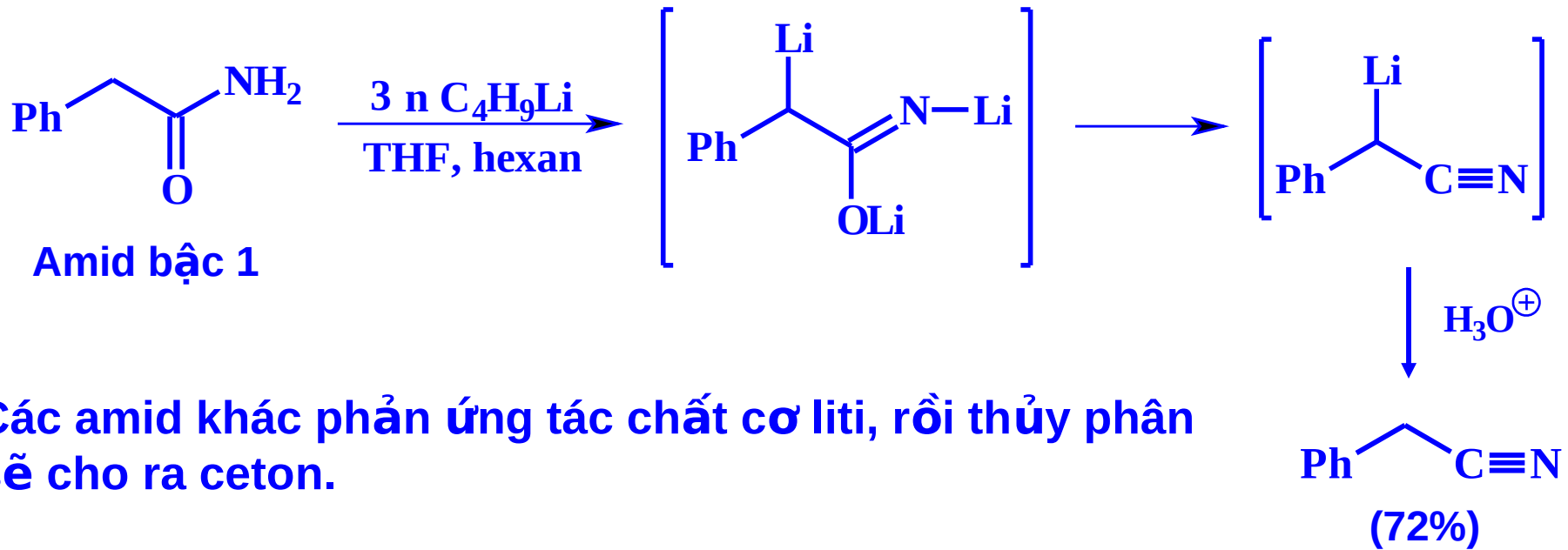
(±) Fumagillin

Sản phẩm là một alcol bậc 3

# 4. Từ tác chất cơ Liti Phản ứng với dẫn xuất acid

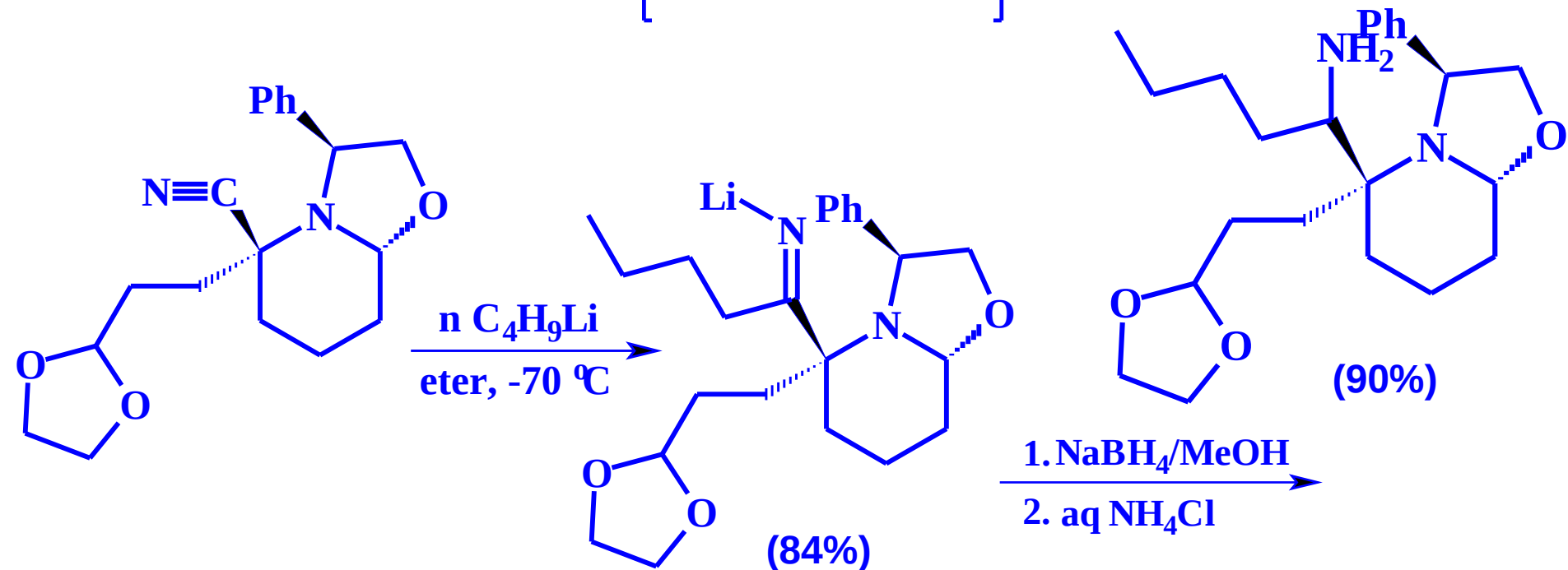
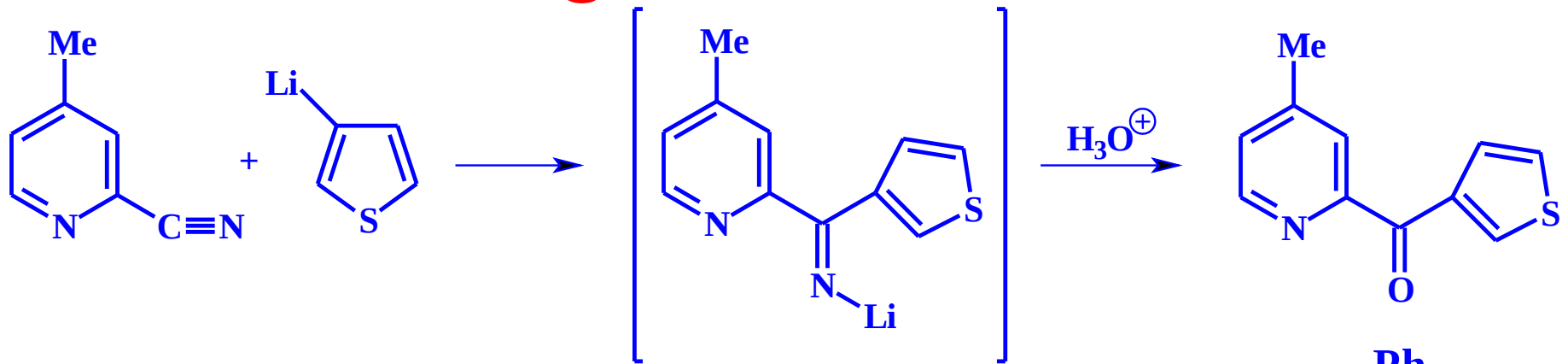


# 4. Từ tác chất cơ Liti Phản ứng với dẫn xuất acid

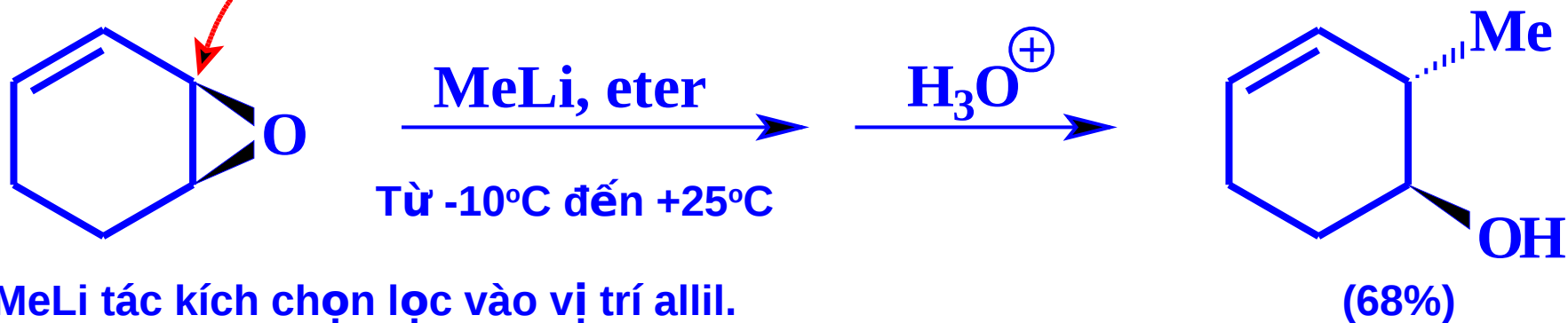


Sự thủy phân tiếp sẽ dẫn đến sự tạo thành acid.

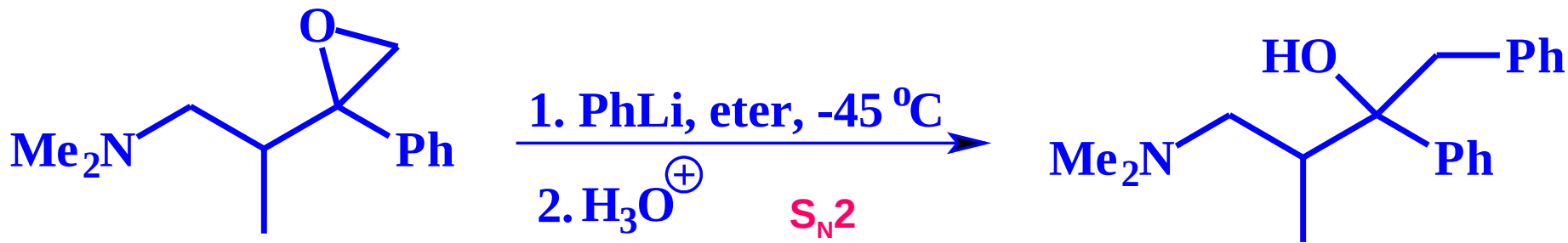
# 4. Từ tác chất cơ Liti Phản ứng với dẫn xuất acid



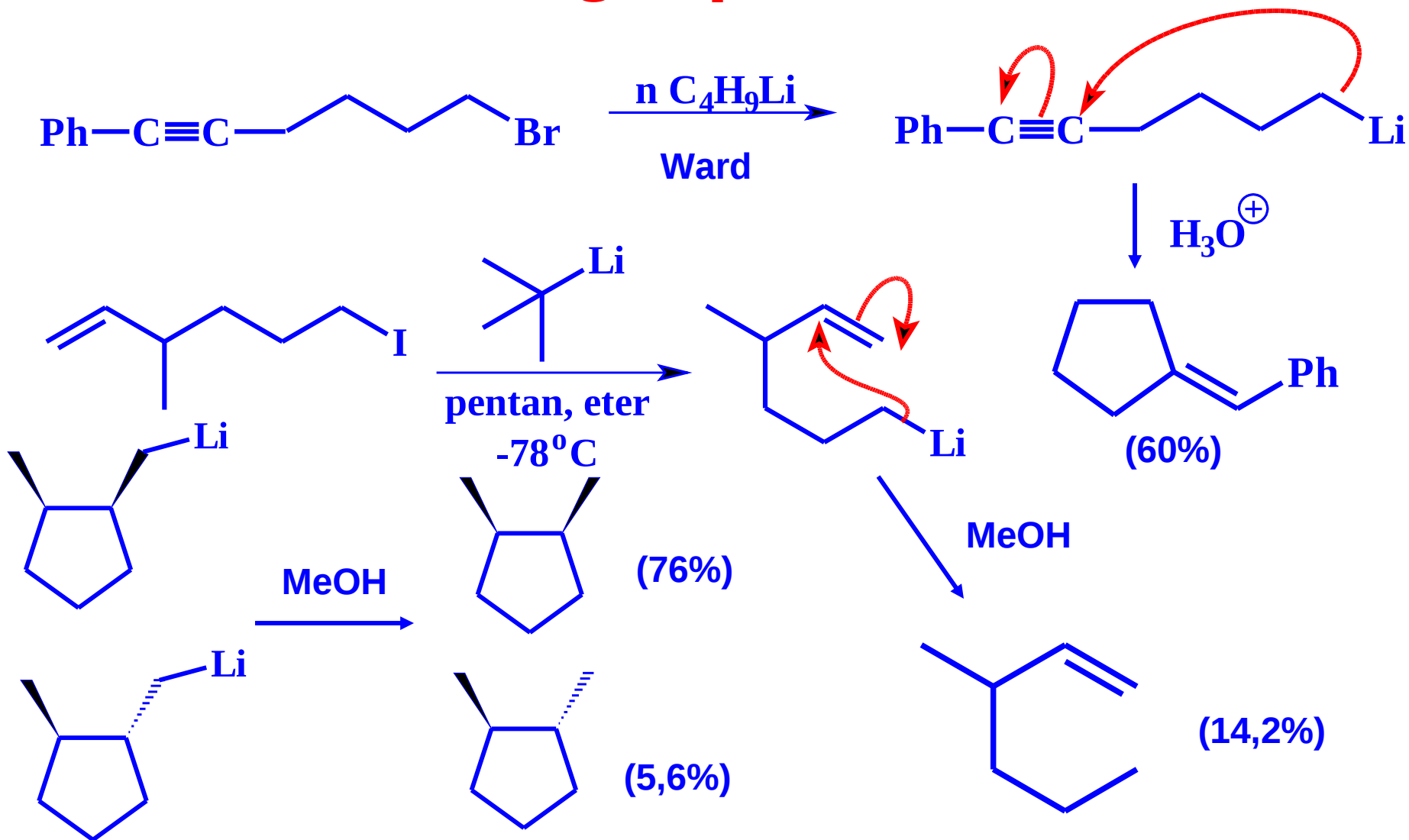
# 4. Từ tác chất cơ Liti Phản ứng với epoxid



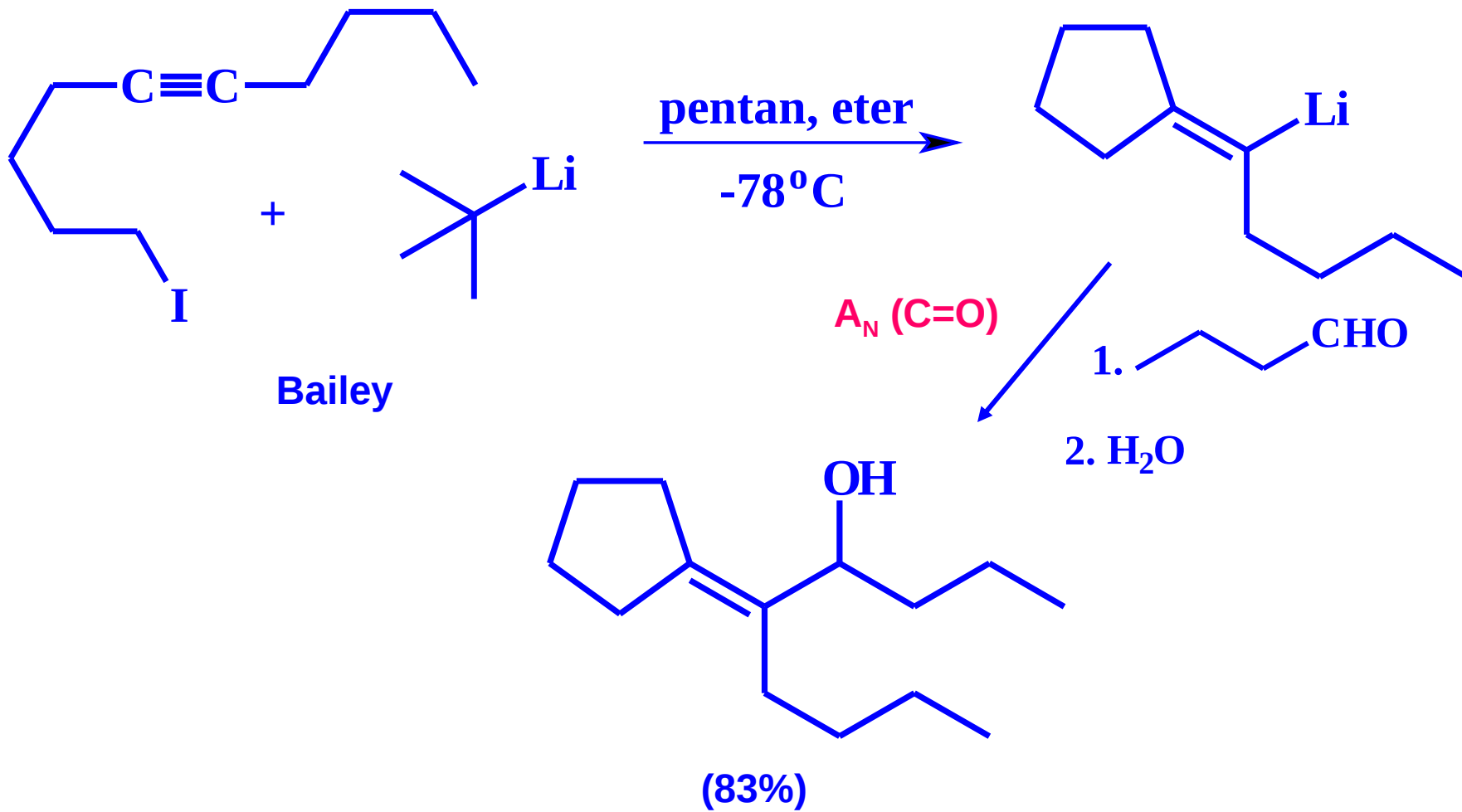
Thông thường, tác chất cơ liti tác kích vào epoxid theo hướng ít bị che chắn nhất.



# 4. Từ tác chất cơ Liti Phản ứng nội alkin-alken



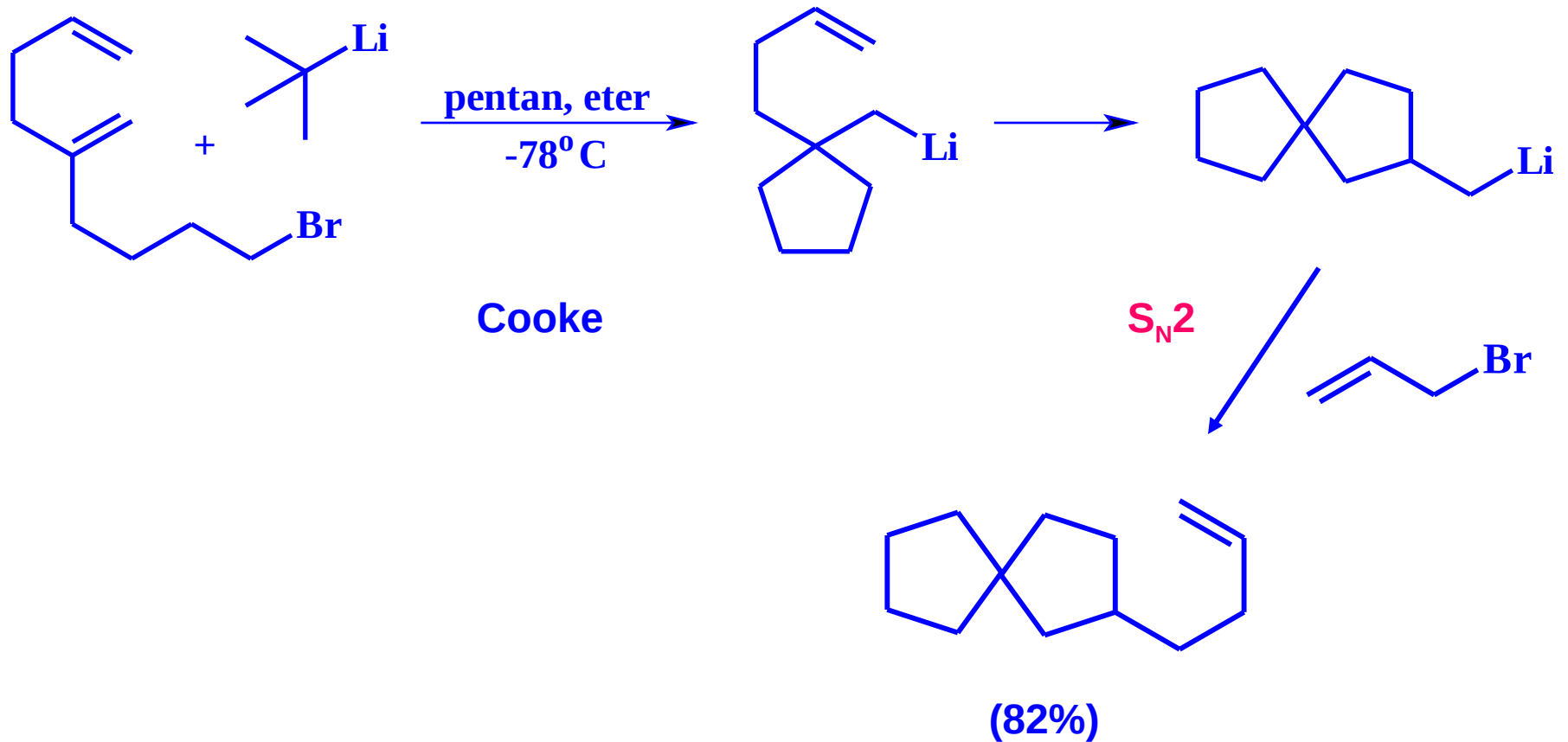
# 4. Từ tác chất cơ Liti Phản ứng nội alkin-alken





# 4. Từ tác chất cơ Liti

## Phản ứng nội alkin-alken



# 5. Từ tác chất cơ đồng

- Có 3 loại tác chất cơ đồng :
- Liti dialkil Cu ( $R_2CuLi$ ) (Tác nhân Gilman)
- Phức cơ đồng nitril ( $R_2Cu(CN)Li_2$ )
- Phức cơ đồng isonitril

# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác nhân Gilman – Điều chế



Hoạt tính :  $\text{CuI} > \text{CuBr} > \text{CuCl}$ , tuy nhiên  $\text{Me}_2\text{S.CuBr}$  cho kết quả khá tốt.

Độ bền của tác chất Gilman phụ thuộc vào cấu trúc.

Whitesides và House cho thấy  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  bền trong eter trong vài giờ ở  $0^\circ\text{C}$  và trong bầu khí quyển nitơ.

Tác chất Gilman với các alkyl bậc 2 và bậc 3 thường nhanh chóng bị phân hủy khi ở  $> -20^\circ\text{C}$ .

# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác nhân Gilman – S<sub>N</sub>2

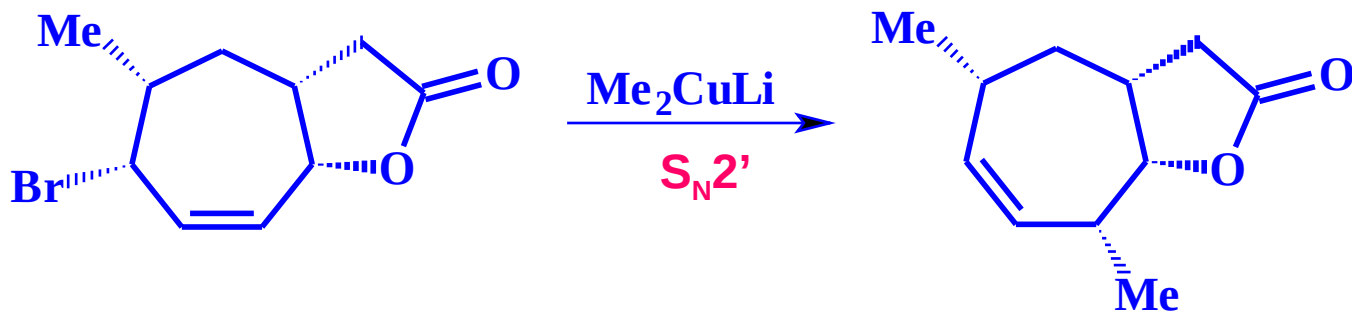
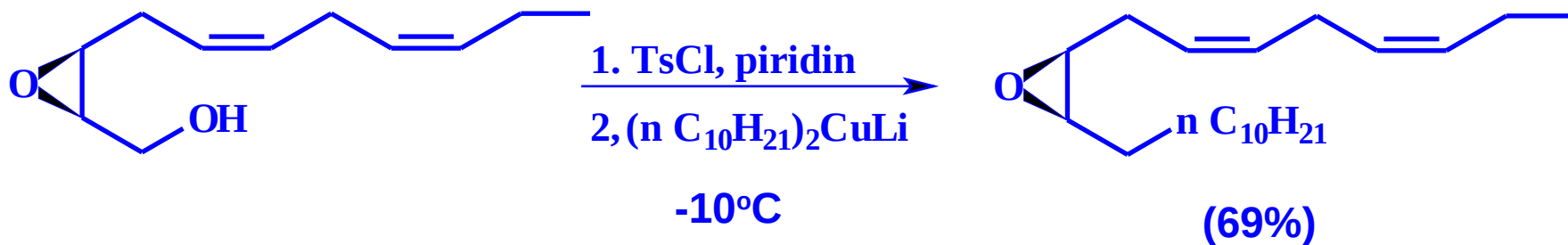
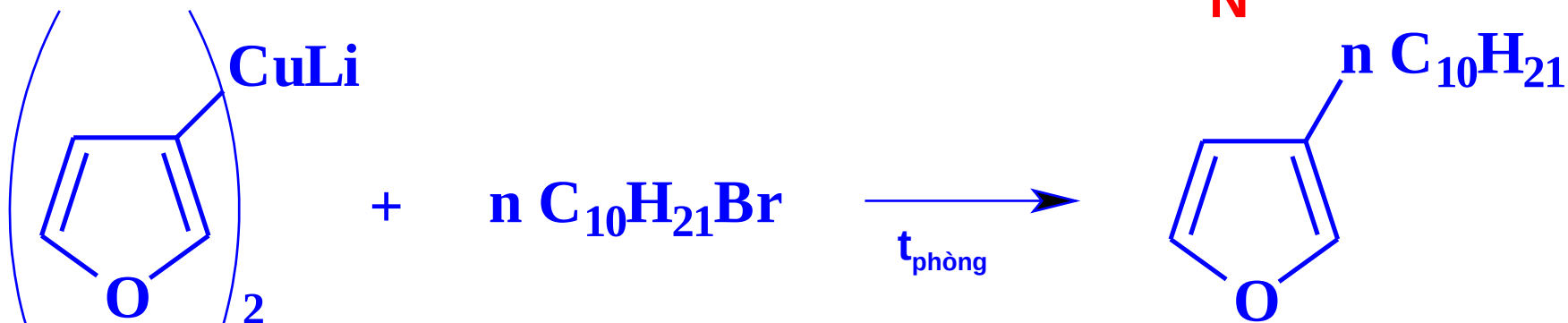


Hoạt tính : RI > RBr > RCl

RX	Dung môi	Thời gian (giờ)	
1-Iodopentan	Eter	1	68%
		26	70%
1-Bromopentan	THF	1	98%
		1	98%
1-Cloropentan	THF	1	80%
		eter	1
2-Bromo-2-metilpentan	THF	1	<10%
		26	10%

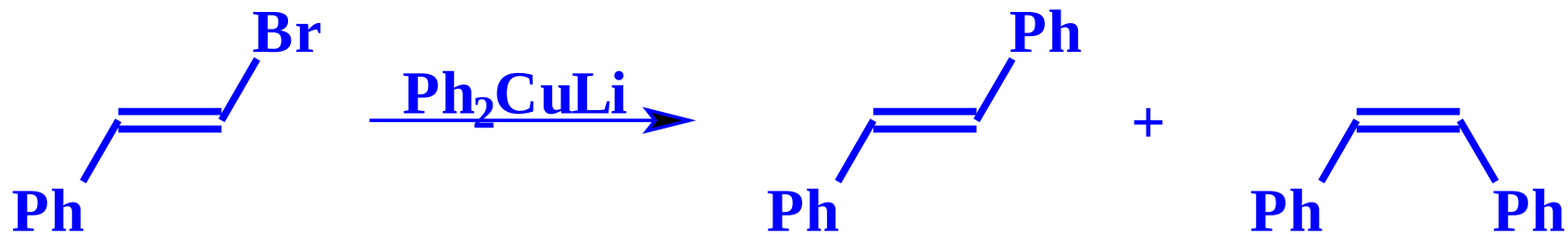
# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác nhân Gilman – S<sub>N</sub>2



# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman – S<sub>N</sub>2



(E) 2-Bromostiren

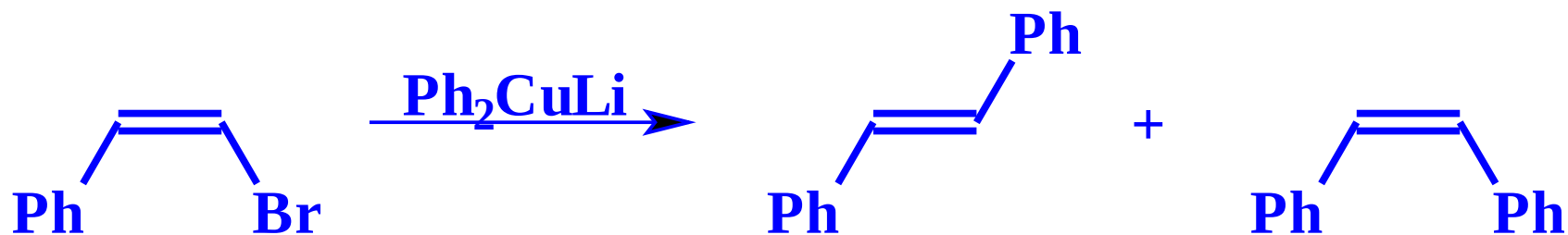
(E) Stilben

(Z) Stilben

4 giờ

90

<2



(Z) 2-Bromostiren

(E) Stilben

(Z) Stilben

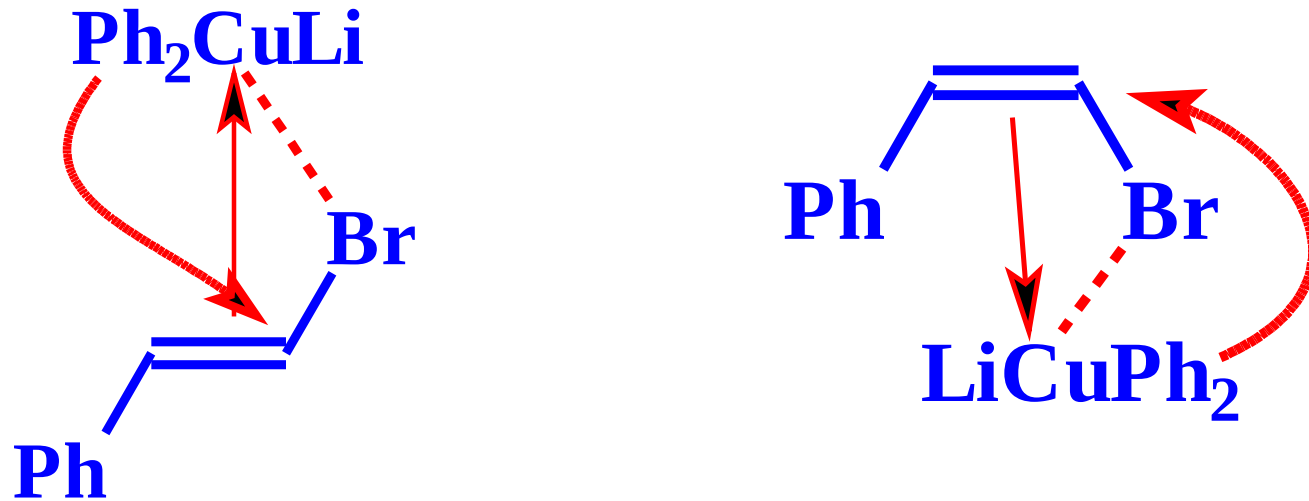
4 giờ

<1

73

# 5. Từ tác chất cơ đồng

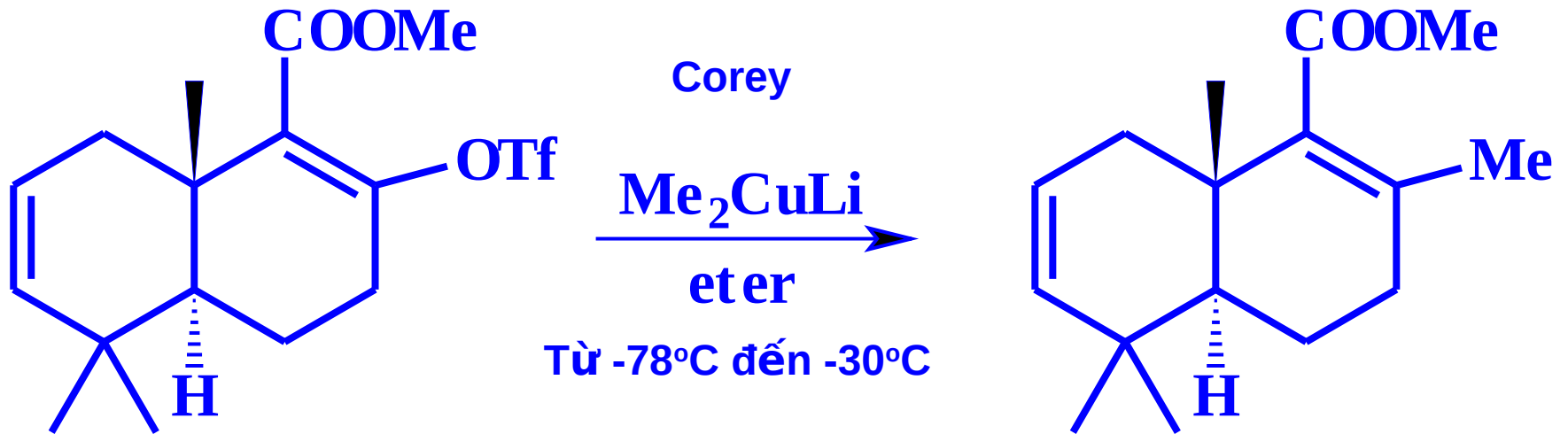
## Tác chất Gilman – S<sub>N</sub>2



Phản ứng của các tác chất cơ đồng với các alkenil halogenur thường có độ chọn lọc lập thể cao.

# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman – S<sub>N</sub>2



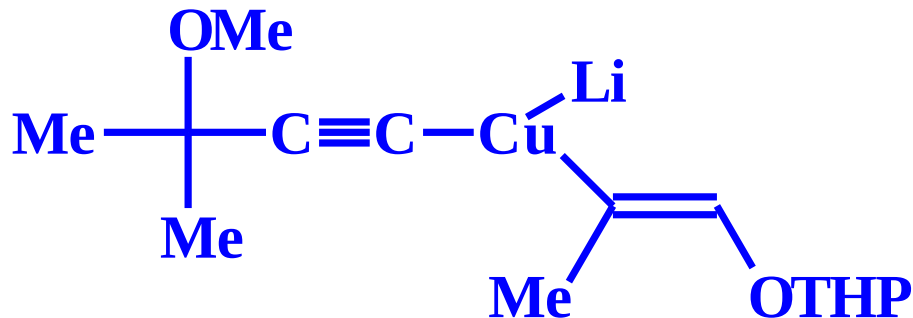
Hơn nữa, người ta có thể dùng tác chất cơ đồng với hai alkyl khác nhau.

Thông thường, liên kết alkinil – Cu rất ổn định hơn so với các liên kết alkyl – Cu và alkenil – Cu.



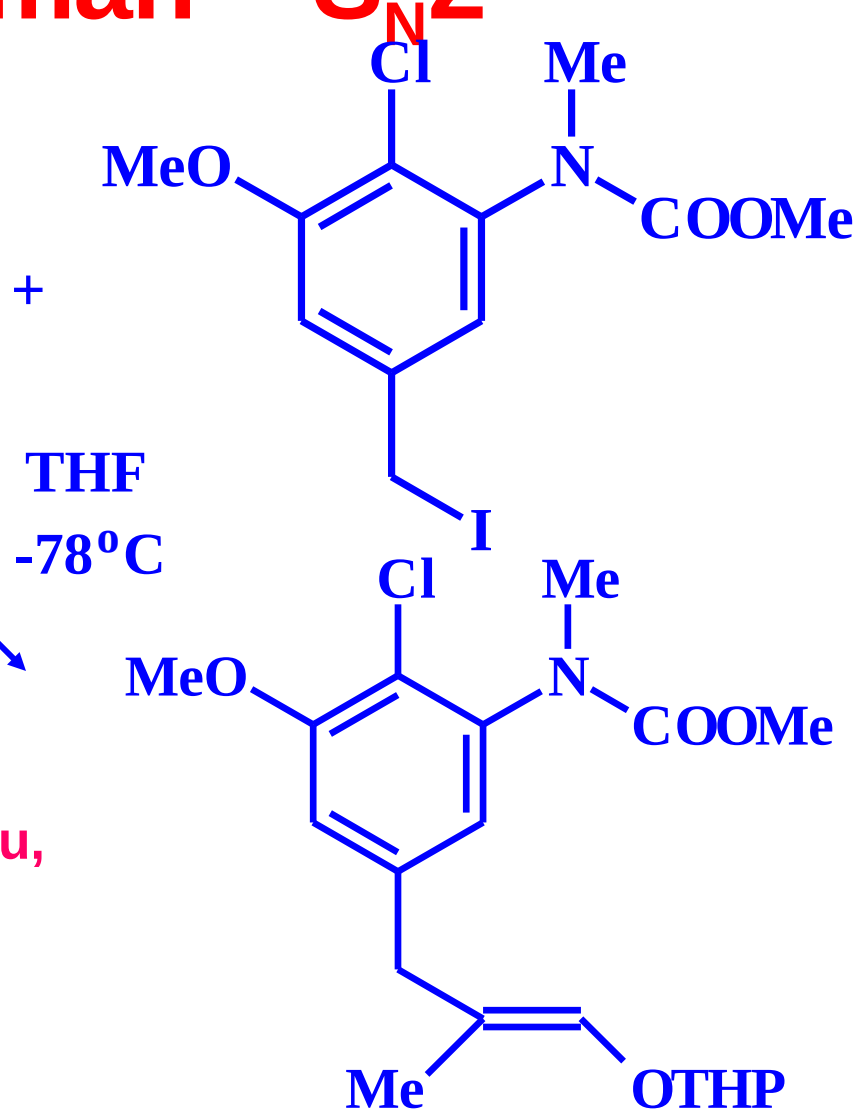
# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman - S<sub>N</sub>2



THP : Tetrahidropiran

Corey

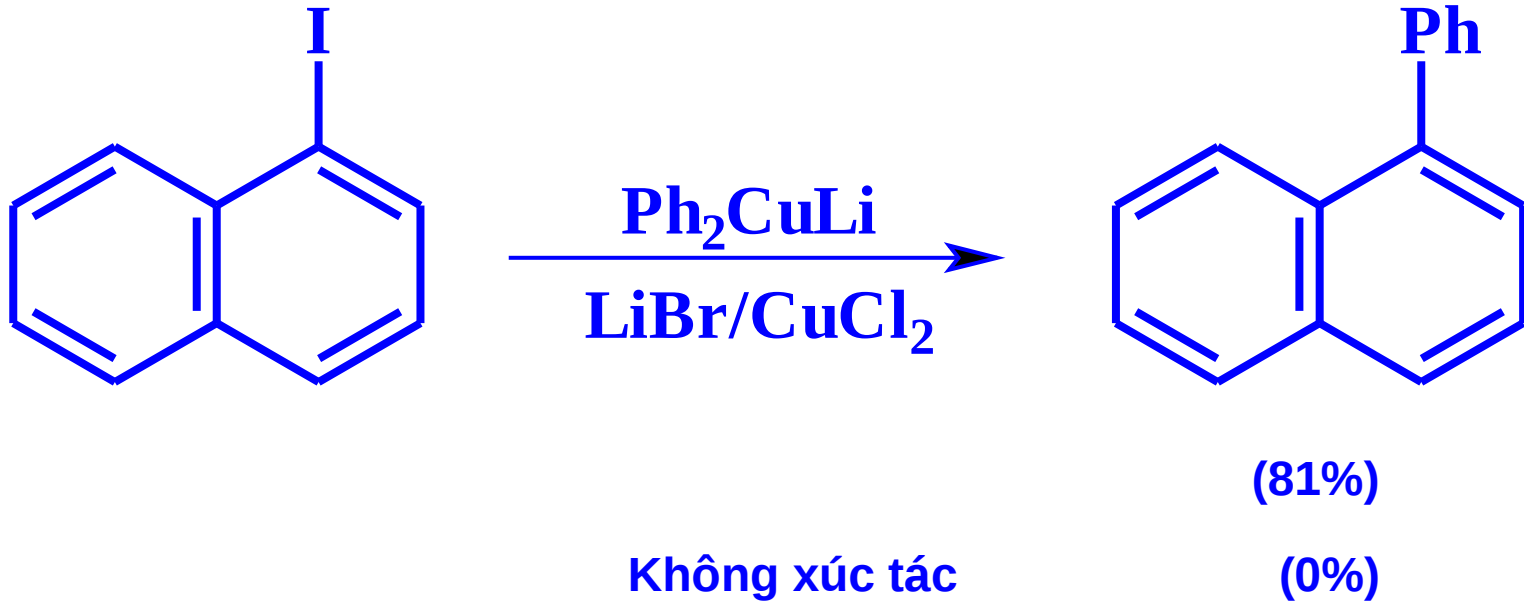


Do liên kết  $C\equiv C-Cu$  bền hơn  $C=C-Cu$ ,  
nên alkenil là tác nhân thân hạch.

# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman – S<sub>N</sub>2

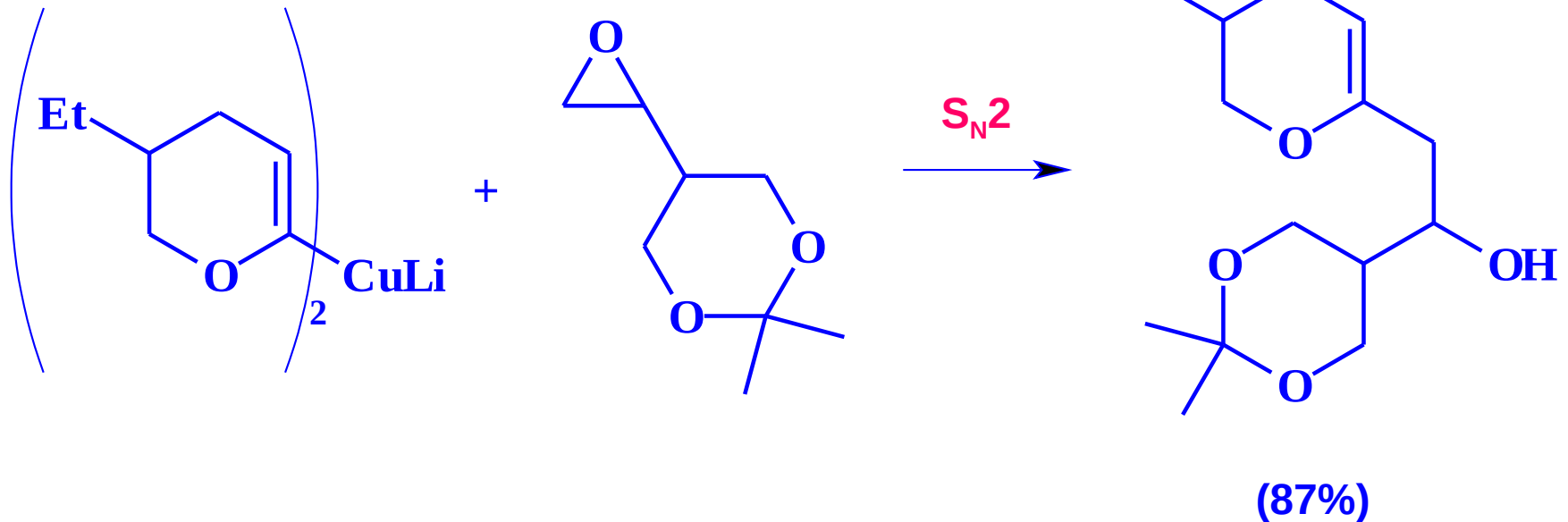
Để dễ dàng thế các halogen gắn trực tiếp trên nhân thơm, người ta dùng thêm các muối là xúc tác.



# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman – $S_N2$

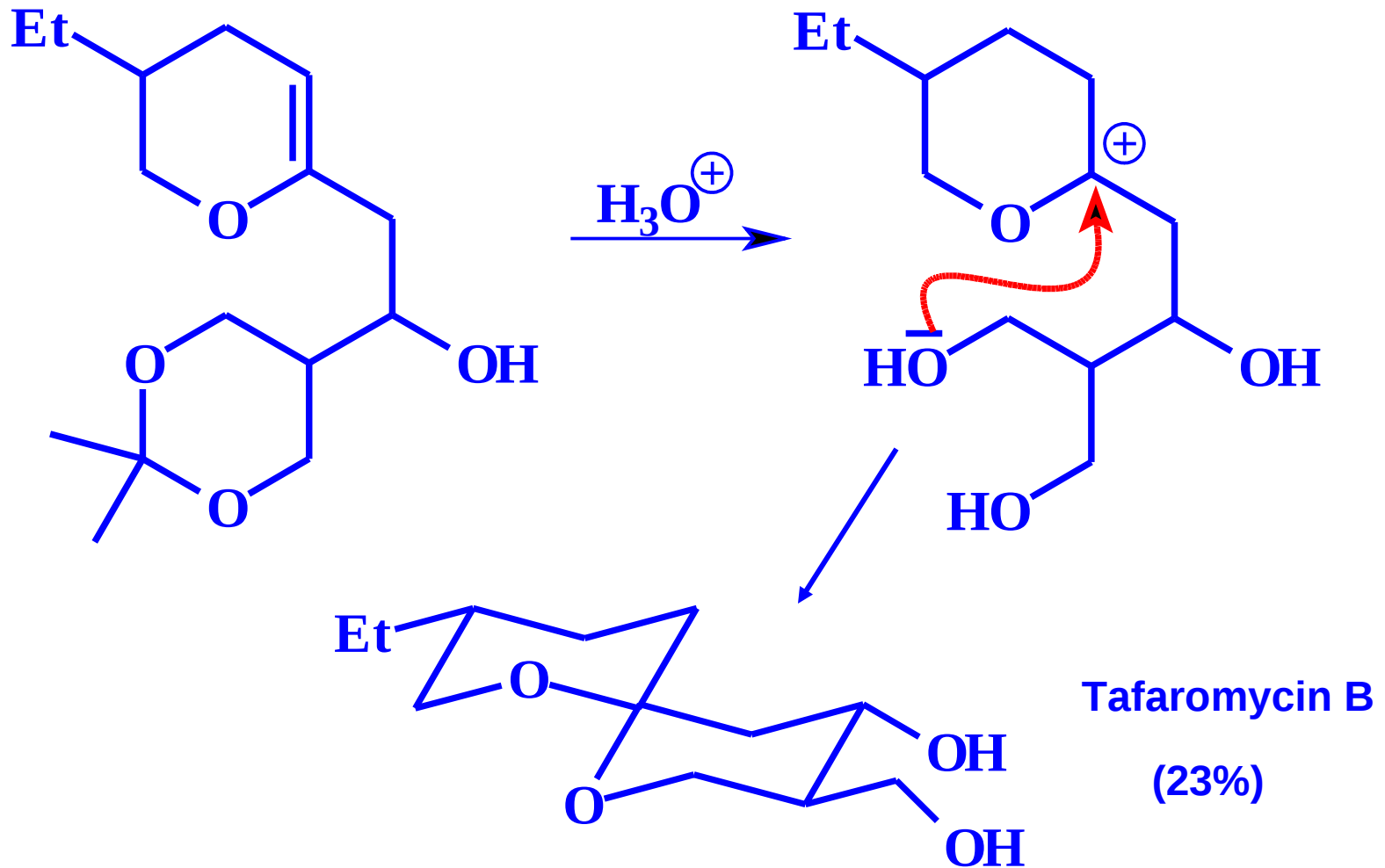
Tác chất cơ đồng cũng làm mở vòng epoxid theo hướng  $S_N2$ .



Sản phẩm alcol này được dùng để điều chế tafaromycin B.

# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman – S<sub>N</sub>2



# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman – $A_N$

Liti dialkil Cu phản ứng rất nhanh với aldehyd.

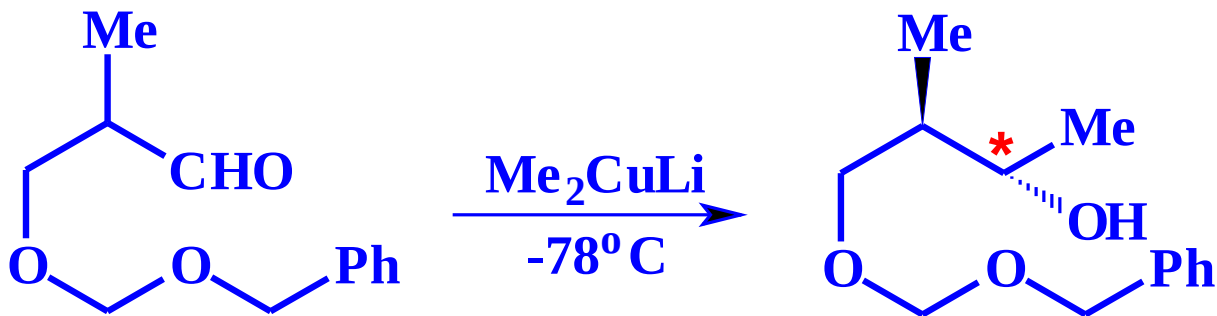
$Me_2CuLi$  phản ứng với benzaldehyd để tạo thành alcol phenyletil ở  $<-90^\circ C$ .

Còn 5-nonanon chỉ phản ứng ở  $-10^\circ C$  để tạo thành 5-metil-5-nonanol.

Ở nhiệt độ cao, liti dialkil Cu bị phân hủy.

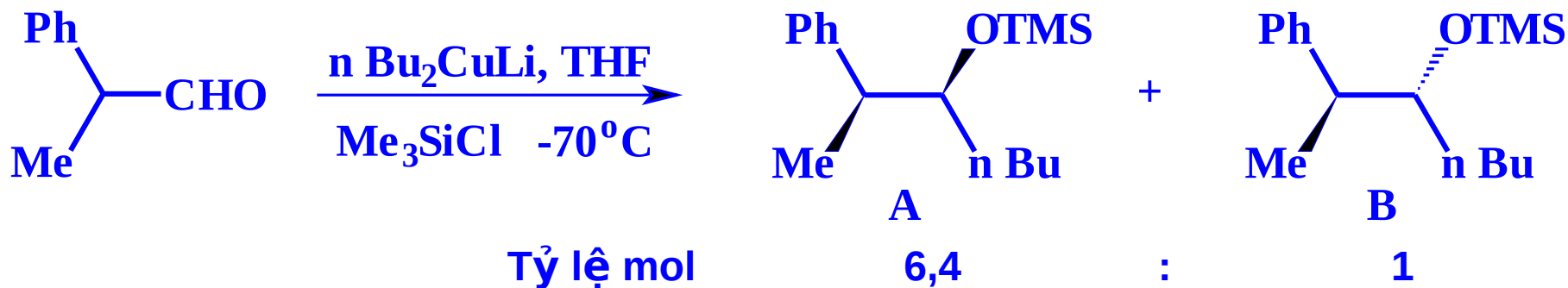
# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman – $A_N$



Tỷ lệ mol 2 đối quang là 30:1.

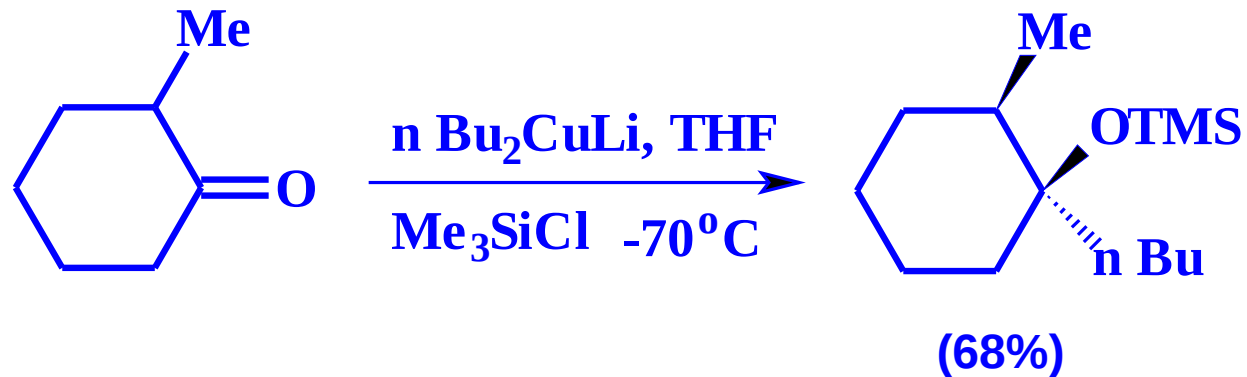
Nguyên nhân có thể do khả năng tạo phức chất vòng bởi các nguyên tử O.



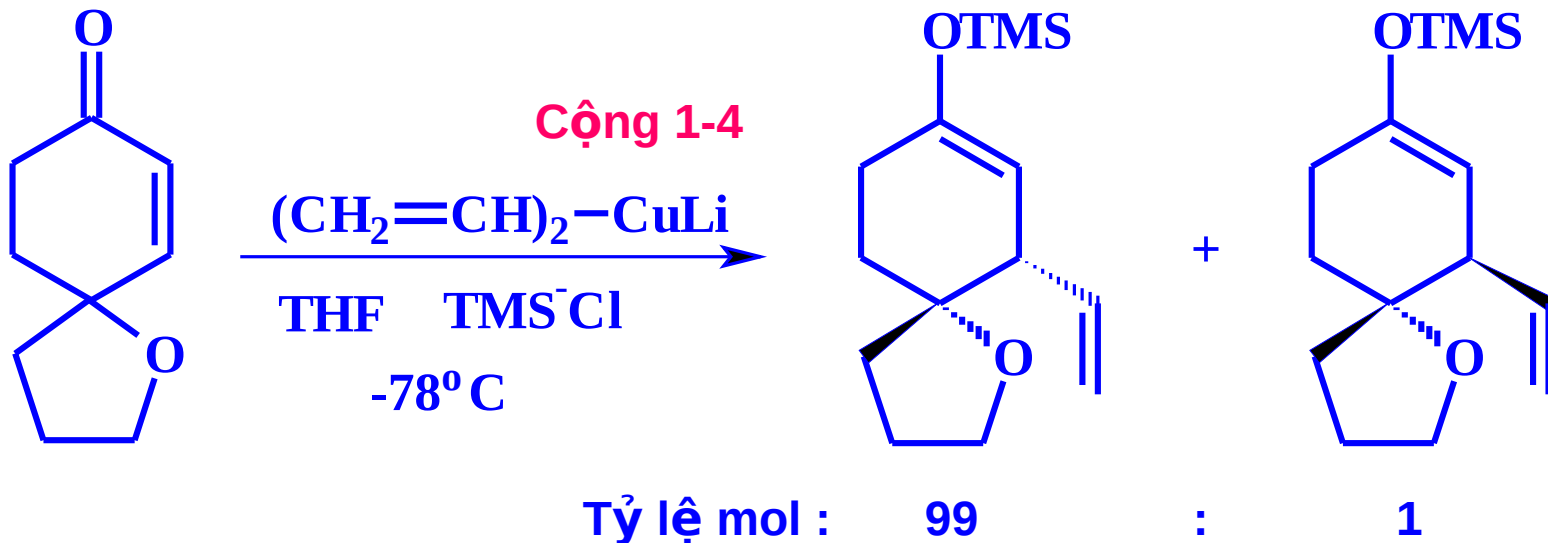
Trong đó sản phẩm A được dự đoán ưu tiên theo quy tắc Cram.

# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman – $A_N$

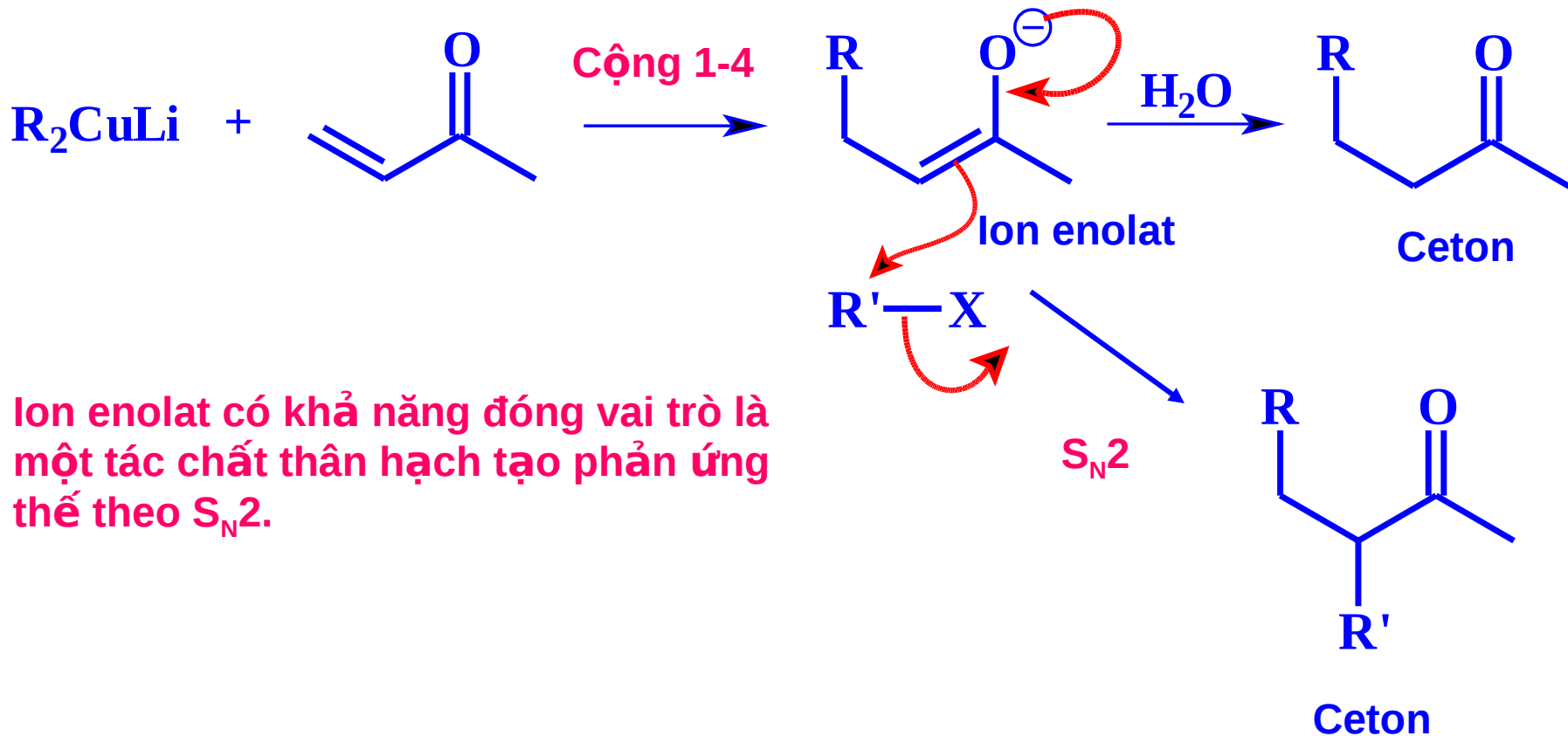


Các ceton cho phản ứng với tác chất liti dialkil Cu rất chậm.



# 5. Từ tác chất cơ đồng

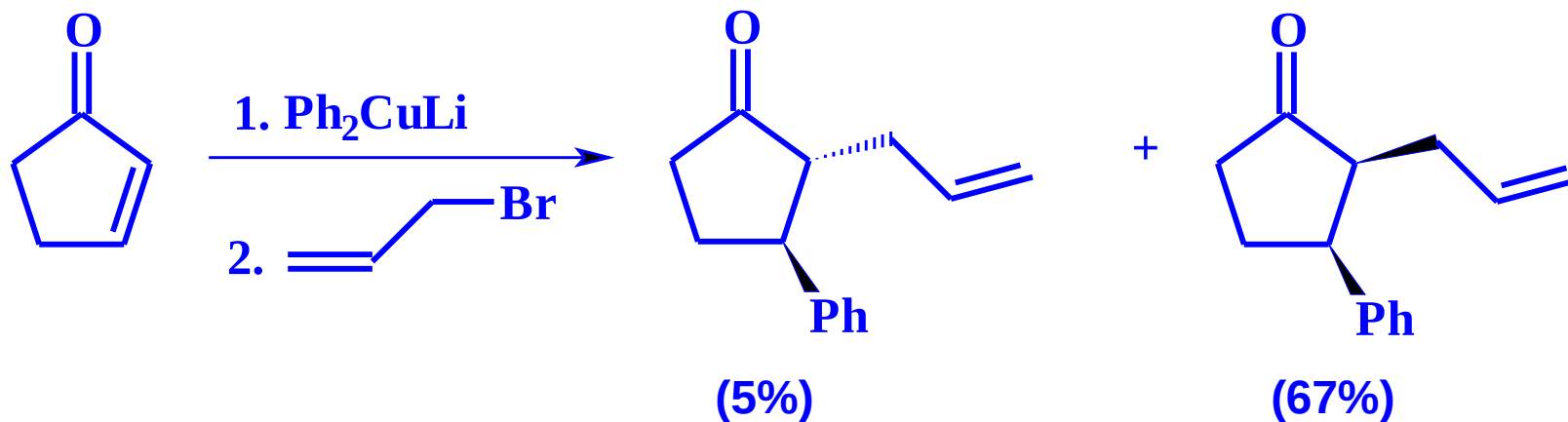
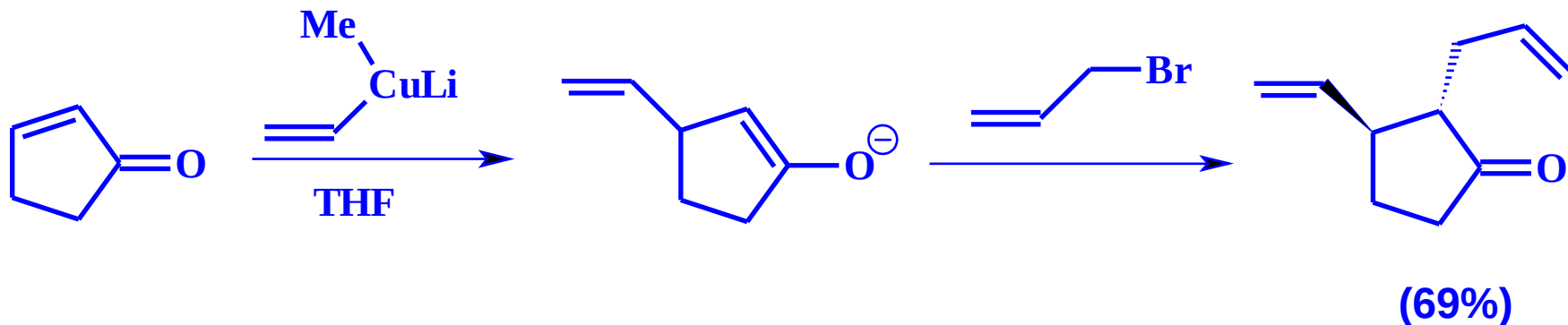
## Tác chất Gilman $\text{Cu} - \text{A}_N$





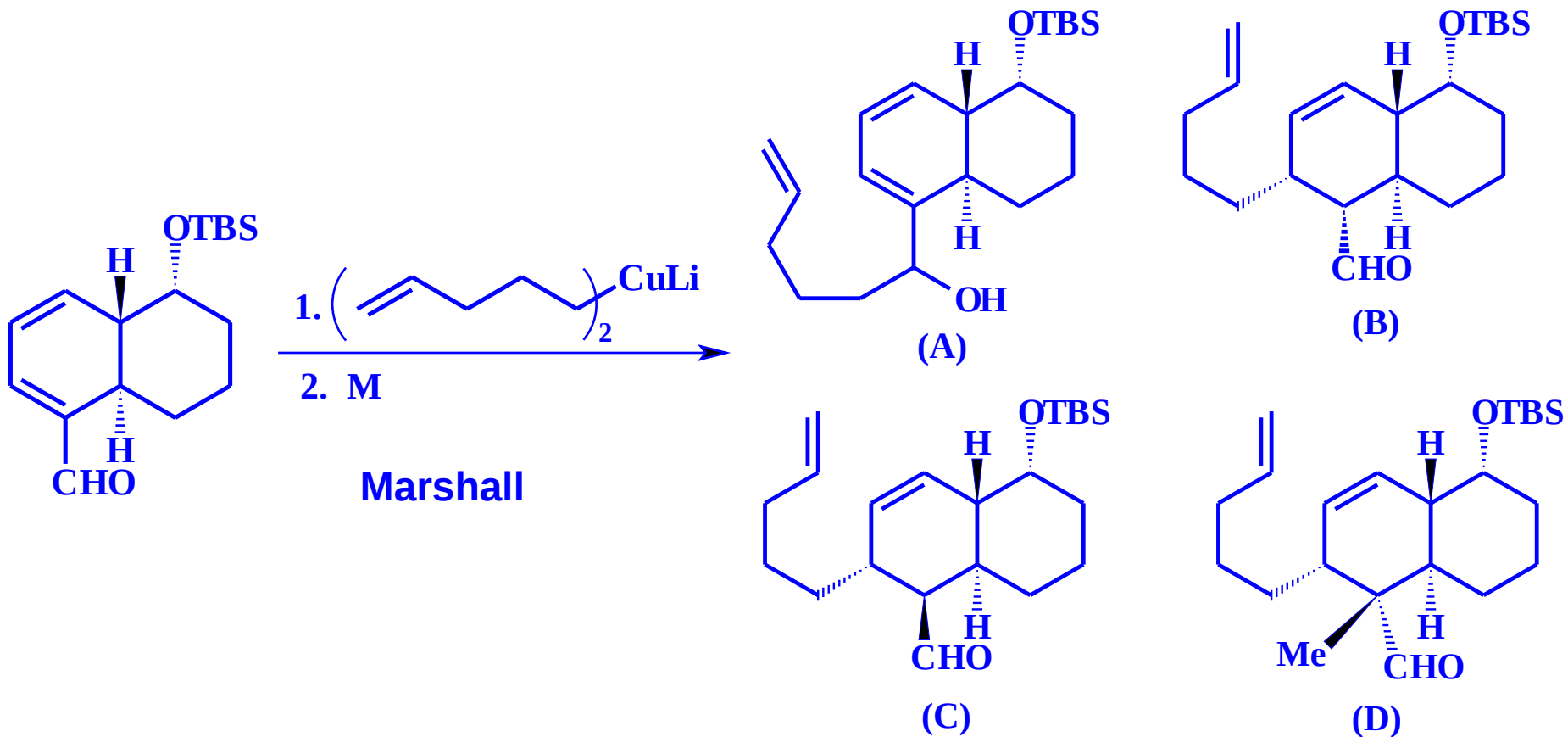
# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman – $A_N$



# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman – $A_N$

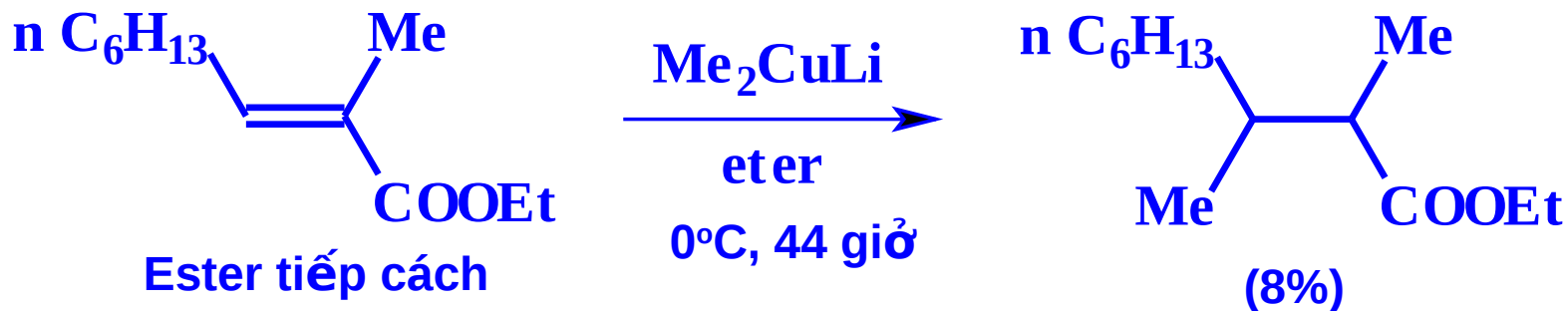


Eter/THF	M=MeI	0%(A)	30%(B)	22%(C)	33%(D)
Eter/THF	M=H <sub>2</sub> O	0%(A)	65%(B)	0%(C)	0%(D)

# 5. Từ tác chất cơ đồng

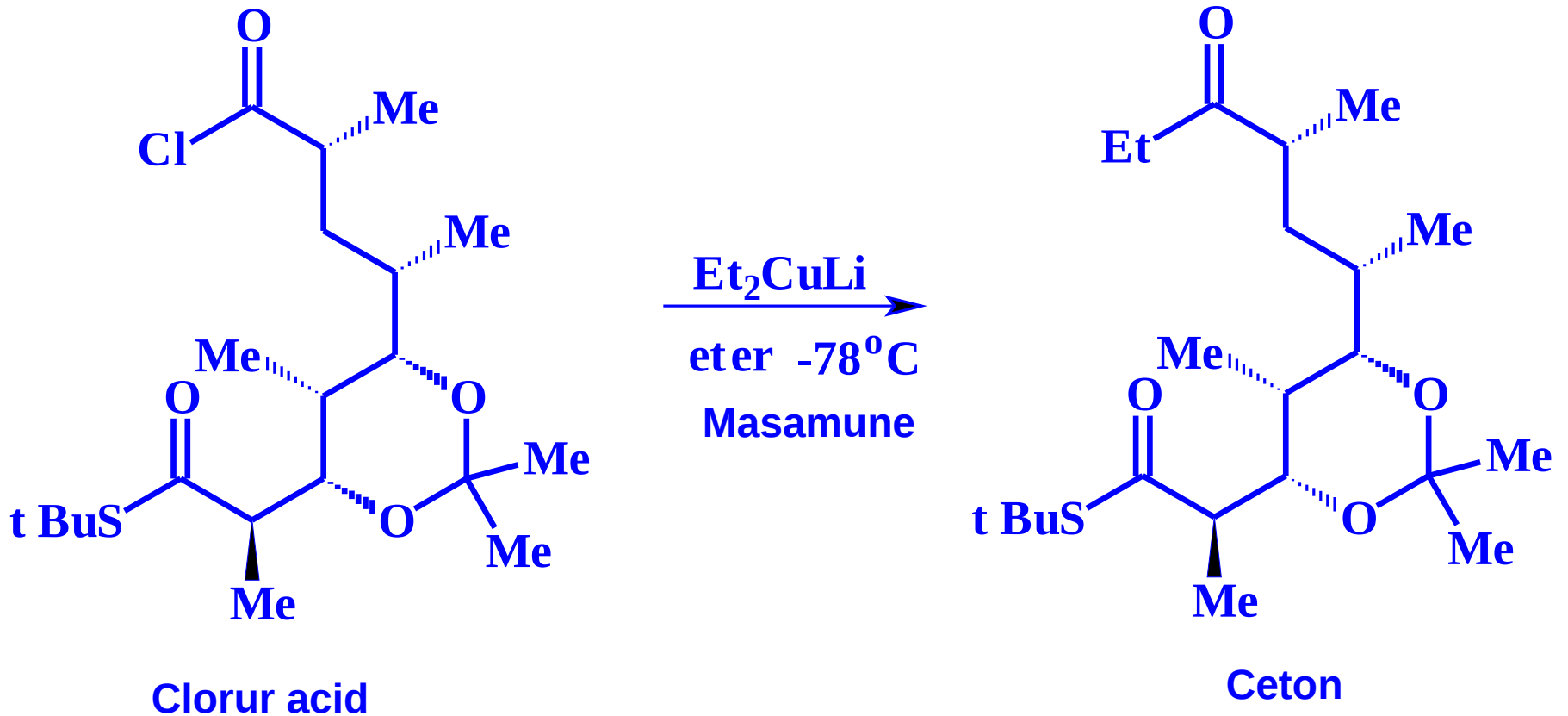
## Tác chất Gilman – A<sub>N</sub>

Các ester có nối nối tiếp cách ít hoạt tính cộng 1-4 hơn các hợp chất carbonil.



# 5. Từ tác chất cơ đồng

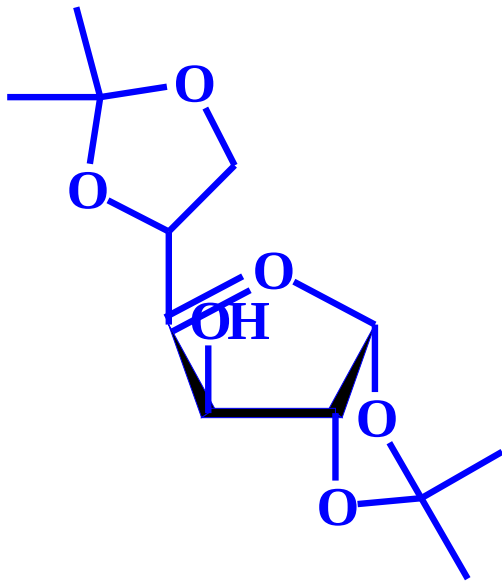
## Tác chất Gilman – $A_N$



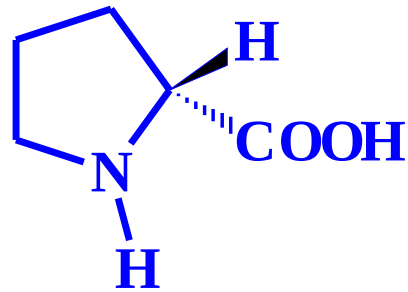
# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman – $A_N$

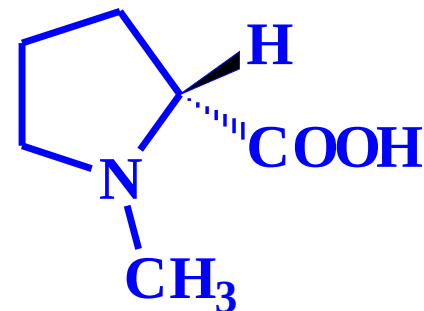
Với tác chất Gilman, người ta cũng dùng đến các chất xúc tác phi đối xứng ( $Z^*$ ) trong trường hợp phản ứng cho ra sản phẩm có tính thiên quang (để tránh sự tạo thành hỗn hợp tiêu triển).



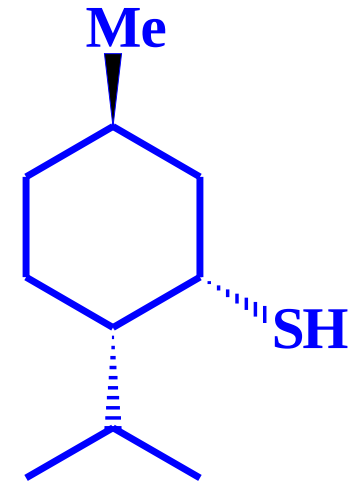
1,2,5,6-di-O-isopropyliden-  
 $\alpha$ -D-glucofuranose



(S) Prolin



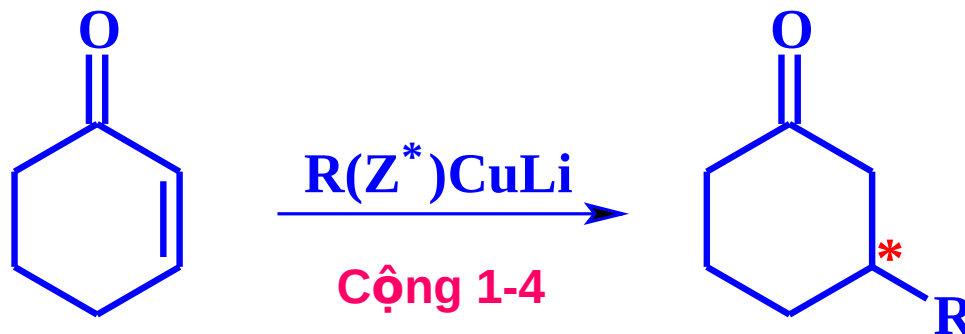
(S) N-Metilprolin



Neometniltiol

# 5. Từ tác chất cơ đồng

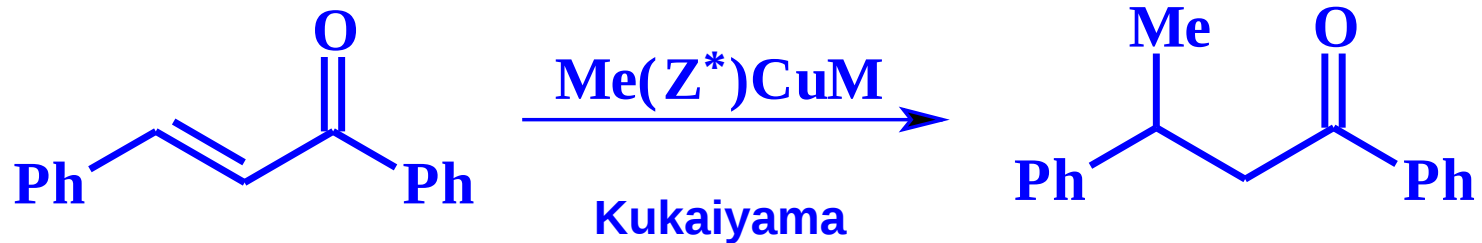
## Tác chất Gilman – $A_N$



R	Z*	Dung môi	Nhiệt độ (°C)	%SP	%ee
Me	$\alpha$ -D-Glucofuranose	Eter	0	-	6,5 (S)
Me	(S) Prolin	Eter	-5	-	15,5 (S)
Bu	(S) N-Metilprolin	Eter	-70	26	4,7
Bu	Neomentiltiol	THF	-90	66	15,3
Me	Cinchonidine	Benzen	0	61	26 (S)

# 5. Từ tác chất cơ đồng

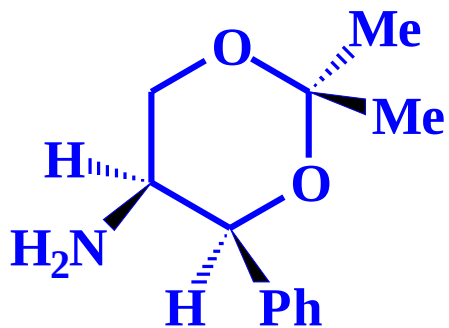
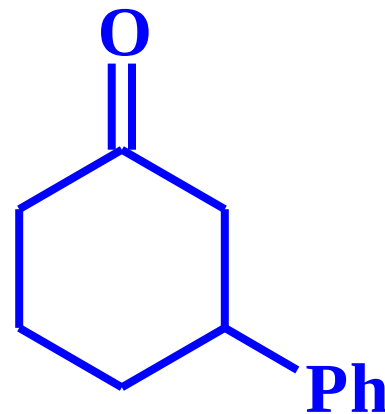
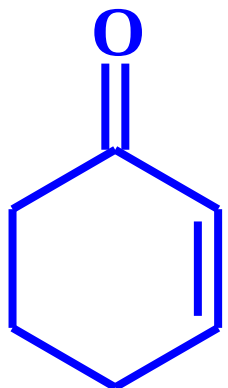
## Tác chất Gilman – A<sub>N</sub>



Z*	M	Dung môi	%SP	%ee
(S) N-Metilprolin	Mg	THF	71	68 (S)
Conchinidine	Li	Eter	21	34 (S)

# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Tác chất Gilman – A<sub>N</sub>

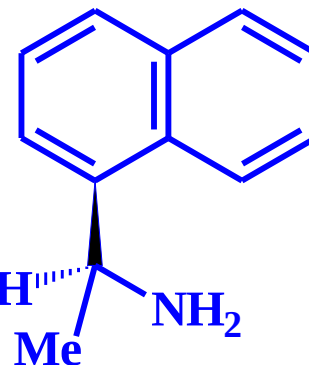


(4S,5S) (+)-5-Amino-2,2-dimetil-  
4-phenil-1,3-dioxan  
(62%) với %ee = 50%



(R/S)  $\alpha$ -Metilbenzilamin

(70%) với %ee = 30%



(R/S)  $\alpha$ -(1-Naptil)etilamin

(70%) với %ee = 30%

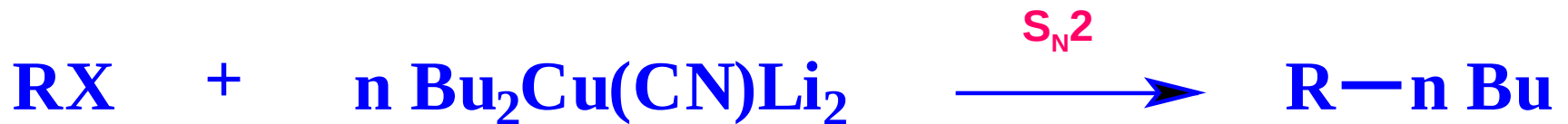


# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Phức cơ đồng nitril



Tác chất dạng phức cơ đồng nitril được dùng trong các phản ứng thế thân hạch  $\text{S}_{\text{N}}2$  và  $\text{A}_{\text{N}}$ .



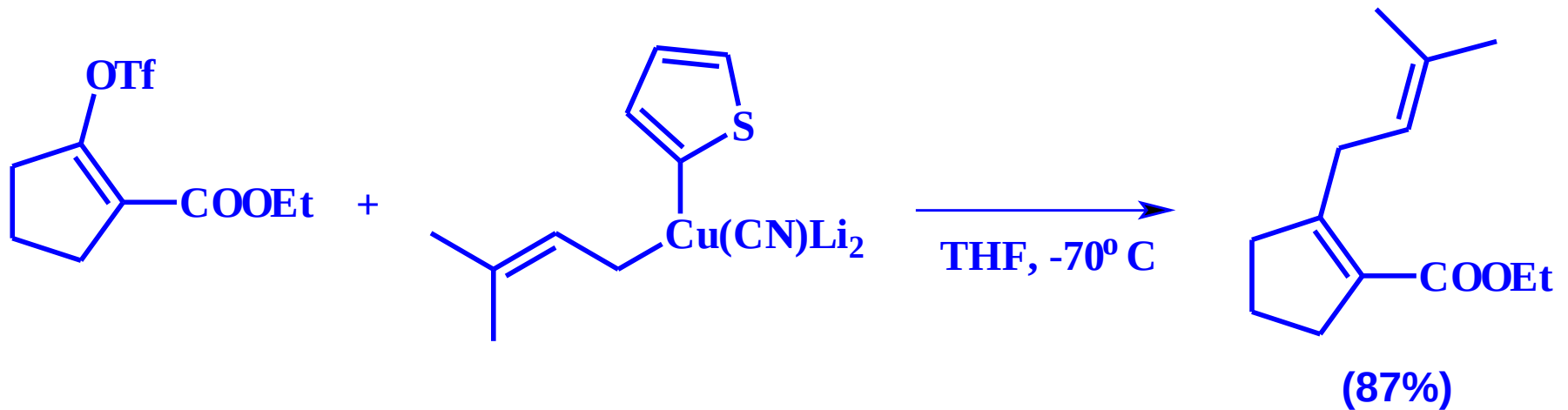
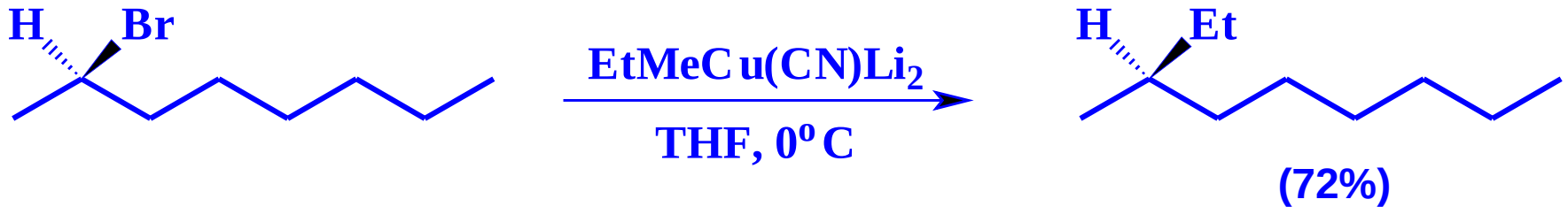
# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Phức cơ đồng nitril

RX	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (giờ)	%SP
Iodociclopentan	-78	2	82
Bromociclop[entan	0	6	86
Iodociclohexan	-78	1	100
Bromociclohexan	thường	6	41
2-Iodopentan	-50	2	99
2-Bromopentan	thường	2	94
2-Cloropentan	thường	11	28

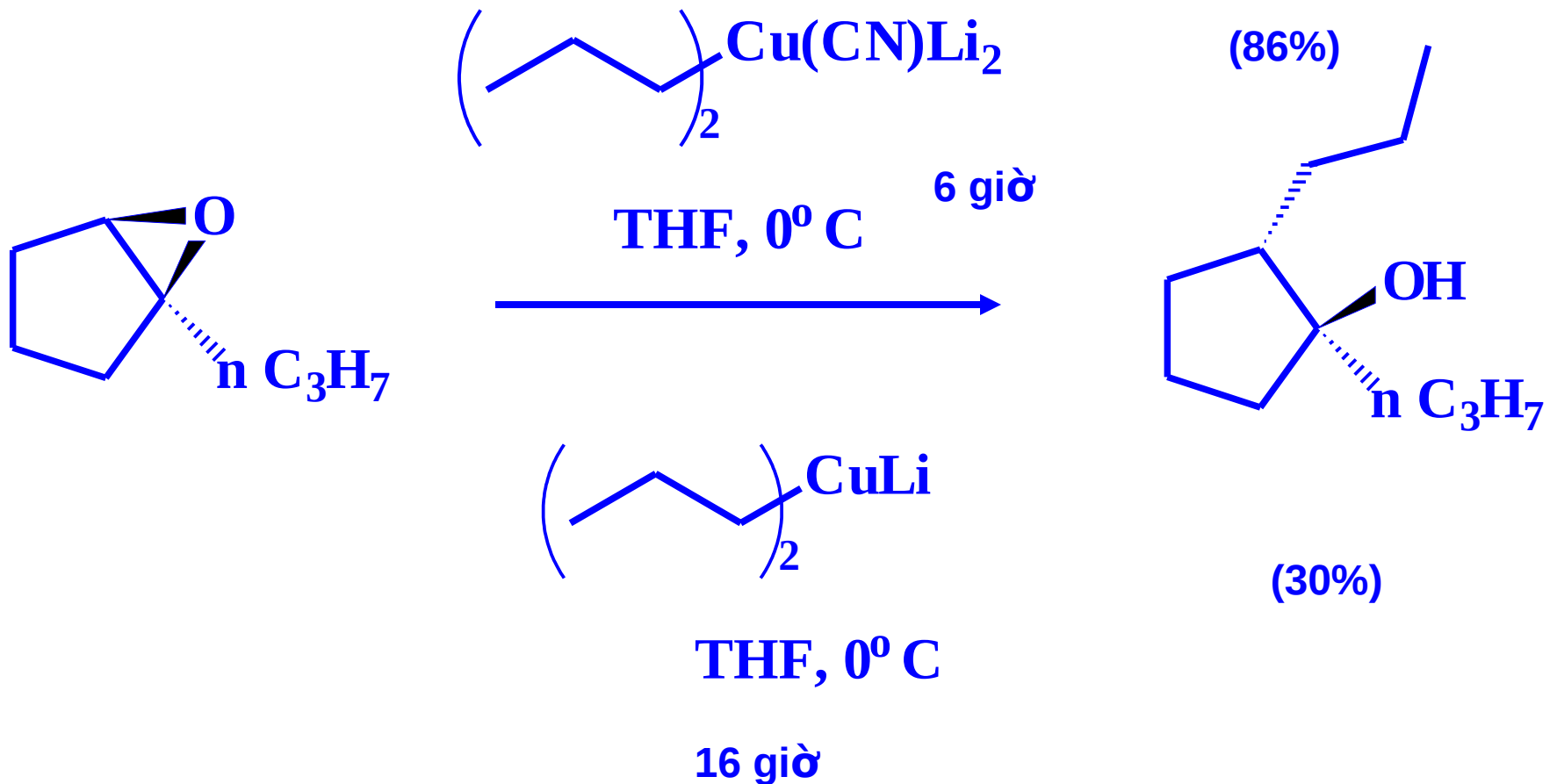
# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Phức cơ đồng nitril



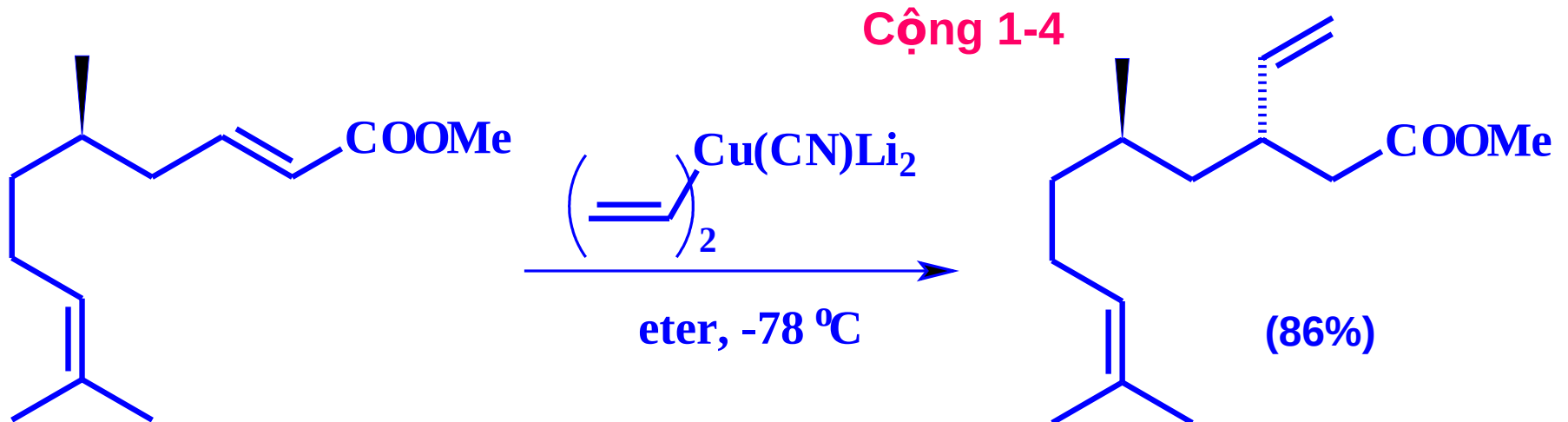
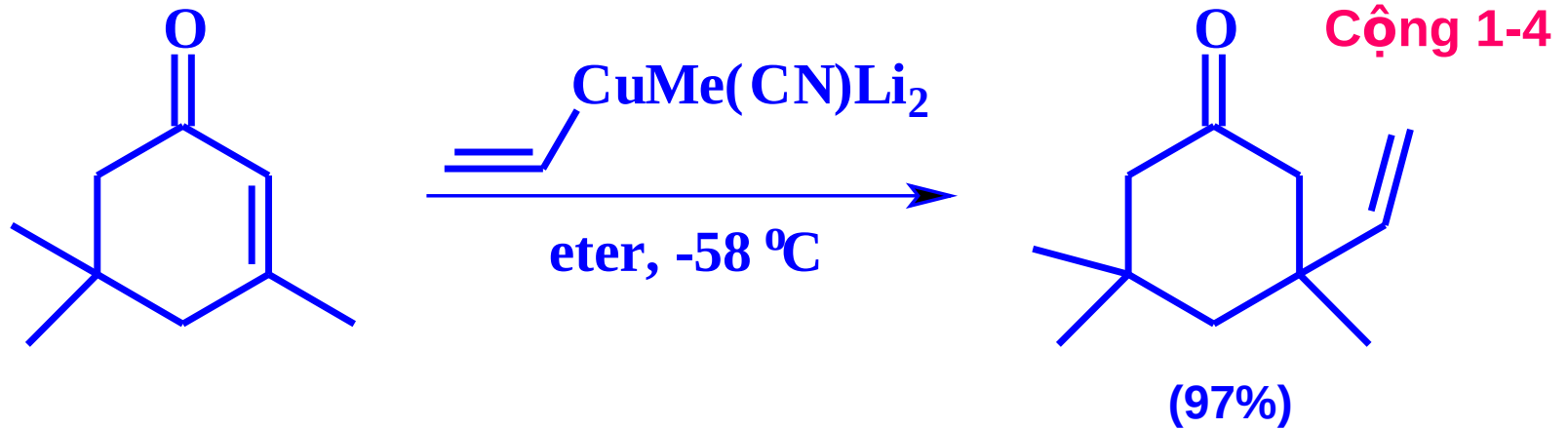
# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Phức cơ đồng nitril



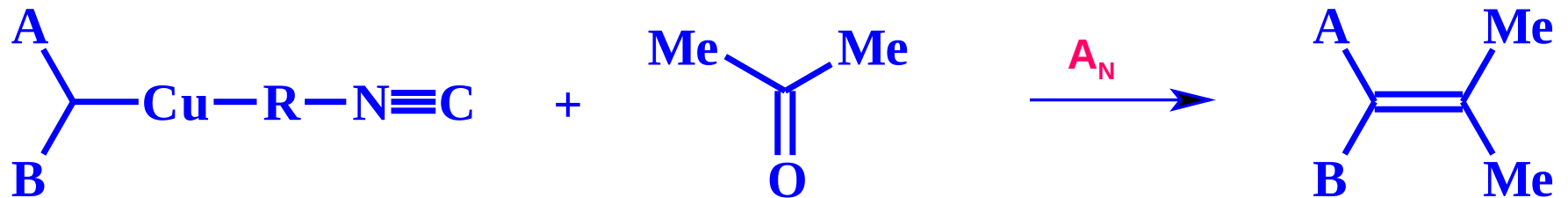
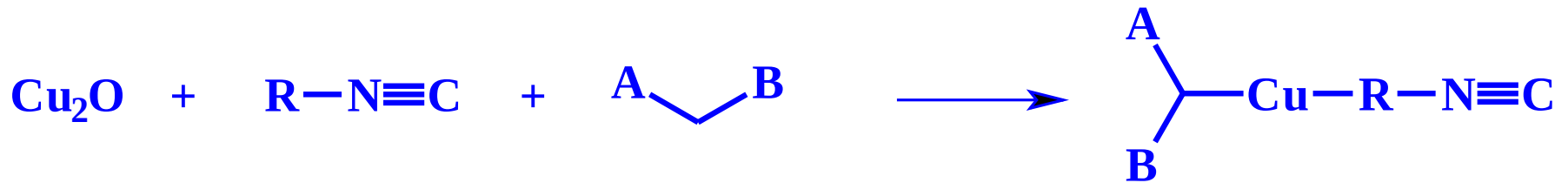
# 5. Từ tác chất cơ đồng

## Phức cơ đồng nitril



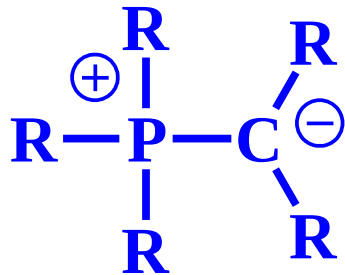
# 5. Từ tác chất cơ đồng Phức cơ đồng isonitrit

Saegusa phát triển phức cơ đồng isonitrit để dùng làm tác chất thân hạch.

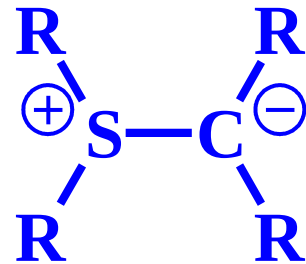


# 6. Từ ylur

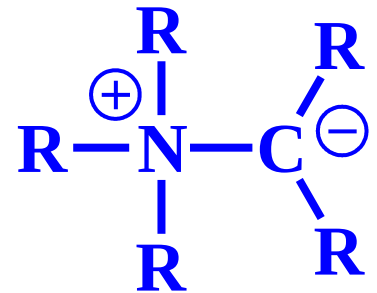
- Các tác chất ylur được phân loại :
- Phosphor ylur (tác chất Wittig).
- Sulfur ylur (gồm có sulfonium ylur và sulfoxonium ylur).
- Nitrogen ylur



Phosphor ylur

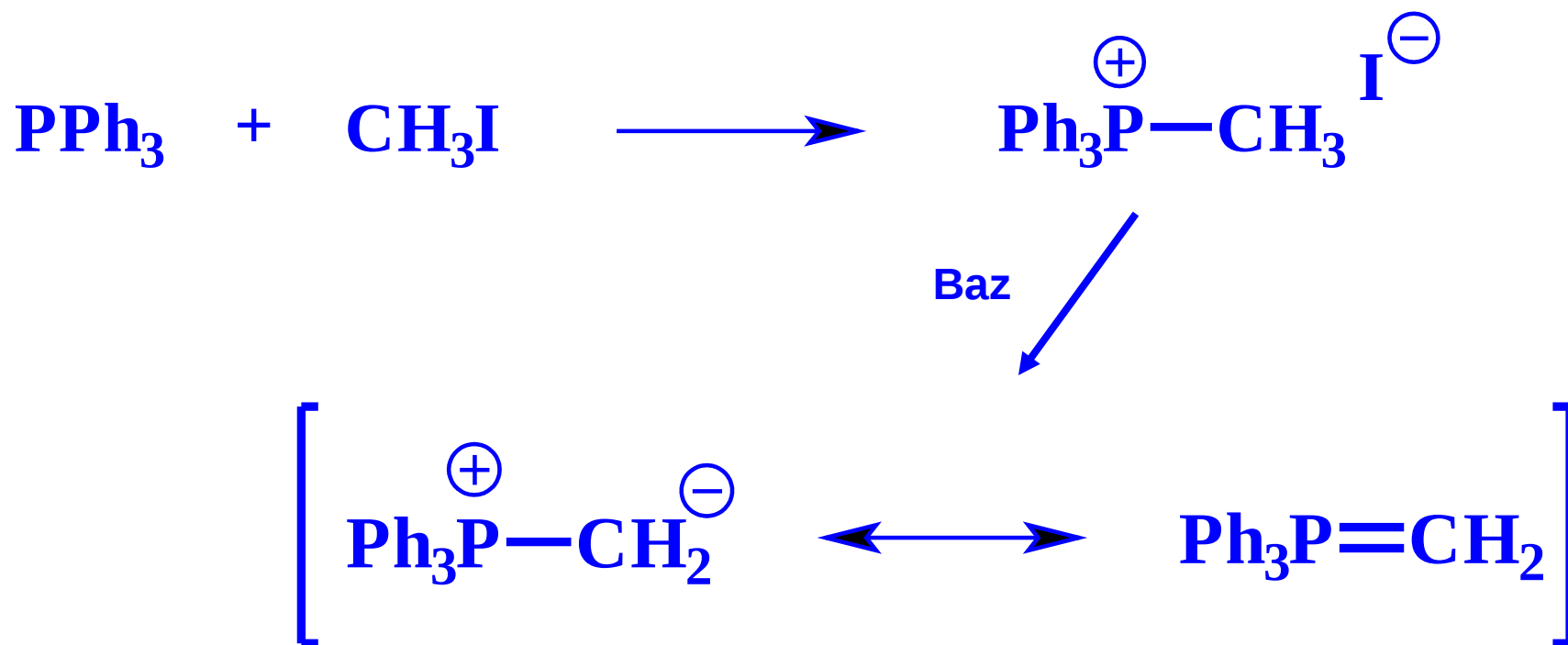


Sulfur ylur



Nitrogen ylur

# 6. Từ ylur Tác chất Wittig

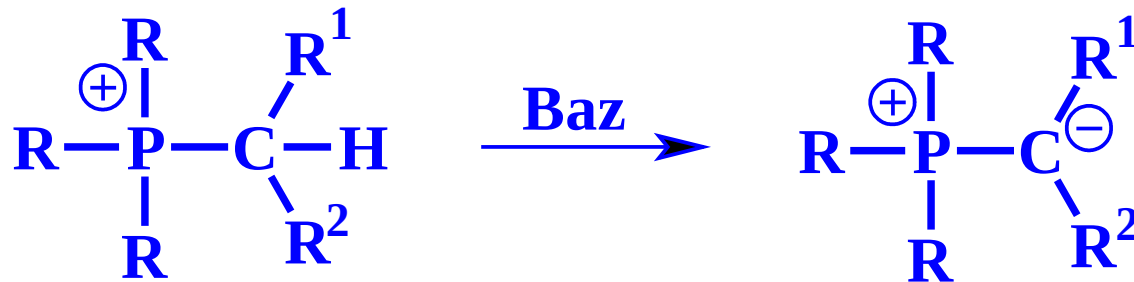


Tác chất Wittig

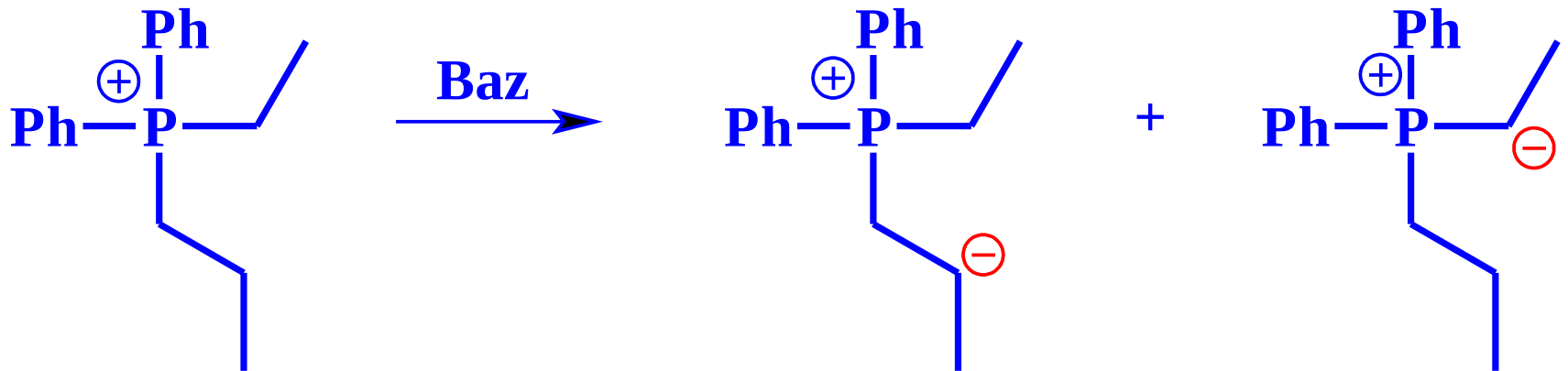
Phản ứng Wittig nhằm tạo ra các olefin.



# 6. Từ ylur Tác chất Wittig

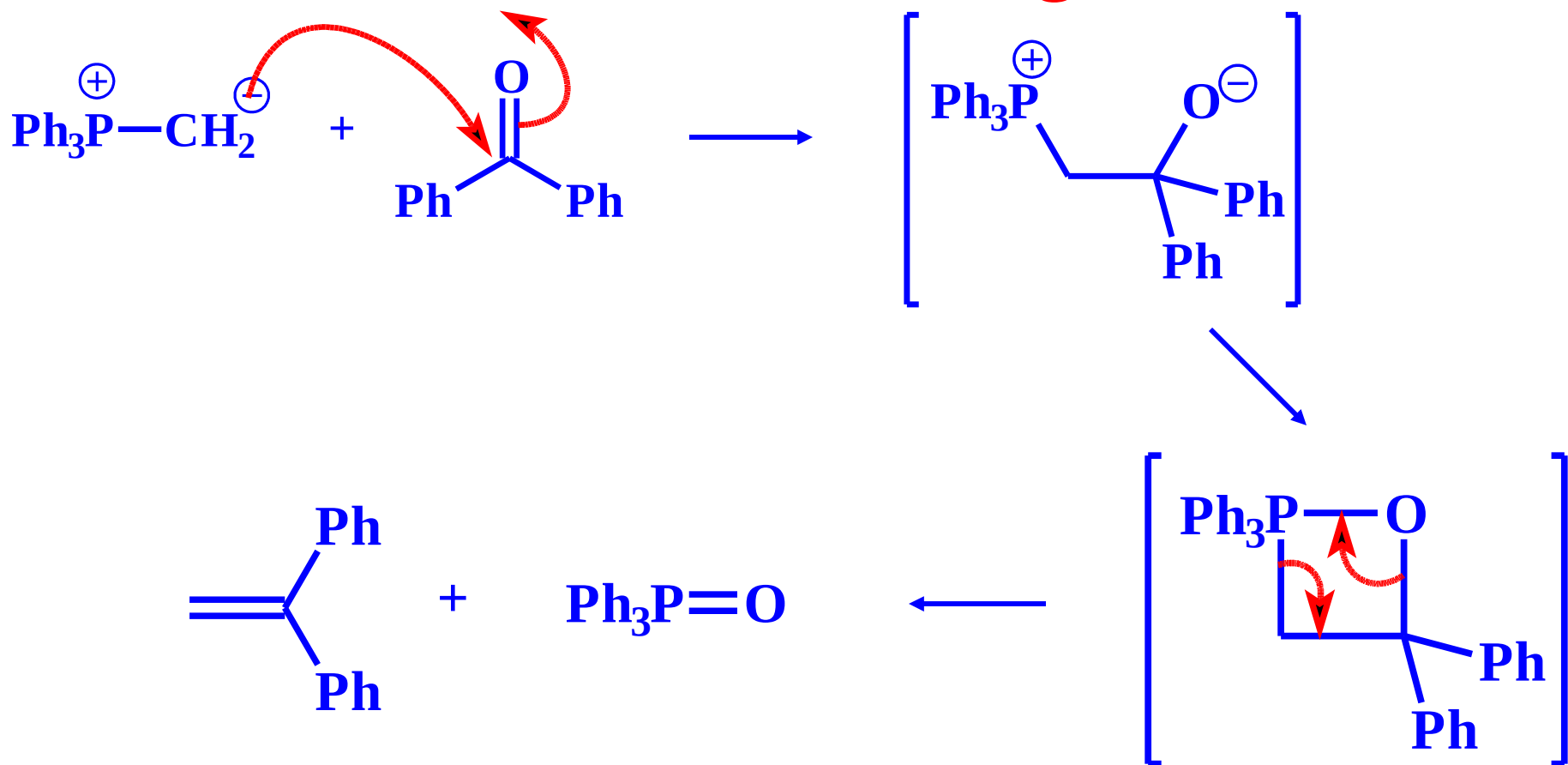


R là alkil bậc 3 hay phenil



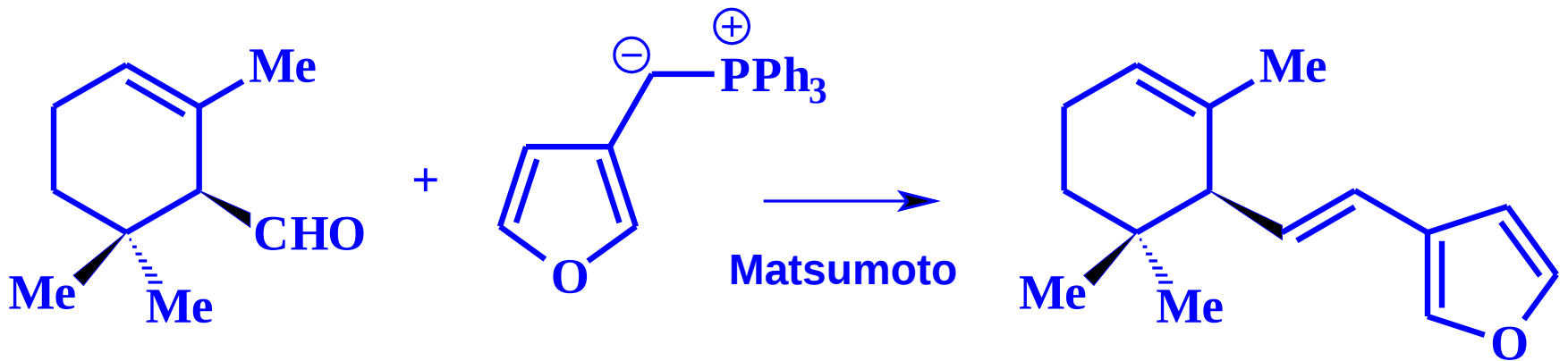
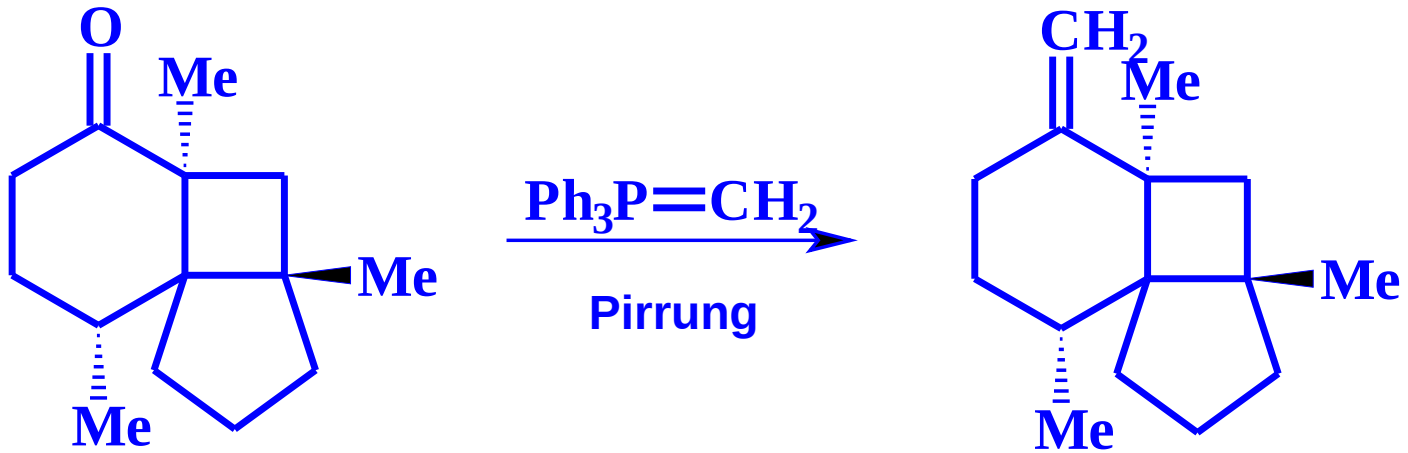
Cho ra 2 tác chất Wittig

# 6. Từ ylor Tác chất Wittig

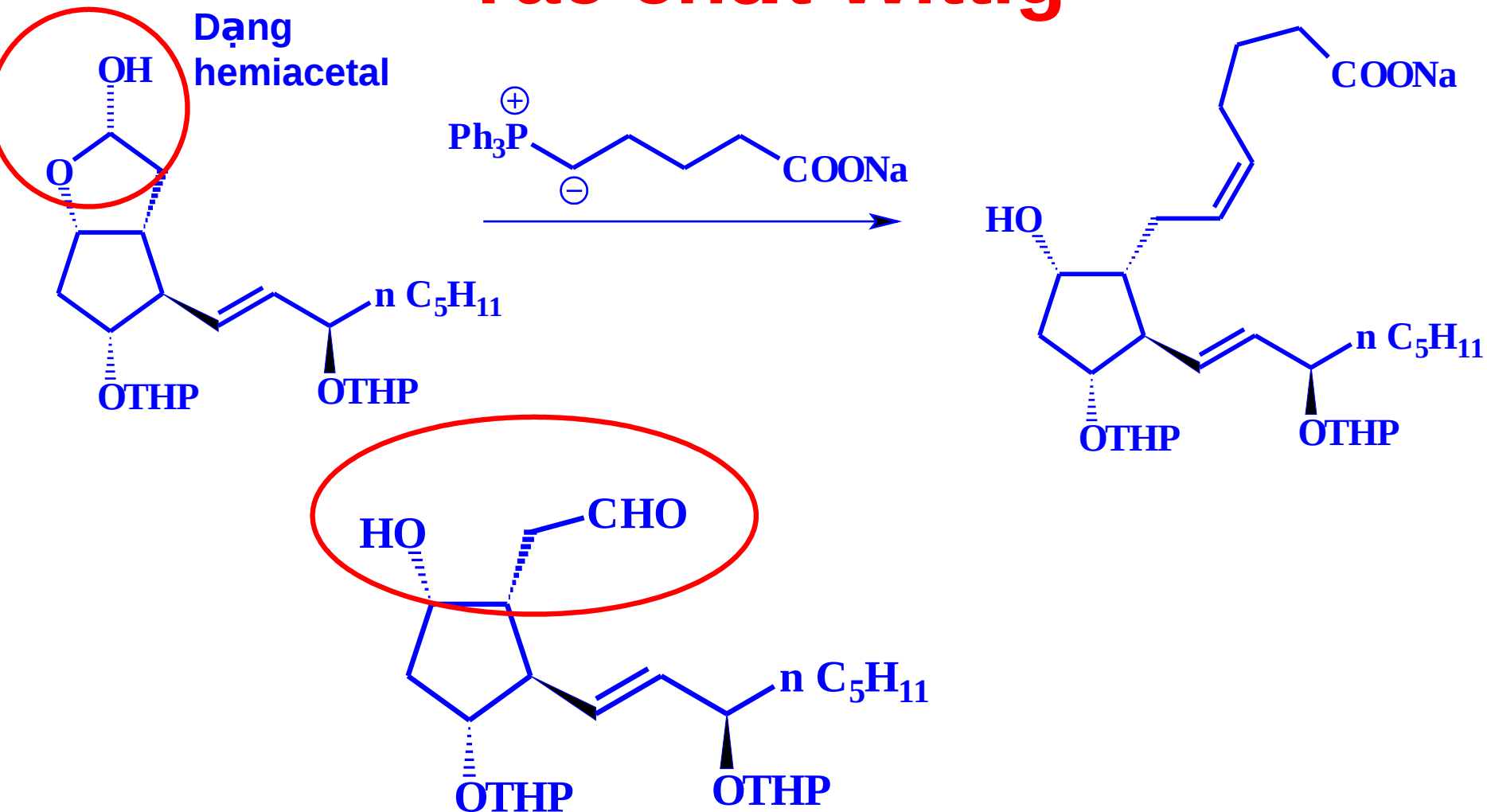


Sản phẩm là olefin

# 6. Từ ylur Tác chất Wittig

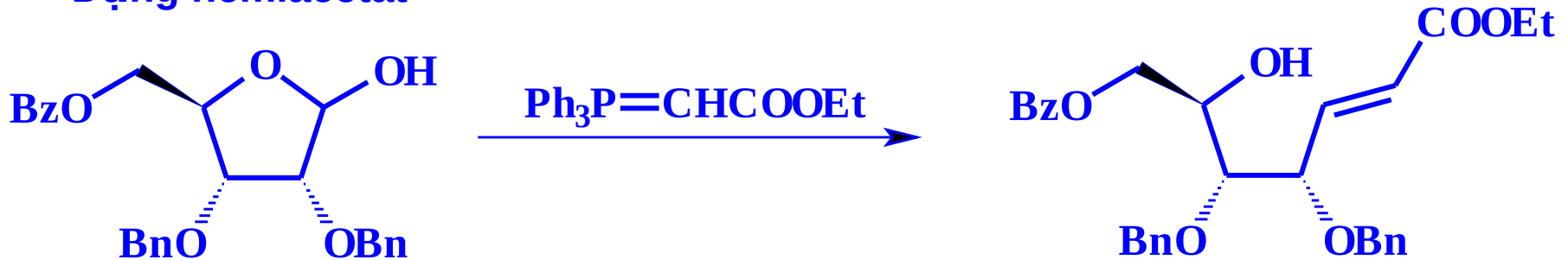


# 6. Từ ylur Tác chất Wittig

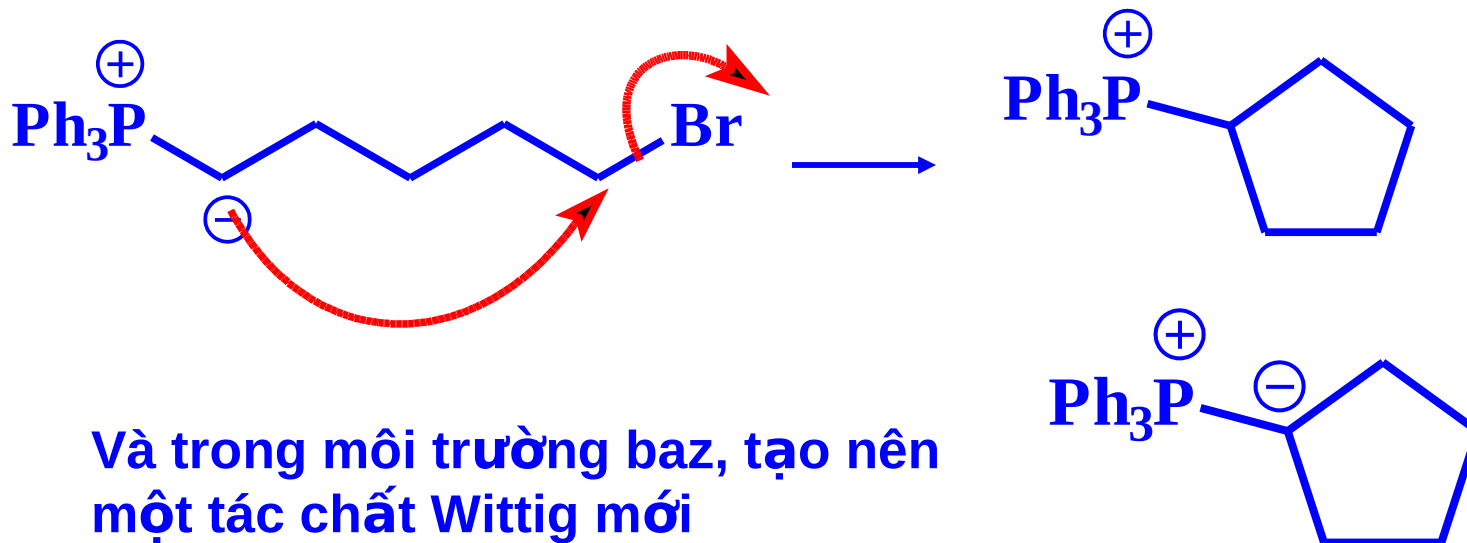


# 6. Từ ylur Tác chất Wittig

Dạng hemiacetat

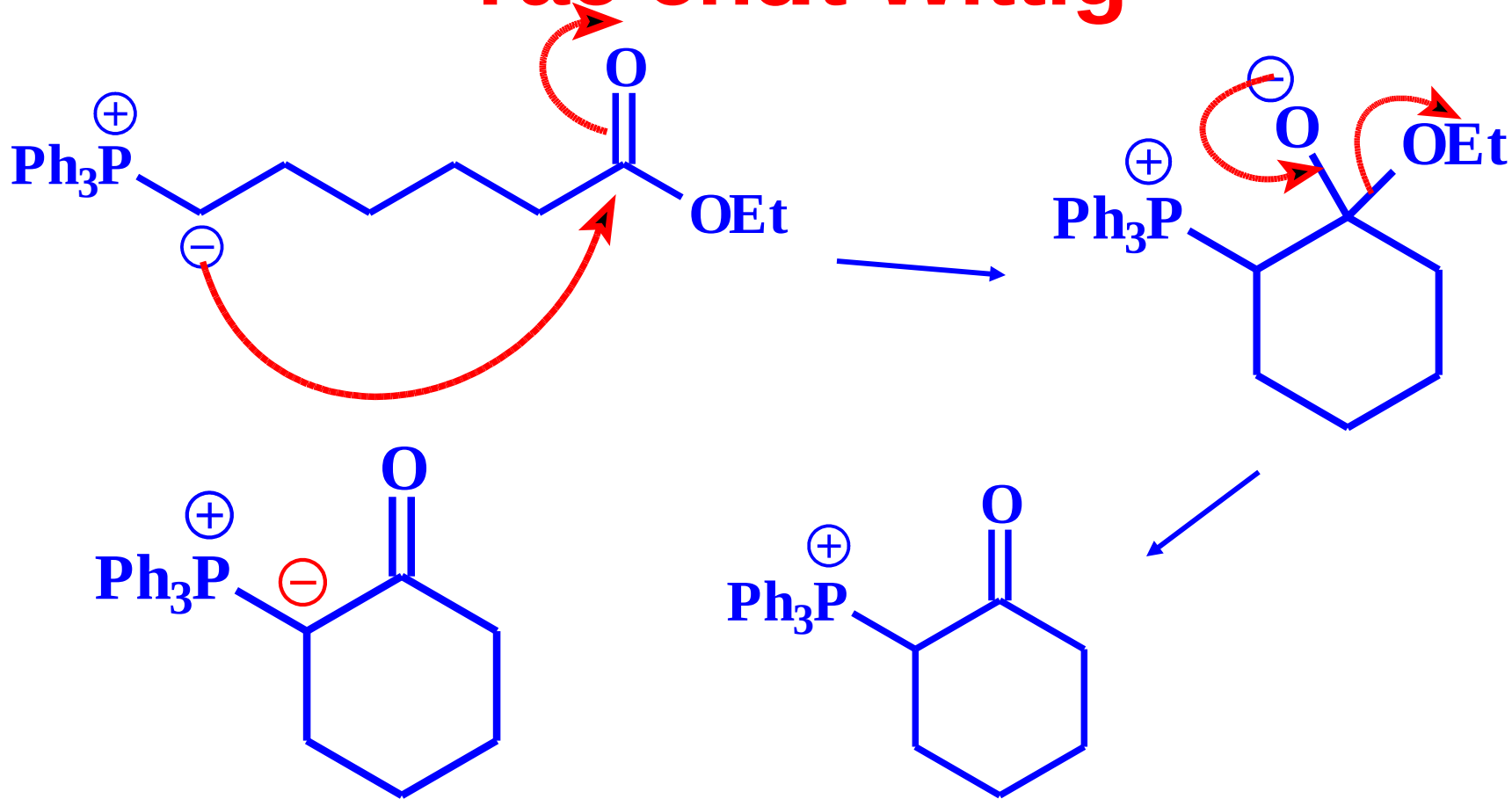


Tác chất Wittig có thể gây nên phản ứng nội phân tử.



Và trong môi trường baz, tạo nên một tác chất Wittig mới

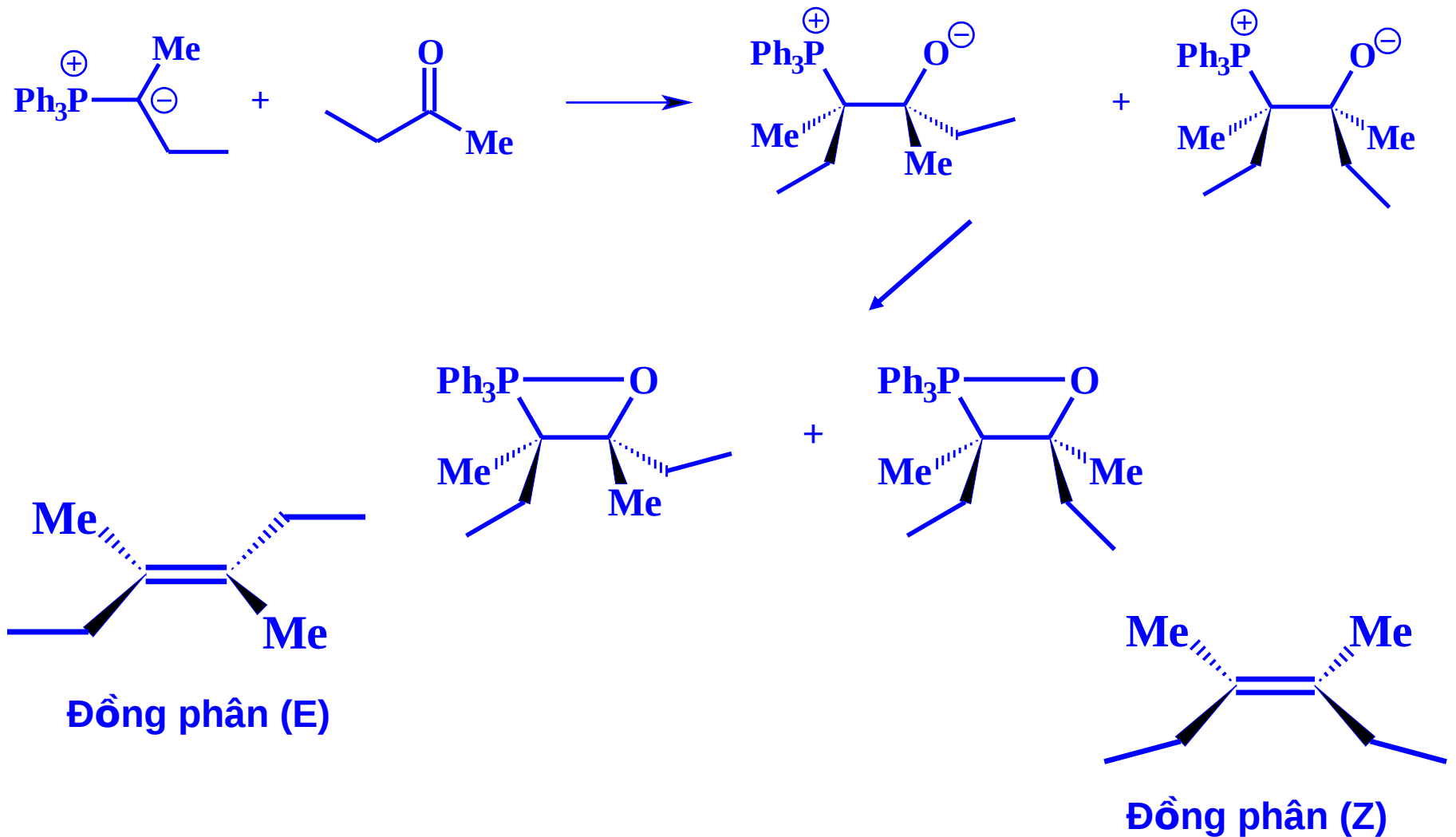
# 6. Từ ylor Tác chất Wittig



Tác chất Wittig mới

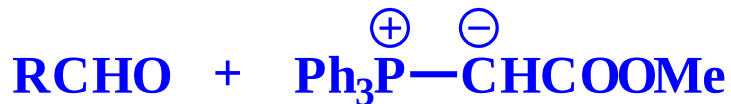
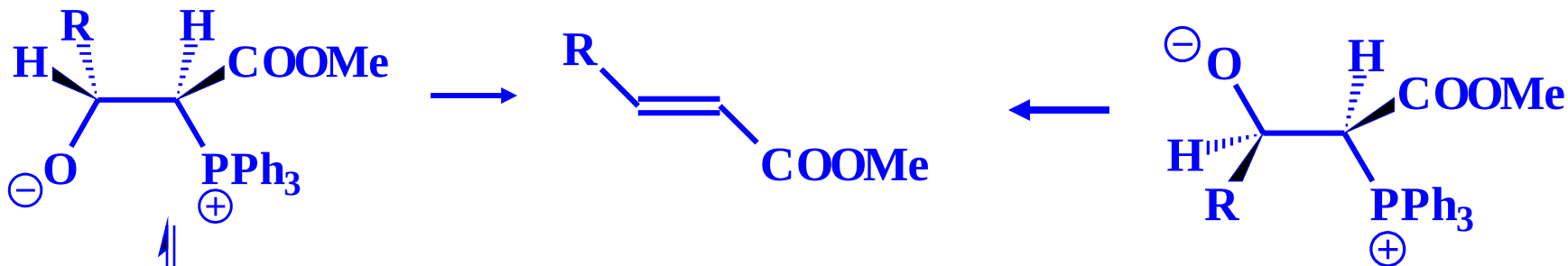
# 6. Từ ylur

## Tác chất Wittig – Đồng phân E/Z

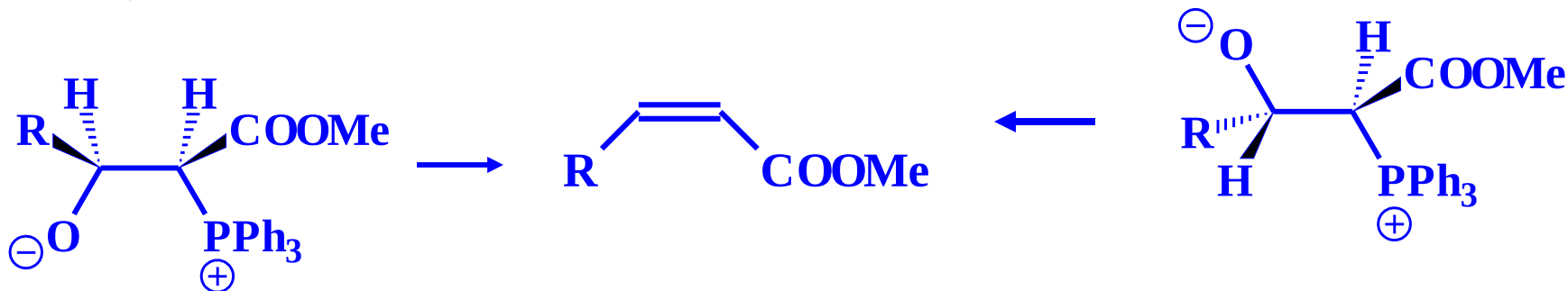


# 6. Từ ylor

## Tác chất Wittig – Đồng phân E/Z



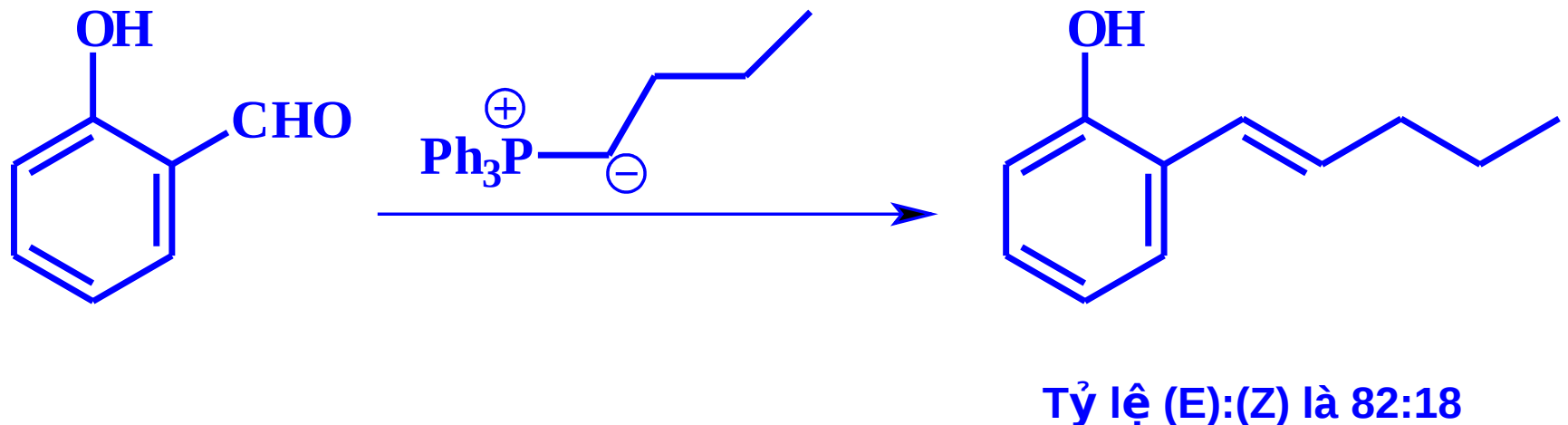
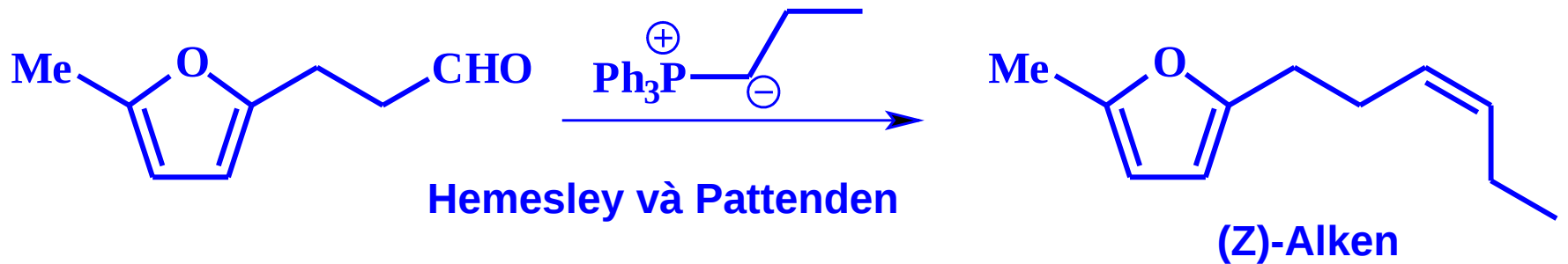
Hường được ưu tiên hơn





# 6. Từ ylur

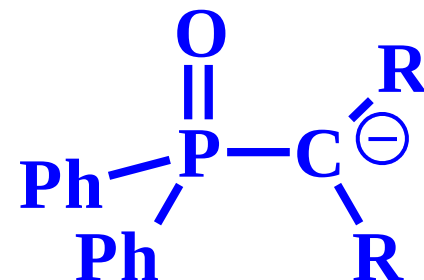
## Tác chất Wittig – Đồng phân E/Z



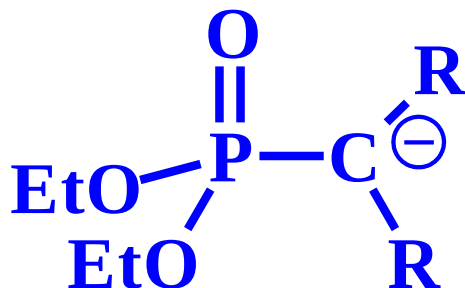
# 6. Từ ylur

## Tác chất Wittig – Dạng khác

- Tác chất Wittig có thể tồn tại ở các dạng khác như :
- Phosphin oxid.
- Phosphonat ester.



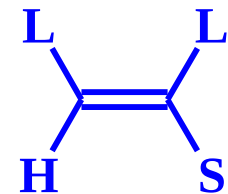
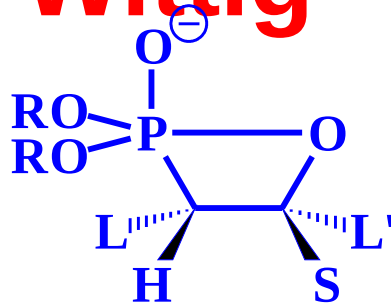
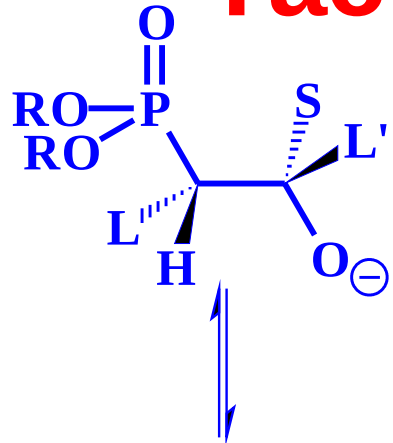
Phosphin oxid



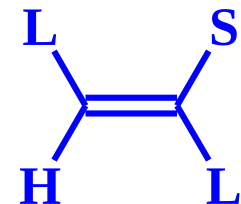
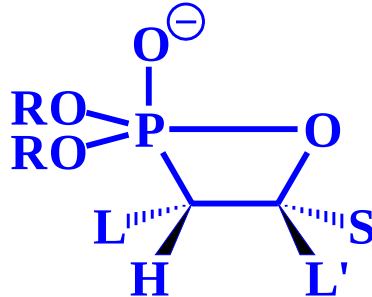
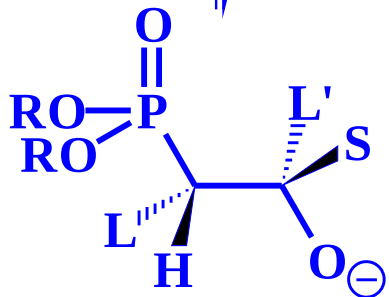
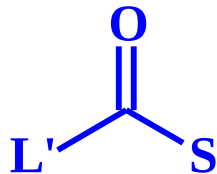
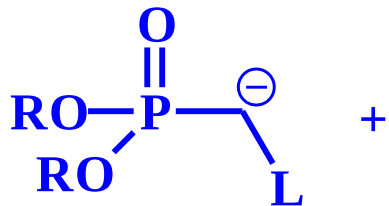
Phosphonat ester

# 6. Từ ylor

## Tác chất Wittig – Dạng khác

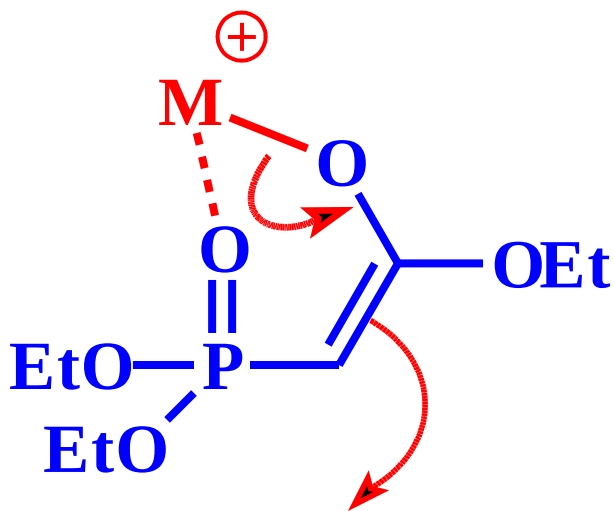
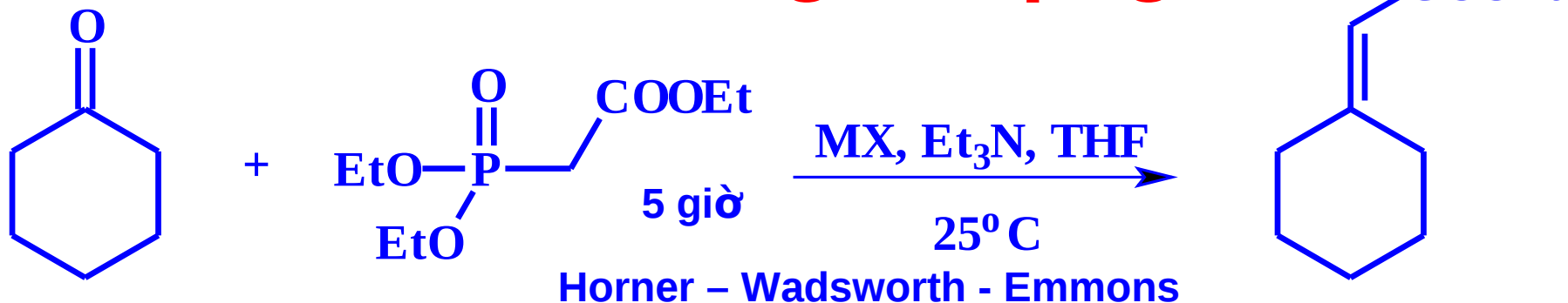


Hướng được ưu tiên



# 6. Từ ylur

## Tác chất Wittig – Dạng khác



MX

%SP

Không muối

0

LiCl

19 (50% sau 24 giờ)

LiBr

39 (85% sau 24 giờ)

MgCl<sub>2</sub>

52 (86% sau 24 giờ)

MgBr<sub>2</sub> (5 mmol)

50 (48% sau 24 giờ)

MgBr<sub>2</sub> (10 mmol)

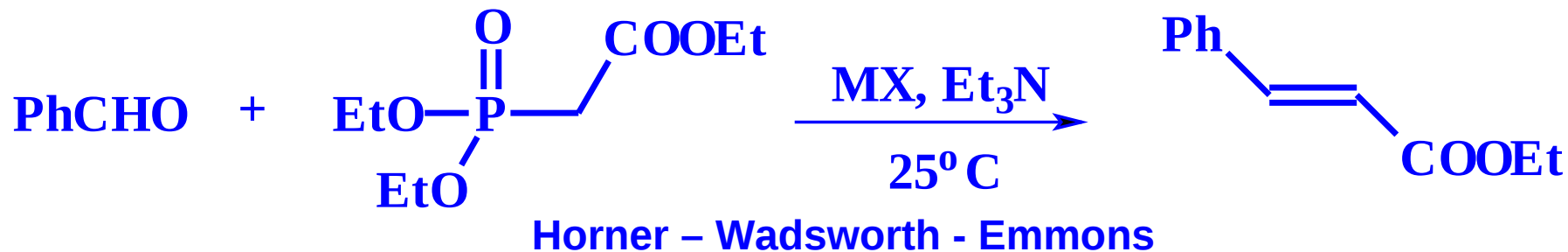
62 (85% sau 24 giờ)

MgBr<sub>2</sub> (20 mmol)

70

# 6. Từ ylur

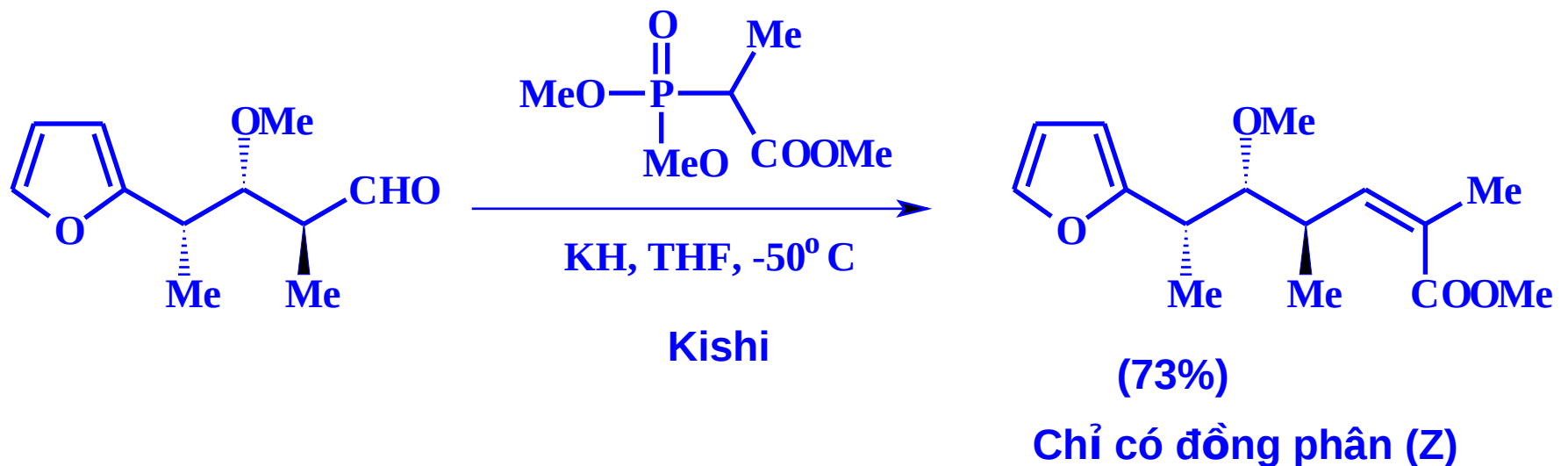
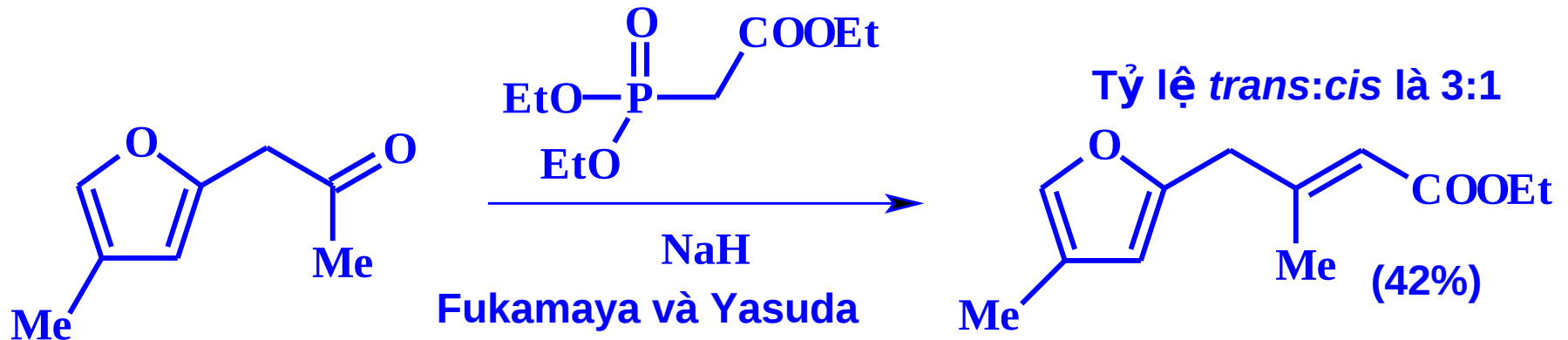
## Tác chất Wittig – Dạng khác



Dung môi	MX	%SP	Dung môi	MX	%SP
CH <sub>3</sub> CN	LiCl	77	THF	LiCl	86
	LiBr	93		LiBr	96
	MgCl <sub>2</sub>	15		MgBr <sub>2</sub>	81
	MgBr <sub>2</sub>	71	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	LiCl	56
Eter	LiCl	77		LiBr	70
	LiBr	71	MgBr <sub>2</sub>	47	
	MgBr <sub>2</sub>	80	DMF	LiBr	25
		MgBr <sub>2</sub>		10	

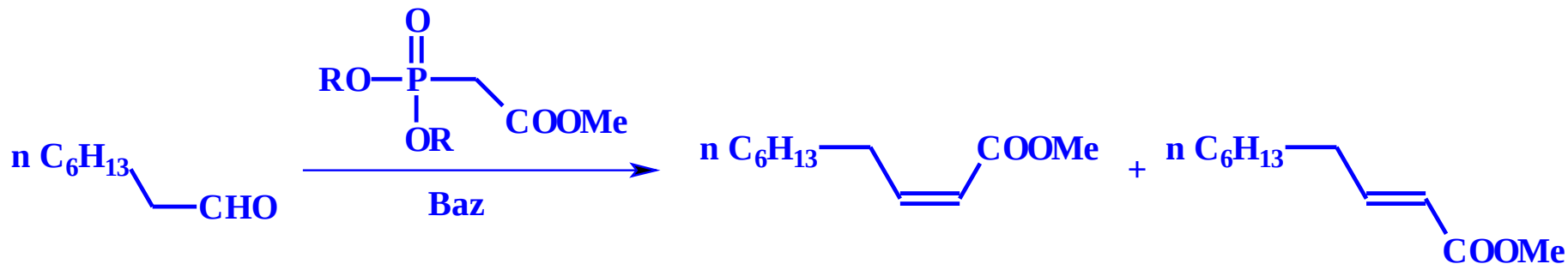
# 6. Từ ylur

## Tác chất Wittig – Dạng khác



# 6. Từ ylur

## Tác chất Wittig – Dạng khác



$\text{KN(TMS)}_2/\text{THF}$  với  $\text{OR} = \text{OMe}$  thì  $\text{H} = 81\%$  với tỷ lệ  $\text{Z:E} = 8:1$

với  $\text{OR} = \text{OCH}_2\text{CF}_3$  thì  $\text{H} = 90\%$  với tỷ lệ  $\text{Z:E} = 12:1$

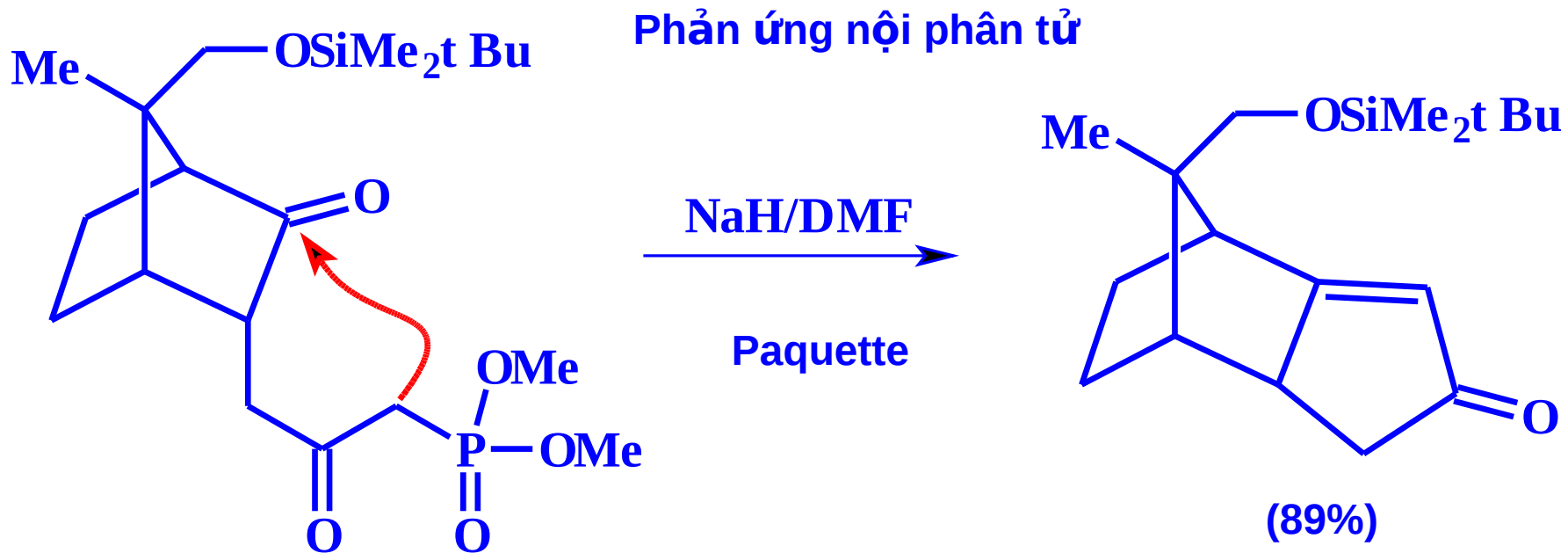
$\text{PhCH}_2\text{N}^+\text{Me}_3\text{OH}^-$  (Triton B)/THF với  $\text{OR} = \text{OCH}_2\text{CF}_3$  thì  $\text{H} = 84\%$  với tỷ lệ  $\text{Z:E} = 7:1$

$t\text{-BuOK}/\text{THF}$  thì  $\text{H} = 70\%$  với tỷ lệ  $\text{Z:E} = 2:5$

**Sản phẩm (Z)-alken thường được ưu tiên.**

# 6. Từ ylur

## Tác chất Wittig – Dạng khác

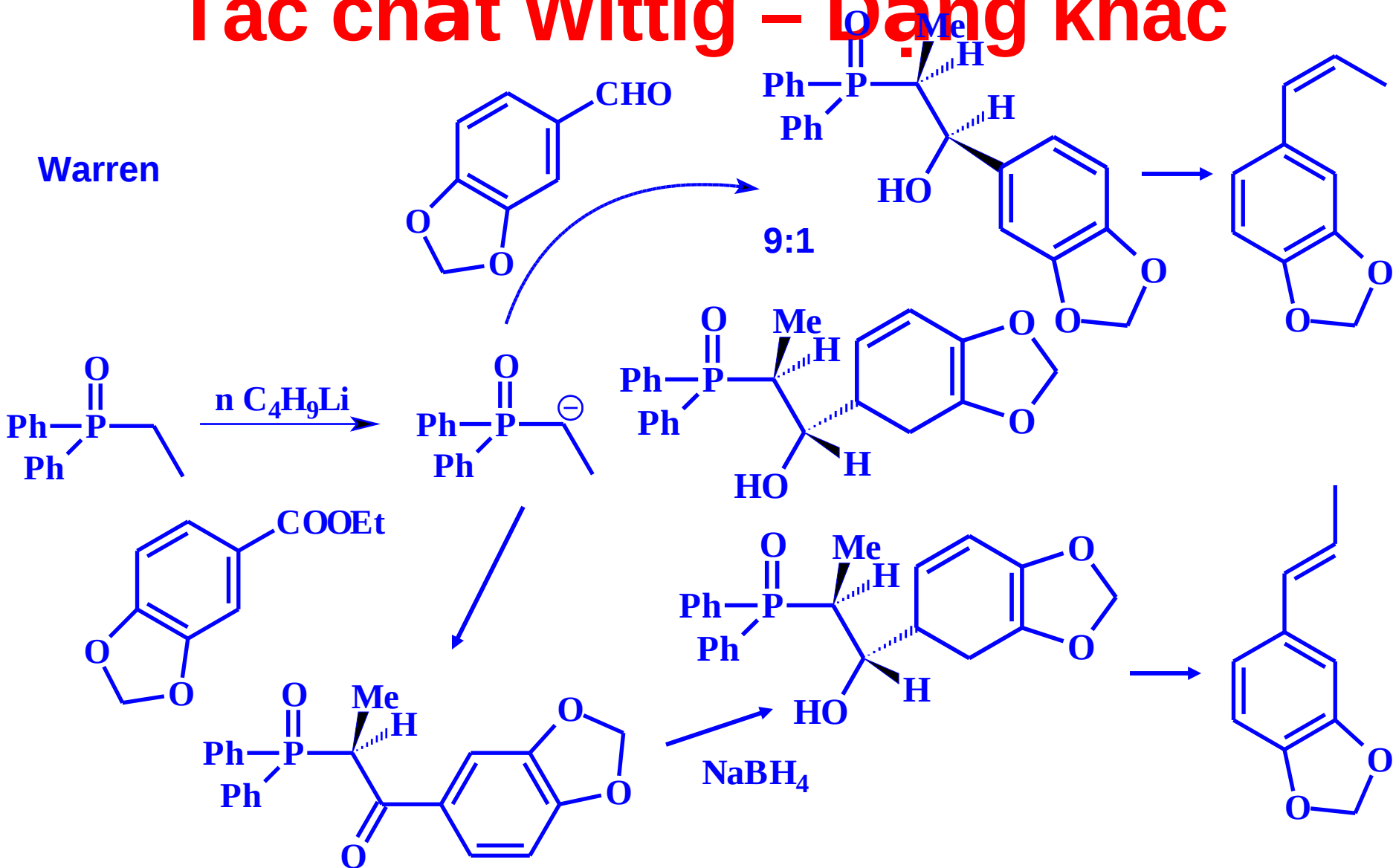




# 6. Từ ylor

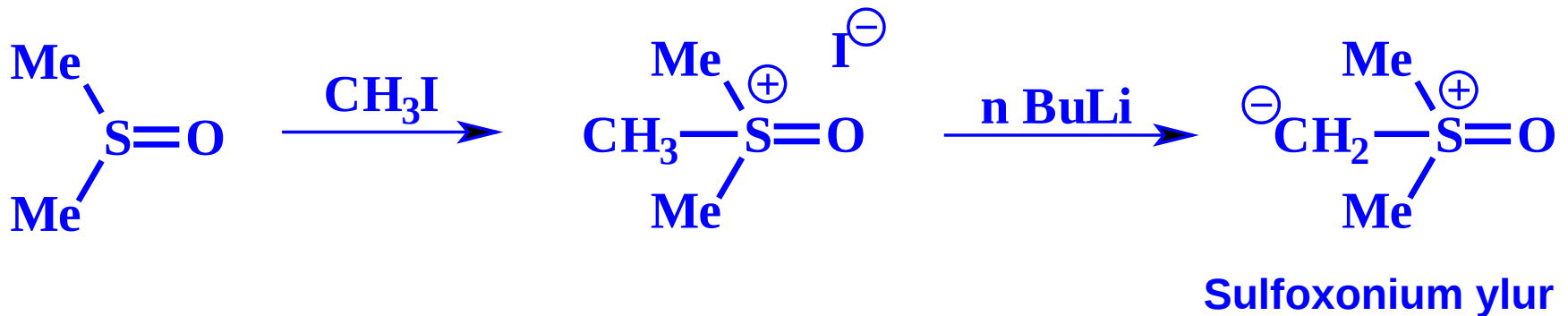
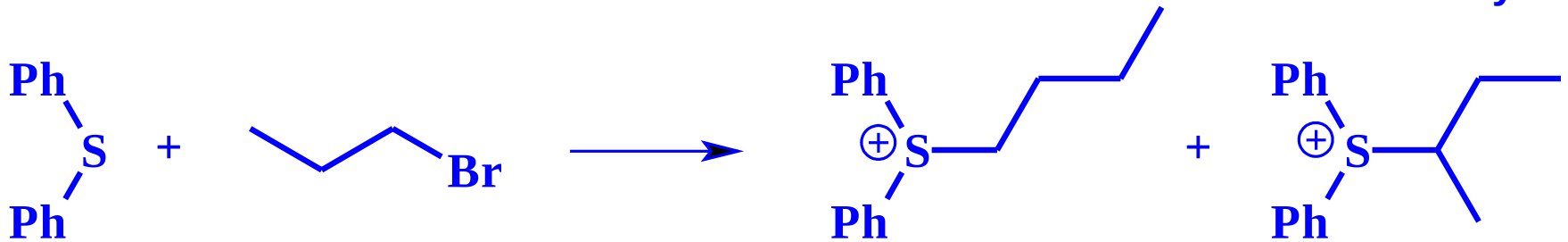
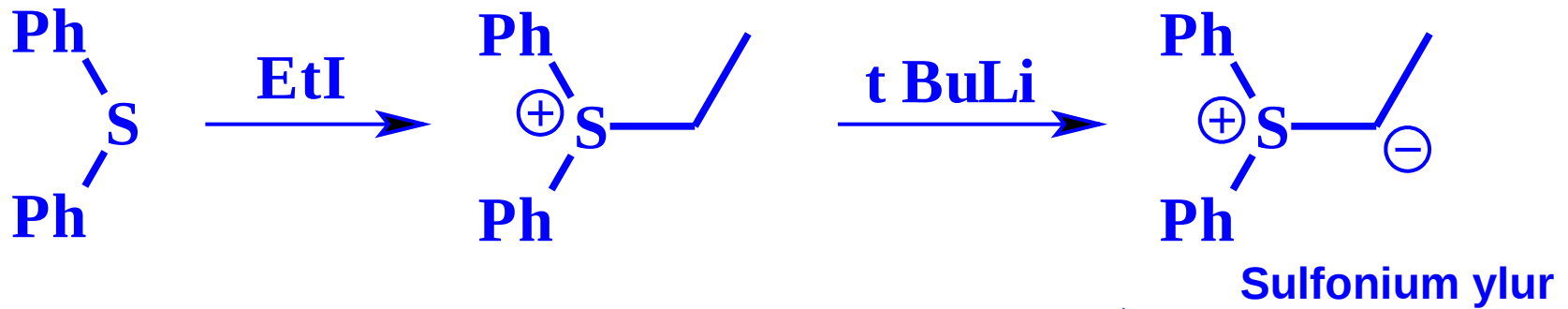
## Tác chất Wittig – Dạng khác

Warren

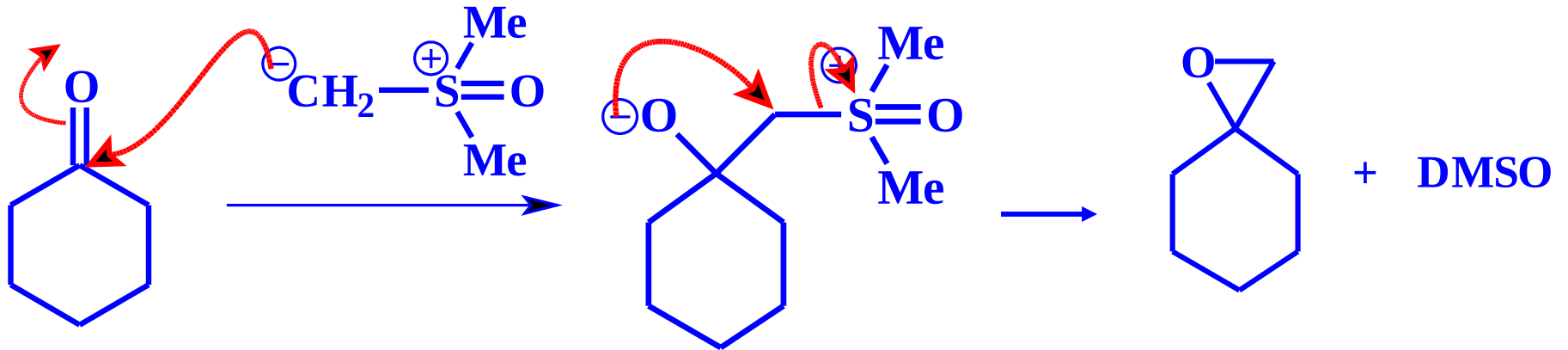
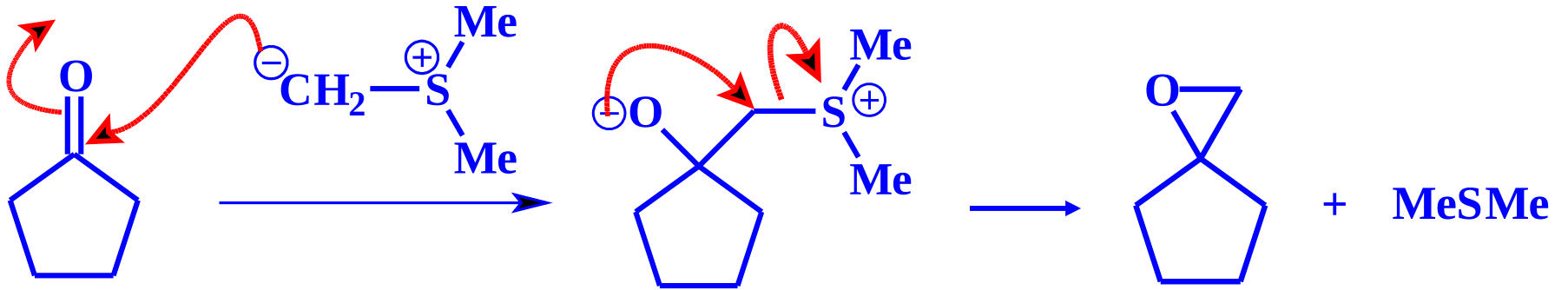


# 6. Tùr ylor

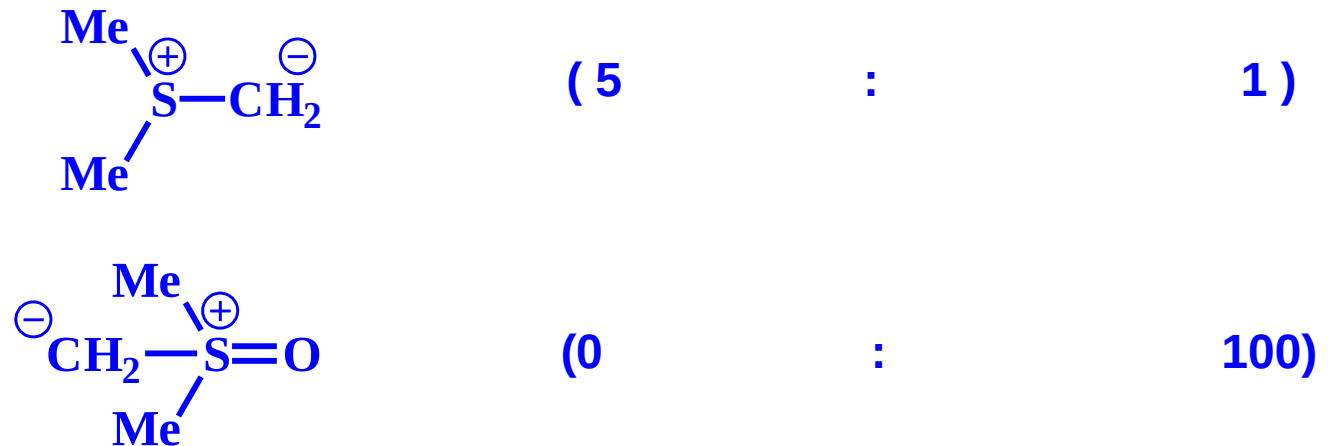
## Sulfur ylor



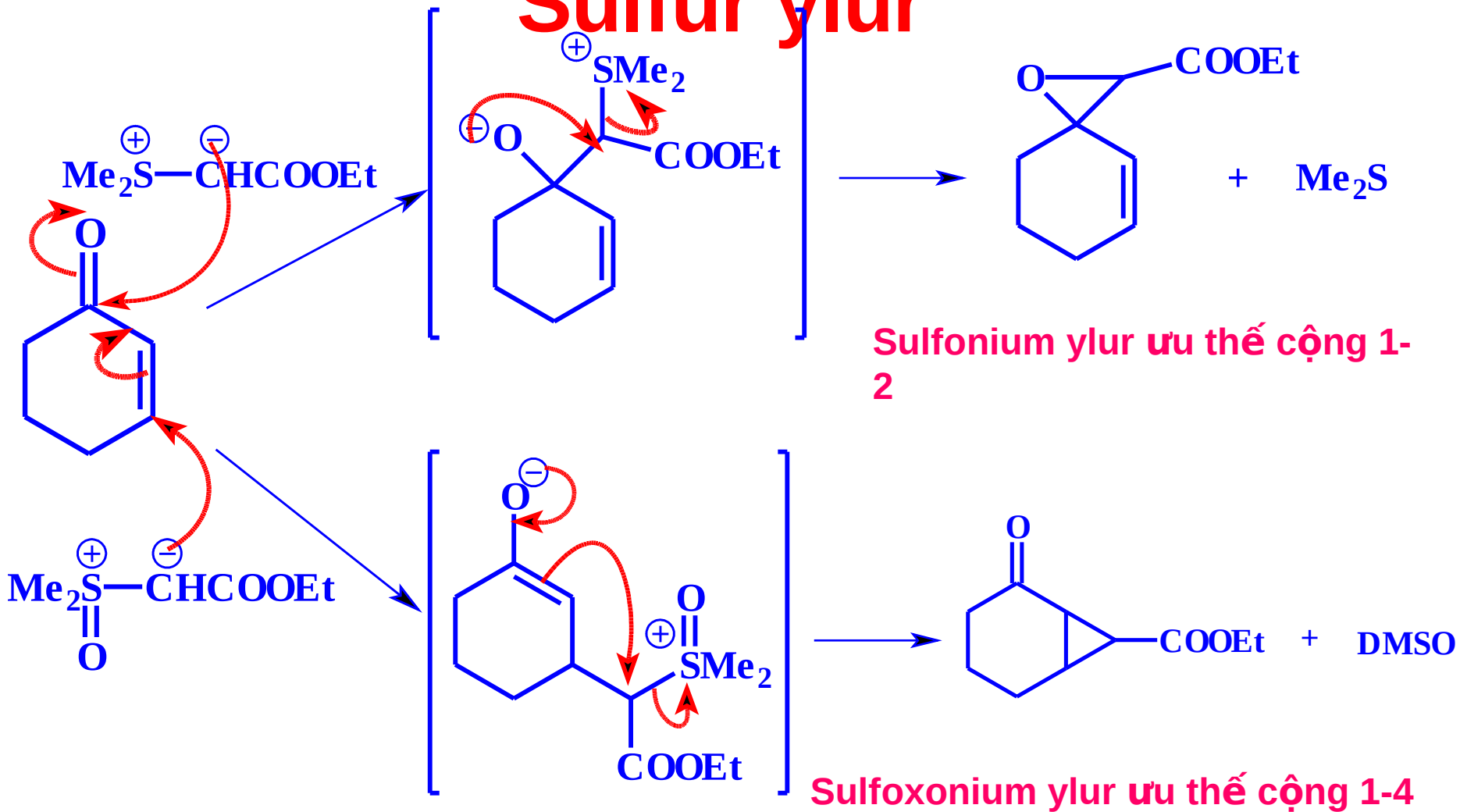
# 6. Tù ylur Sulfur ylur



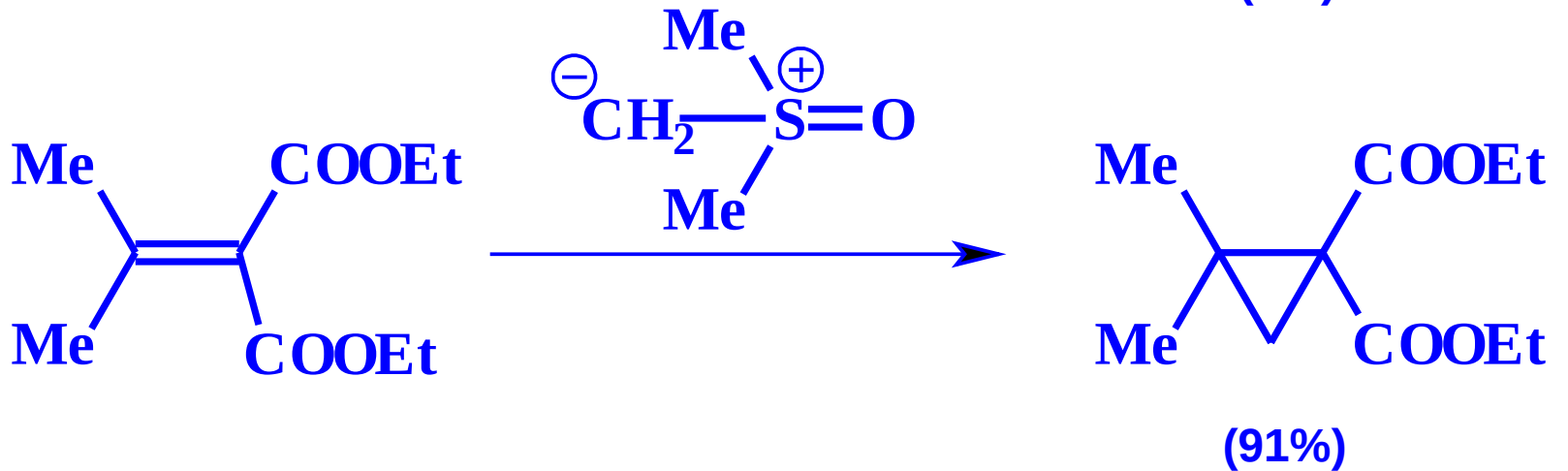
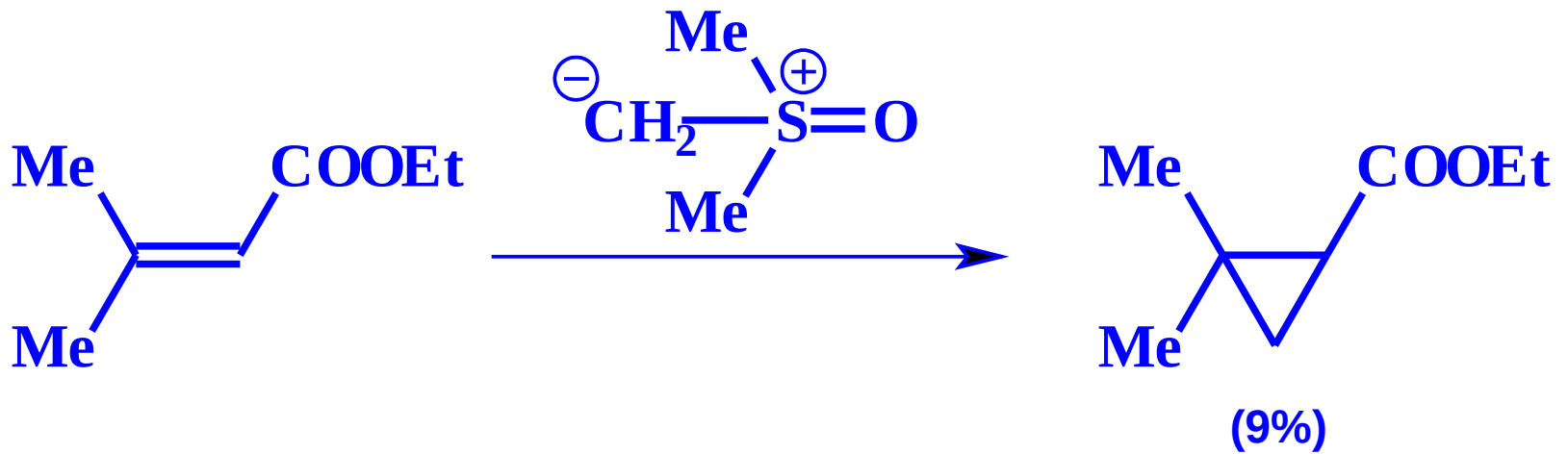
# 6. Từ ylur Sulfur ylur



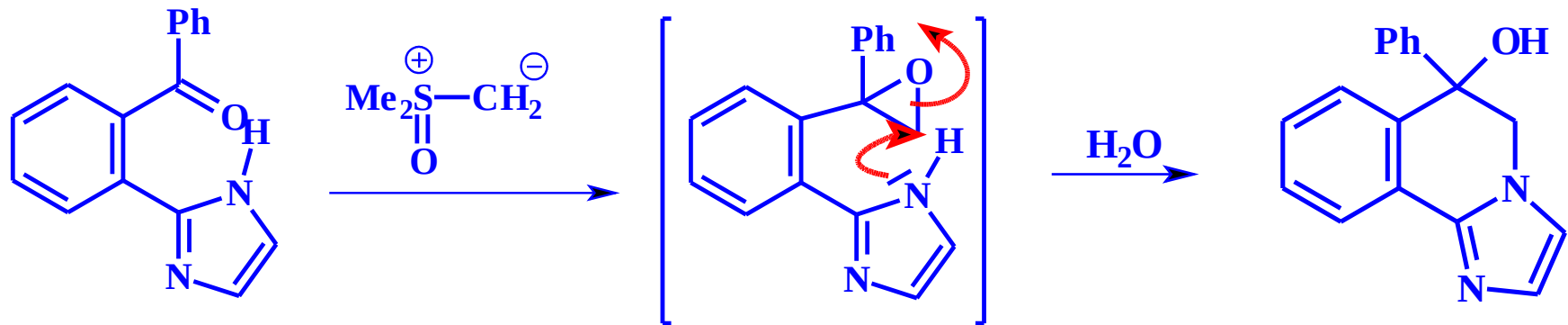
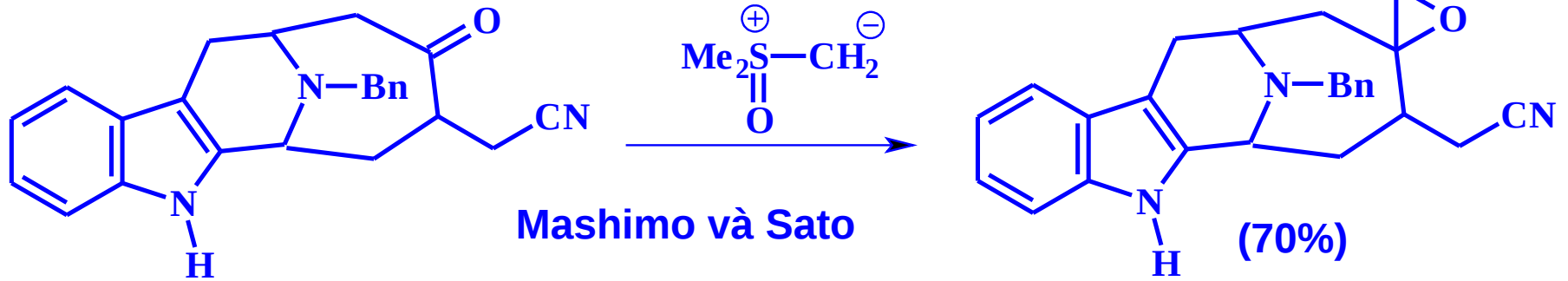
# 6. Từ ylor Sulfur ylor



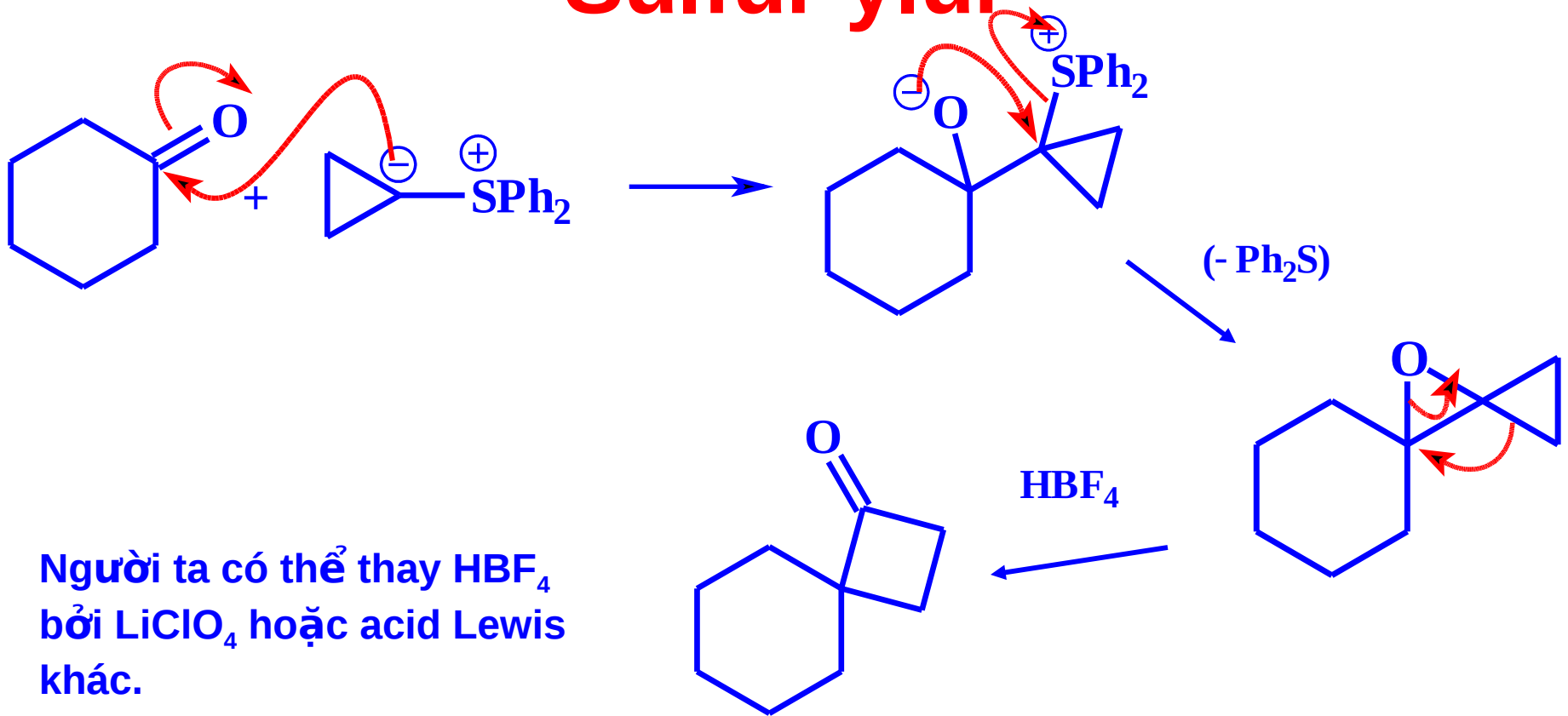
# 6. Tù ylur Sulfur ylur



# 6. Từ ylur Sulfur ylur



# 6. Từ ylur Sulfur ylur

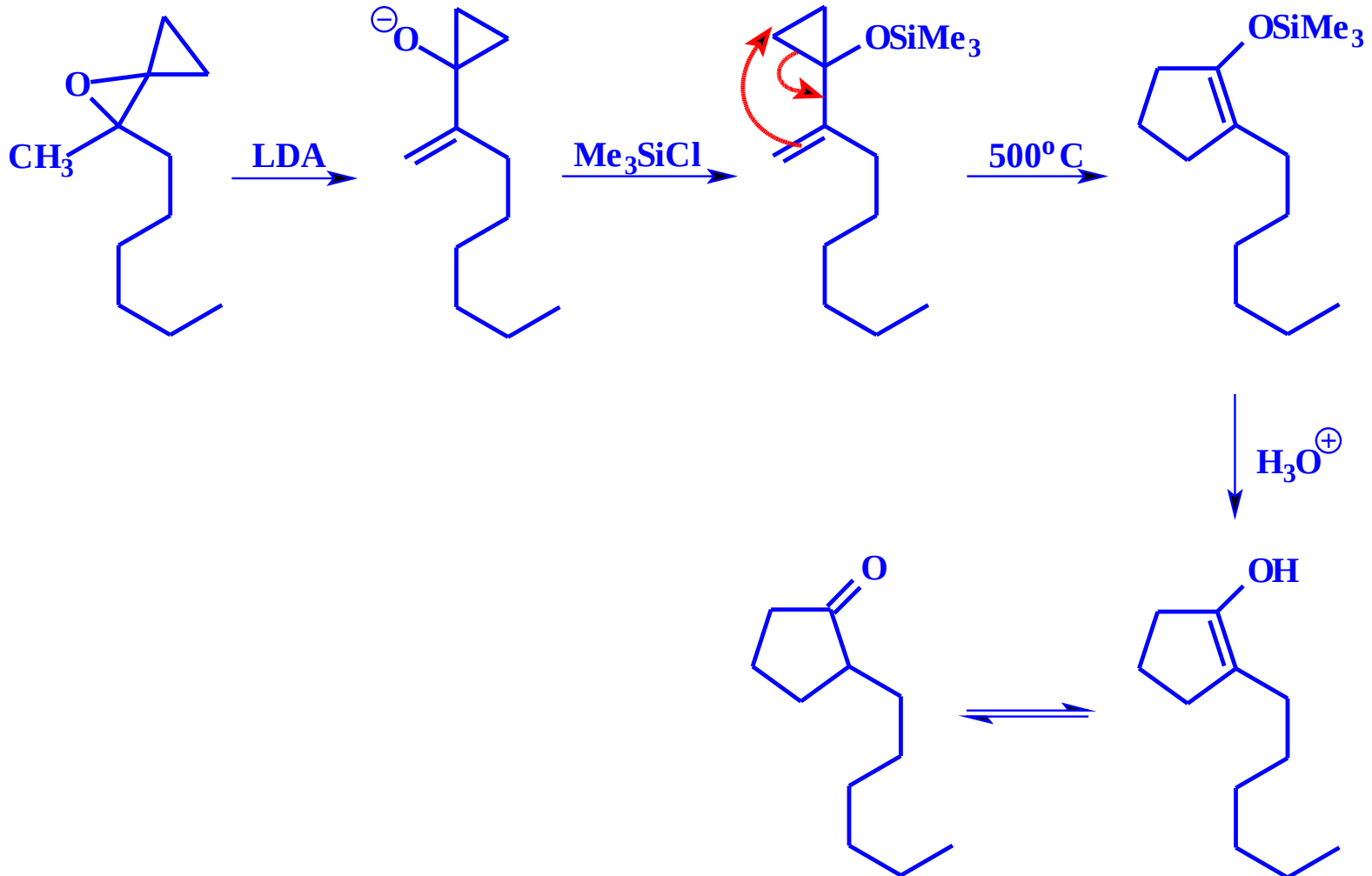


Người ta có thể thay  $\text{HBF}_4$  bởi  $\text{LiClO}_4$  hoặc acid Lewis khác.



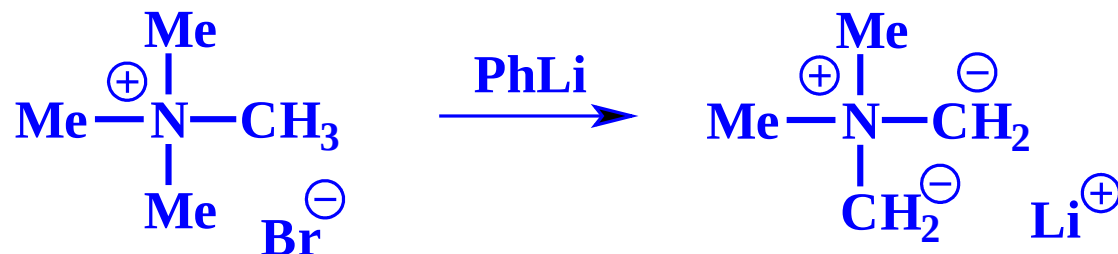
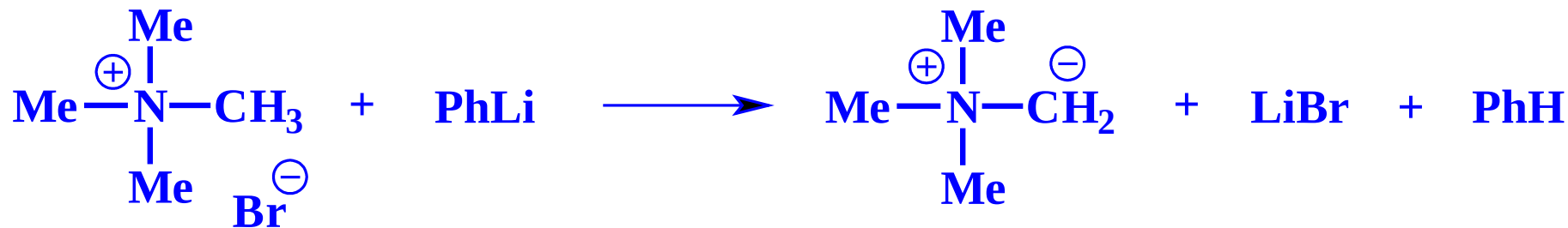
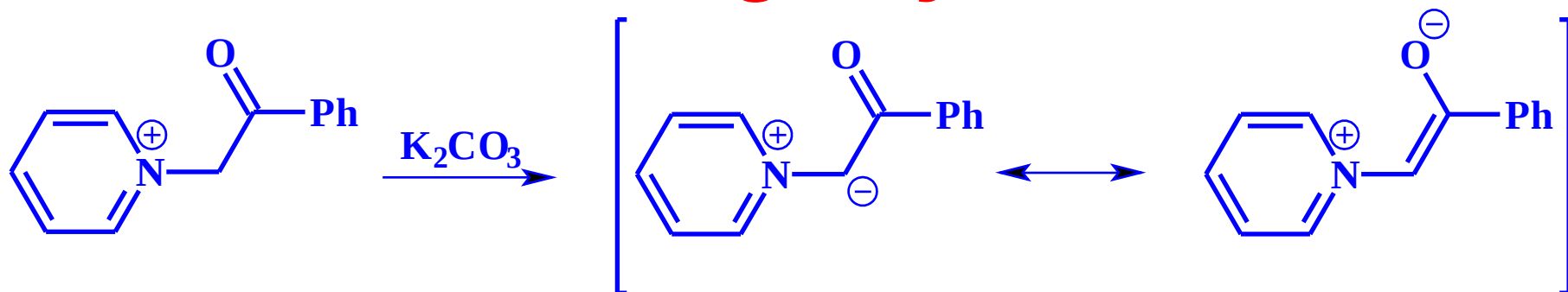
# 6. Từ ylur Sulfur ylur

Sự chuyển vị vinyl ciclopropan :



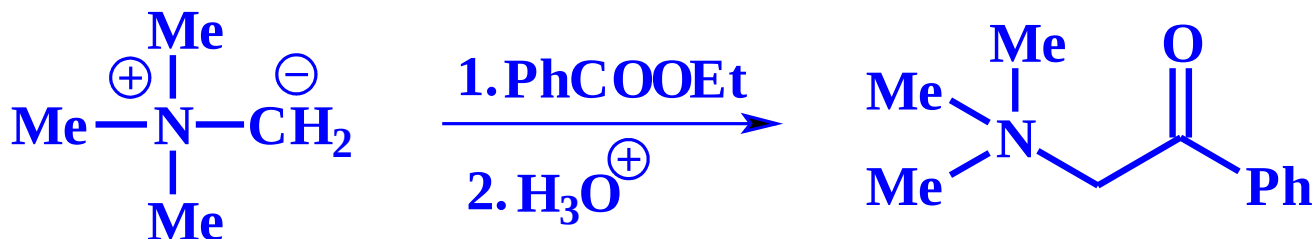
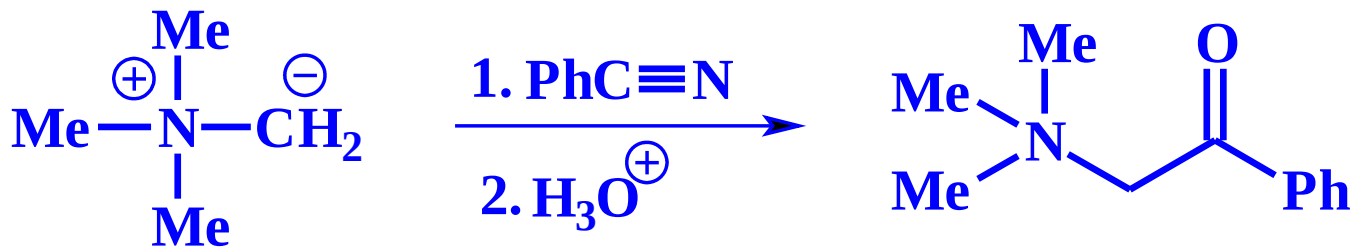
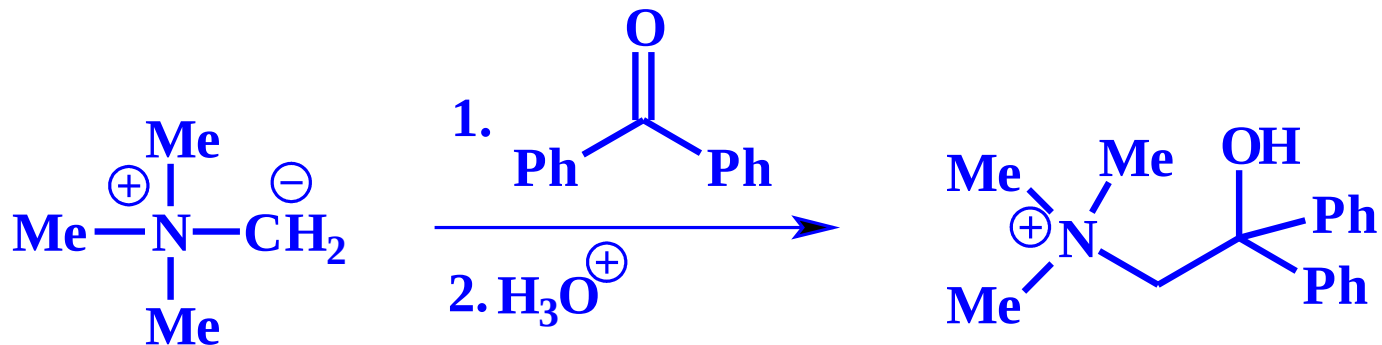
# 6. Tù ylur

## Nitrogen ylur



# 6. Từ ylur

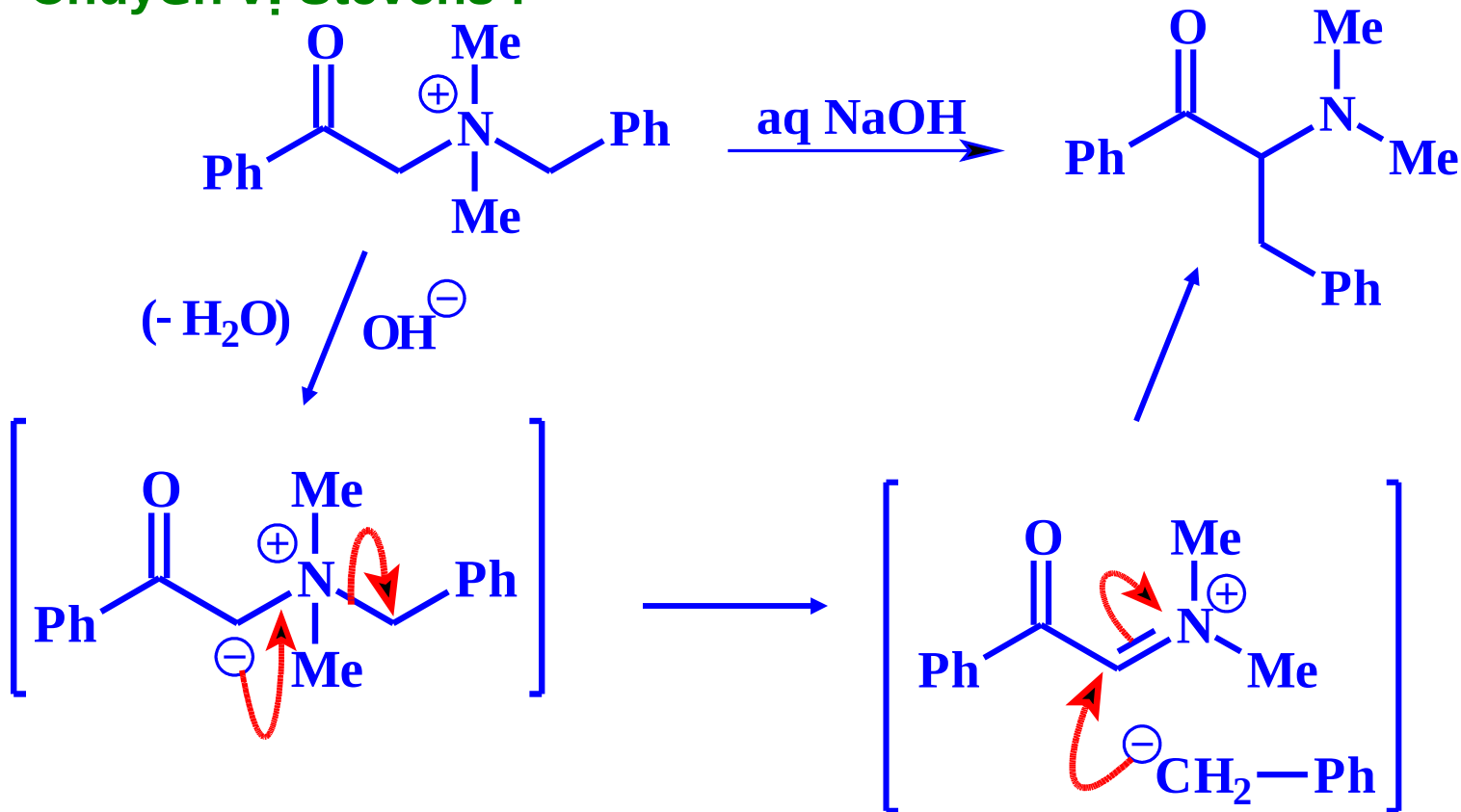
## Nitrogen ylur



Phản ứng cộng  $\text{A}_\text{N}$

# 6. Từ ylur Nitrogen ylur

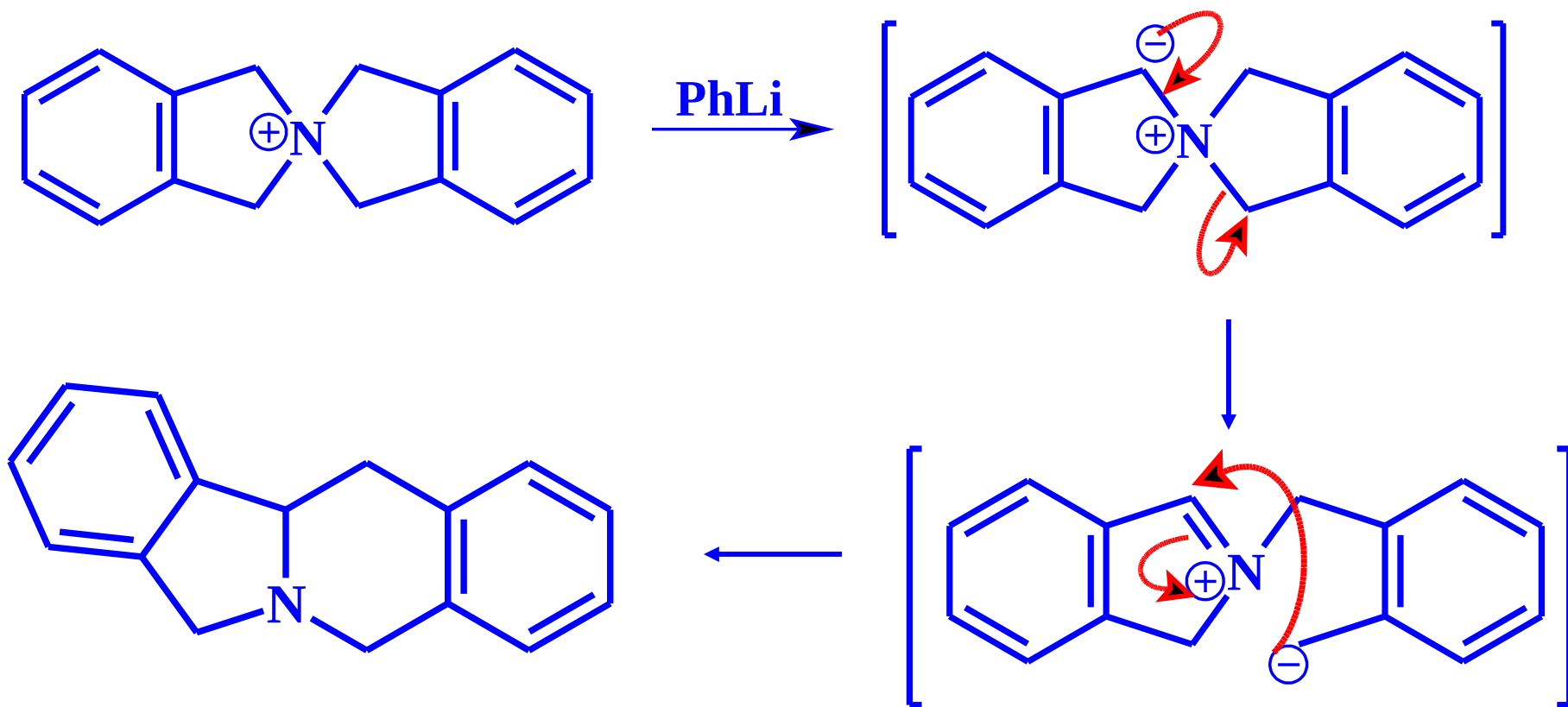
Chuyển vị Stevens :



# 6. Từ ylur

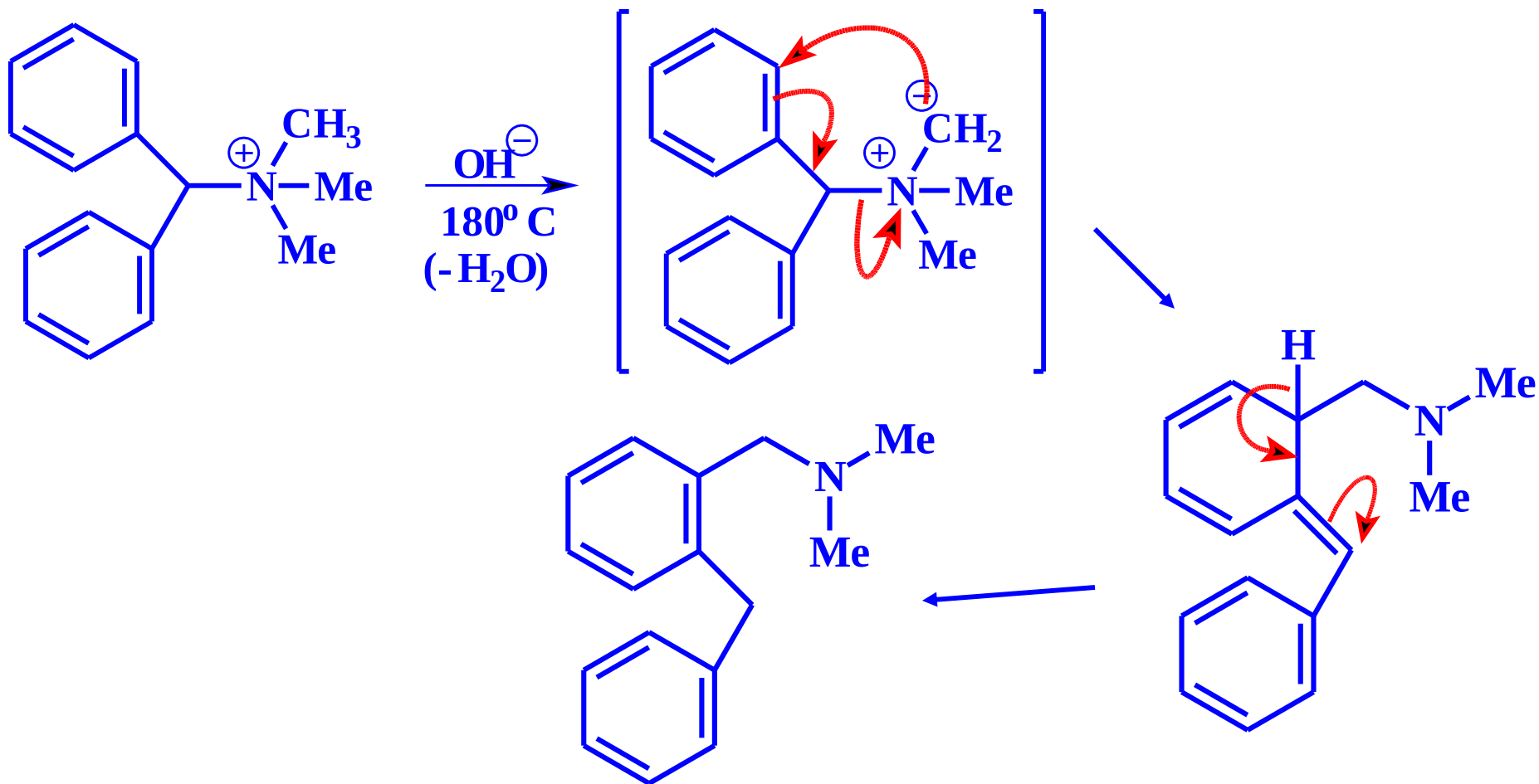
## Nitrogen ylur

Ví dụ về chuyển vị Stevens :



# 6. Từ ylur Nitrogen ylur

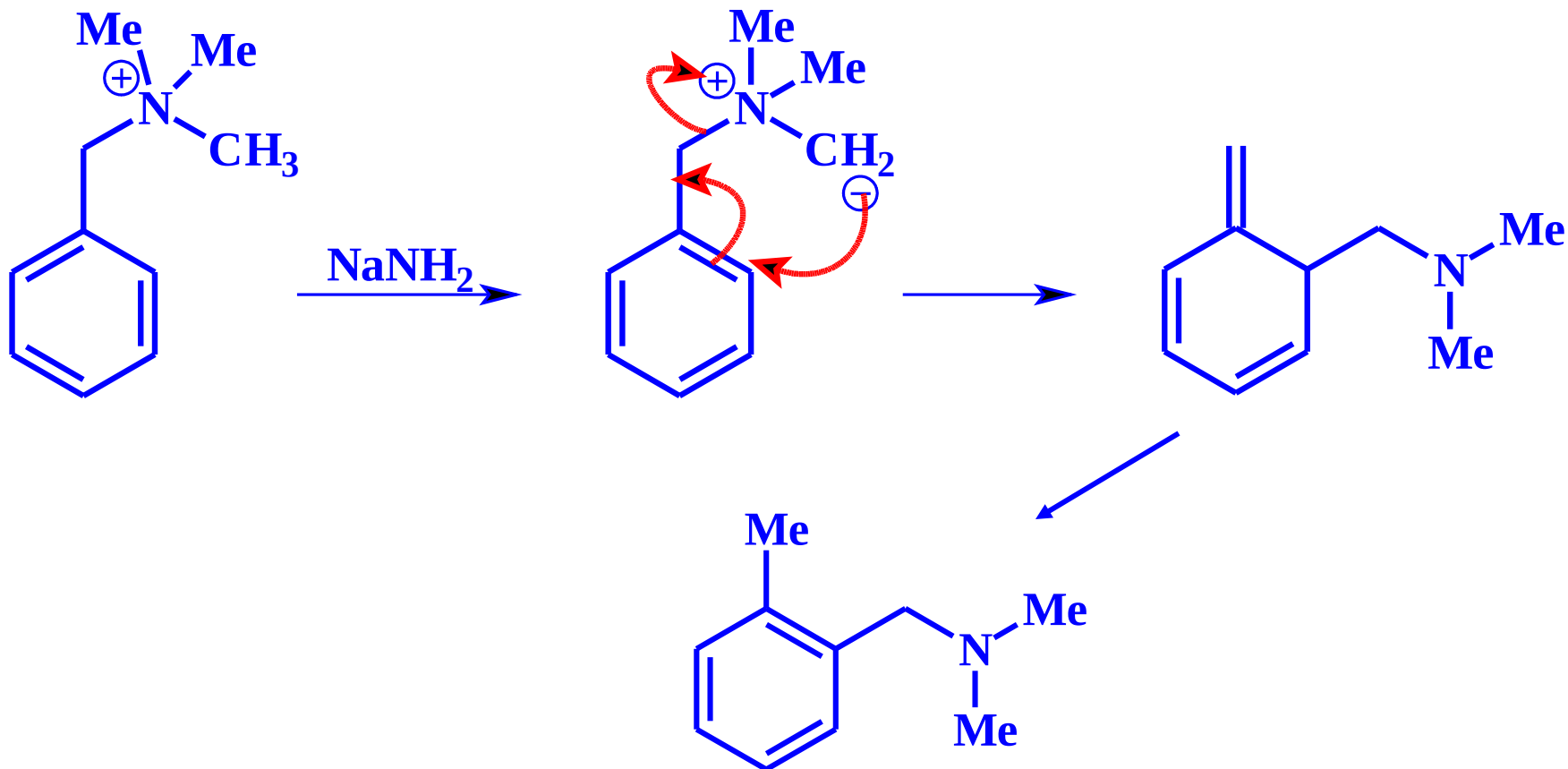
Sự chuyển vị Sommelet :



# 6. Từ ylur

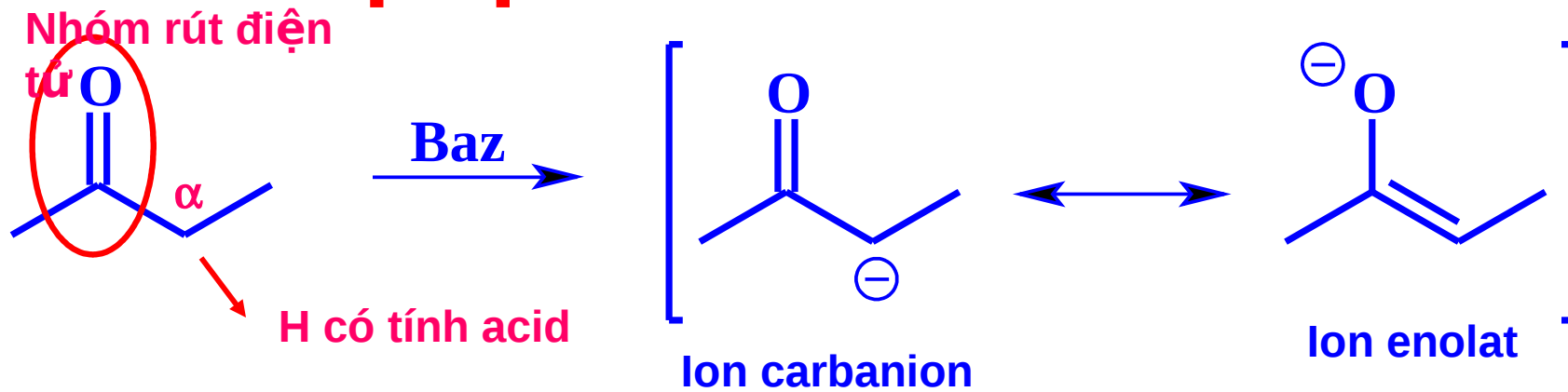
## Nitrogen ylur

Ví dụ về chuyển vị Sommelet :

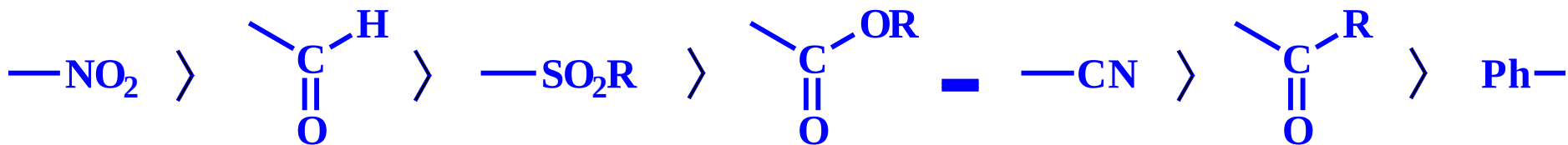


# 7. Từ ion enolat

## Sự tạo thành ion enolat



Tính acid của  $H_\alpha$  phụ thuộc vào nhóm rút điện tử :

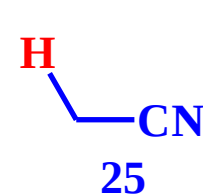
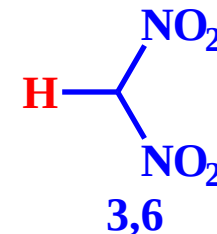
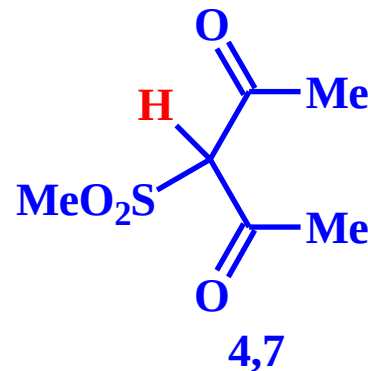
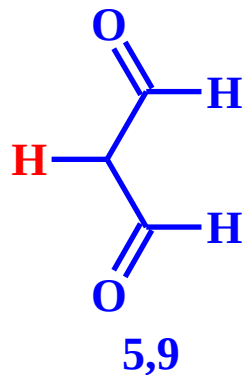
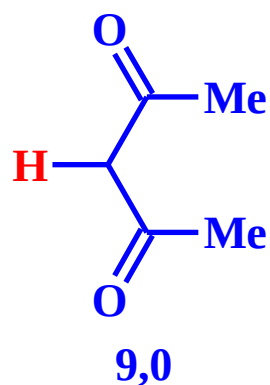
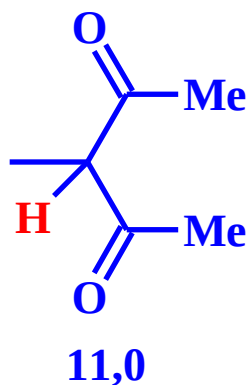
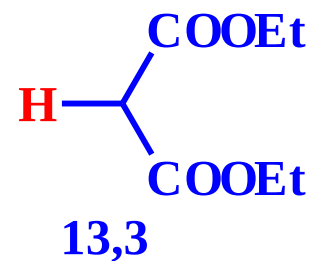
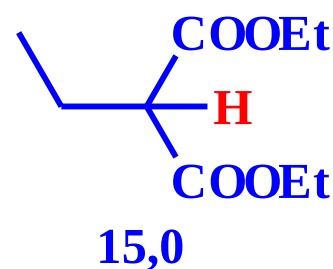
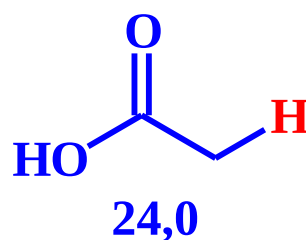
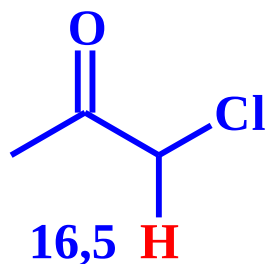
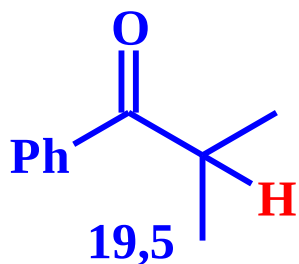
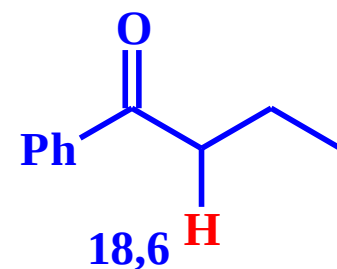
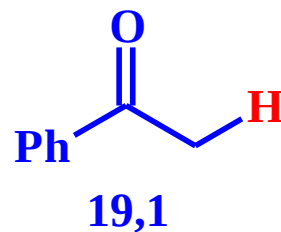
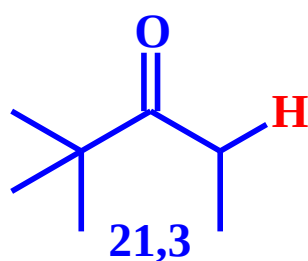
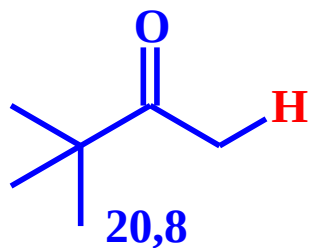
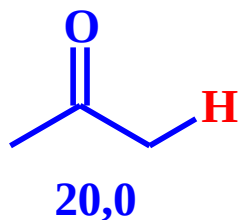




# 7. Từ ion enolat

## Sự tạo thành ion enolat

Giá trị pKa :



# 7. Từ ion enolat

## Sự tạo thành ion enolat

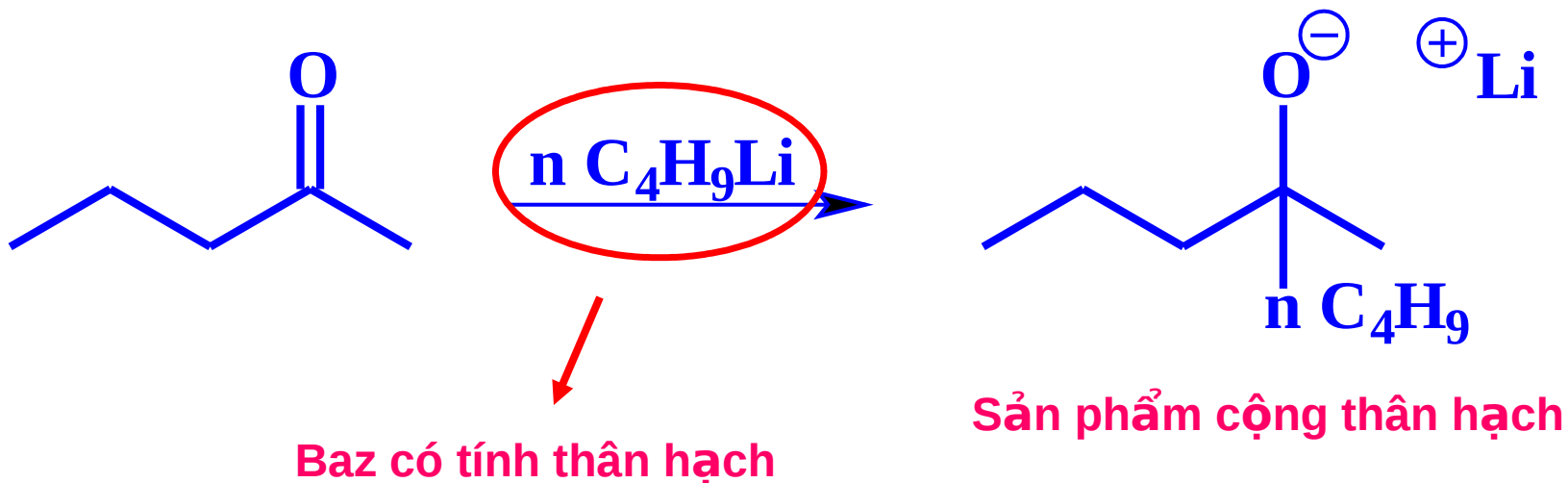
Giá trị pKa của vài hợp chất hữu cơ theo Pearson và Dillon :

Hợp chất	pKa	Hợp chất	pKa
$\text{CH}_3\text{NO}_2$	11	$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	20
$\text{CH}_2(\text{NO}_2)_2$	4	$\text{CH}_2(\text{COCH}_3)_2$	9
$\text{CH}(\text{NH}_2)_3$	0	$\text{CH}(\text{COCH}_3)_3$	6
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$	23	$\text{CH}_3\text{CN}$	25
$\text{CH}_2(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$	14	$\text{CH}_2(\text{CN})_2$	12
$\text{CH}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_3$	0	$\text{CH}(\text{CN})_3$	0

# 7. Từ ion enolat

## Sự tạo thành ion enolat

Baz sử dụng trong quá trình tạo thành ion enolat phải là baz không có tính thân hạch,



Ion  $\text{OH}^-$  và  $\text{RO}^-$  dễ dàng khử proton phần lớn các ceton. Trong đó  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$  hay  $\text{EtOH}$  thường được sử dụng và tốt hơn  $\text{MeONa}/\text{MeOH}$ ,  $\text{EtONa}/\text{EtOH}$  hoặc  $t\text{-BuONa}/\text{BuOH}$ .

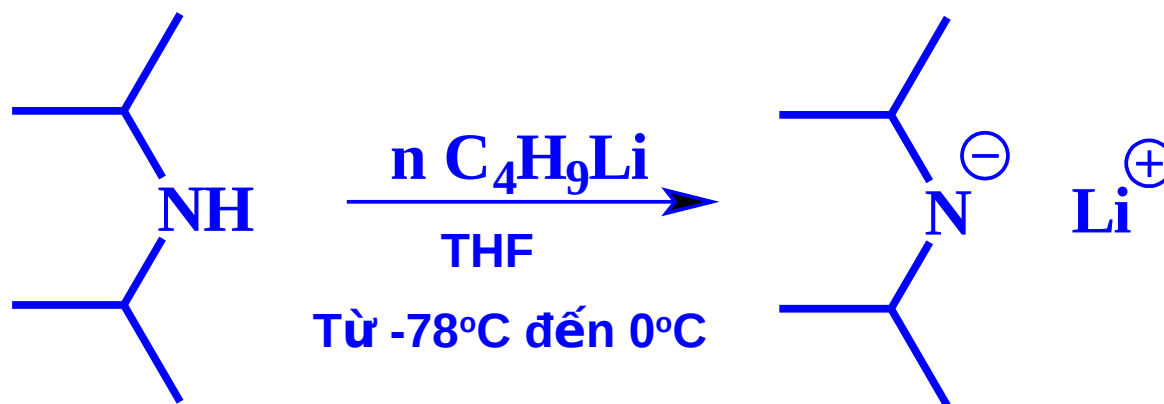
Tuy nhiên, các baz này đều có cả tính baz và tính thân hạch.

# 7. Từ ion enolat

## Sự tạo thành ion enolat

Các baz NaH và KH thì có tính thân hạch rất kém, nên dùng để tạo ion enolat. Tuy nhiên do tính baz cũng kém nên chỉ được dùng để tạo ion enolat của dẫn xuất malonat, ester acetoacetat và 1,3-diceton.

Các amin bậc 2 do NH có tính acid yếu, nên khi cho tác dụng với một baz mạnh thì nó sẽ trở thành một baz mạnh (baz amid).

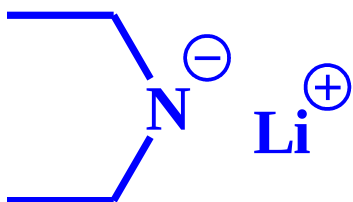


Baz amid mạnh nhưng không có tính thân hạch.

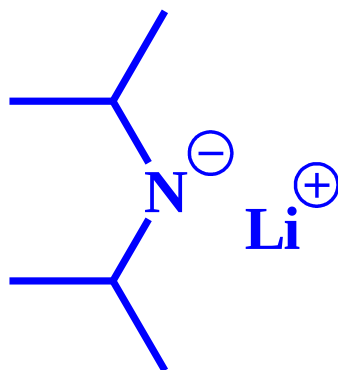
# 7. Từ ion enolat

## Sự tạo thành ion enolat

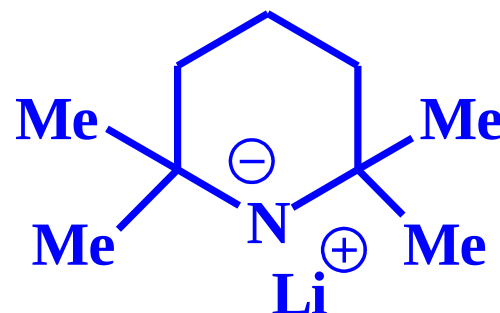
Các loại baz amid :



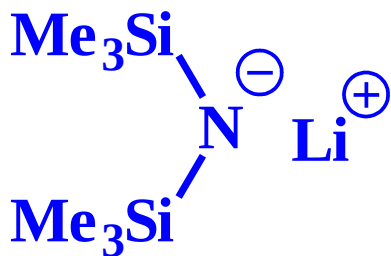
Liti dietilamid



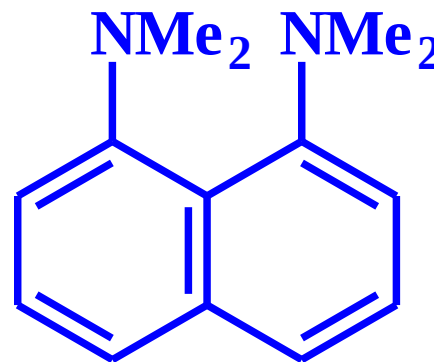
Liti diisopropilamid  
(LDA)



Liti tetrametilpiperidid



Liti hexametildisilazid

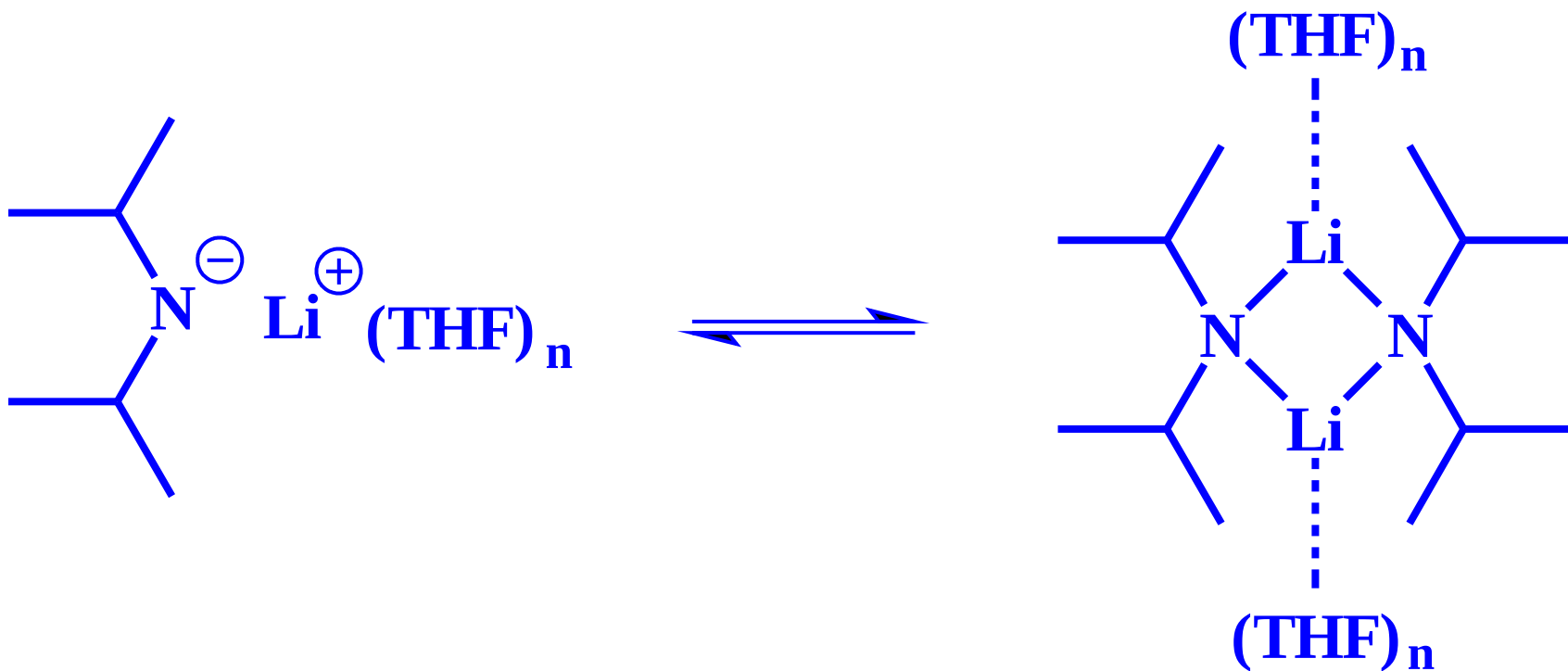


1,8-bis(Dimetilamino)naptalen

# 7. Từ ion enolat

## Sự tạo thành ion enolat

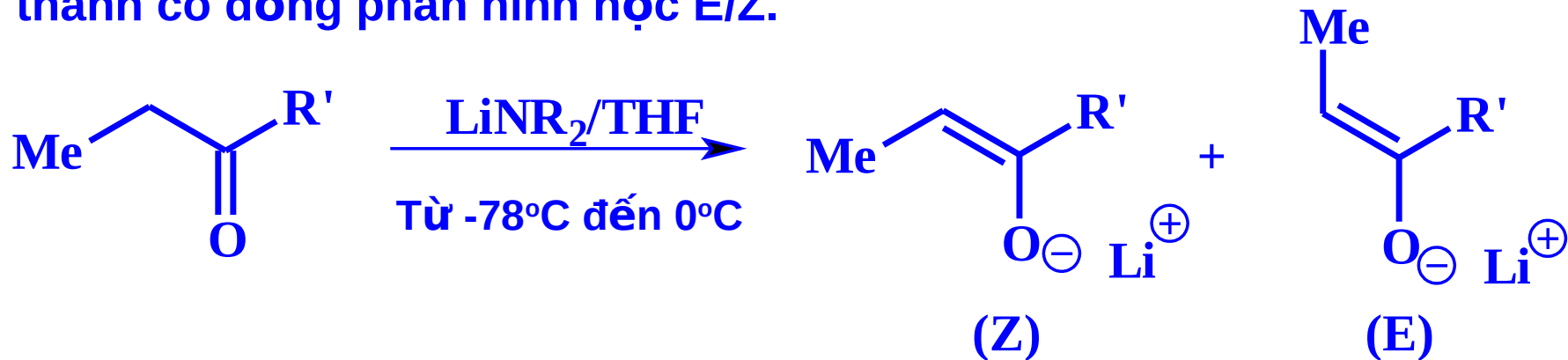
Mô hình của các baz amid trong dung môi THF :



# 7. Từ ion enolat

## Sự tạo thành ion enolat

Do ảnh hưởng của cấu trúc của ceton và bazơ, ion enolat có thể tạo thành có đồng phân hình học E/Z.



R'	LiNR <sub>2</sub>	(Z):(E)	R'	LiNR <sub>2</sub>	(Z):(E)
Et	LTMP	14:86	i-Pr	LDA	60:40
Et	LTMP/HMPA	92:8	i-Pr	LICA	59:41
Et	LDA	23:77	i-Pr	LHDS	98:2
Et	LICA	35:65	i-Pr	LTMP	32:68
Et	LHDS	66:34	t-Bu	LDA	98:2
Et	(Me <sub>2</sub> PhSi) <sub>2</sub> NLi	100:0	Ph	LDA	98:2

# 7. Từ ion enolat

## Sự tạo thành ion enolat

LDA : Liti diisopropilamid

LICA : Liti isopropilciclohexilamid

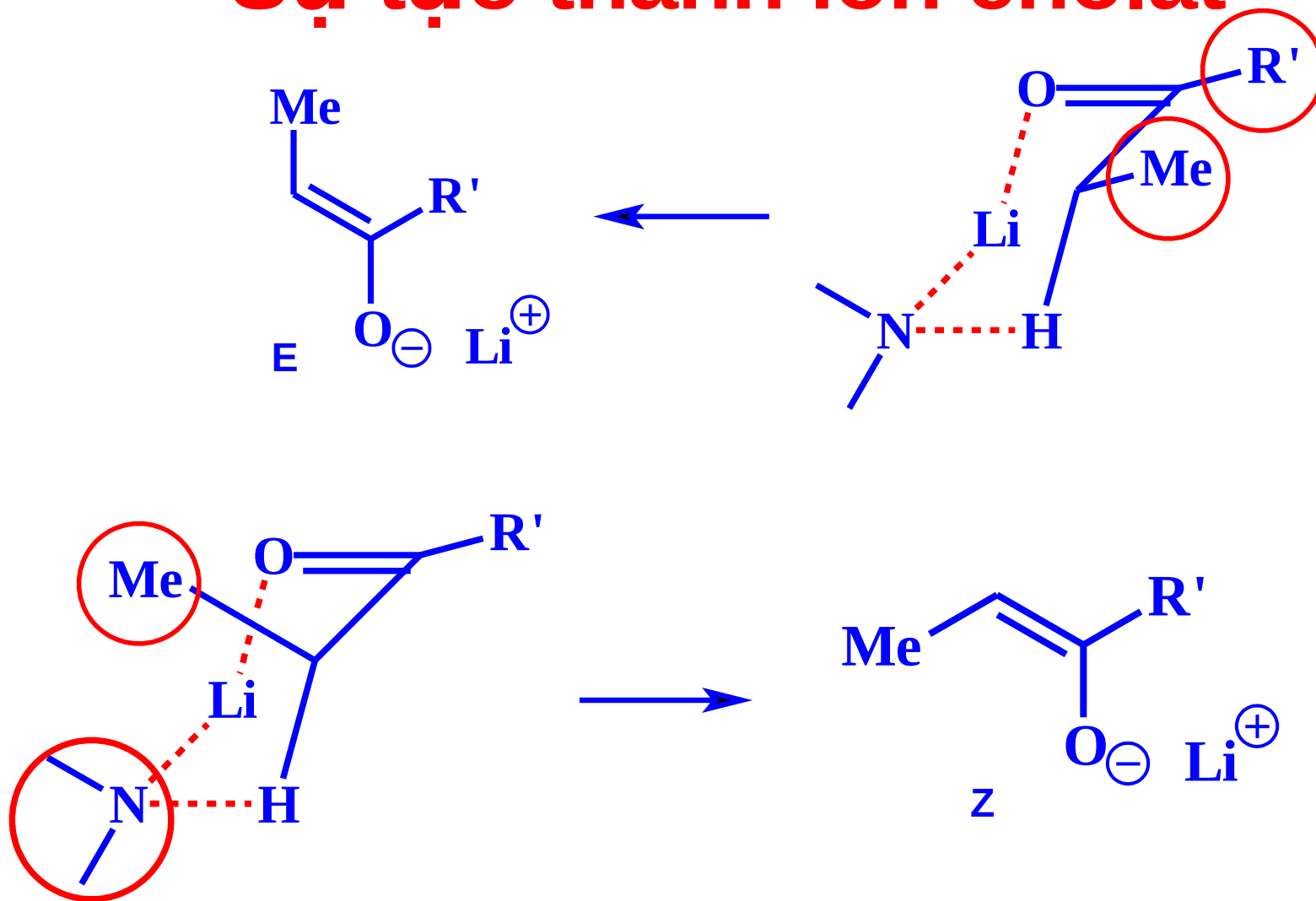
LTMP : Liti 2,2,6,6-tetrametilpiperidid

LHDS : Liti hexametildisilazid



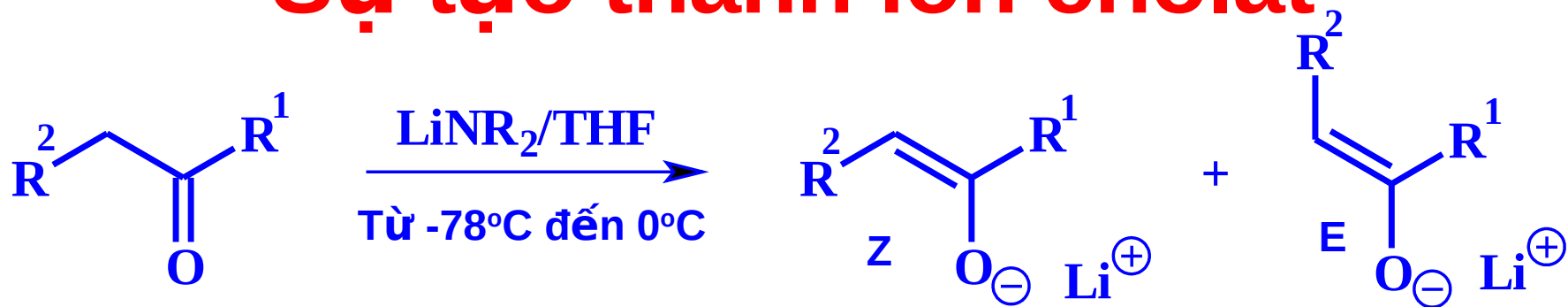
# 7. Từ ion enolat

## Sự tạo thành ion enolat



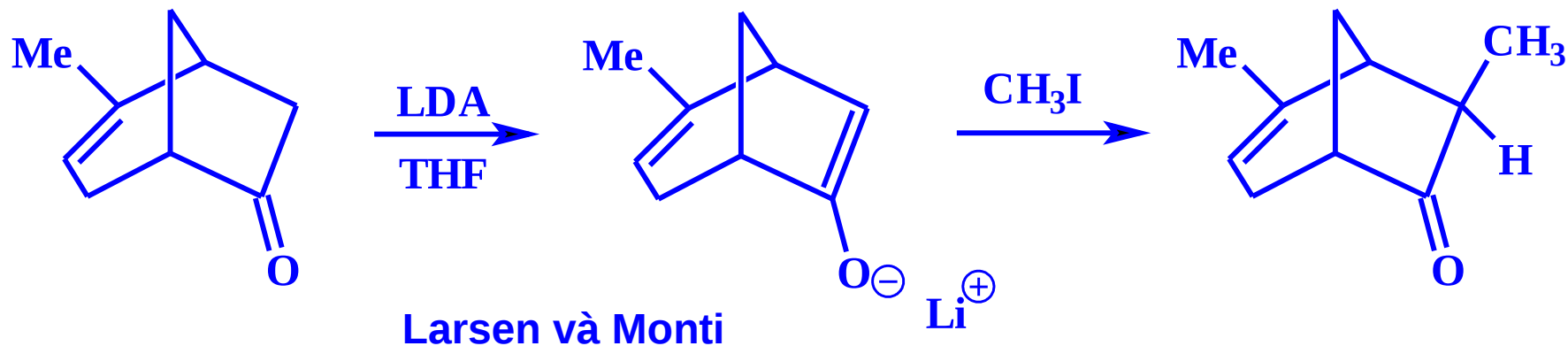
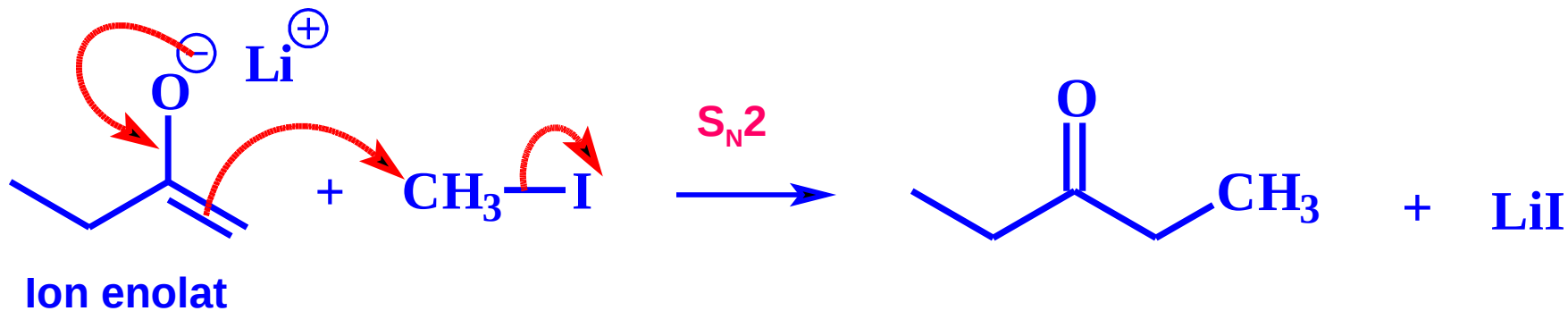
# 7. Từ ion enolat

## Sự tạo thành ion enolat



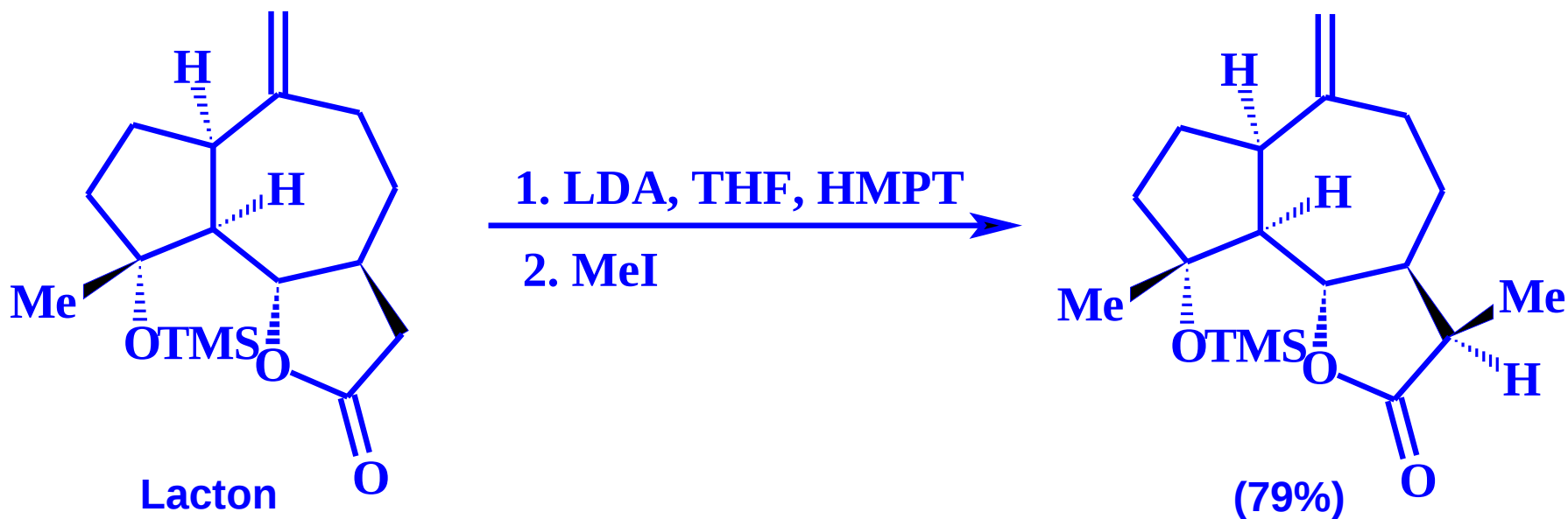
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	LiNR <sub>2</sub>	(Z):(E)	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	LiNR <sub>2</sub>	(Z):(E)
OMe	Me	LDA	5:95	NET <sub>2</sub>	Me	LDA	97:3
OCH <sub>2</sub> OMe	Me	LDA	2:98	NEt <sub>2</sub>	Me	sec-BuLi	75:25
Ot-Bu	Me	LDA	5:95	Pyrolidino	Me	LDA	97:3
OMe	Et	LDA	9:91	Pyrolidino	Me	sec-BuLi	80:20
OMe	Et	LDA, HMPT	84:16				
Ot-Bu	Et	LDA	5:95				
Ot-Bu	Et	LDA, HMPT	77:23				
St-Bu	Me	LDA	10:90				

# 7. Từ ion enolat Phản ứng thế $S_N$



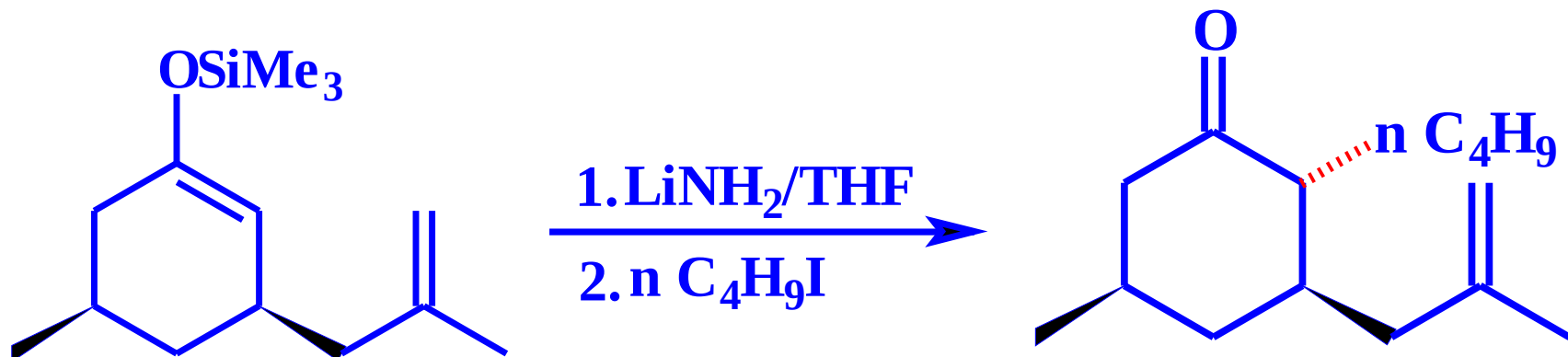
# 7. Từ ion enolat Phản ứng thế $S_N$

Các ester, lacton cũng có thể tạo ion enolat.



# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng thế $S_N$



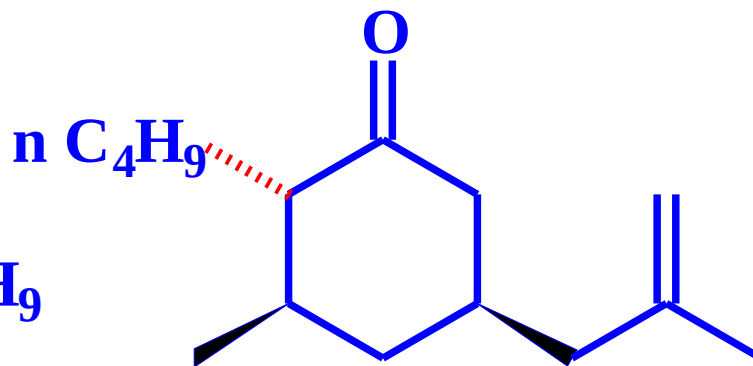
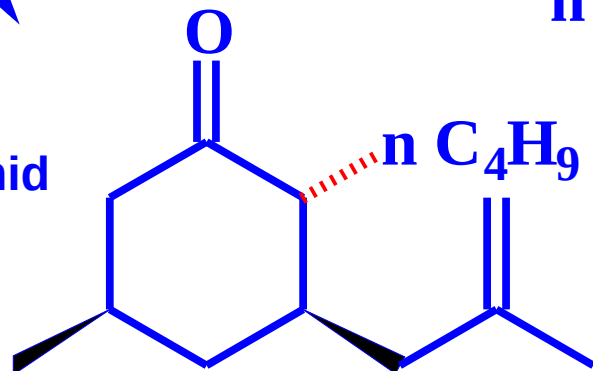
1.  $\text{MeLi}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{HMPA}$

2.  $n \text{ C}_4\text{H}_9\text{I}$

Tùy tính acid  
của các  $\text{H}_\alpha$

$\text{HMPA} =$   
Hexamethylphosphoramid

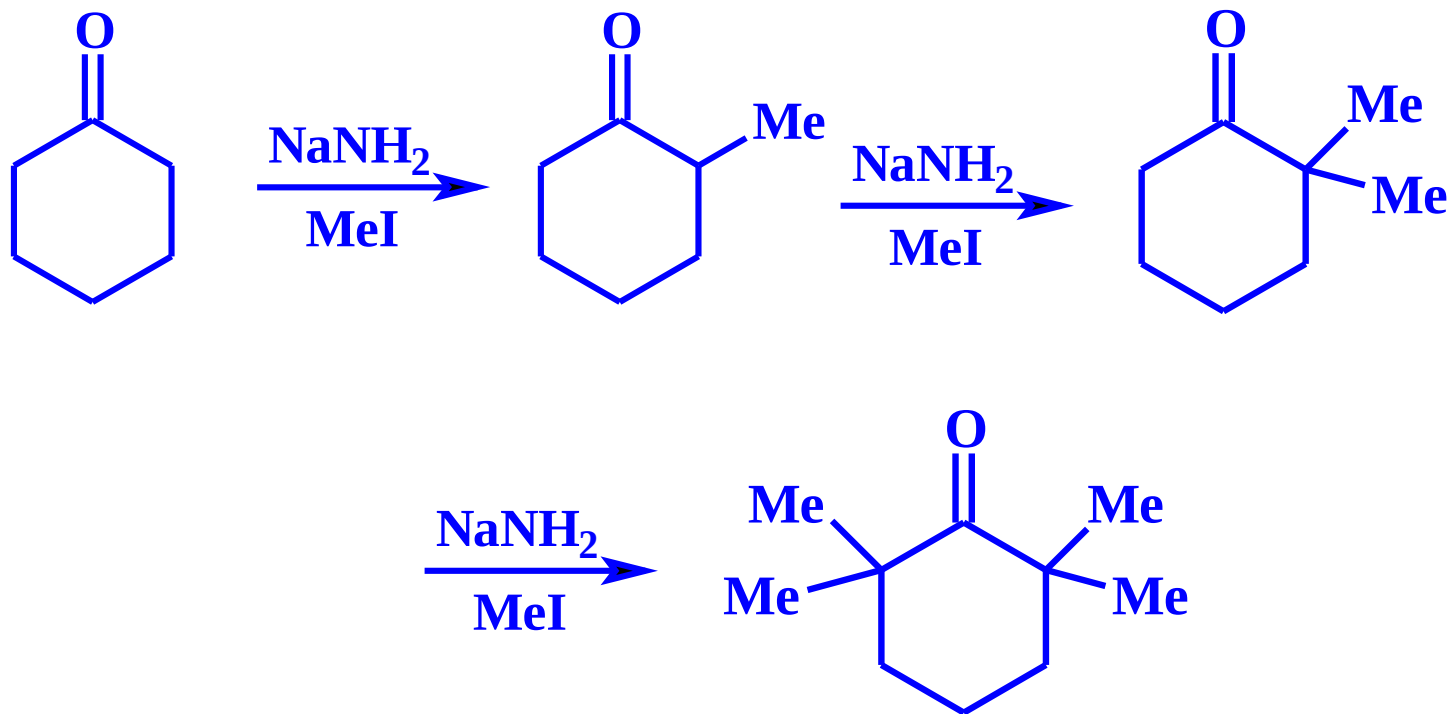
(52%)



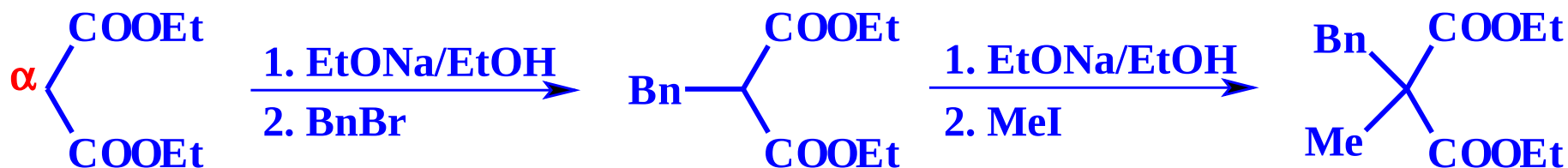
(14%)

# 7. Từ ion enolat Phản ứng thế S<sub>N</sub>

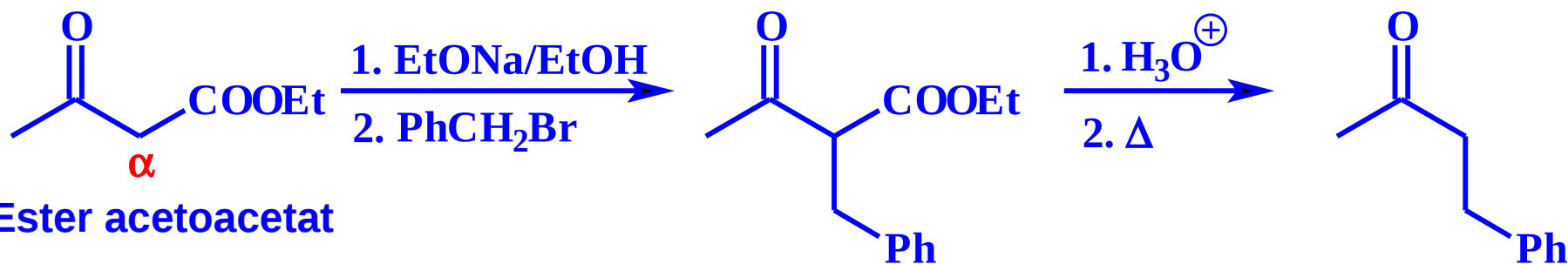
Phản ứng có thể xảy ra liên tục cho đến khi chất nền hết H<sub>α</sub>.



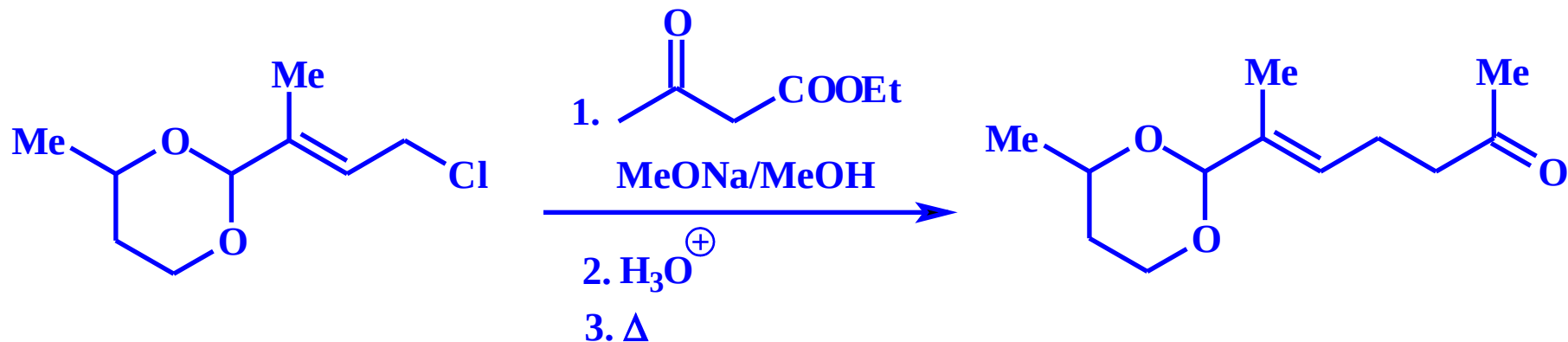
# 7. Từ ion enolat Phản ứng thế S<sub>N</sub>



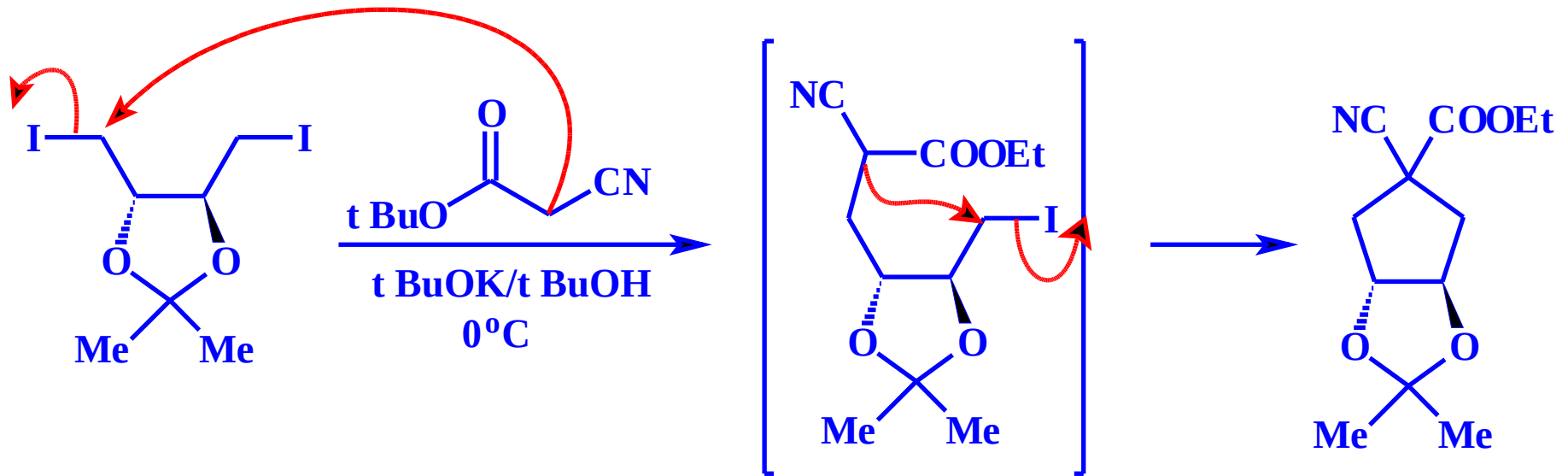
Ester malonat



Ester acetoacetat



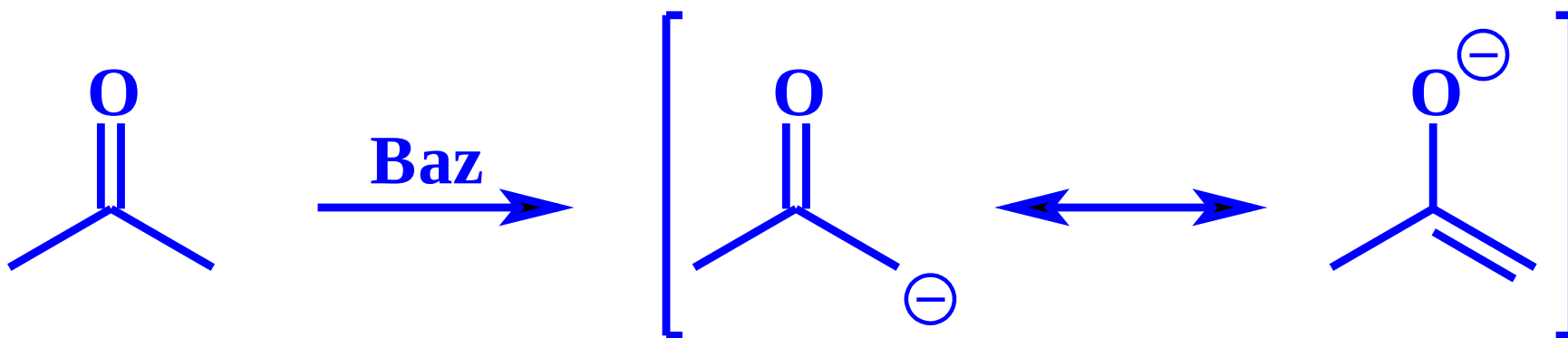
# 7. Từ ion enolat Phản ứng thế S<sub>N</sub>



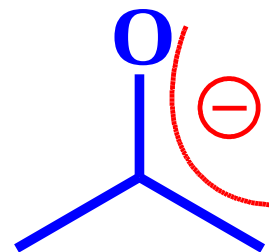


# 7. Từ ion enolat Phản ứng thế $S_N$

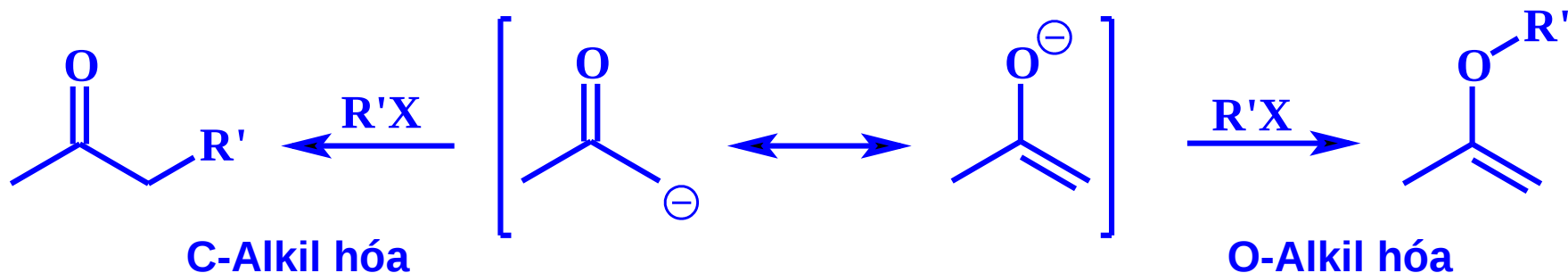
Sự cạnh tranh của C-alkyl hóa – O-alkyl hóa của ion enolat :



Điều này cho thấy cả C<sup>-</sup> lẫn O<sup>-</sup> đều có thể tác kích thân hạch.



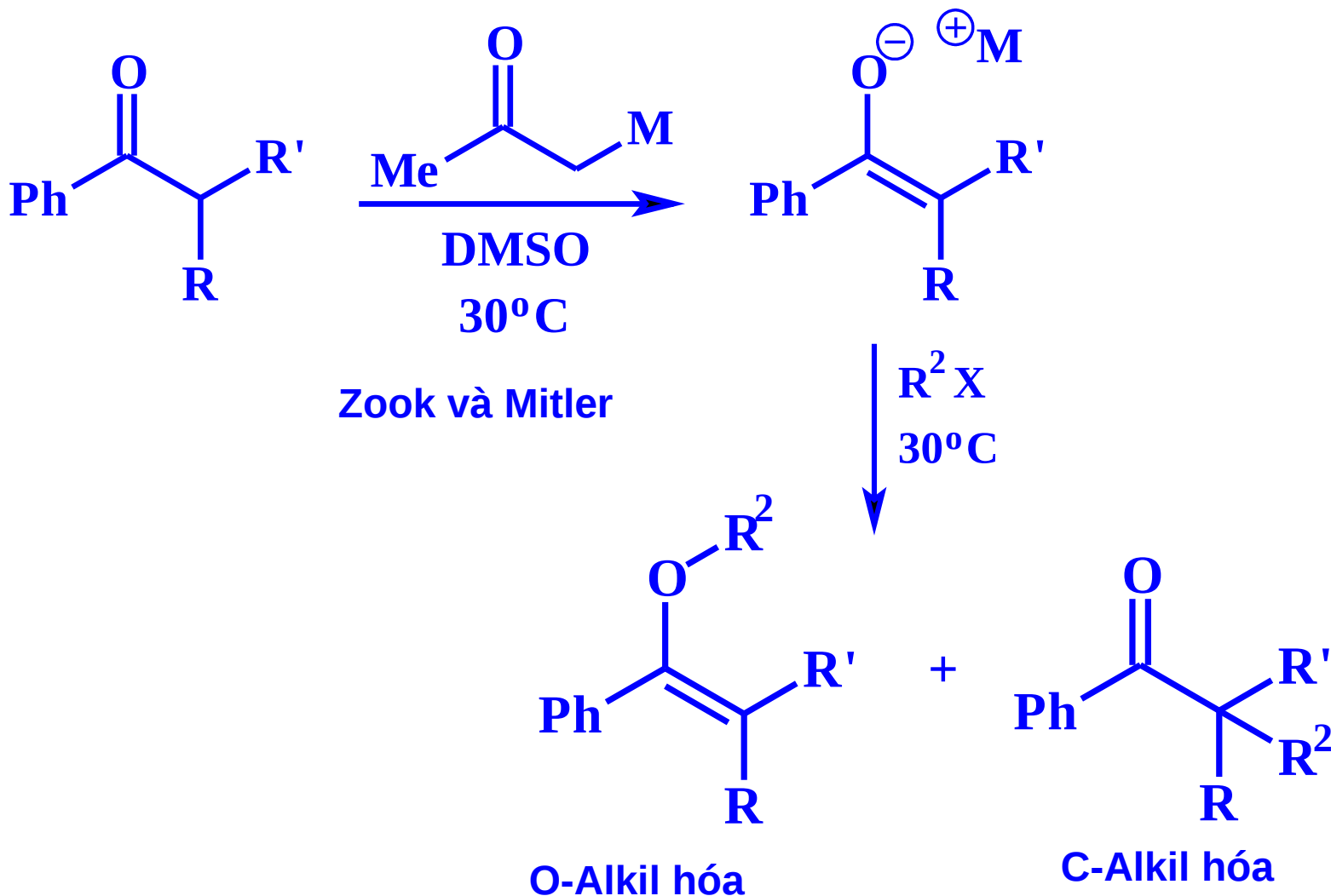
# 7. Từ ion enolat Phản ứng thế S<sub>N</sub>



Xét về nhiệt động học, sự C-alkil hóa thuận tiện hơn về mặt năng lượng.

Tuy nhiên, yếu tố lập thể cũng quan trọng trong sự cạnh tranh của C-alkil hóa và O-alkil hóa

# 7. Từ ion enolat Phản ứng thế $S_N$



# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng thế S<sub>N</sub>

R	R'	M	R <sup>2</sup> X	Tỷ lệ mol O-alkil hóa : C-alkil hóa
H	Ph	Na	n-PrCl	1:3,7
			i-BuCl	1:4,8
			n-AmCl	1:3,6
			n-AmBr	1:7,1
H	Et	Li	n-PrCl	1:0,9
			n-PrBr	1:2,3
			i-BuCl	1:1,9
			n-AmCl	1:0,77
		n-AmI	1:5	
		Na	n-PrCl	1:0,77
			i-BuCl	1:1,9

# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng thế S<sub>N</sub>

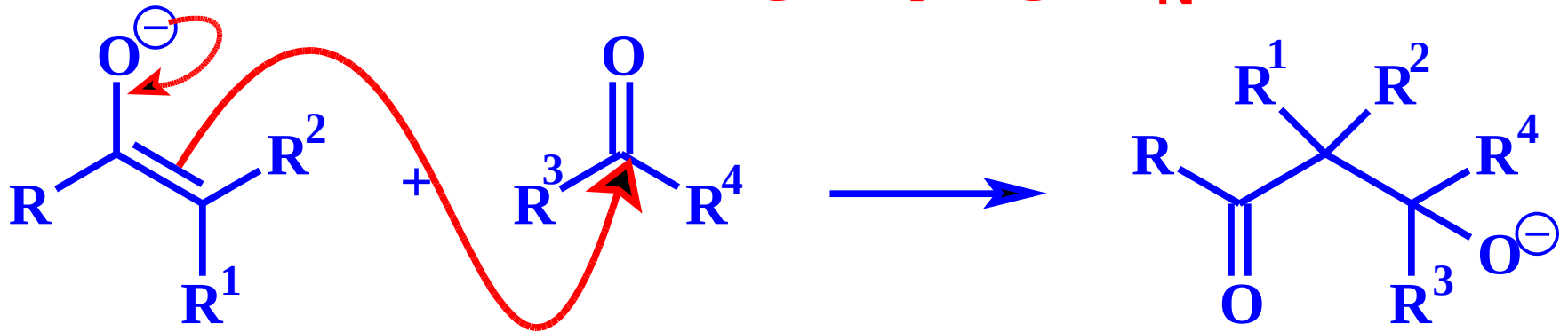
R	R'	M	R <sup>2</sup> X	Tỷ lệ mol O-alkil hóa : C-alkil hóa
H	Et	Na	n-AmCl	1:0,8
			n-AmBr	1:1,6
			n-AmI	1:4,4
Me	Me	Li	i-BuCl	1:1,4
			n-AmCl	1:0,45
			Na	n-PrCl
		i-BuCl	1:1,5	
		n-AmCl	1:0,48	
		Et	Et	Na
			i-BuCl	1:0,28
			n-AmCl	1,0,11

# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng thế $S_N$

R	R'	M	R <sup>2</sup> X	Tỷ lệ mol O-alkil hóa : C-alkil hóa
Ph	Ph	Li	n-PrCl	1:0,01
			n-AmCl	1:0,01

# 7. Từ ion enolat Phản ứng cộng $A_N$



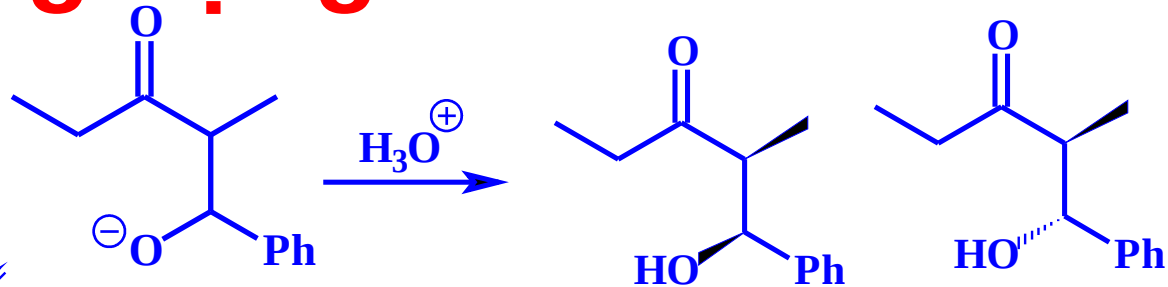
Các các phản ứng cộng thân hạch  $A_N$  như :

- Phản ứng aldol hóa.
- Phản ứng cộng Claisen.
- Phản ứng cộng Dieckmann.
- Phản ứng cộng Knoevenagel.
- Phản ứng cộng Stobbe.
- Phản ứng cộng Darzens

# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng aldol hóa

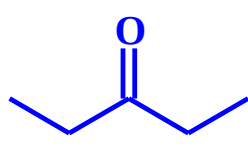
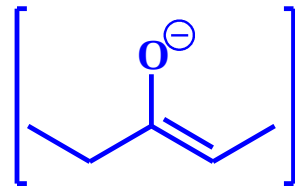
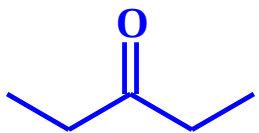
Không có  $H_{\alpha}$



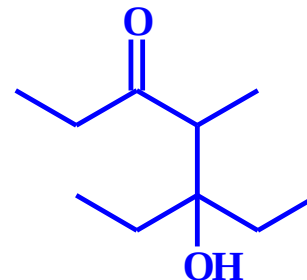
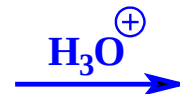
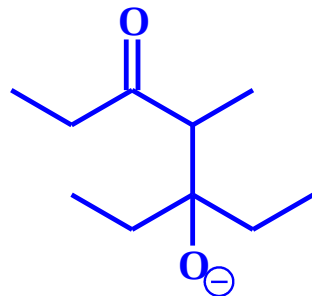
$PhCH=O$

Phản ứng Claisen-Schmidt

Nếu sử dụng chung 3-pentanon và benzaldehyd thì sẽ thu được hỗn hợp các sản phẩm trên.



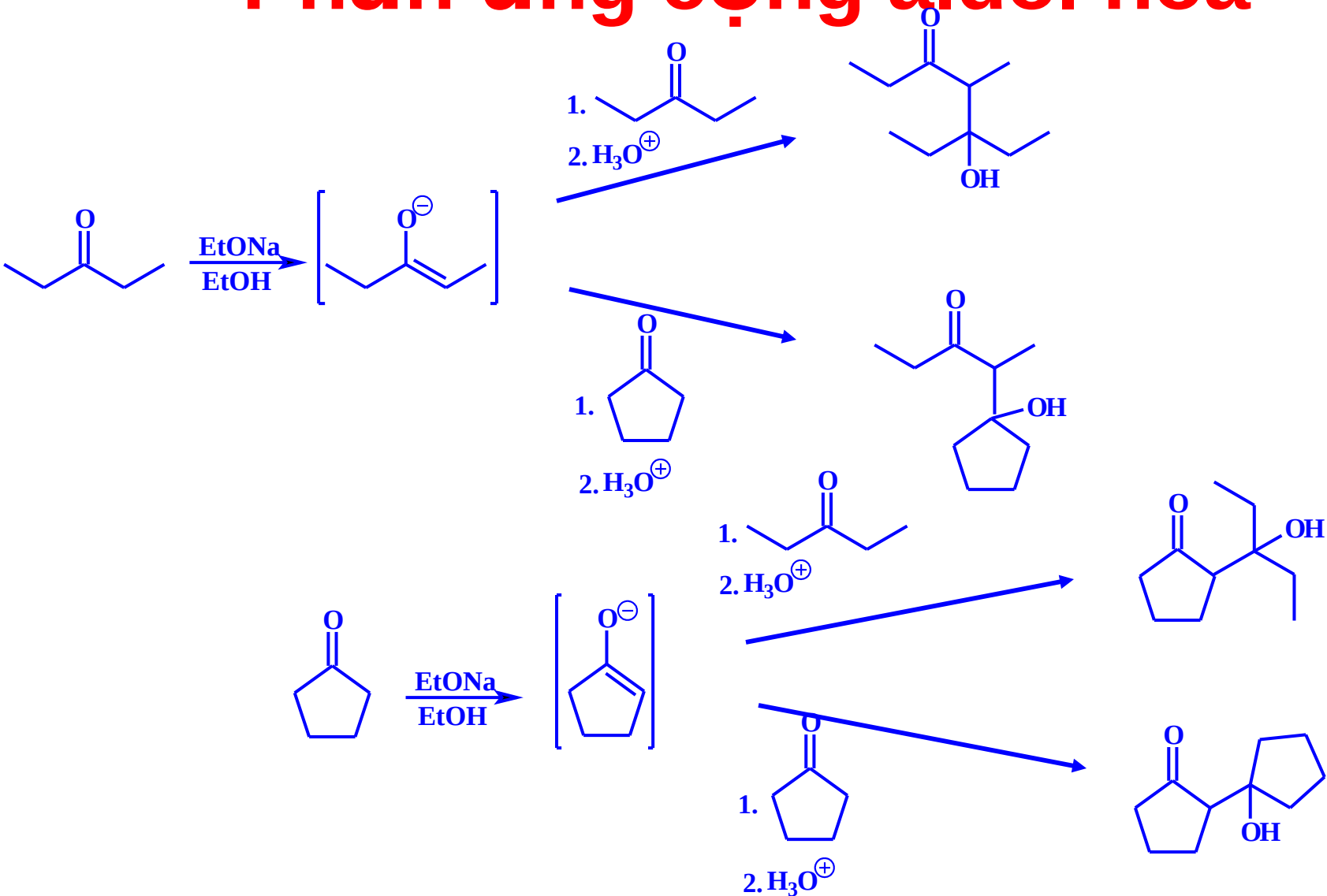
Phản ứng aldol hóa





# 7. Từ ion enolat

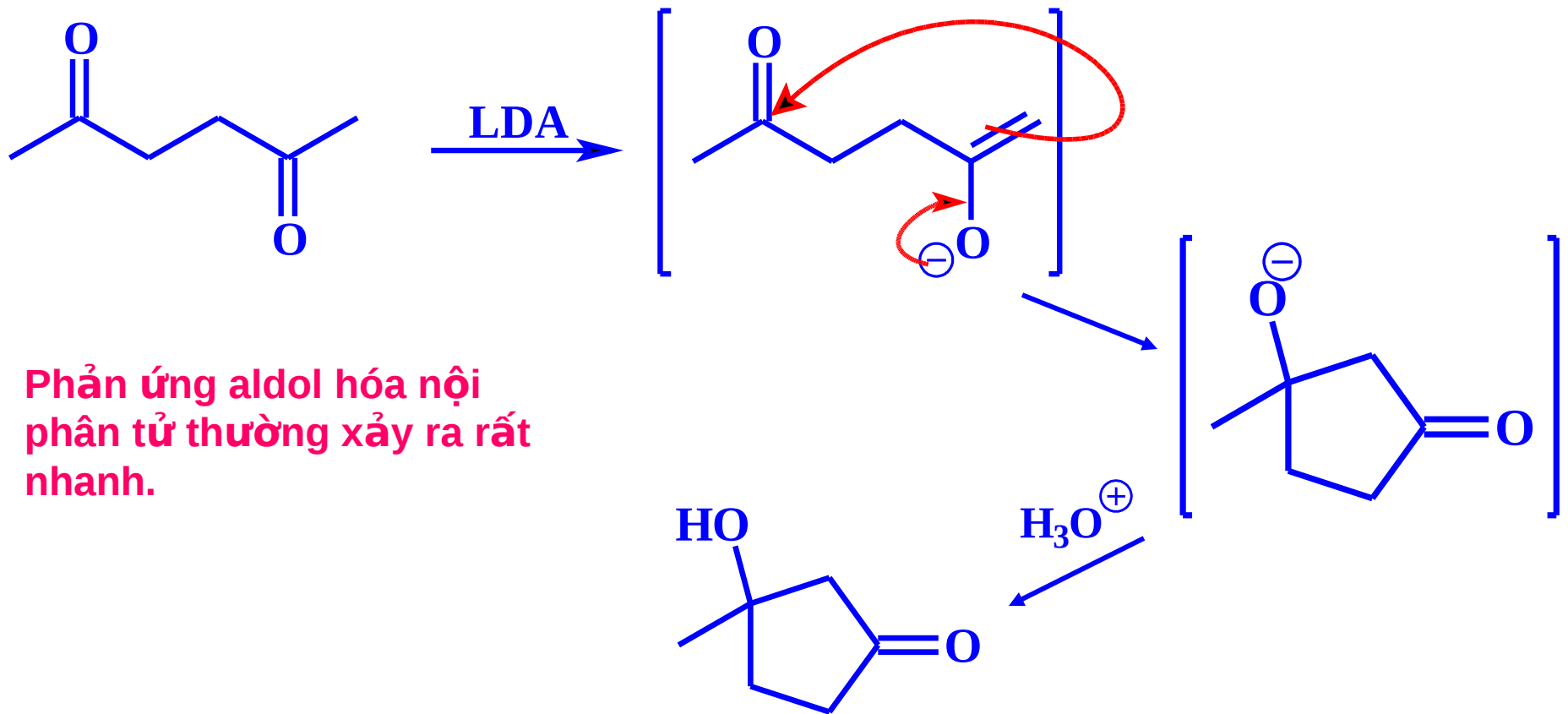
## Phản ứng cộng aldol hóa



# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng aldol hóa

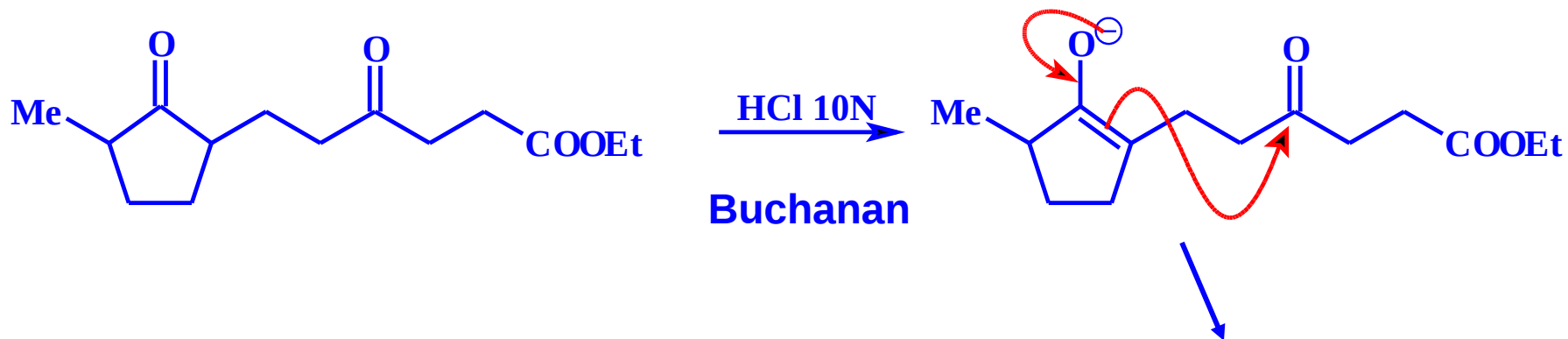
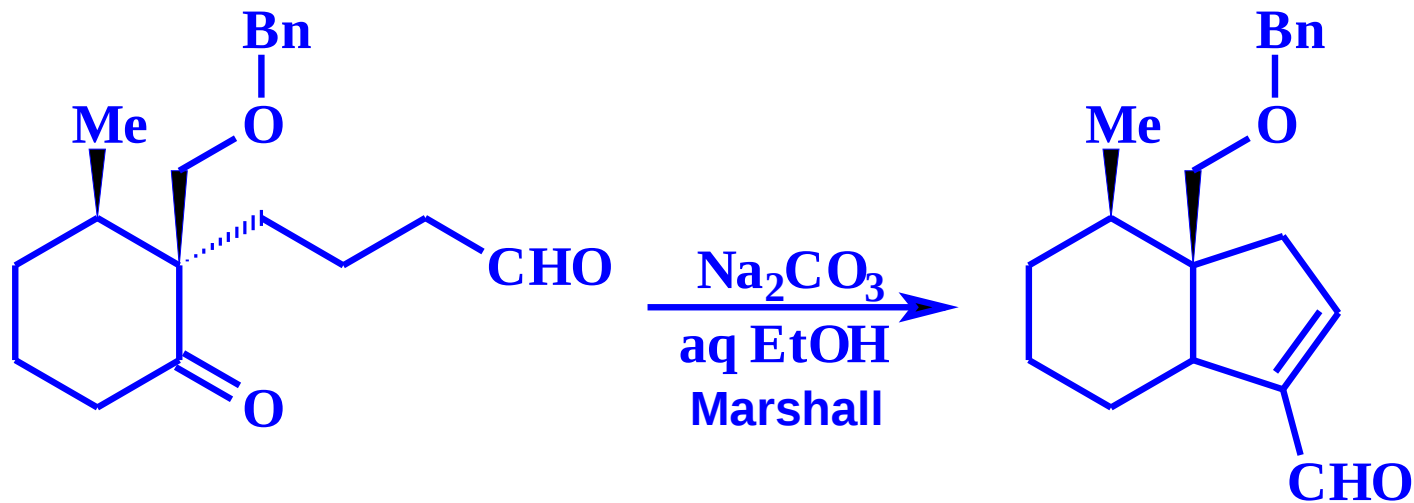
Phản ứng aldol hóa nội phân tử :



# 7. Từ ion enolat

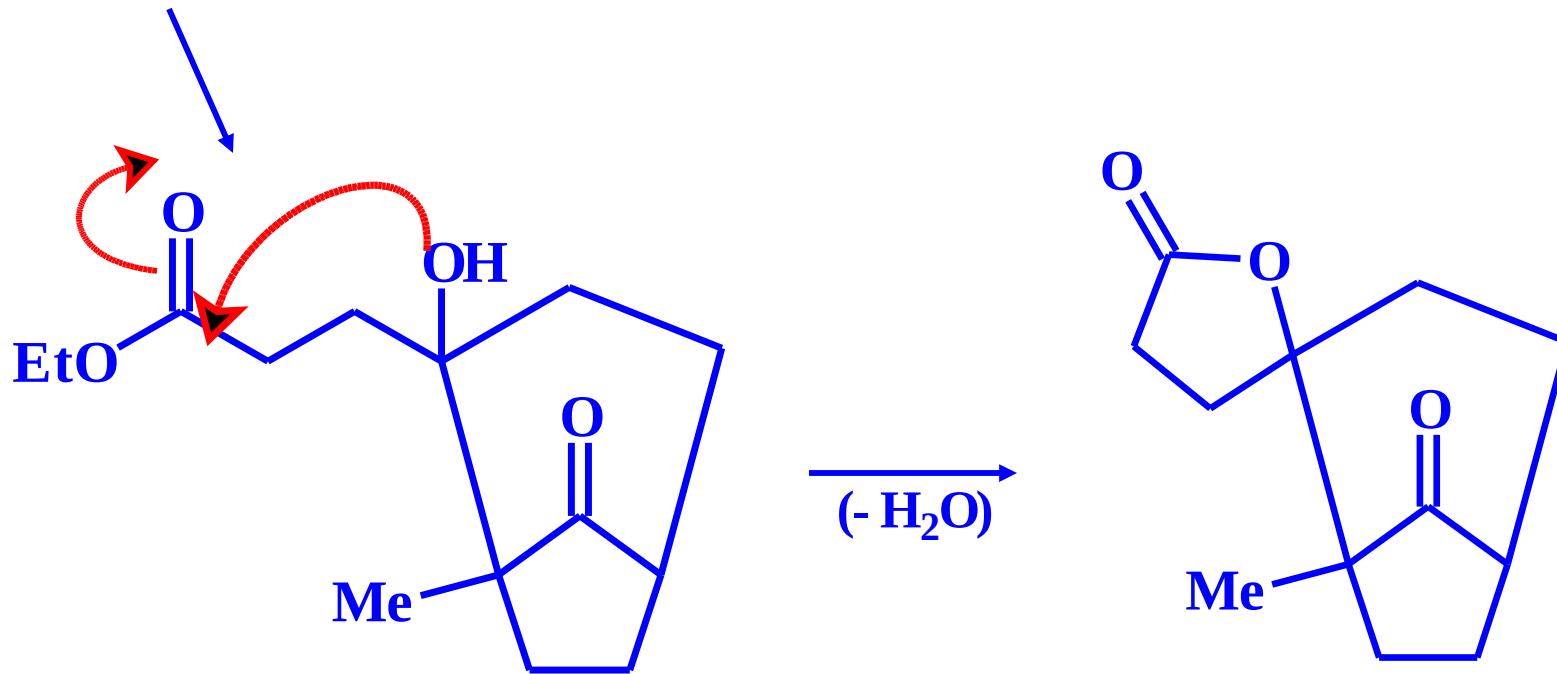
## Phản ứng cộng aldol hóa

Vài ví dụ về phản ứng aldol hóa nội phân tử :



# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng aldol hóa

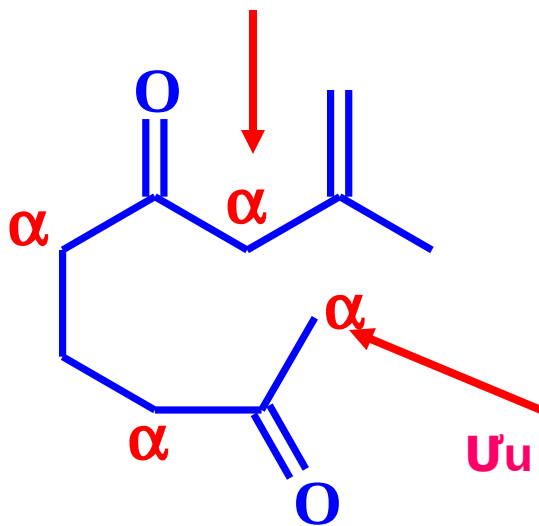


# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng aldol hóa

Trường hợp các hợp chất diceton có nhiều  $C\alpha$  :

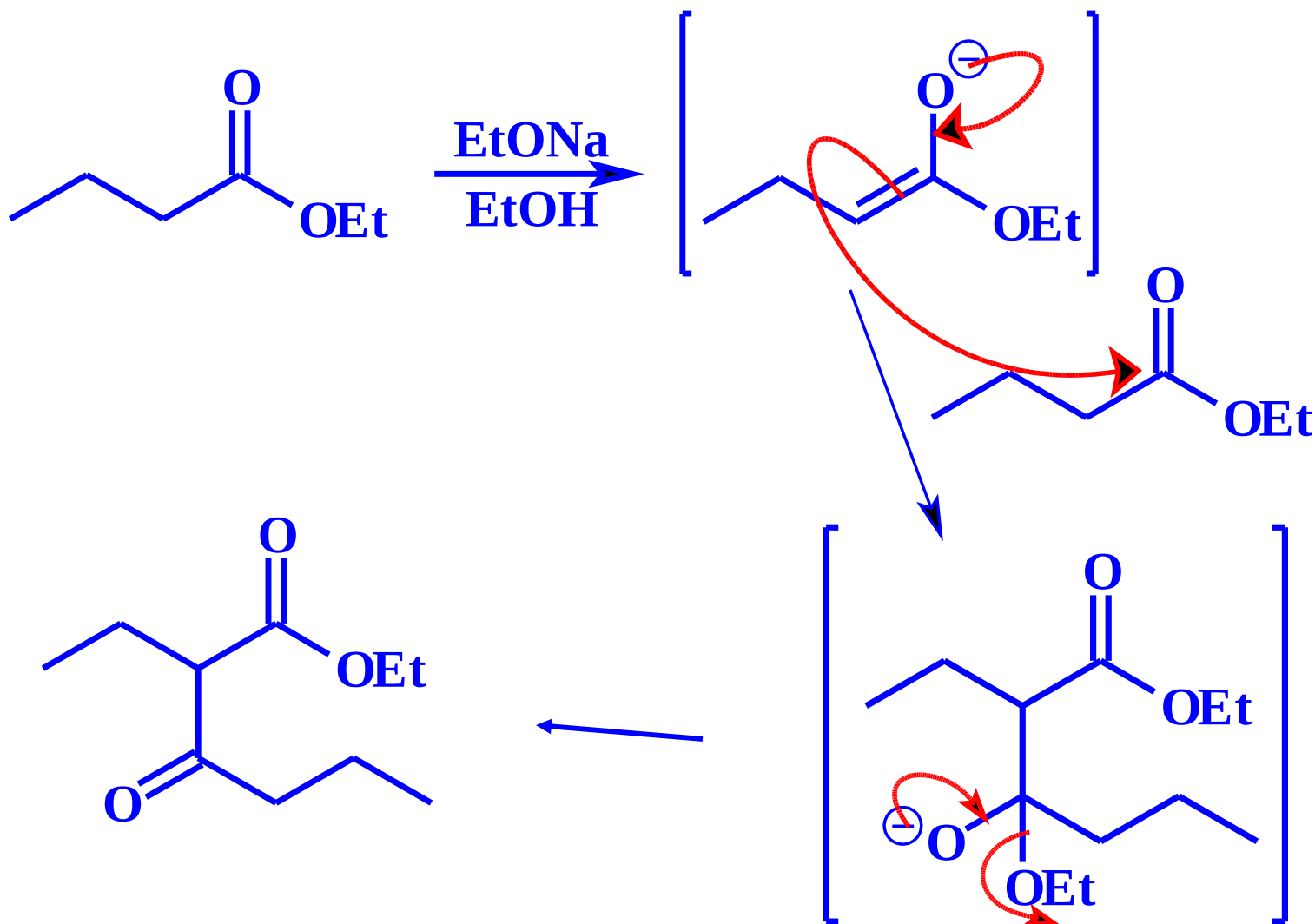
Ưu tiên trong môi trường acid



Ưu tiên trong môi trường baz

# 7. Từ ion enolat

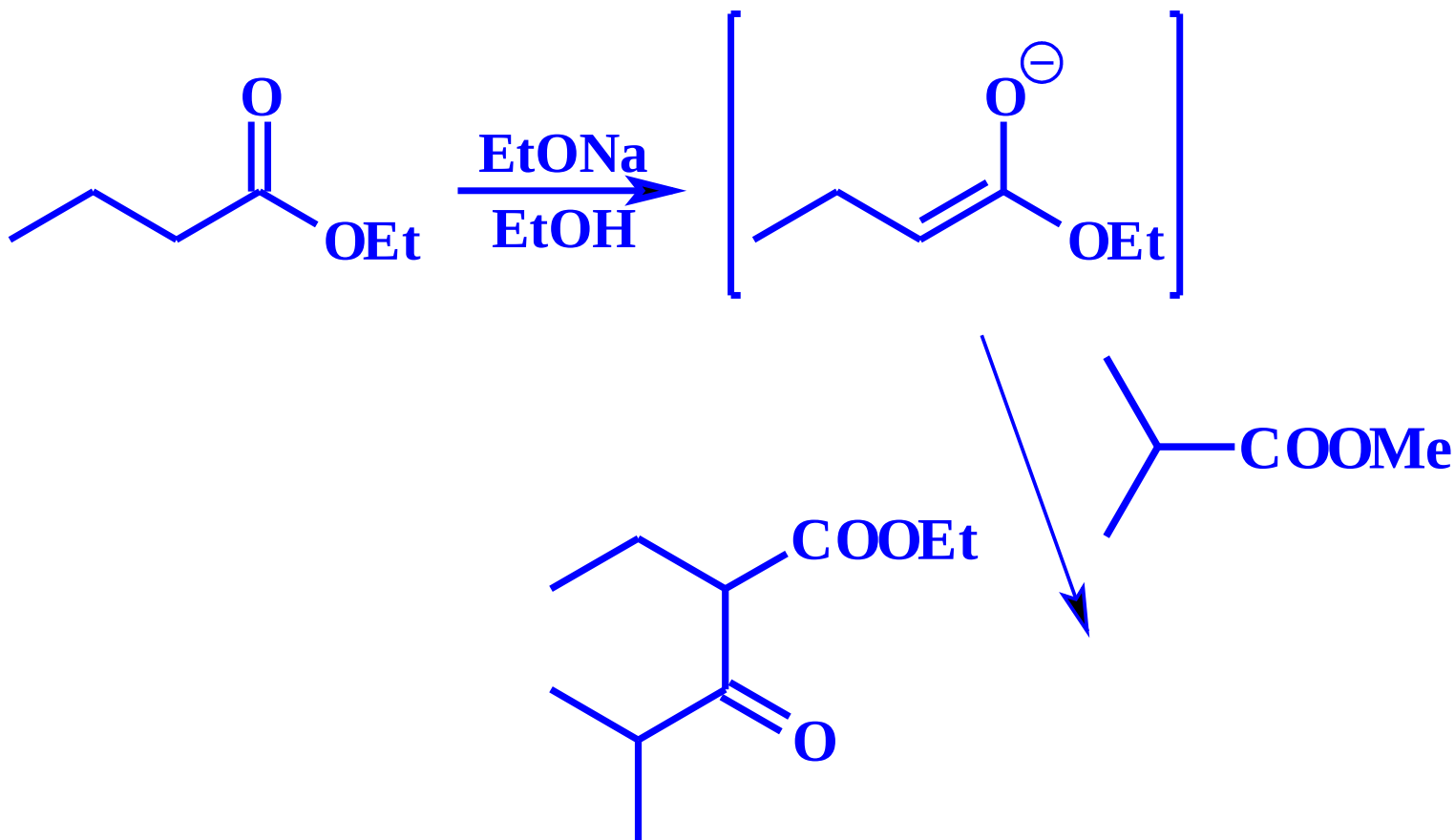
## Phản ứng cộng Claisen



# 7. Từ ion enolat

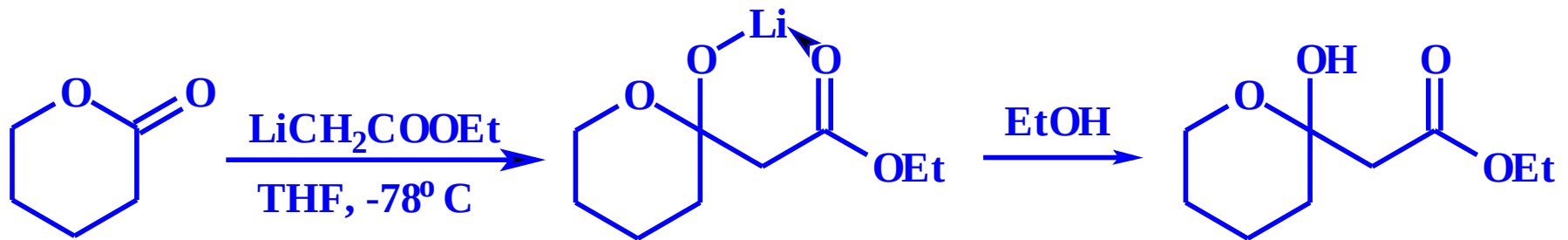
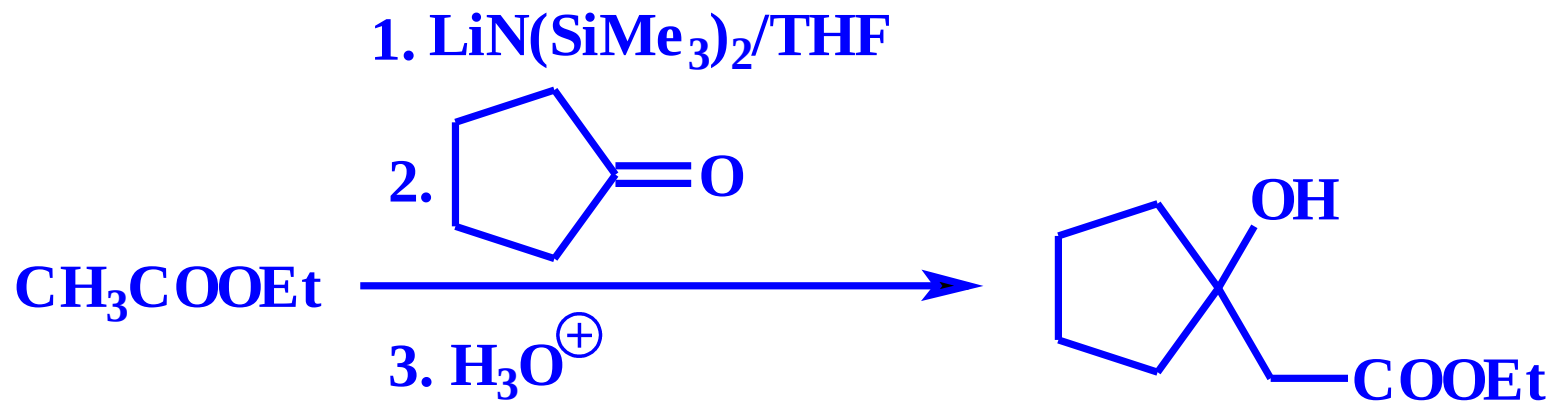
## Phản ứng cộng Claisen

Phản ứng cộng Claisen chéo :



# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng Claisen

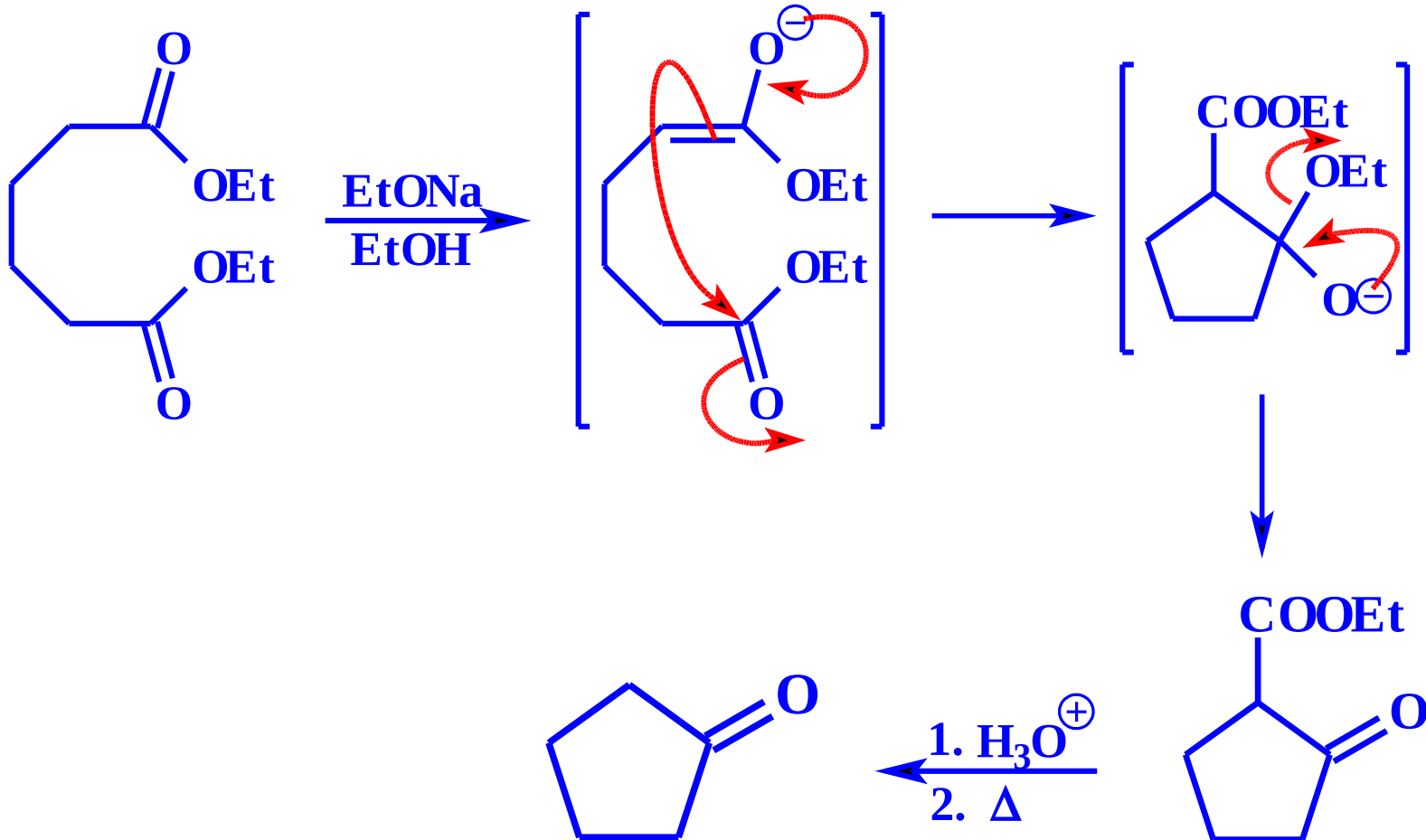


Từ  $-78^\circ\text{C}$  đến nhiệt độ phòng



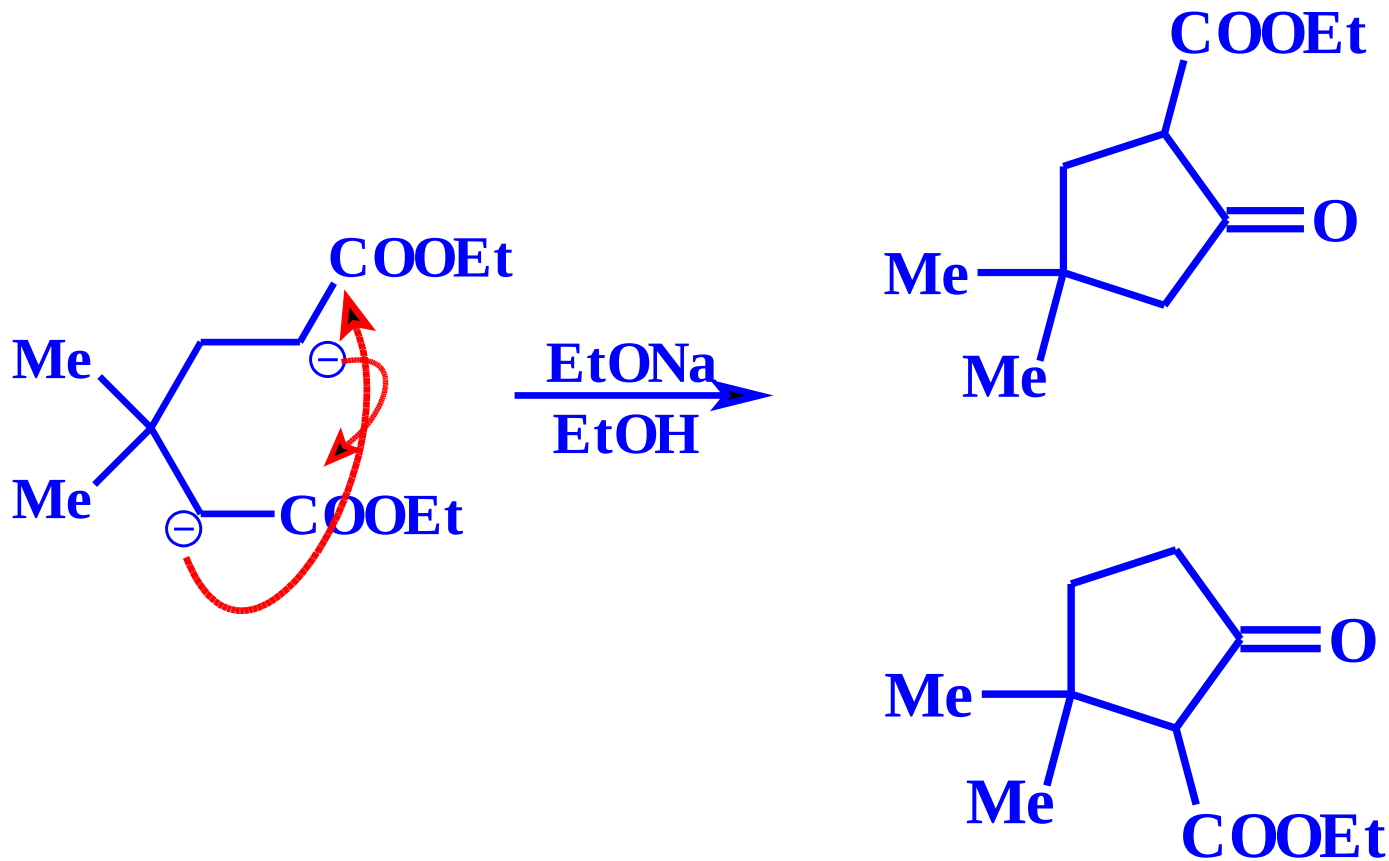
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng Dieckmann



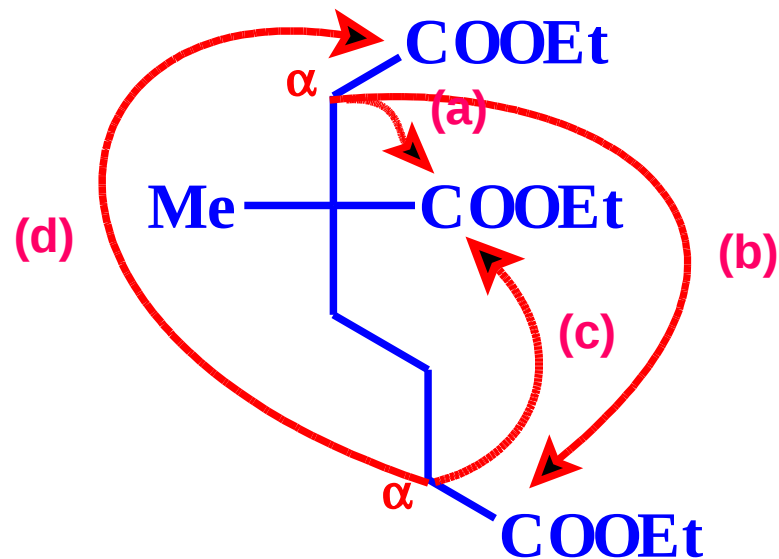
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng Dieckmann



# 7. Từ ion enolat

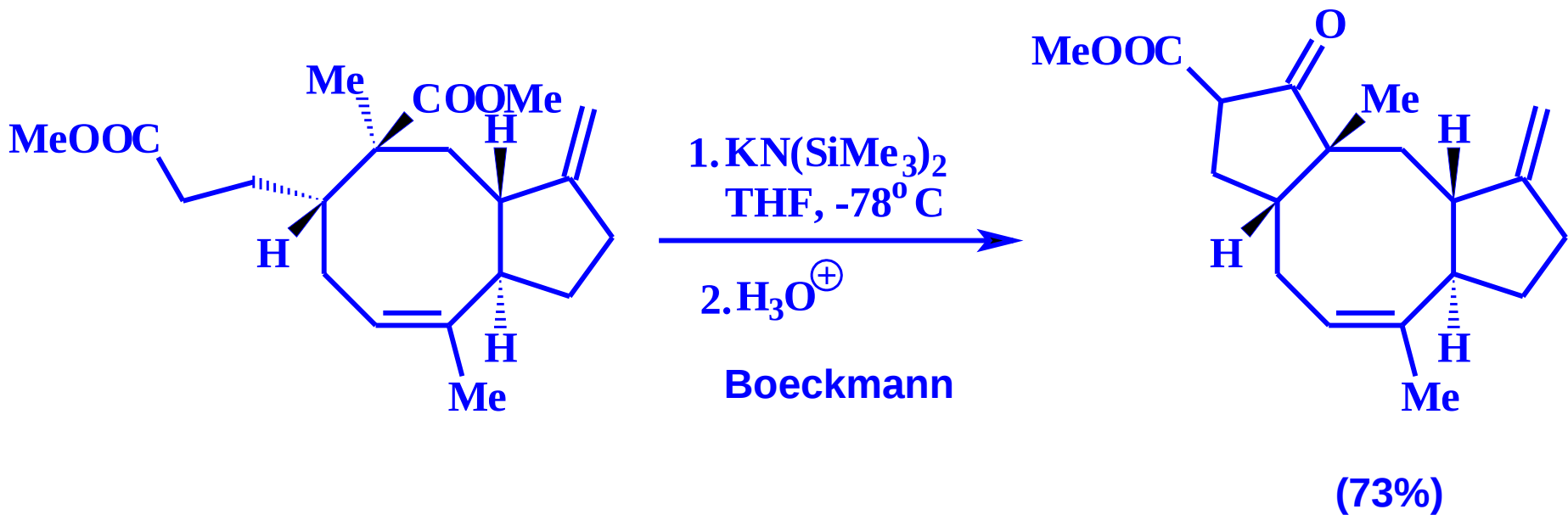
## Phản ứng cộng Dieckmann



Trong trường hợp của hợp chất này, ta sẽ thấy có nhiều hướng tác kích theo phản ứng cộng Dieckmann.

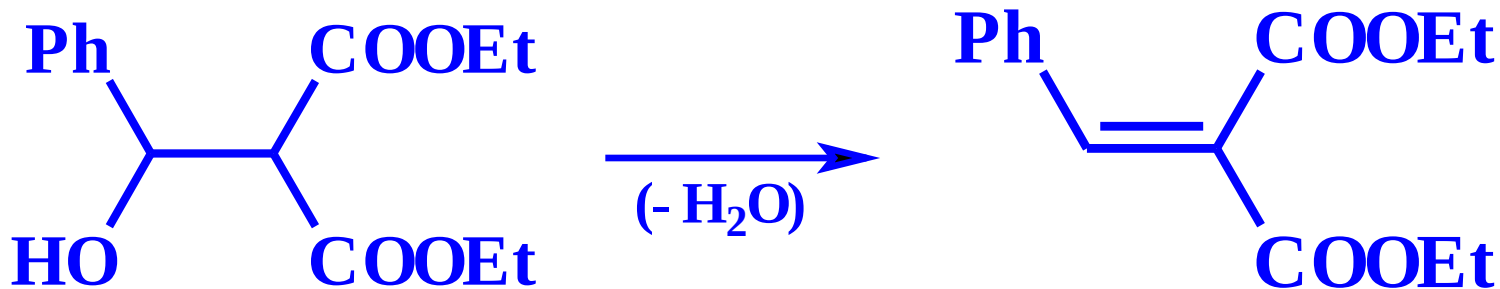
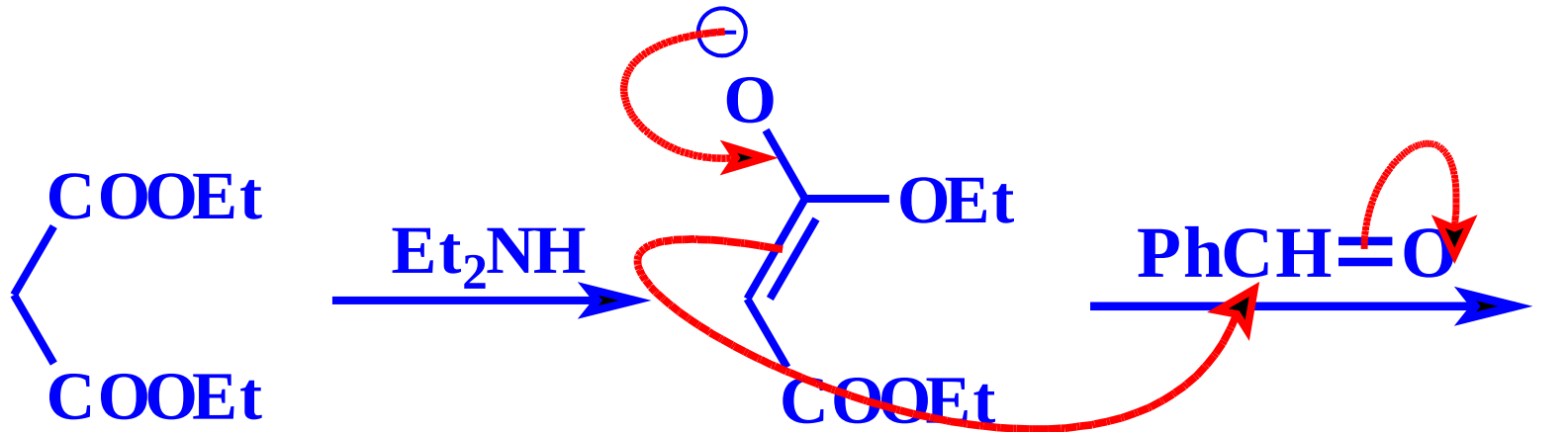
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng Dieckmann

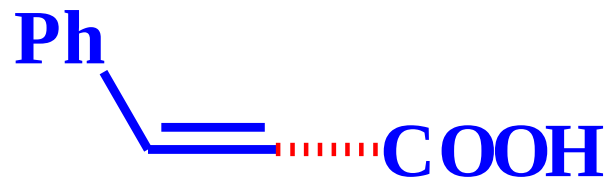


# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng Knoevenagel



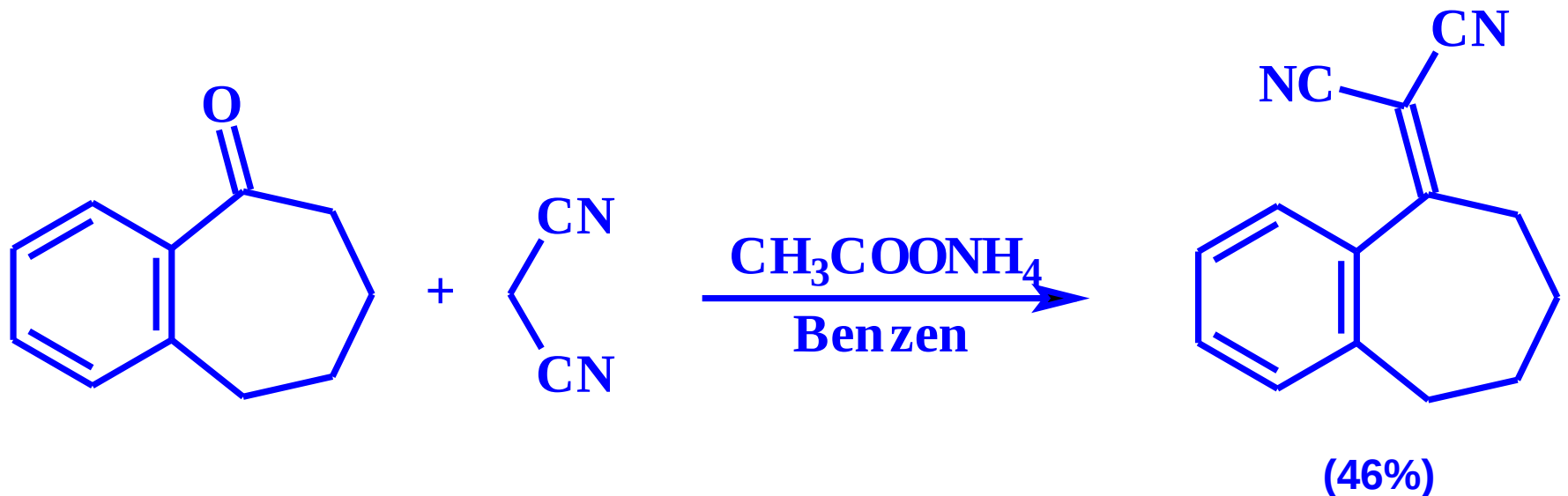
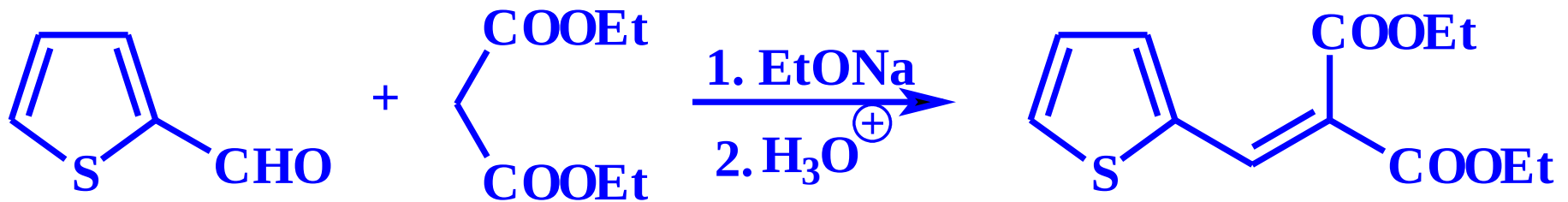
Không thể xác định  
được E/Z



# 7. Từ ion enolat

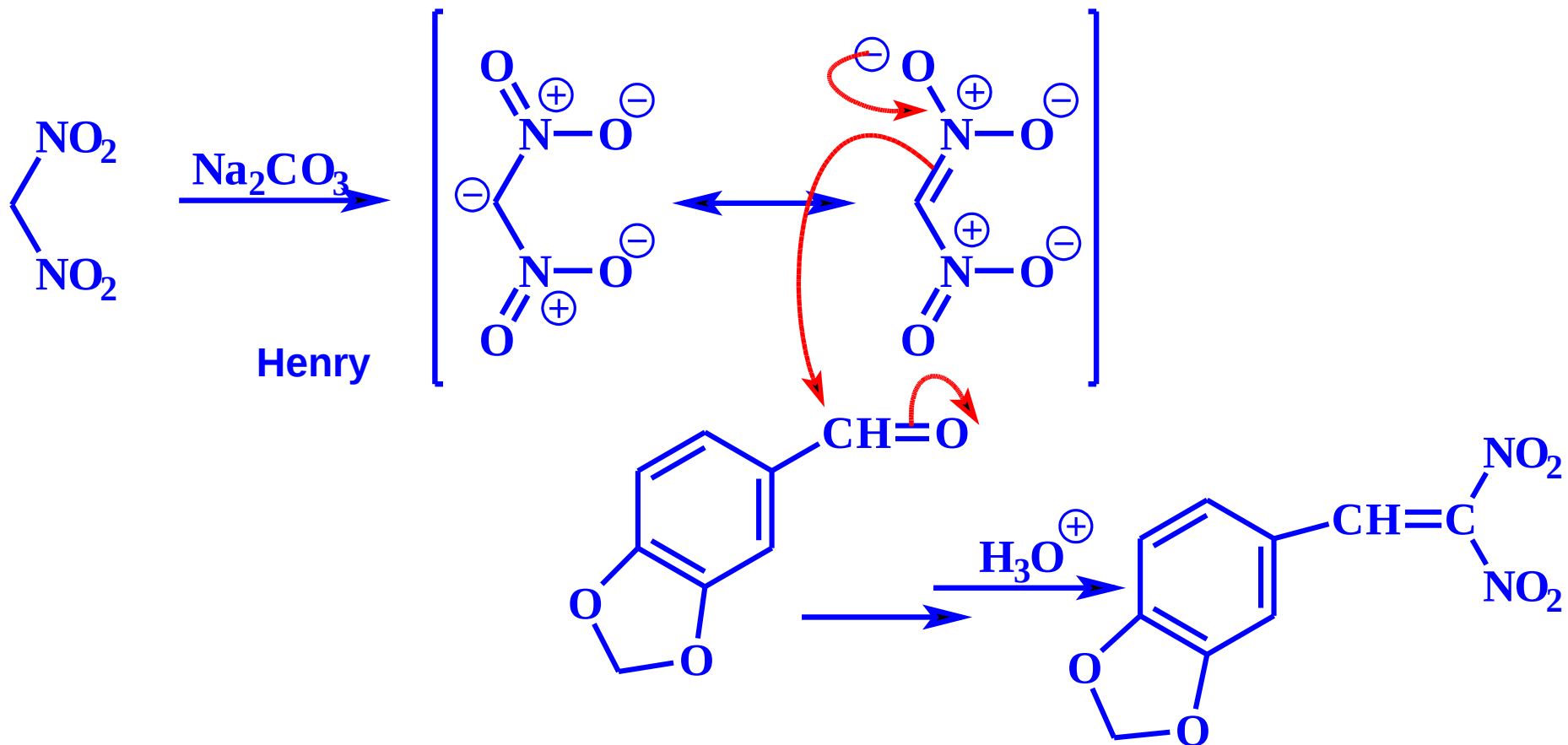
## Phản ứng cộng Knoevenagel

Vài ví dụ phản ứng Knoevenagel :



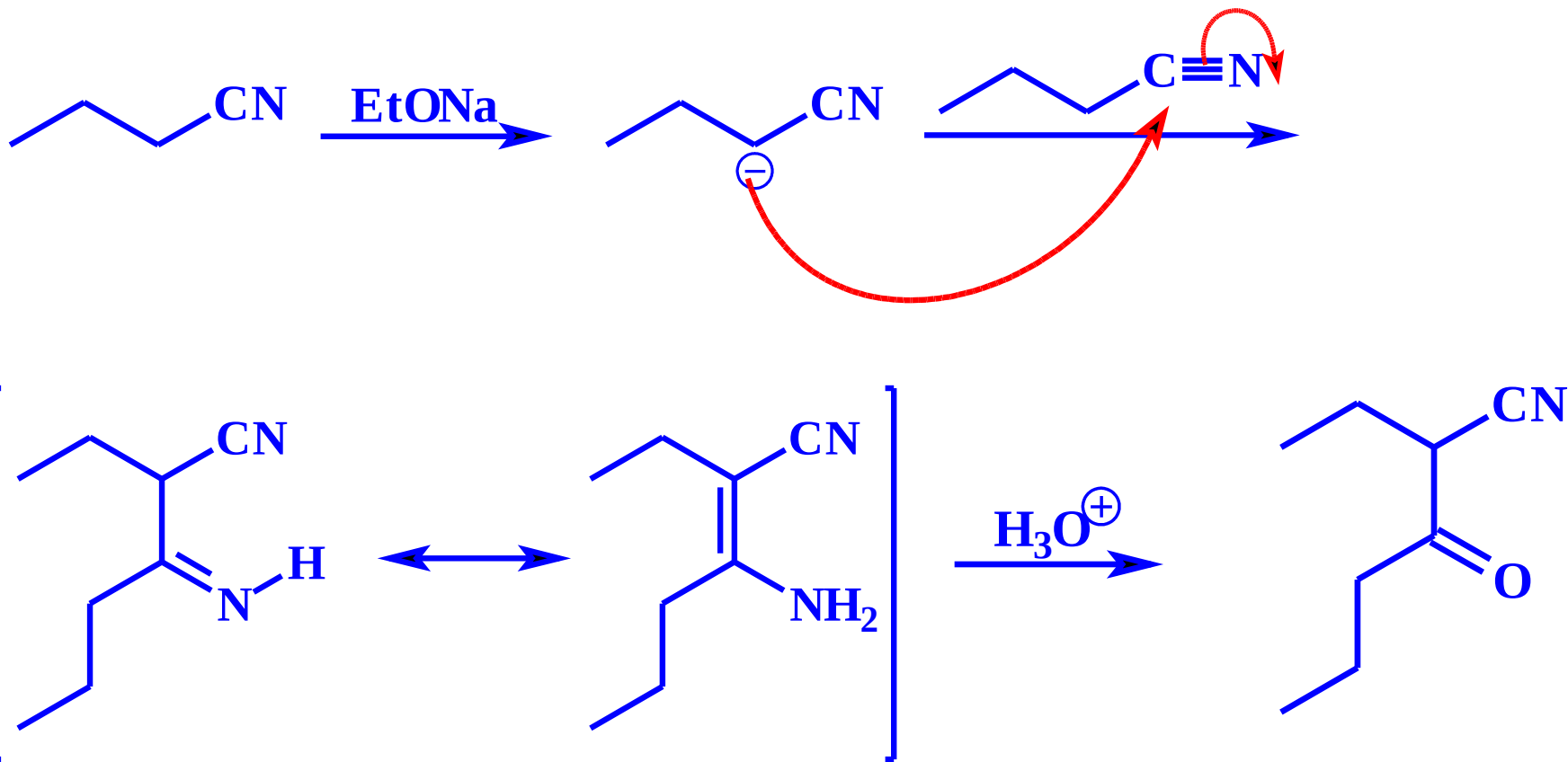
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng Knoevenagel



# 7. Từ ion enolat

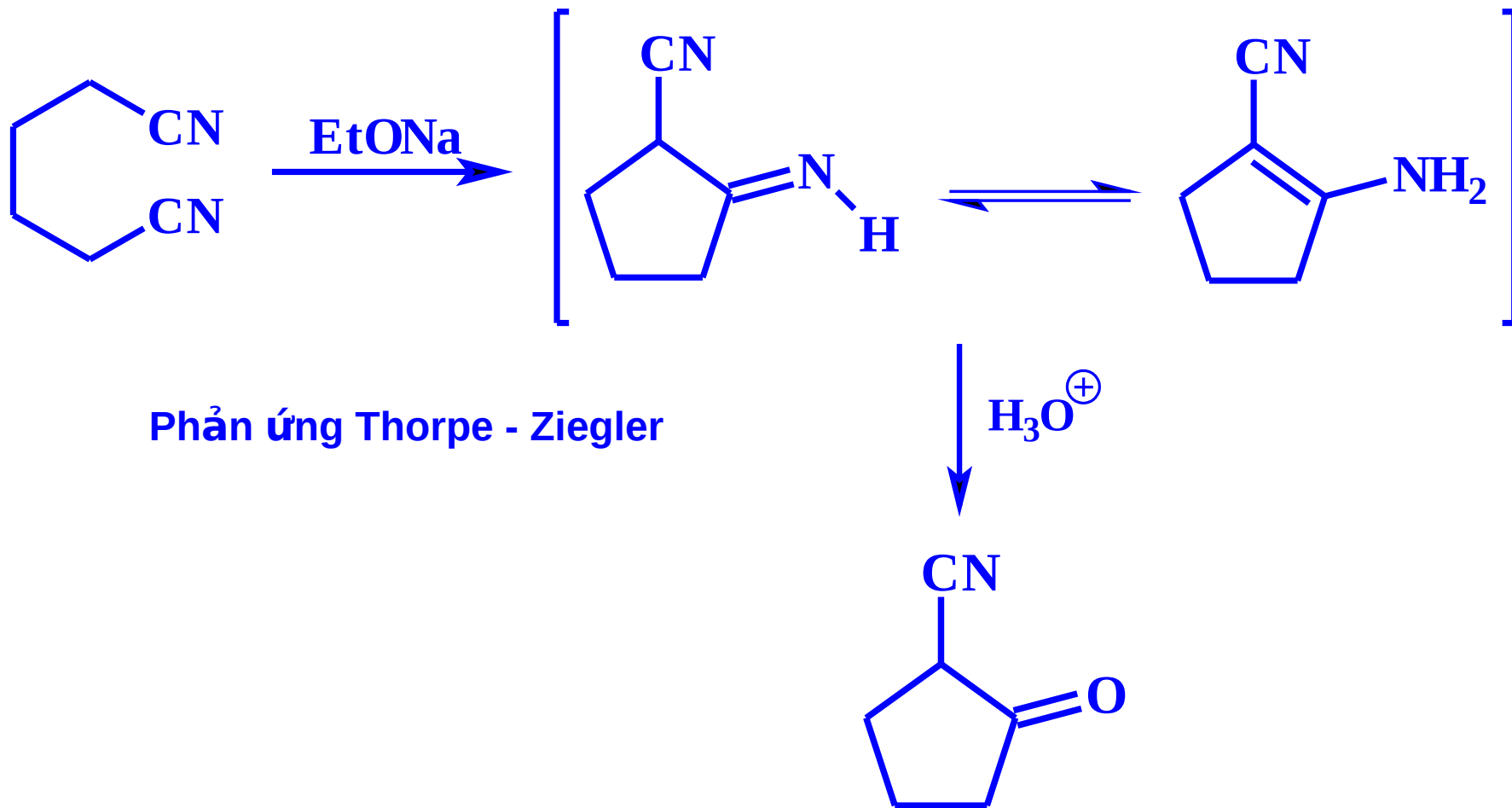
## Phản ứng cộng Thorpe





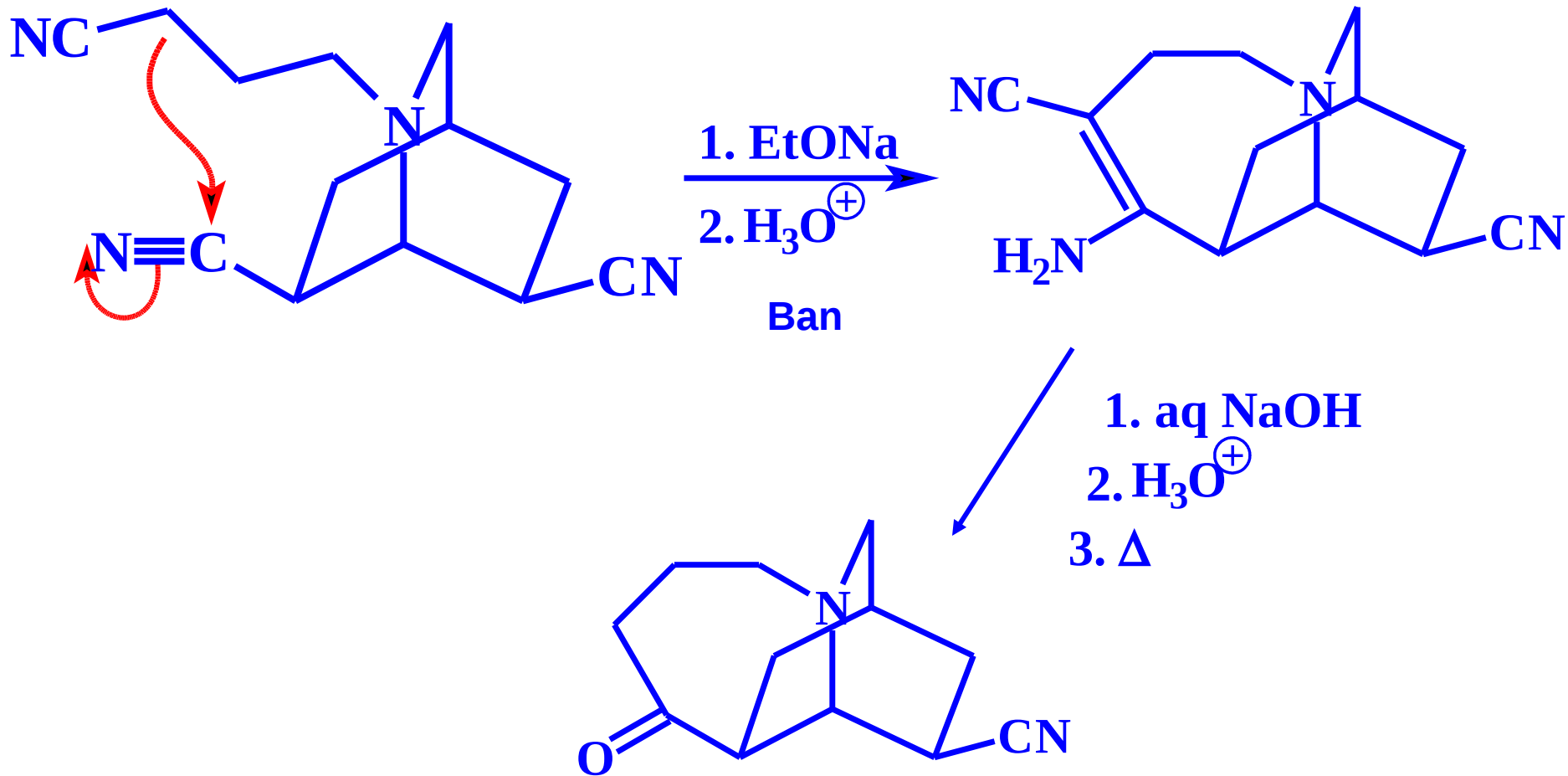
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng Thorpe



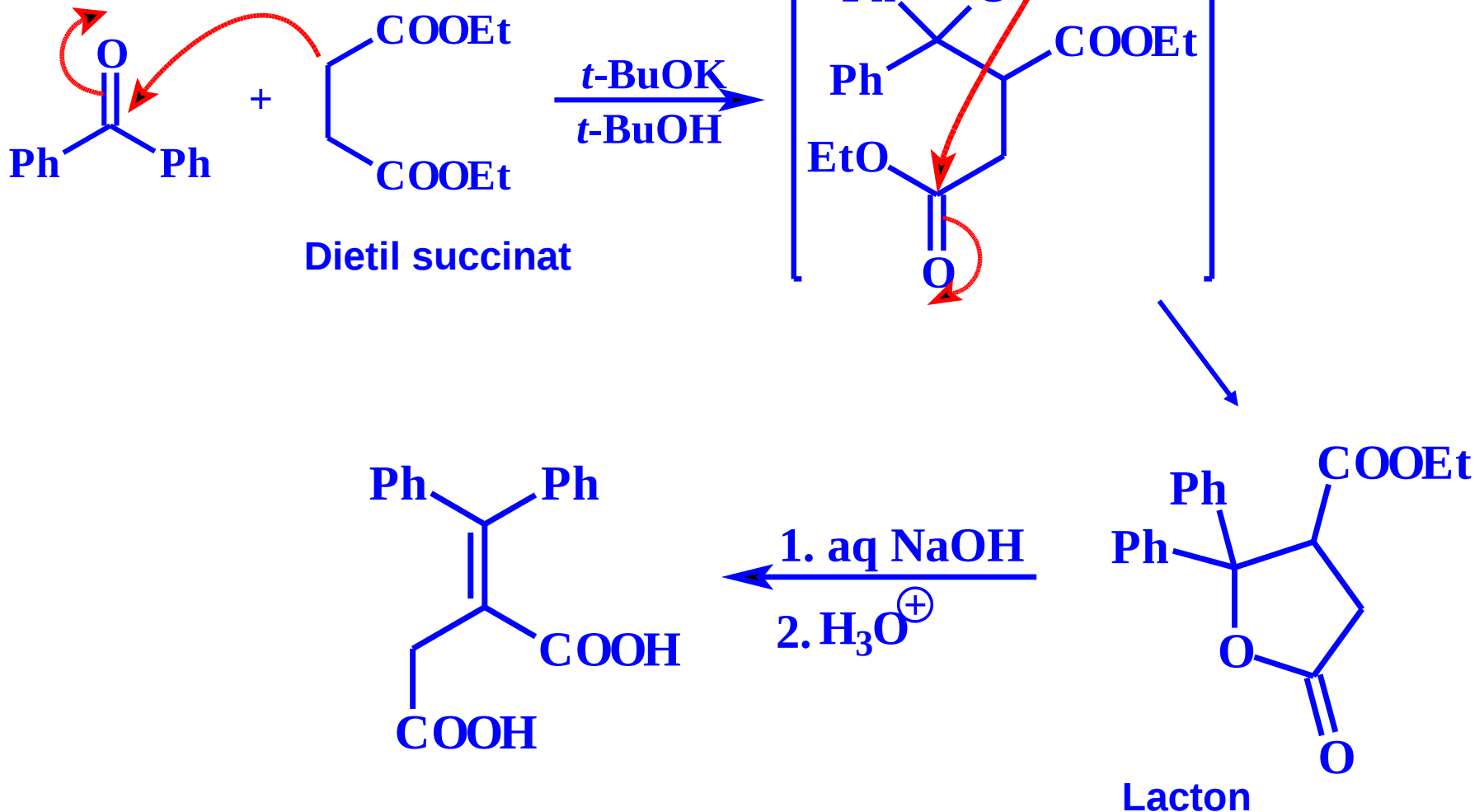
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng Thorpe



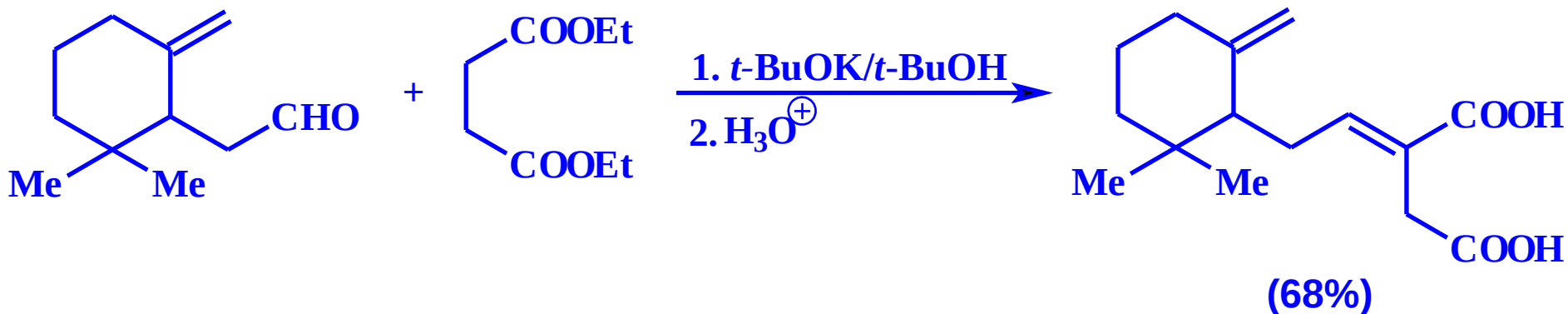
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng Stobbe



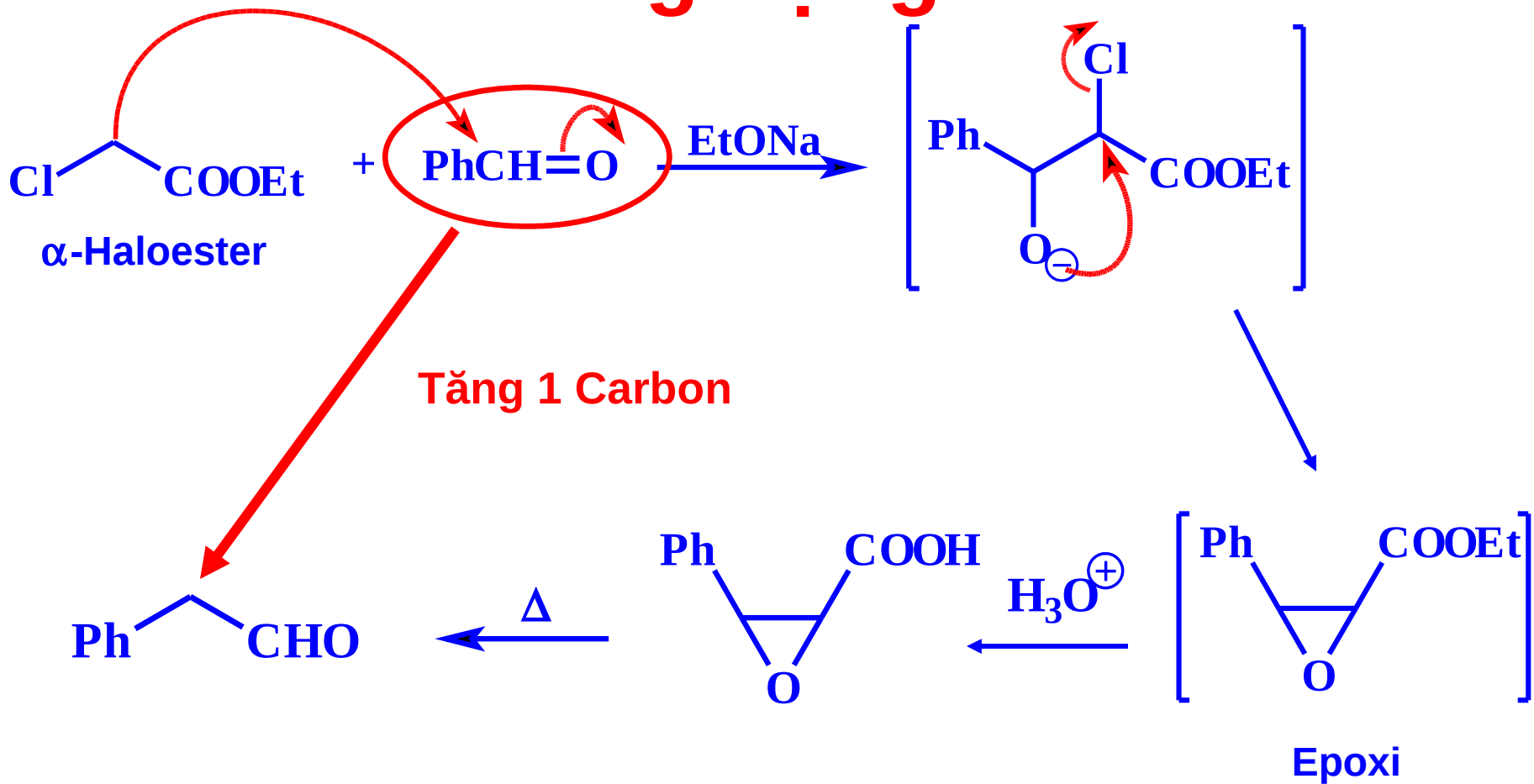
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng Stobbe



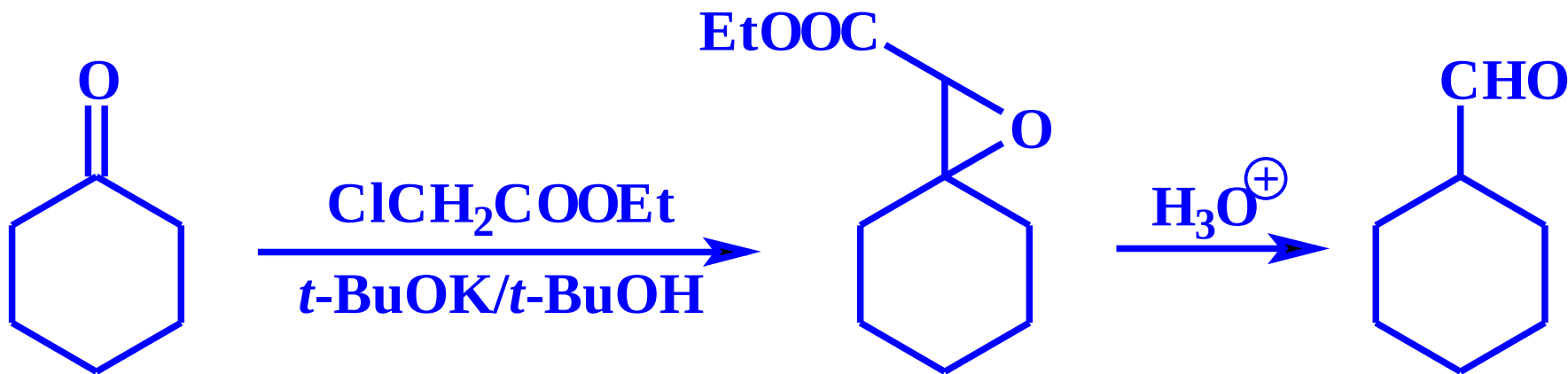
Trong phản ứng Stobbe, ion enolat có thể xuất phát từ các aldehyd – ceton (nếu có H<sub>α</sub>). Điều này cho thấy có những phản ứng cộng khác cạnh tranh cùng phản ứng Stobbe như phản ứng aldol hóa, phản ứng Claisen.

# 7. Từ ion enolat Phản ứng cộng Darzens



# 7. Từ ion enolat

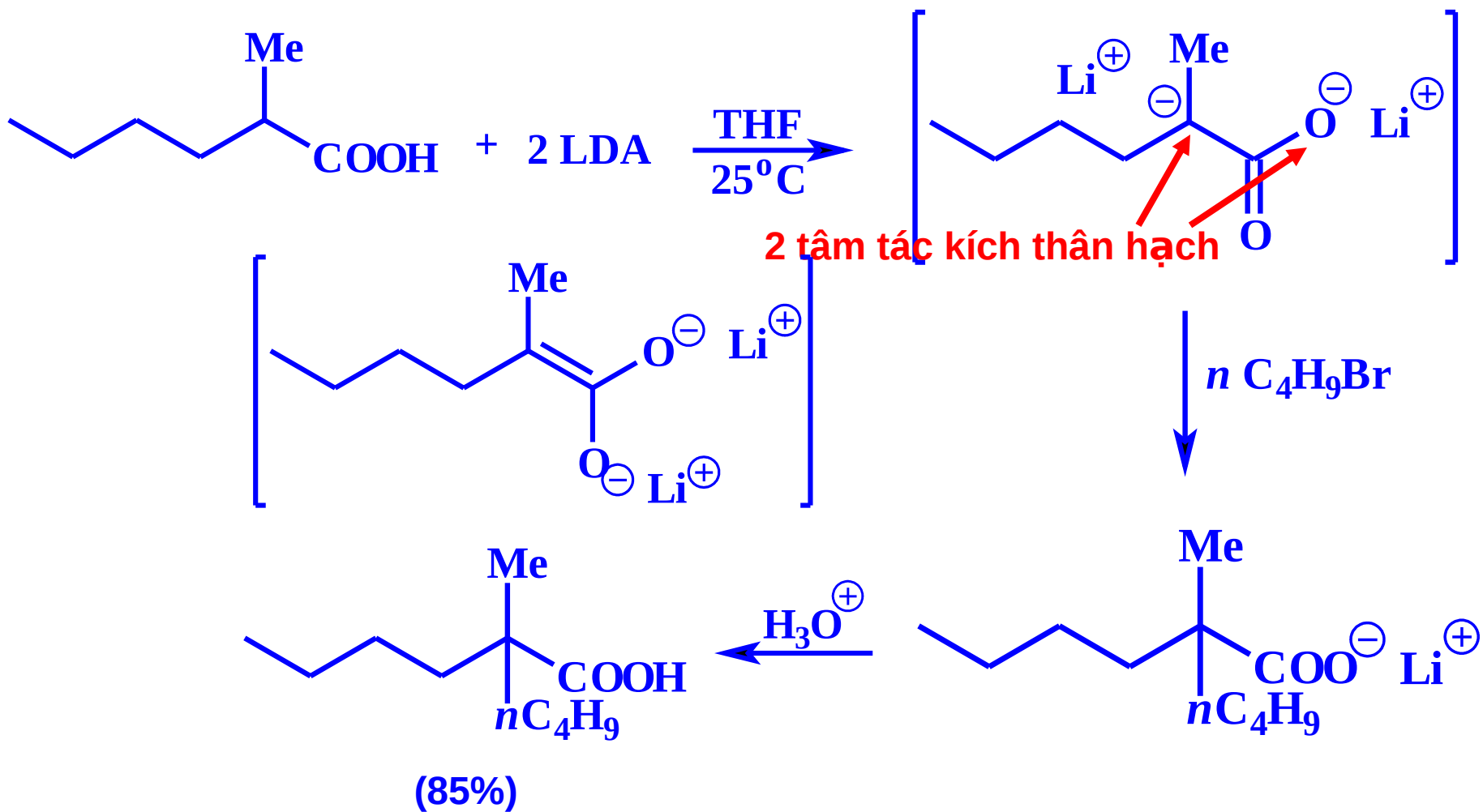
## Phản ứng cộng Darzens



Như vậy, Phản ứng darzens làm chuyển hóa aldehyd – ceton thành một aldehyd có số nguyên tử carbon được tăng thêm 1.

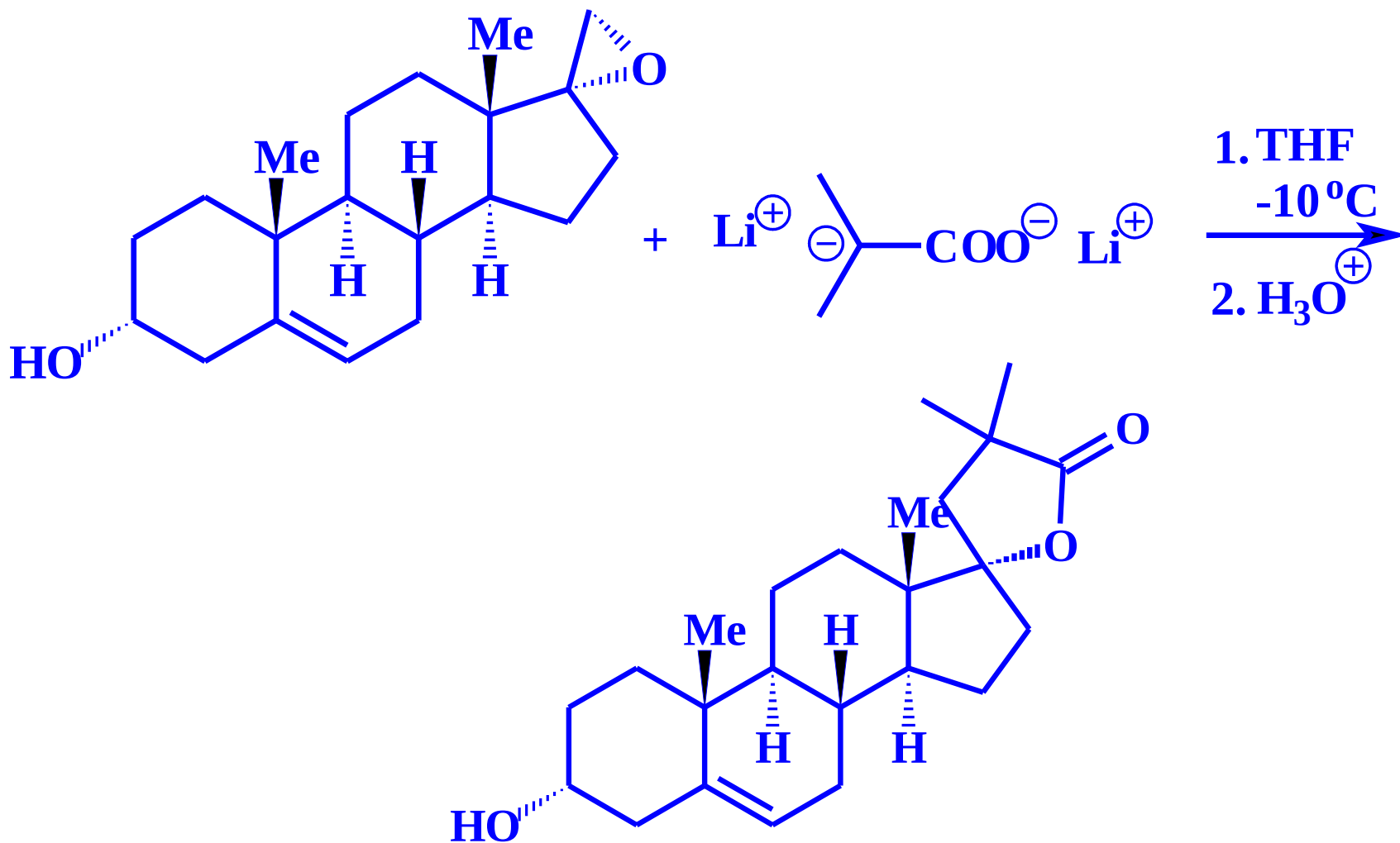
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng acid dianion



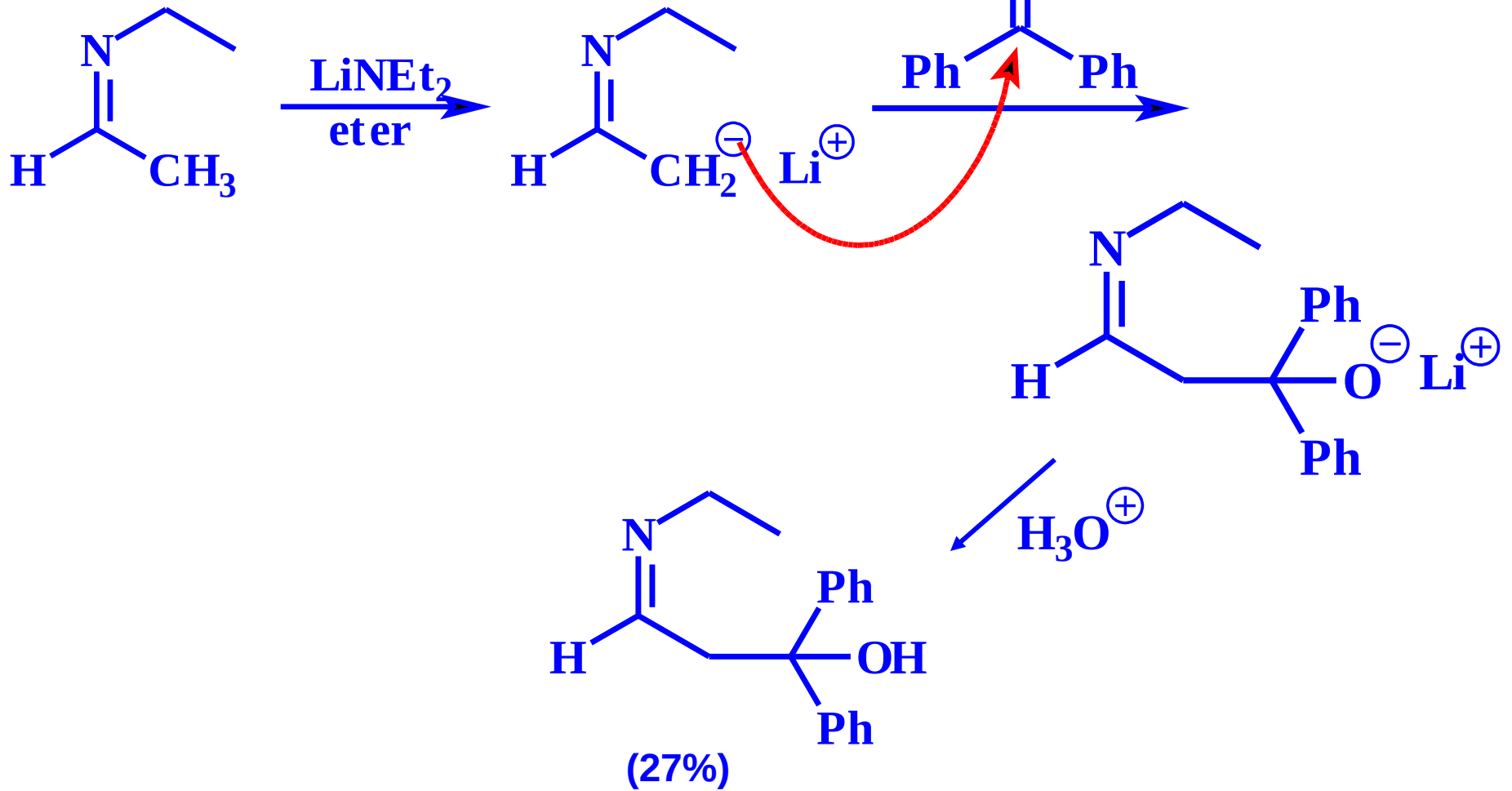
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng cộng acid dianion

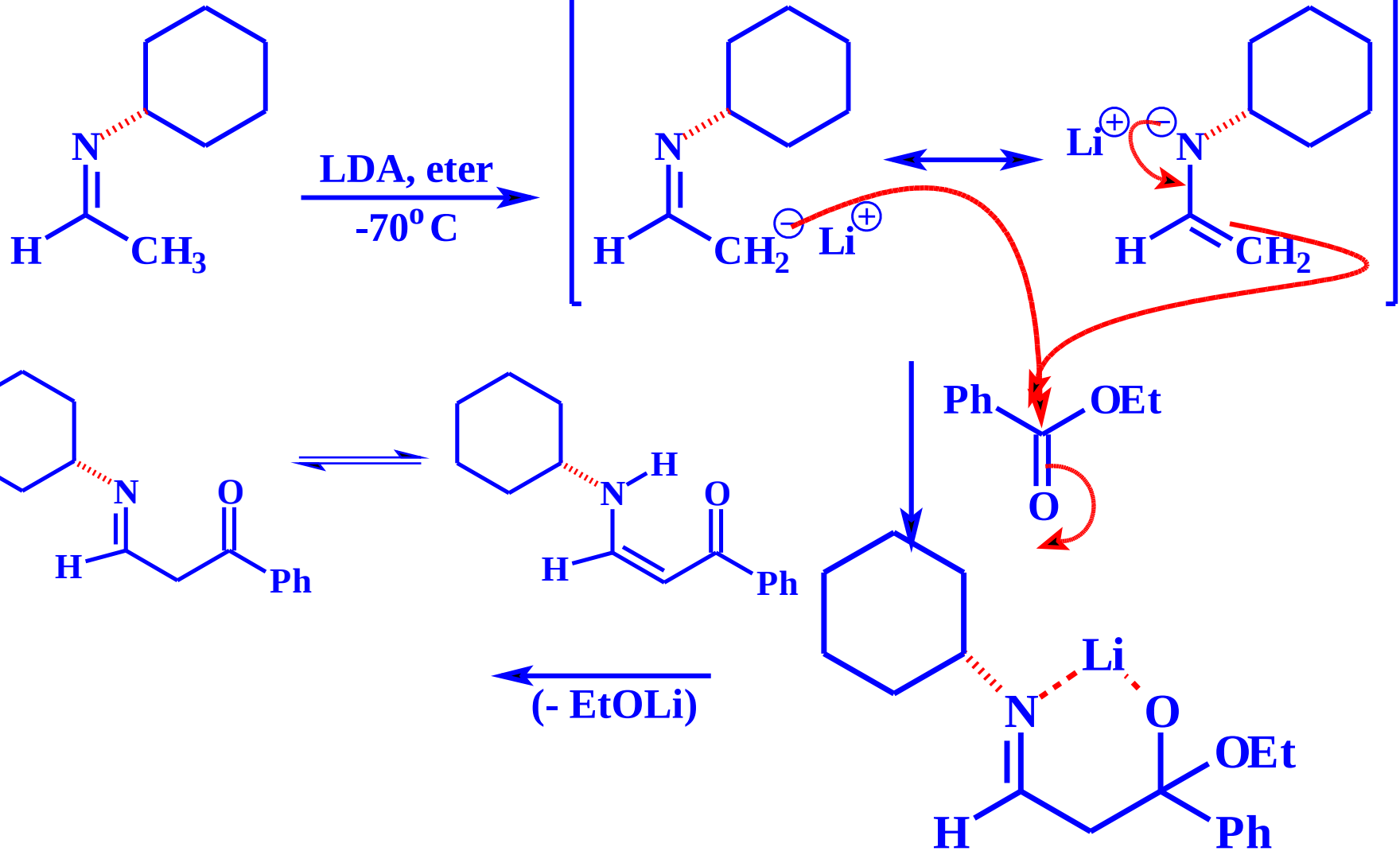




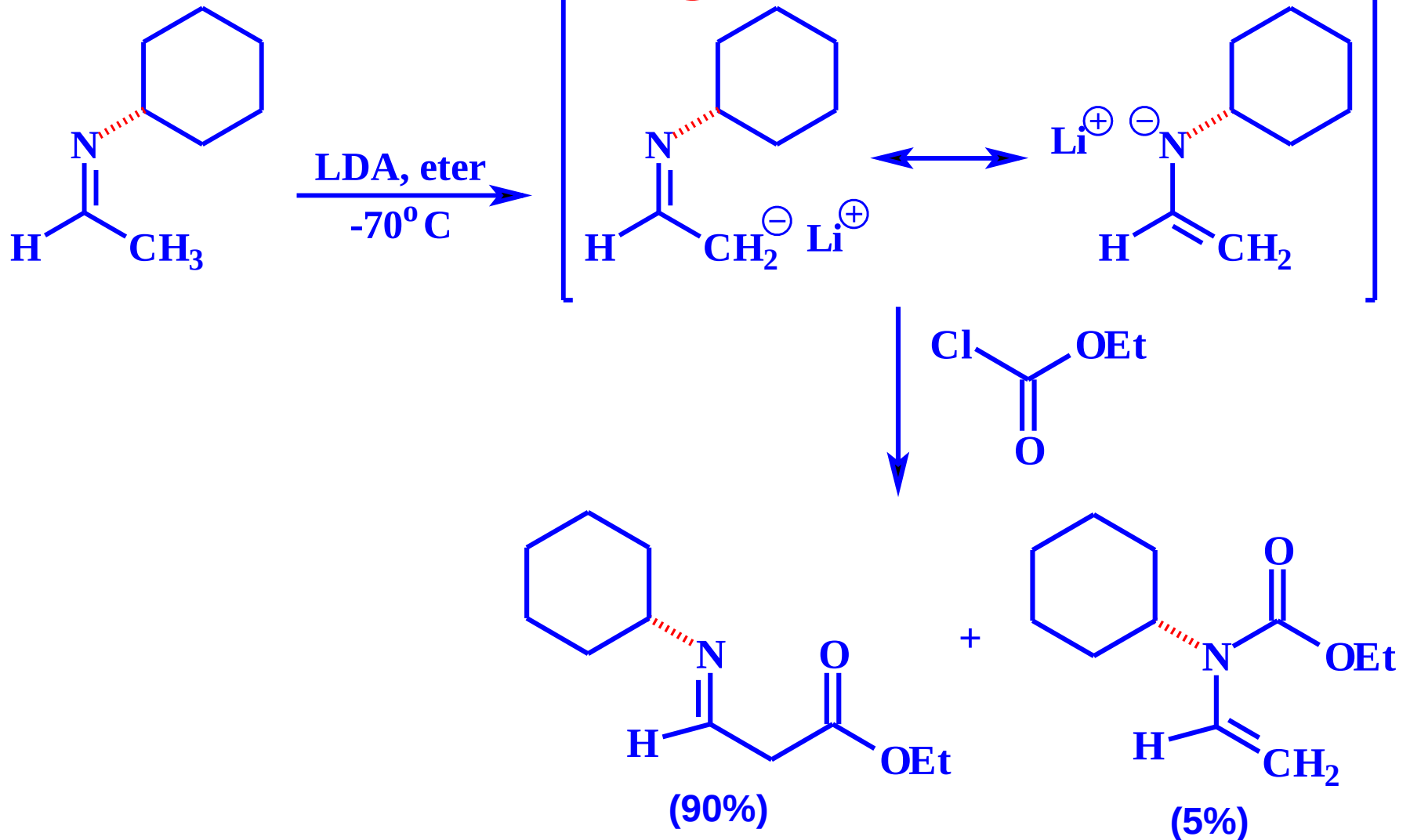
# 7. Từ ion enolat Phản ứng của imin



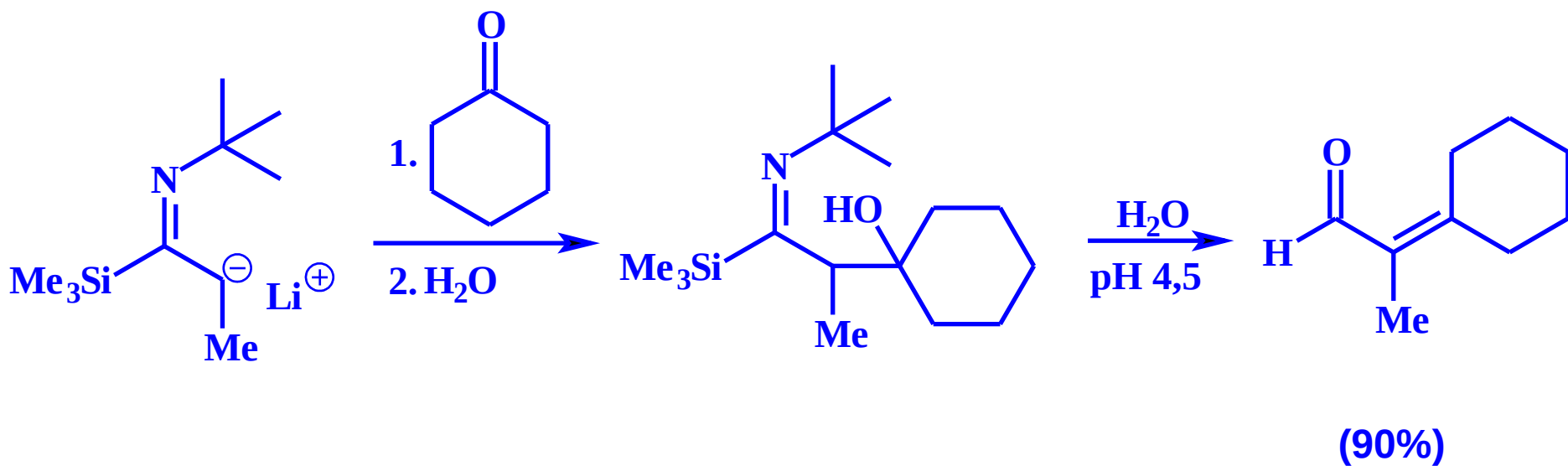
# 7. Từ ion enolat Phản ứng của imin



# 7. Từ ion enolat Phản ứng của imin

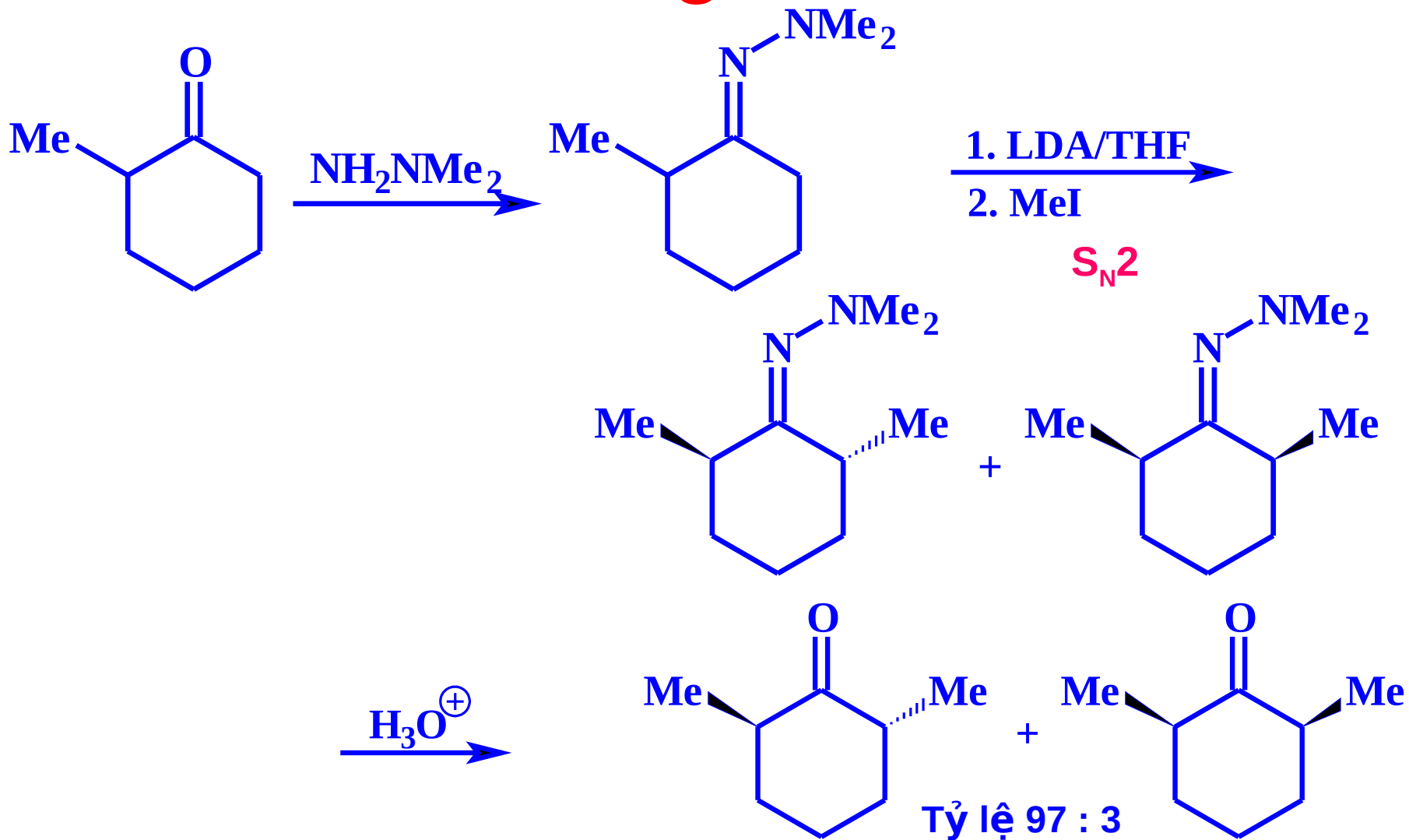


# 7. Từ ion enolat Phản ứng của imin



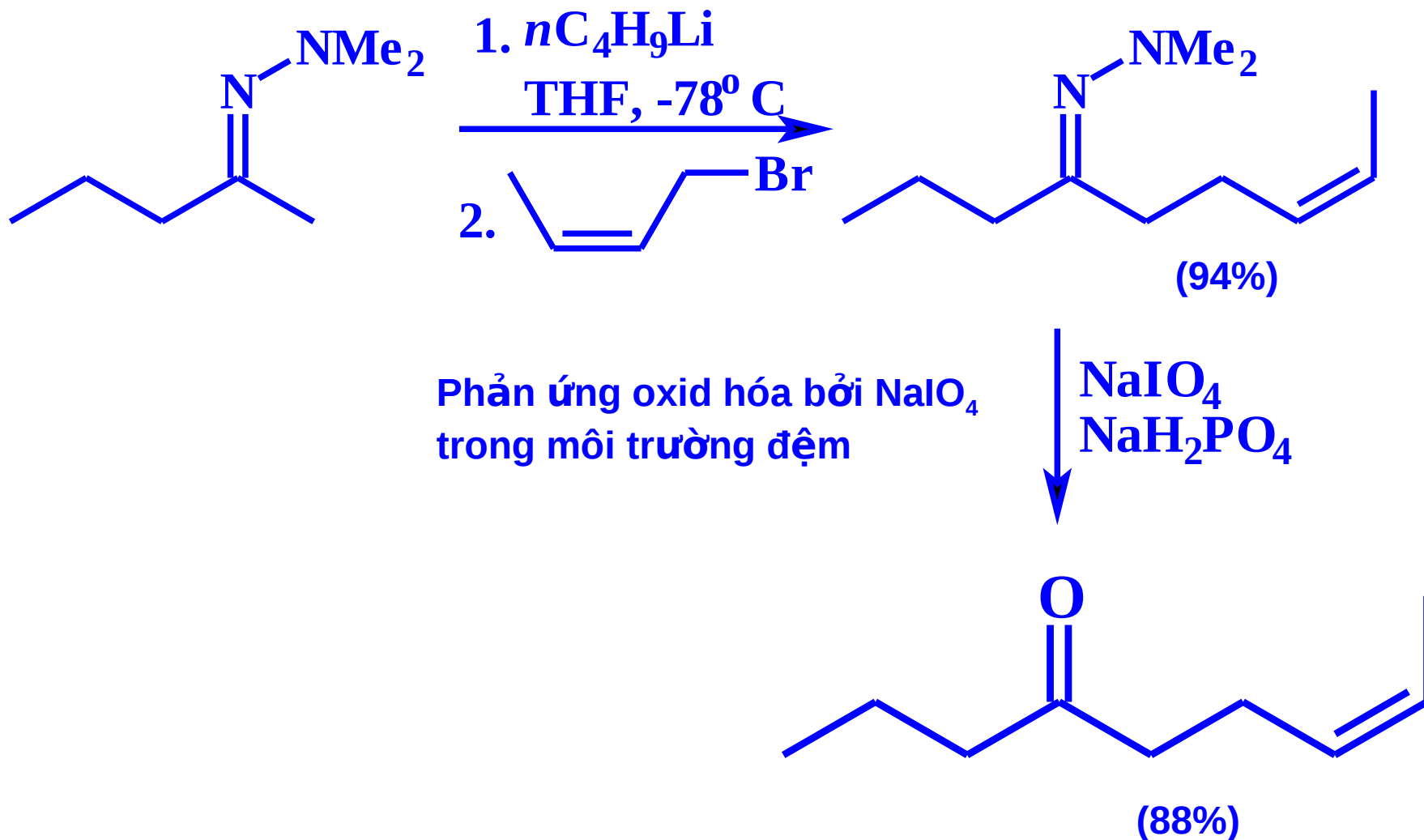
Các imin ở dưới dạng hidrazon cũng có hóa tính tương tự như các imin thông thường.

# 7. Từ ion enolat Phản ứng của imin



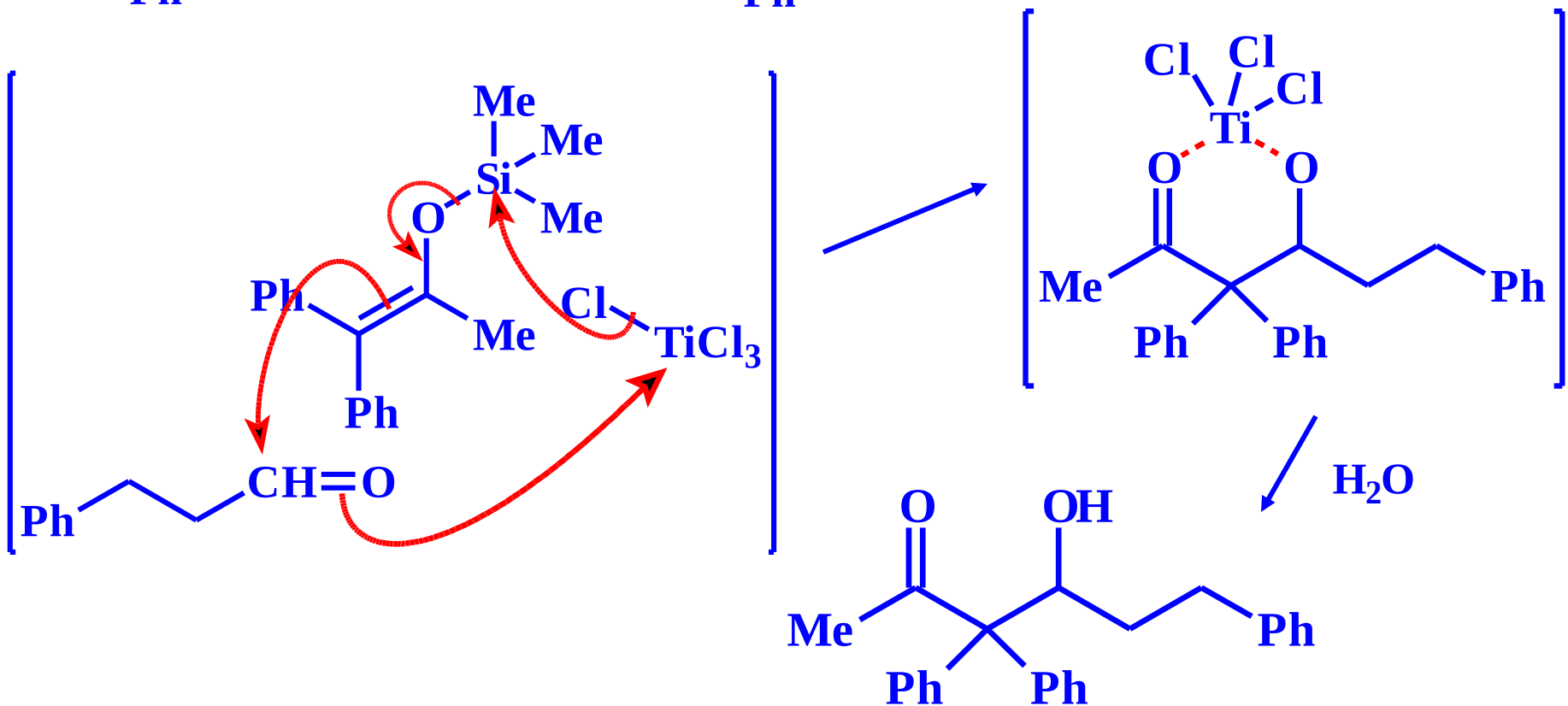
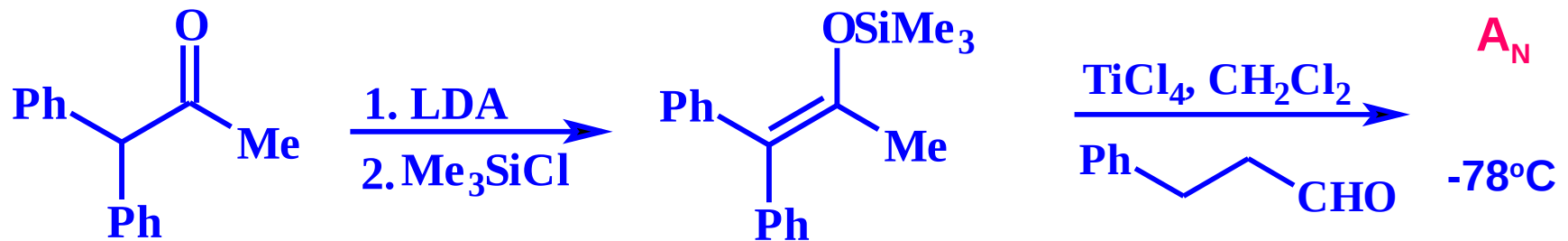
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng của imin



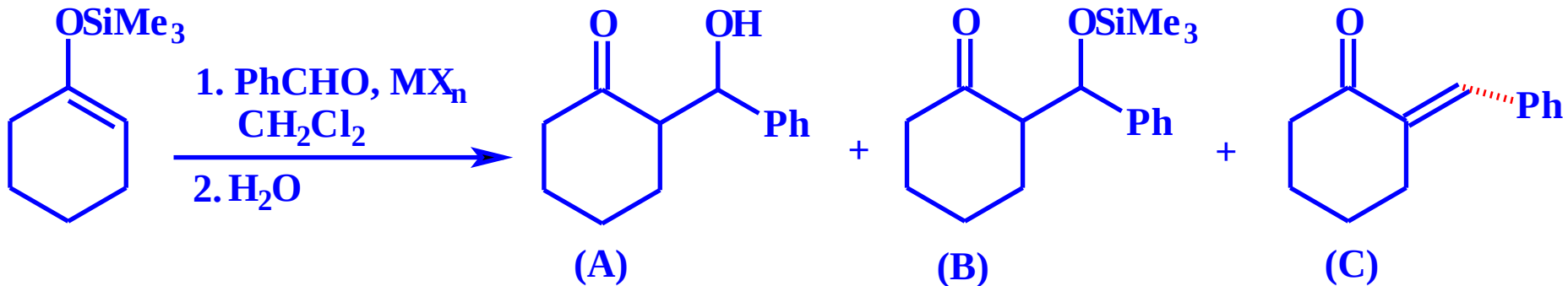
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng Mukaiyama



# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng Mukaiyama



$\text{MX}_n$	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (giờ)	%(A)	%(B)	%(C)
$\text{TiCl}_4$	Phòng	2	82	vết	2
$\text{TiCl}_4$	-78	1	92	0	0
$\text{SnCl}_4$	Phòng	1	33	vết	28
$\text{SnCl}_4$	-78	1	83	vết	vết
$\text{FeCl}_3$	Phòng	1	0	0	12
$\text{AlCl}_3$	Phòng	1	55	vết	vết
$\text{BCl}_3$	Phòng	1	26	0	0



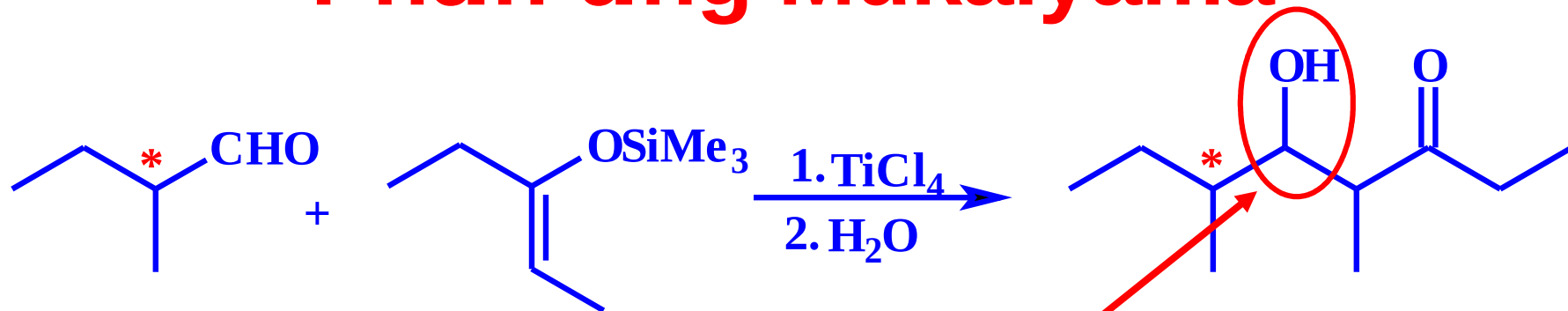
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng Mukaiyama

$\text{MX}_n$	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (giờ)	%(A)	%(B)	%(C)
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	-78	1	80	12	0
$\text{ZnCl}_2$	Phòng	10	69	8	3
$\text{SnCl}_2$	-78	12	vết	0	0
$\text{Bu}_3\text{SnCl}$	Phòng	24	0	0	0
$\text{MgCl}_2$	Phòng	24	0	0	0
$\text{CdCl}_2$	Phòng	24	0	0	0
$\text{LiCl}$	Phòng	24	0	0	0

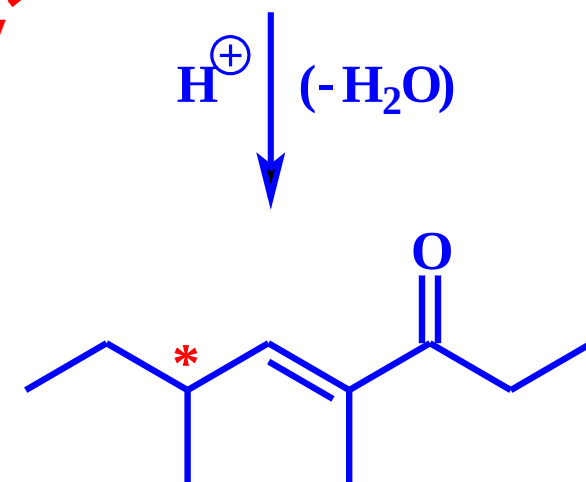
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng Mukaiyama



Hỗn hợp 2 đối quang với tỷ lệ 1:1

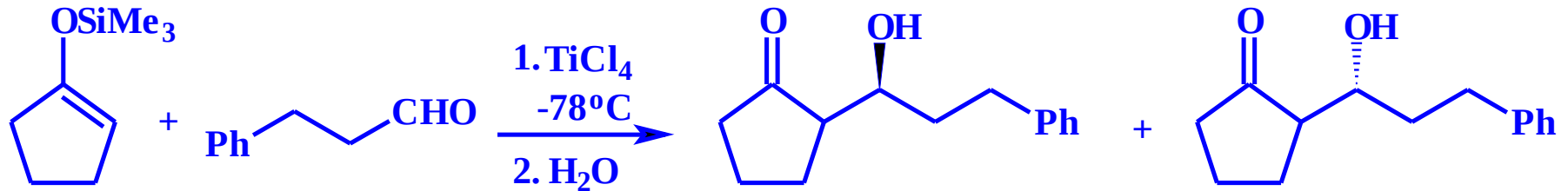
Thông thường, phản ứng cộng theo Mukaiyama cho sản phẩm ceto-alcôl là một hỗn hợp 2 chất đối quang với tỷ lệ 1:1.



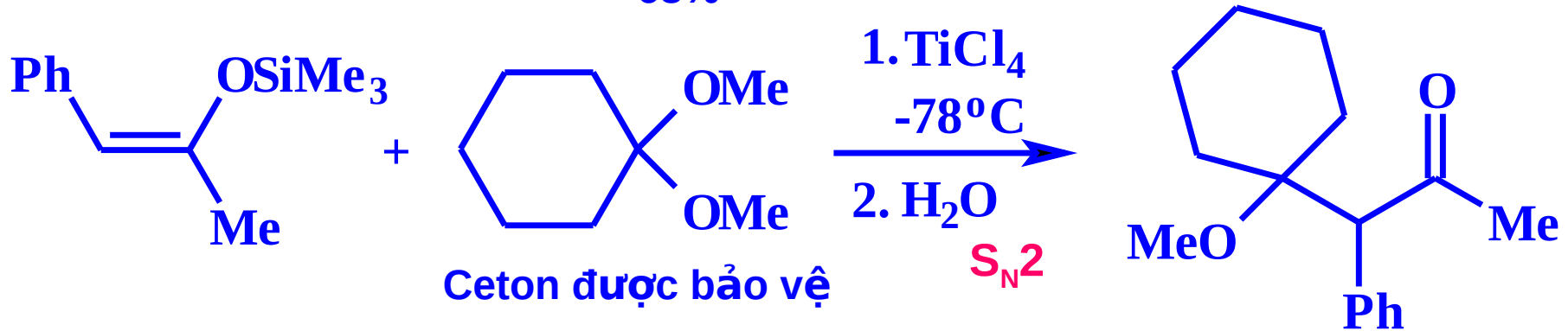
(+)-manicon  
Một pheromon báo động

# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng Mukaiyama



Hỗn hợp với tỷ lệ 1:1 và hiệu suất chung là 68%



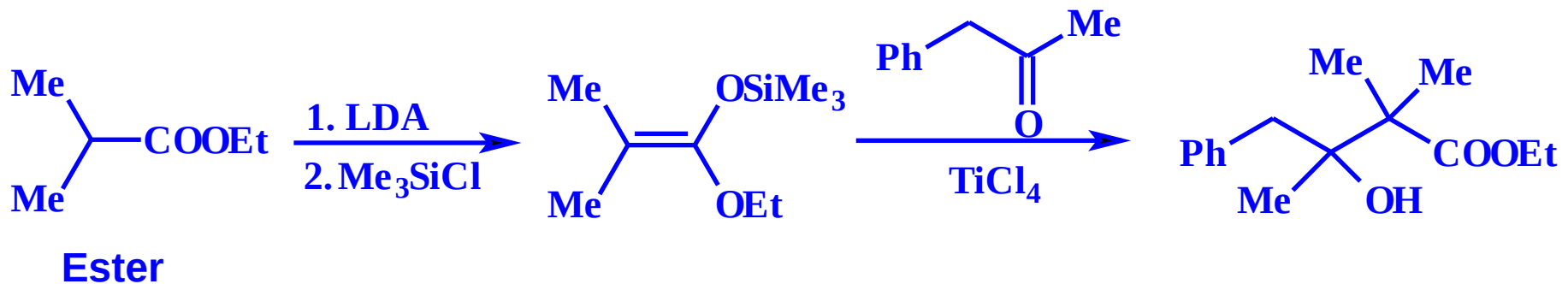
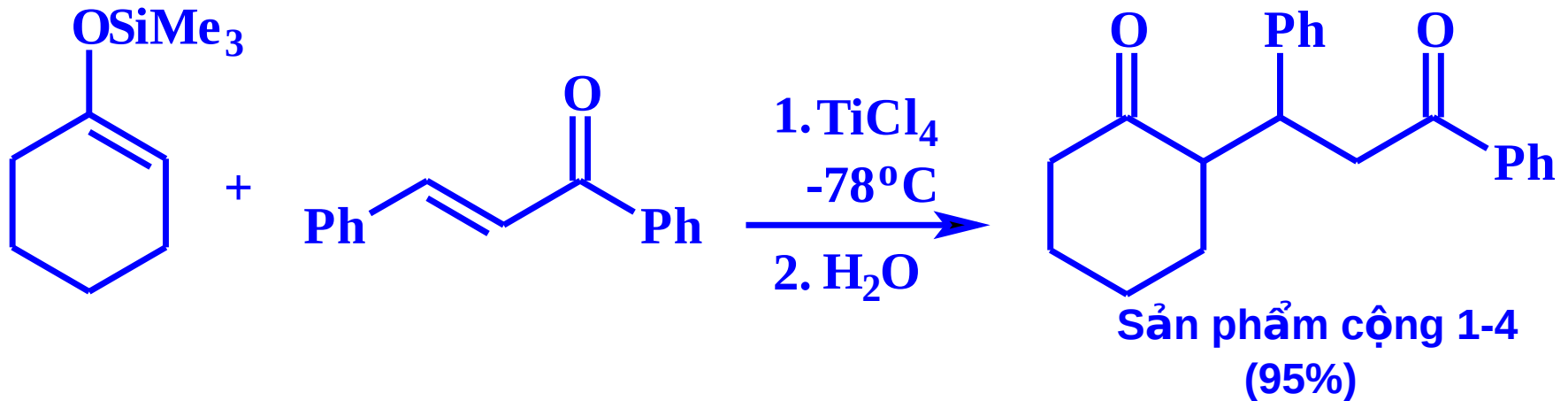
Phản ứng Mukaiyama phản ứng được ngay cả với các nhóm carbonil được bảo vệ.

(91%)

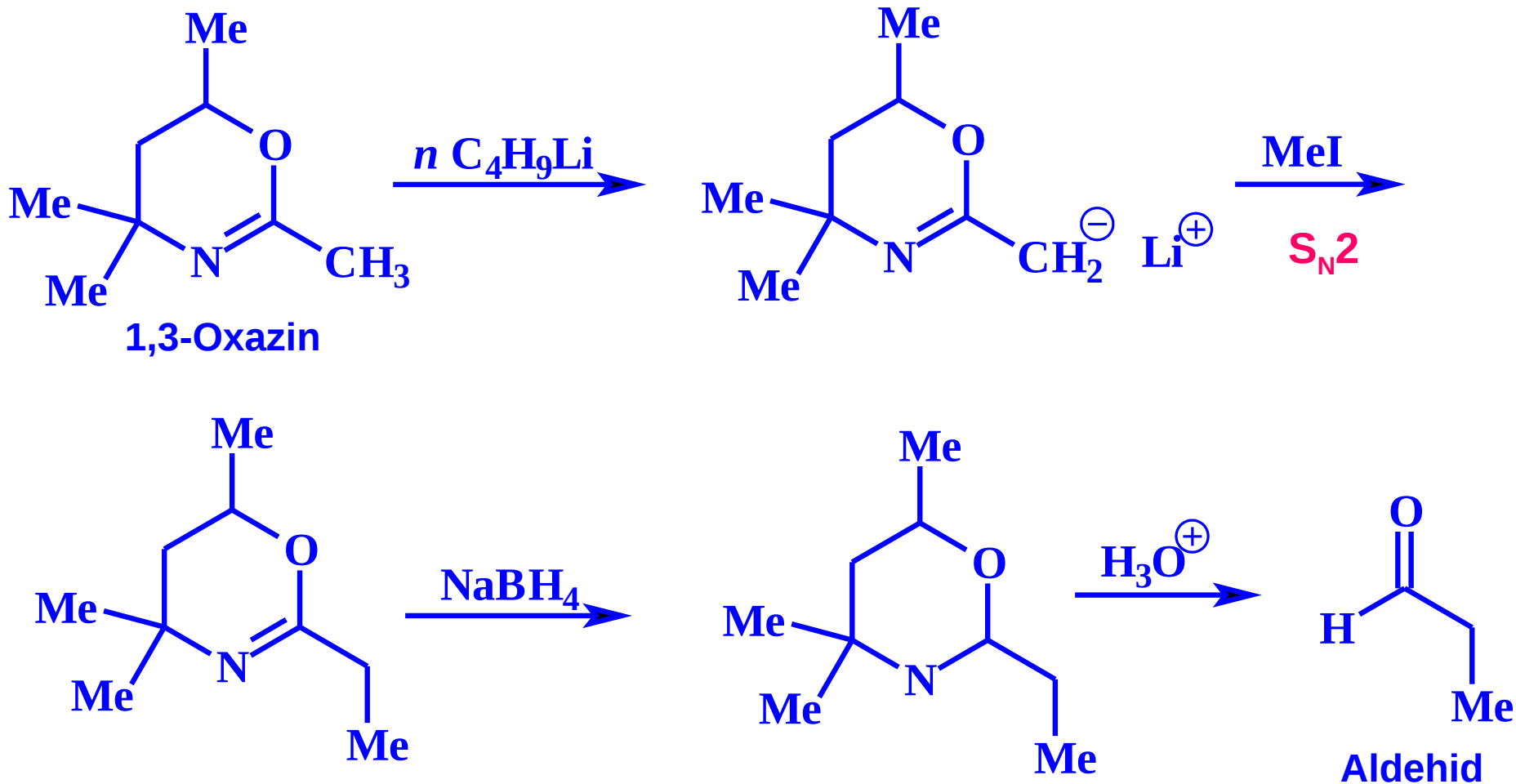
# 7. Từ ion enolat

## Phản ứng Mukaiyama

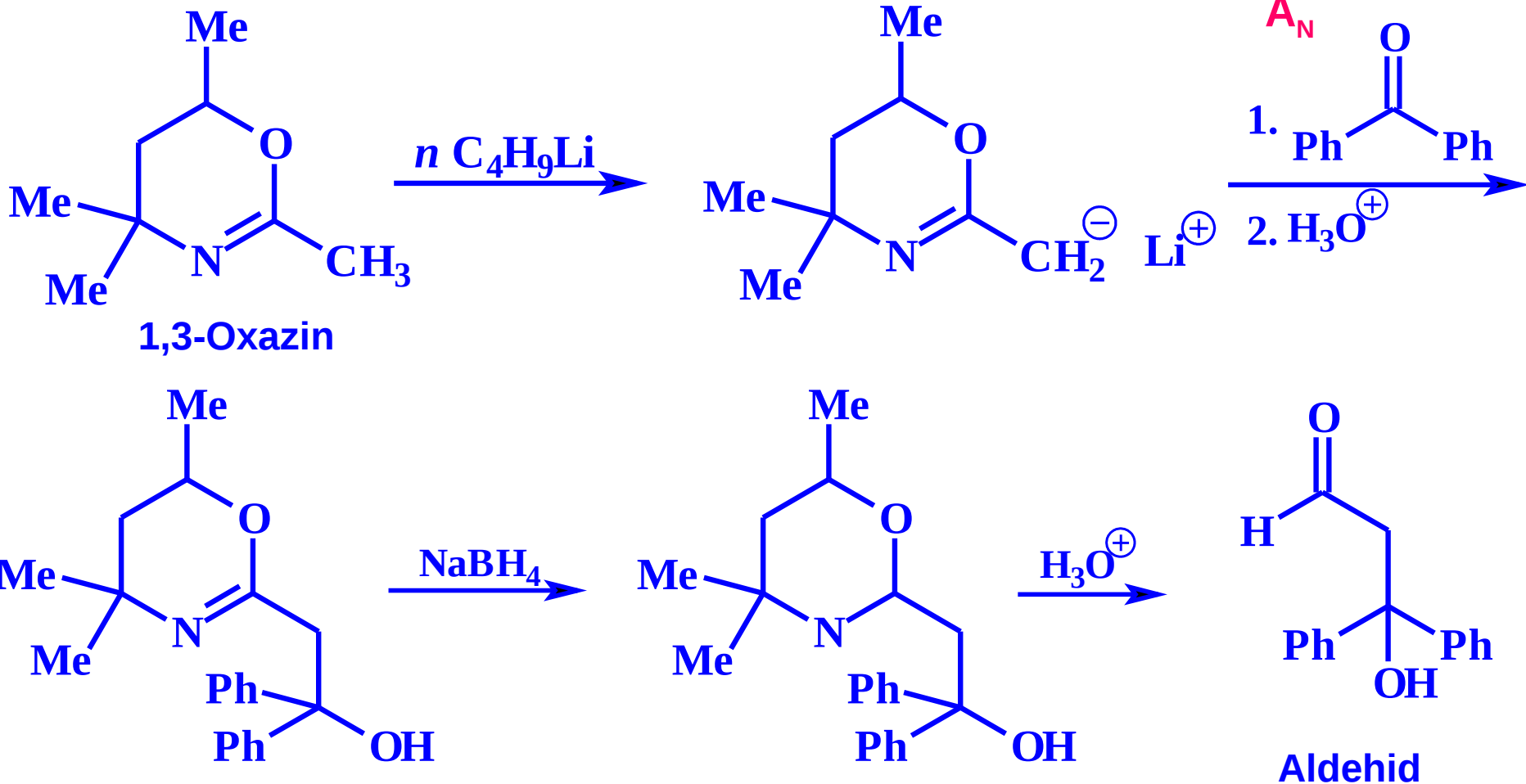
Phản ứng Mukaiyama cũng cho phản ứng cộng 1-4 :



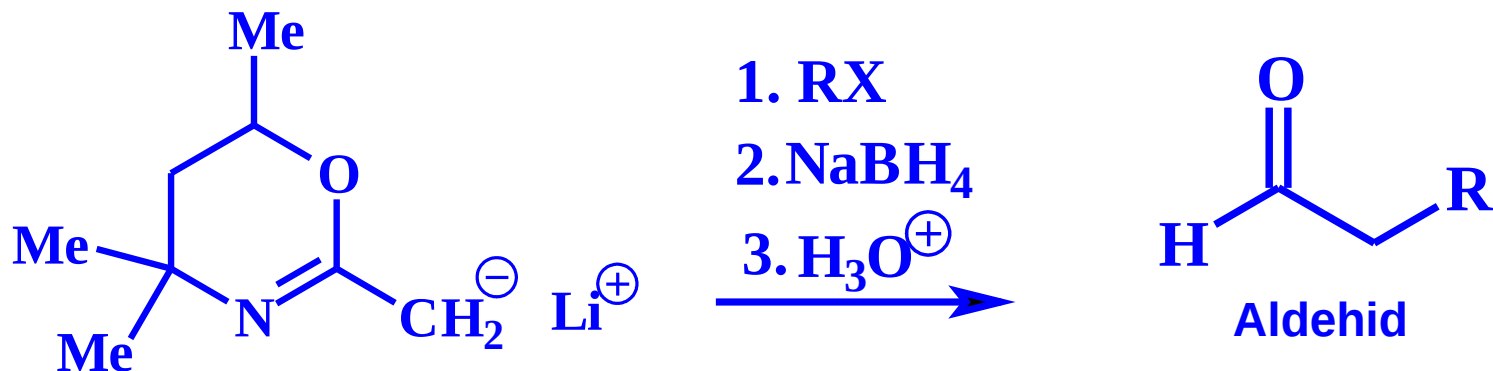
# 7. Từ ion enolat Phản ứng Meyers



# 7. Từ ion enolat Phản ứng Meyers



# 7. Từ ion enolat Phản ứng Meyers



RX

MeI

60%

*n*-PrI

65%

*n*-BuBr

67%

CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>Br

53%

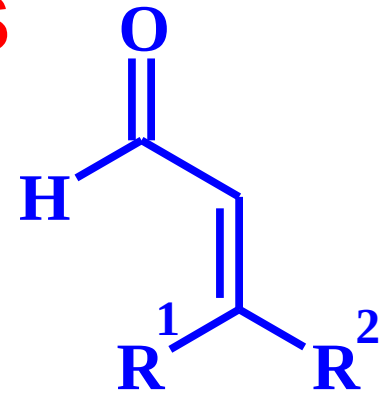
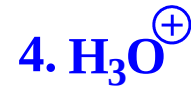
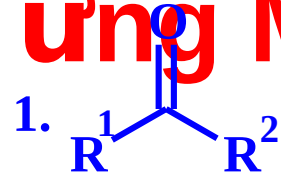
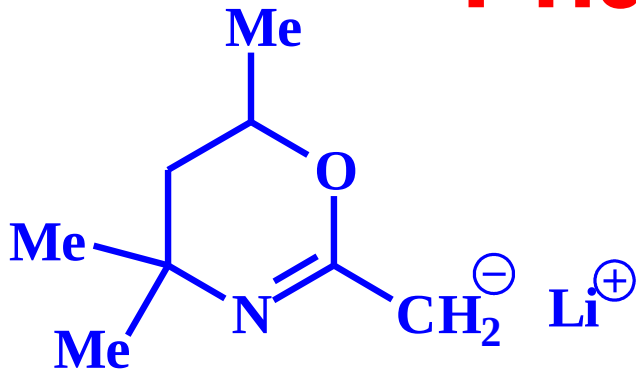
*i*-PrI

47%

PhCH<sub>2</sub>Br

54%

# 7. Từ ion enolat Phản ứng Meyers



Aldehyd

$\text{R}^1$        $\text{R}^2$

$\text{C}_3\text{H}_7$       H

61%

$\text{C}_6\text{H}_{13}$       H

48%

Ph      H

64%

Me      Me

50%

$-(\text{CH}_2)_5-$

53%

Et      Et

62%

Ph      Me

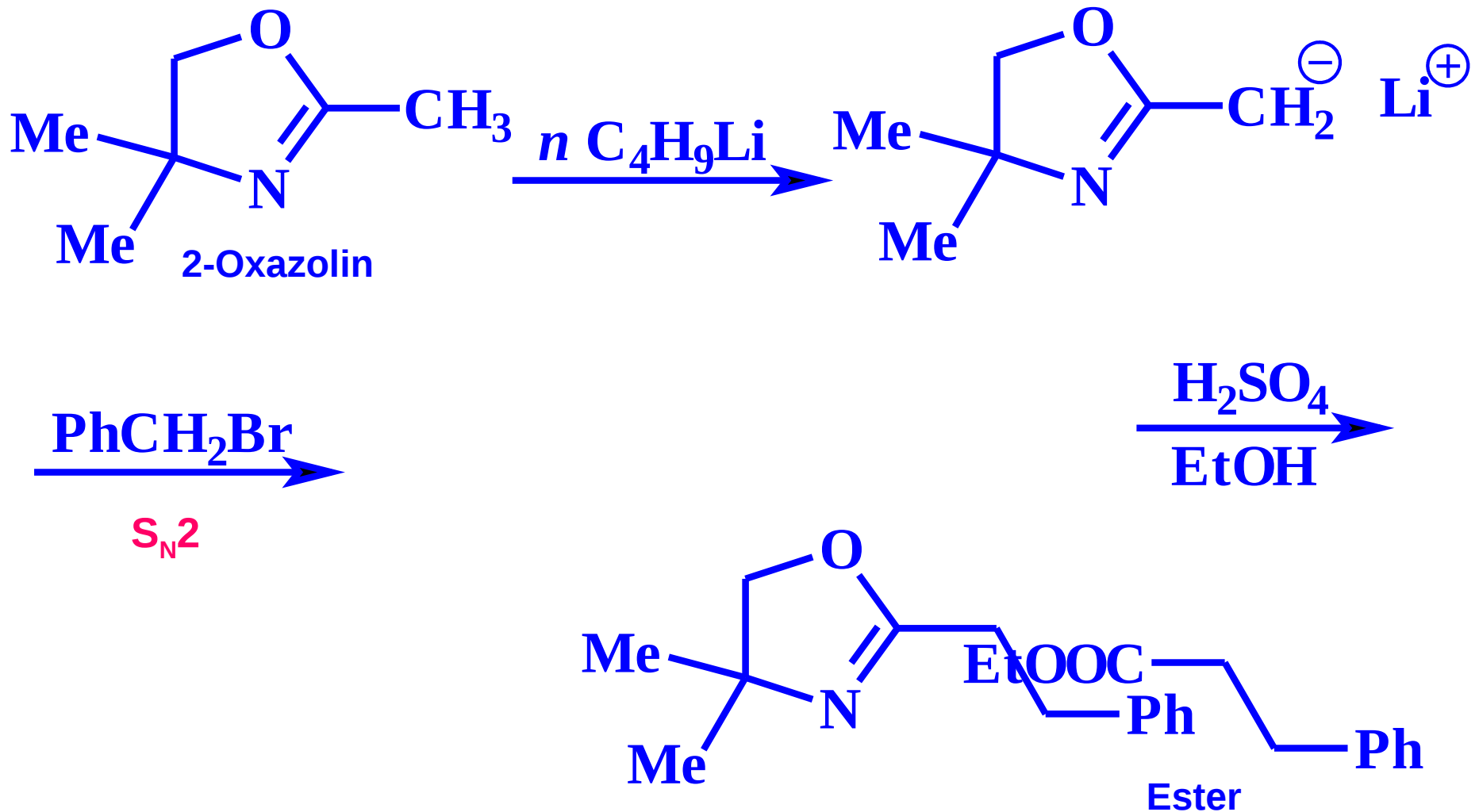
50%

Ph      Ph

62%

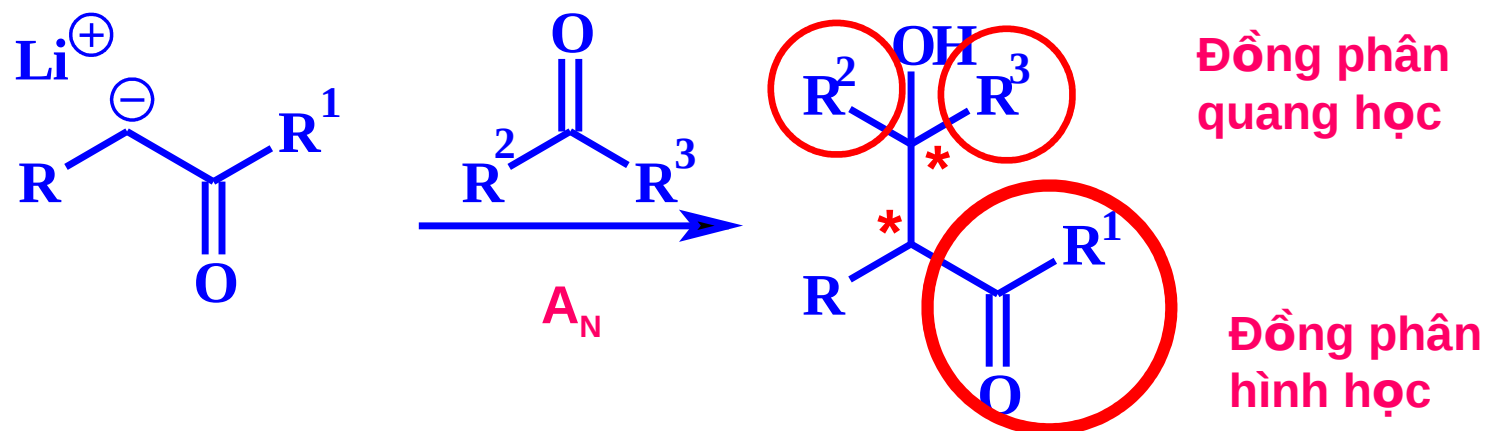
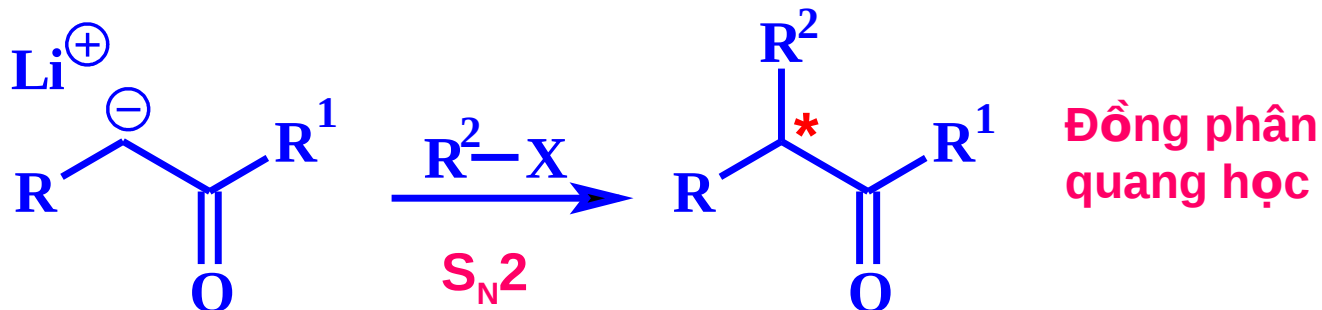


# 7. Từ ion enolat Phản ứng Meyers

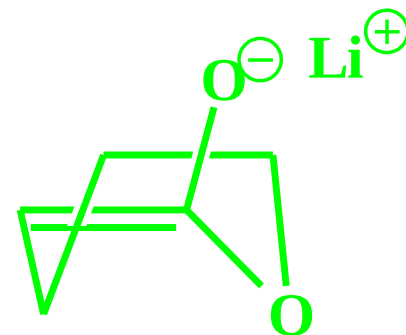
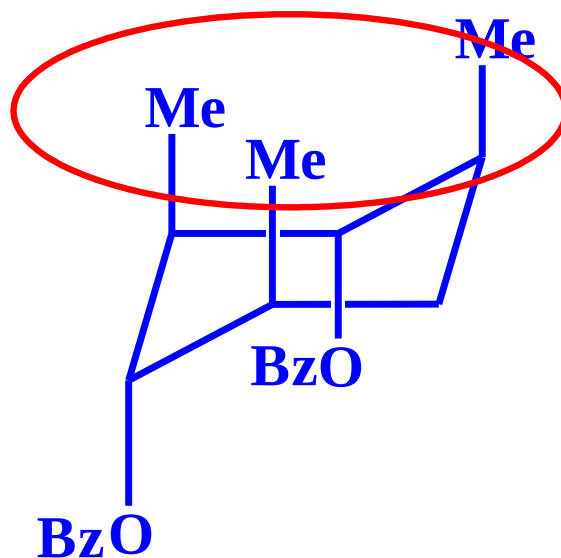
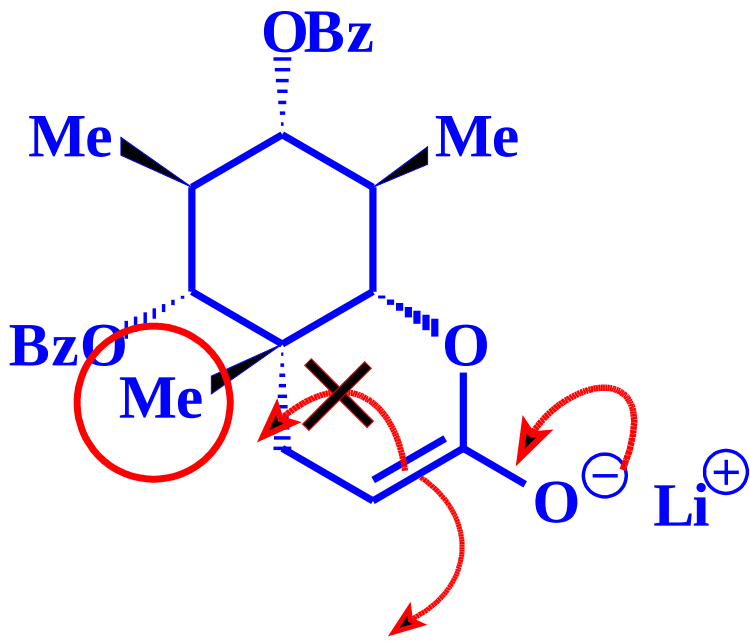
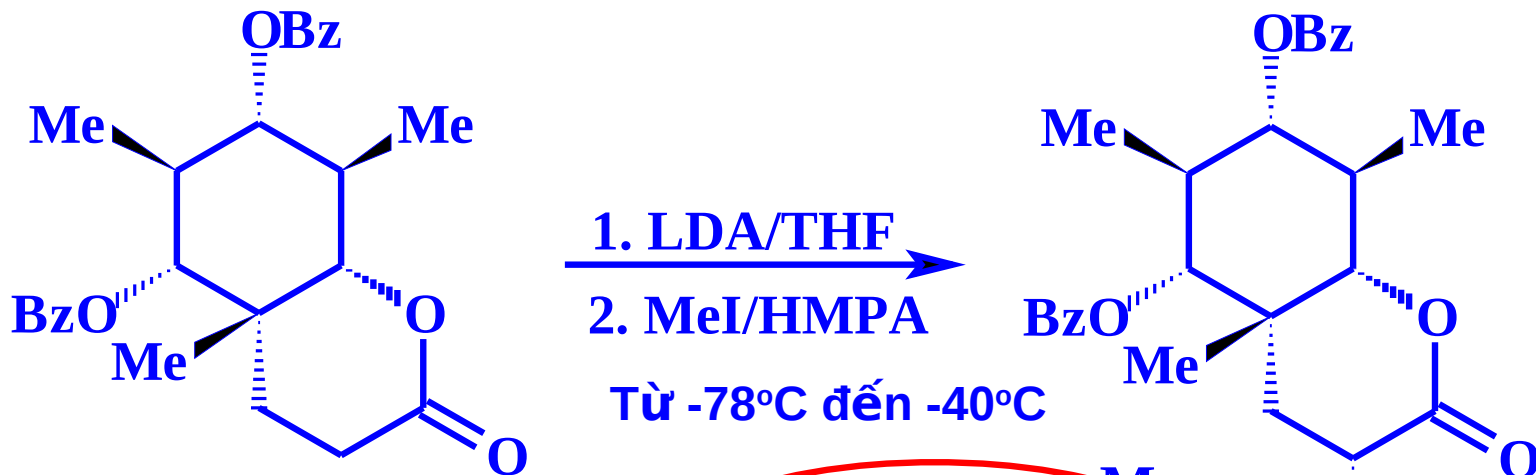


# 7. Từ ion enolat

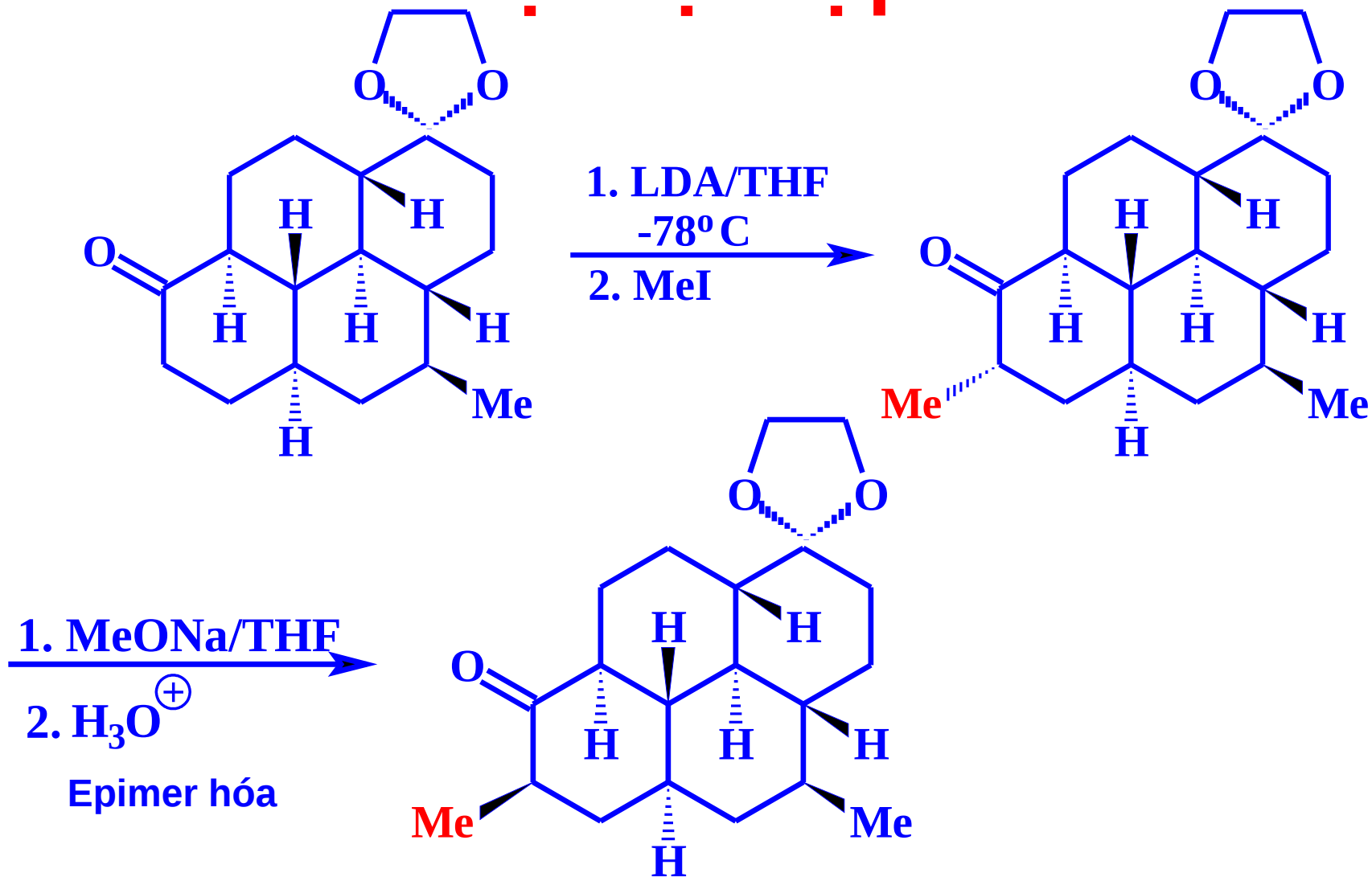
## Chọn lọc lập thể<sup>2</sup>



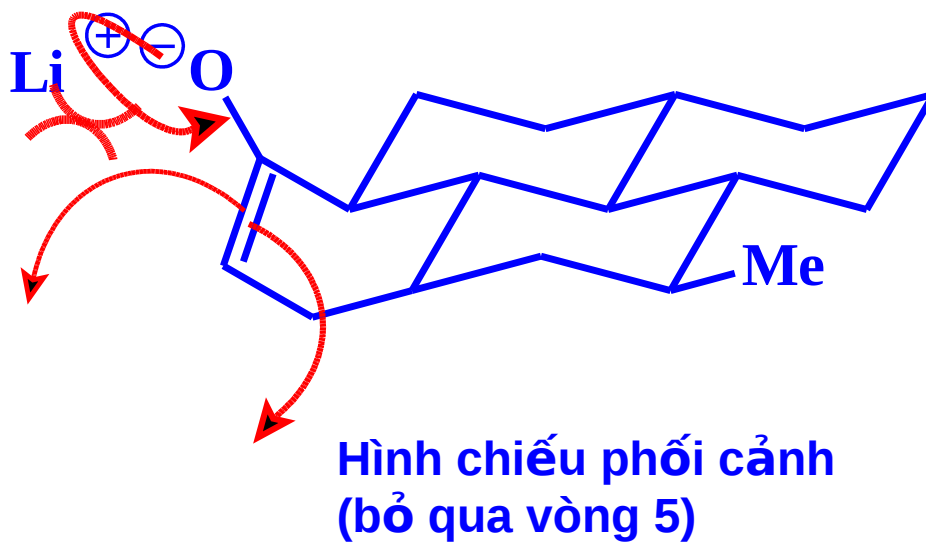
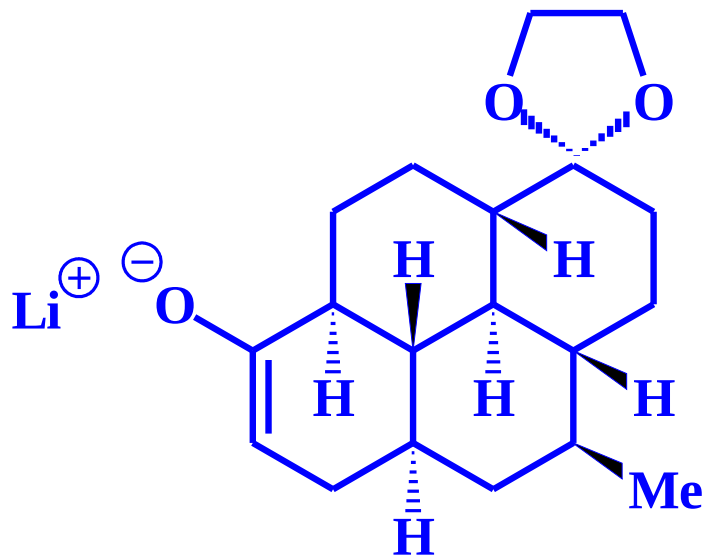
# 7. Từ ion enolat Chọn lọc lập thể<sup>2</sup>



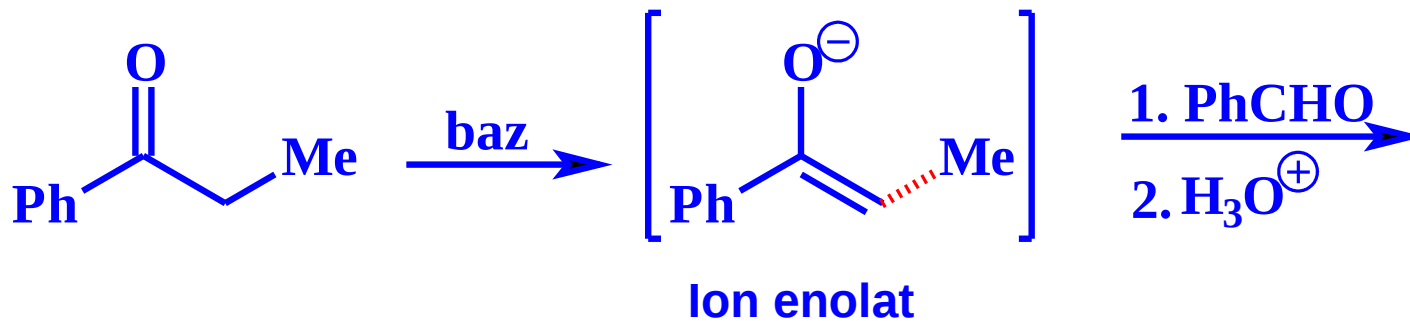
# 7. Từ ion enolat Chọn lọc lập thể<sup>2</sup>



# 7. Từ ion enolat Chọn lọc lập thể<sup>2</sup>

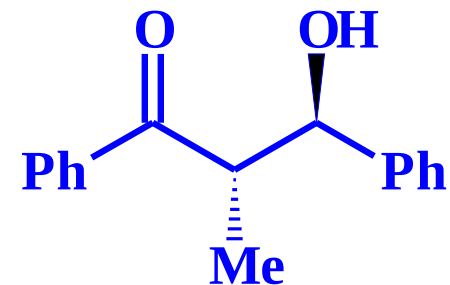
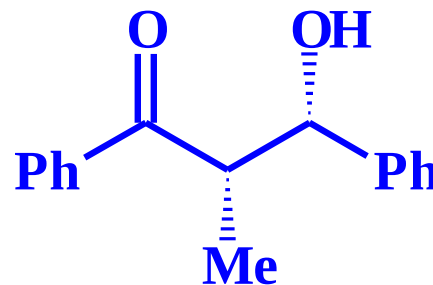
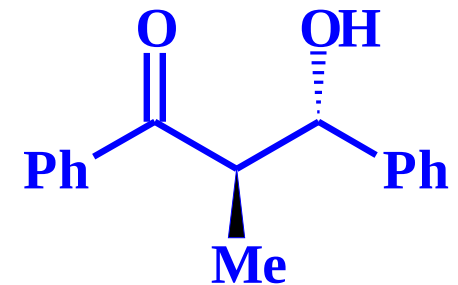
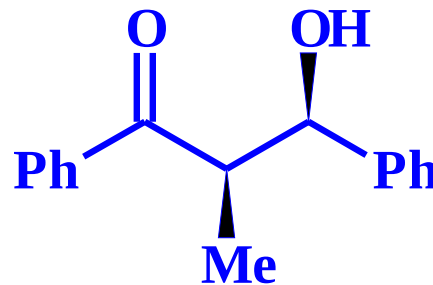


# 7. Từ ion enolat Chọn lọc lập thể<sup>2</sup>



Thu được 4 sản phẩm  
đồng phân lập thể.

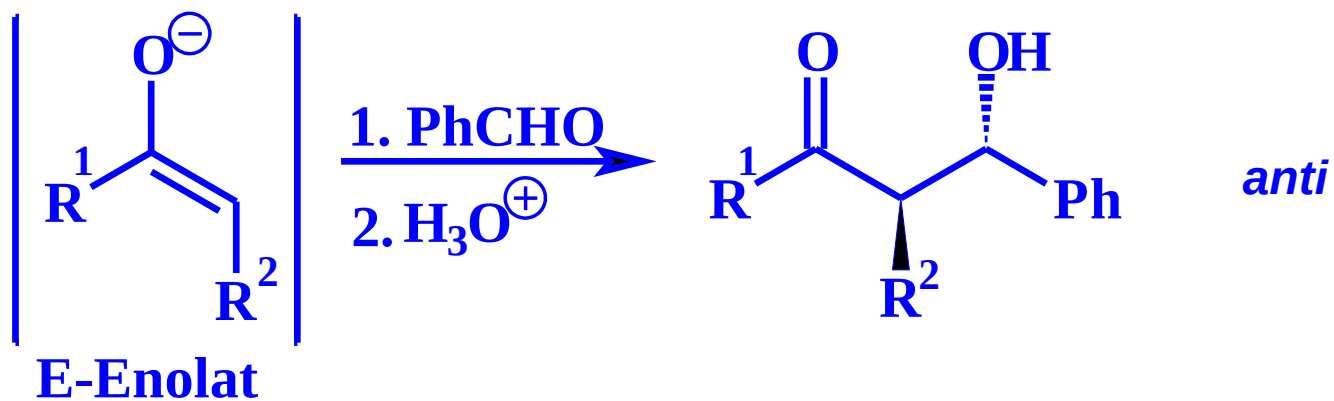
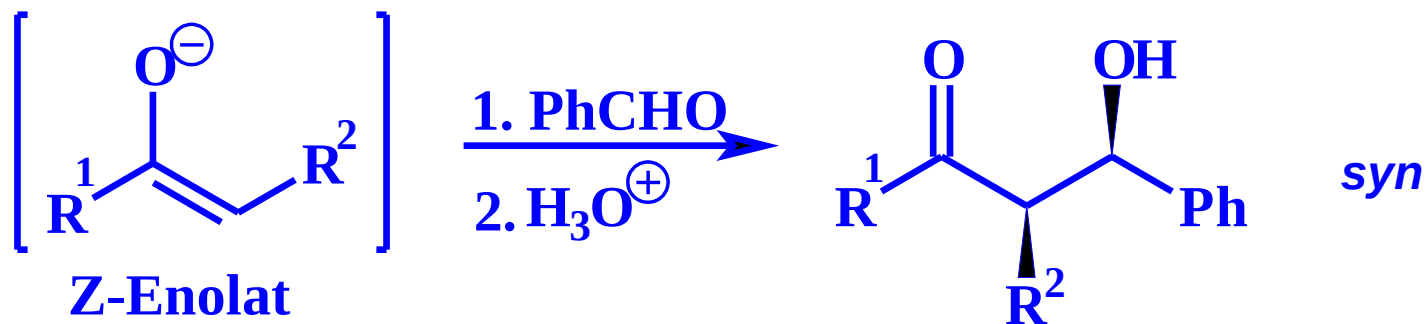
Nguyên nhân là trung  
gian ion enolat tồn tại  
ở dạng hỗn hợp đồng  
phân E/Z.



# 7. Từ ion enolat

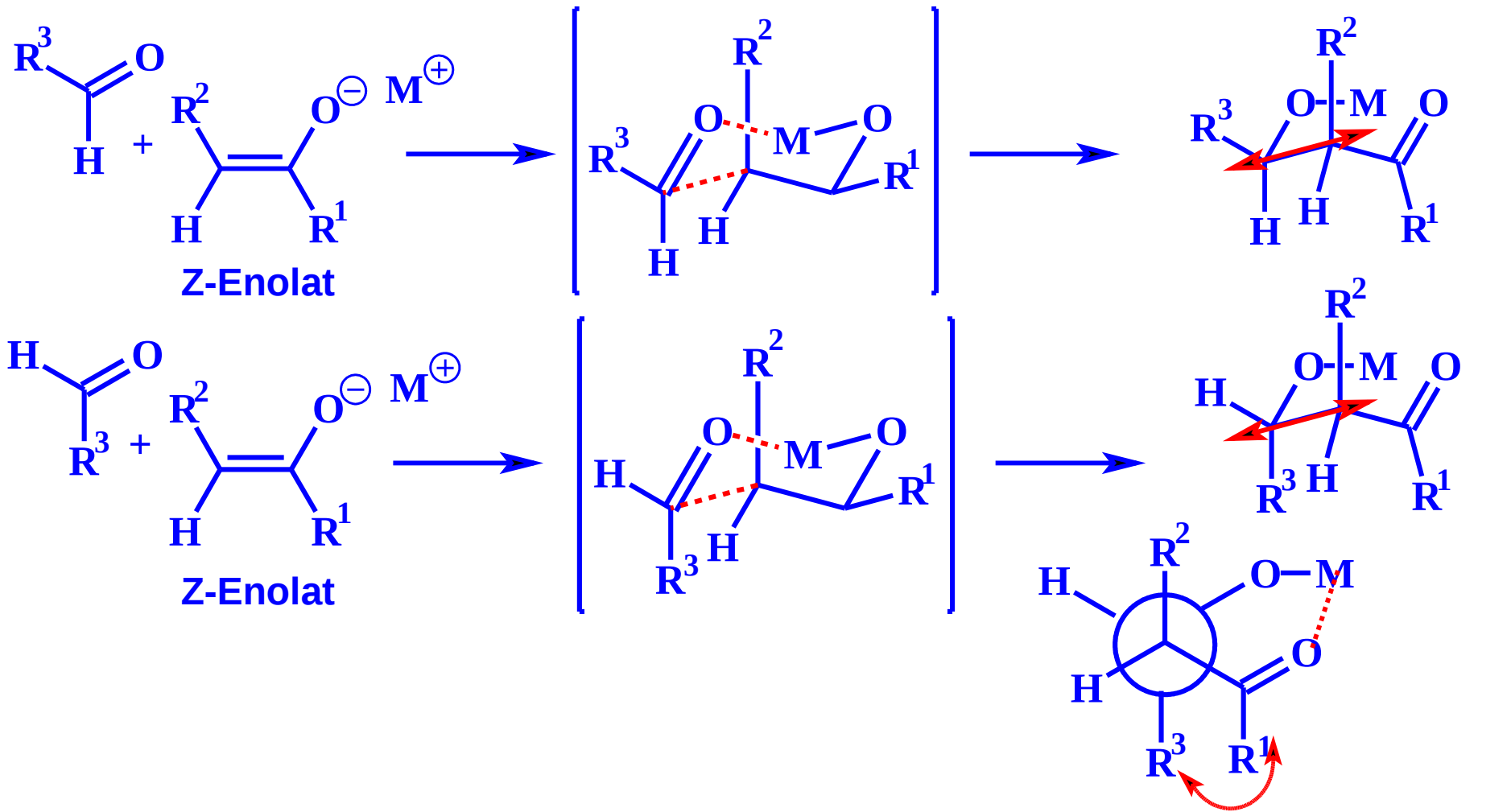
## Chọn lọc lập thể<sup>2</sup>

Tùy theo dạng đồng phân Z/E của ion enolat mà ta có thể thu được sản phẩm ưu tiên.



# 7. Từ ion enolat Chọn lọc lập thể<sup>2</sup>

Giải thích theo mô hình của Zimmerman :

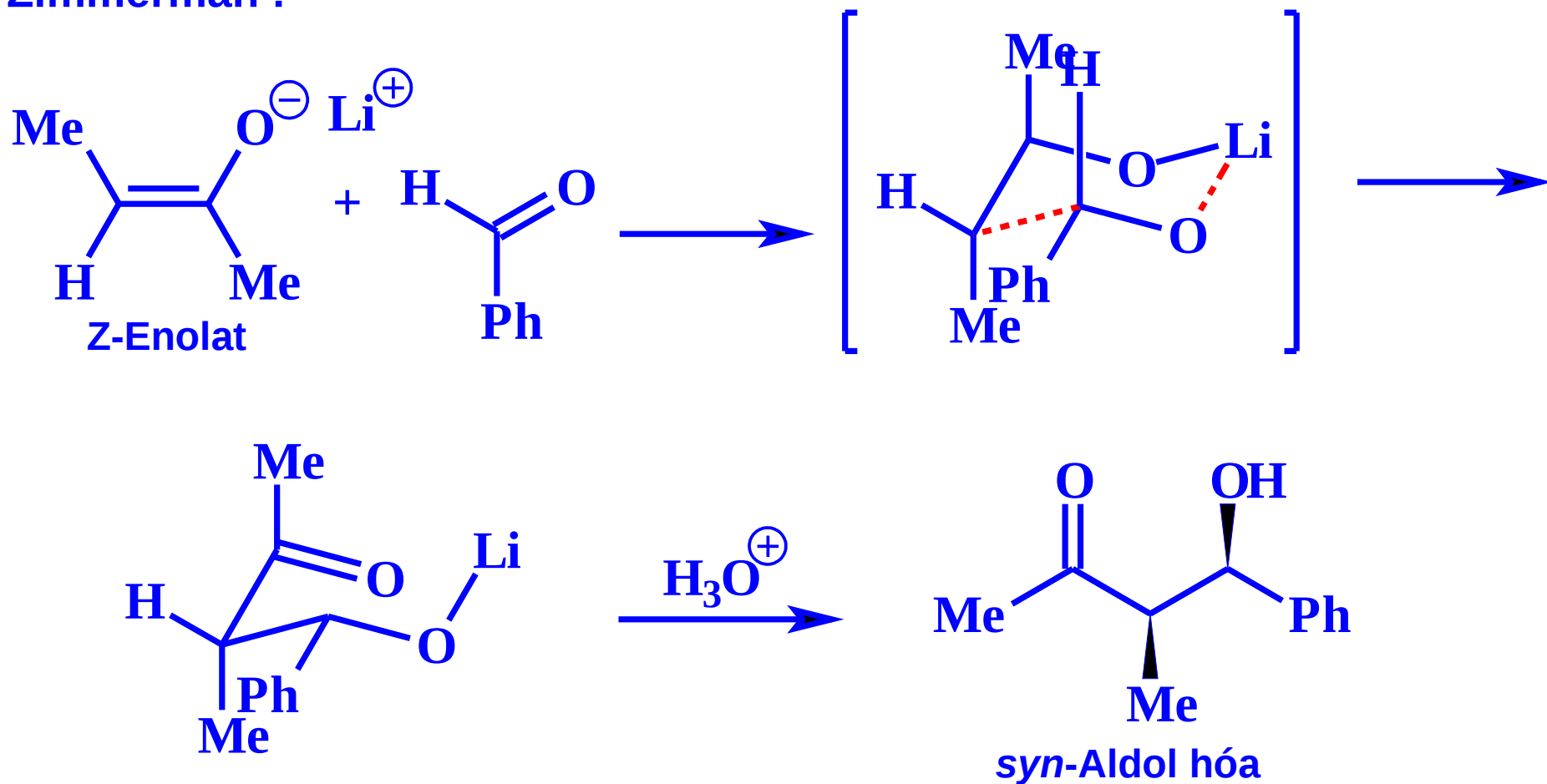






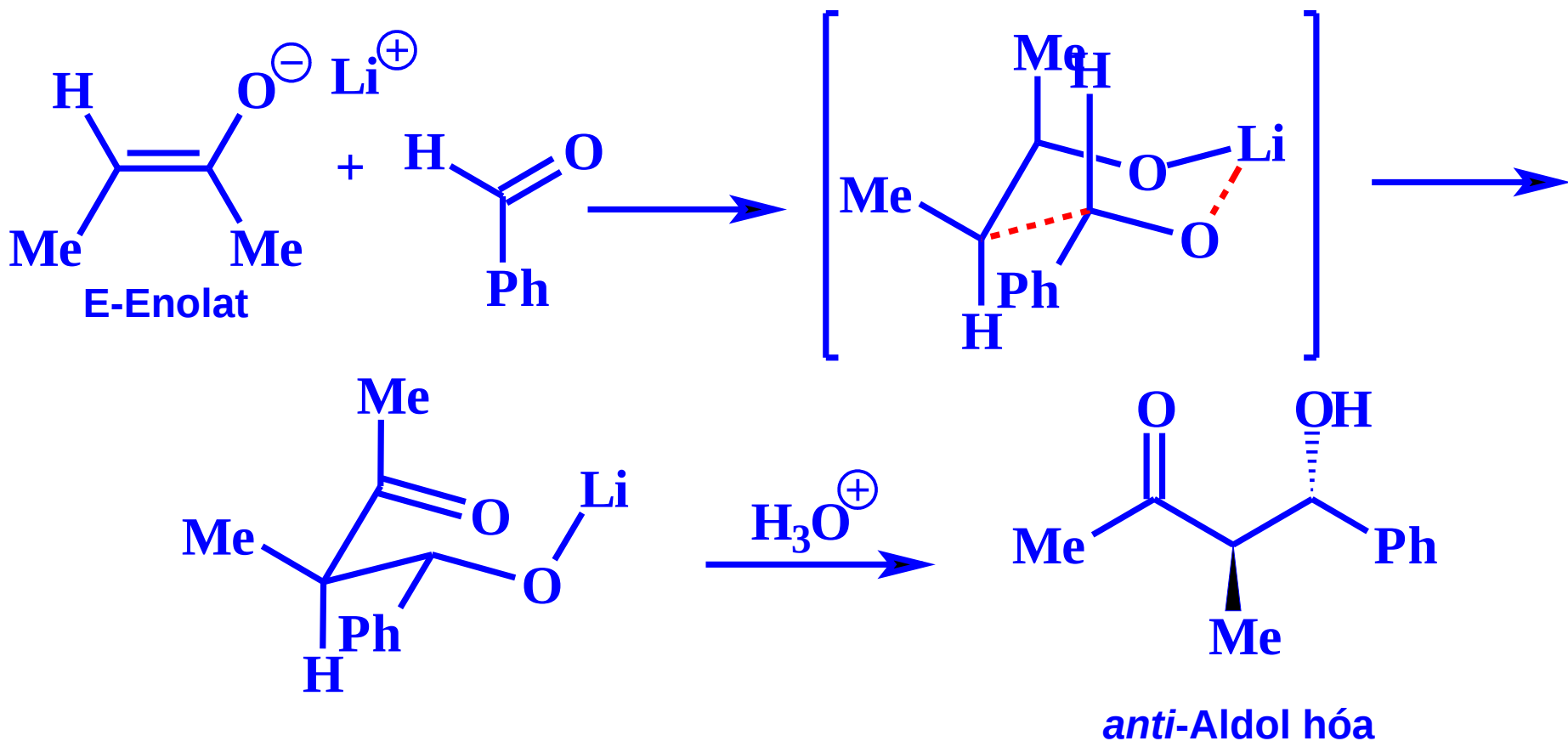
# 7. Từ ion enolat Chọn lọc lập thể<sup>2</sup>

Xét phản ứng giữa benzaldehyd và 2-butanon theo mô hình Zimmerman :

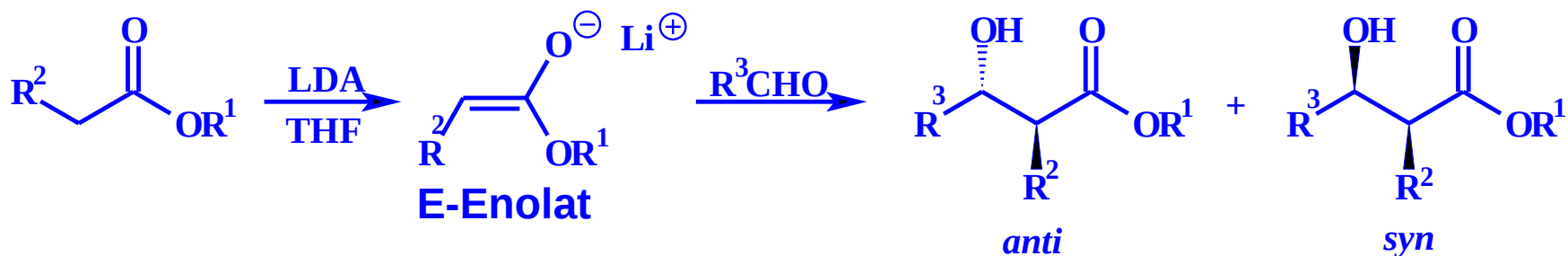


# 7. Từ ion enolat Chọn lọc lập thể<sup>2</sup>

Xét phản ứng giữa benzaldehyd và 2-butanon theo mô hình Zimmerman :



# 7. Từ ion enolat Chọn lọc lập thể<sup>2</sup>



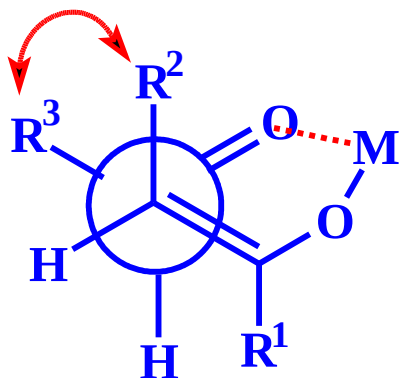
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Tỷ lệ <i>anti</i> : <i>syn</i>
Me	Me	Me	57 : 43
		Ph	55 : 45
		<i>i</i> -Pr	55 : 45
CH <sub>2</sub> OMe	Me	Me	67 : 33
		<i>i</i> -Pr	90 : 10
DMP	Me	Ph	88 : 12
		<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	86 : 14
		<i>i</i> -Pr	98 : 2

DMP = 2,6-Dimetilphenil

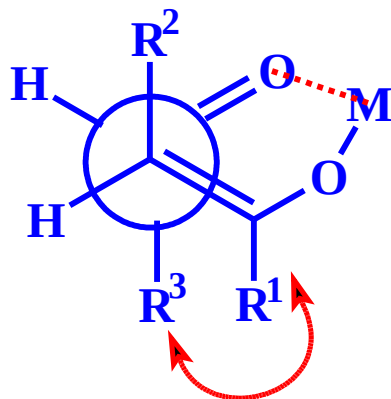
Bảng số liệu thực nghiệm này cho thấy sản phẩm *anti* thường chiếm ưu thế hơn sản phẩm *syn*.

# 7. Từ ion enolat Chọn lọc lập thể<sup>2</sup>

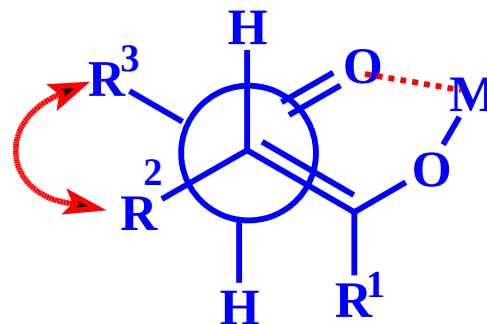
Giải thích theo mô hình của Evans :



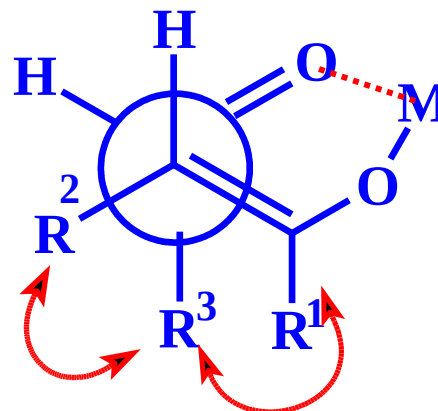
Z-Enolat  
*syn*-Aldol hóa



Z-Enolat  
*anti*-Aldol hóa



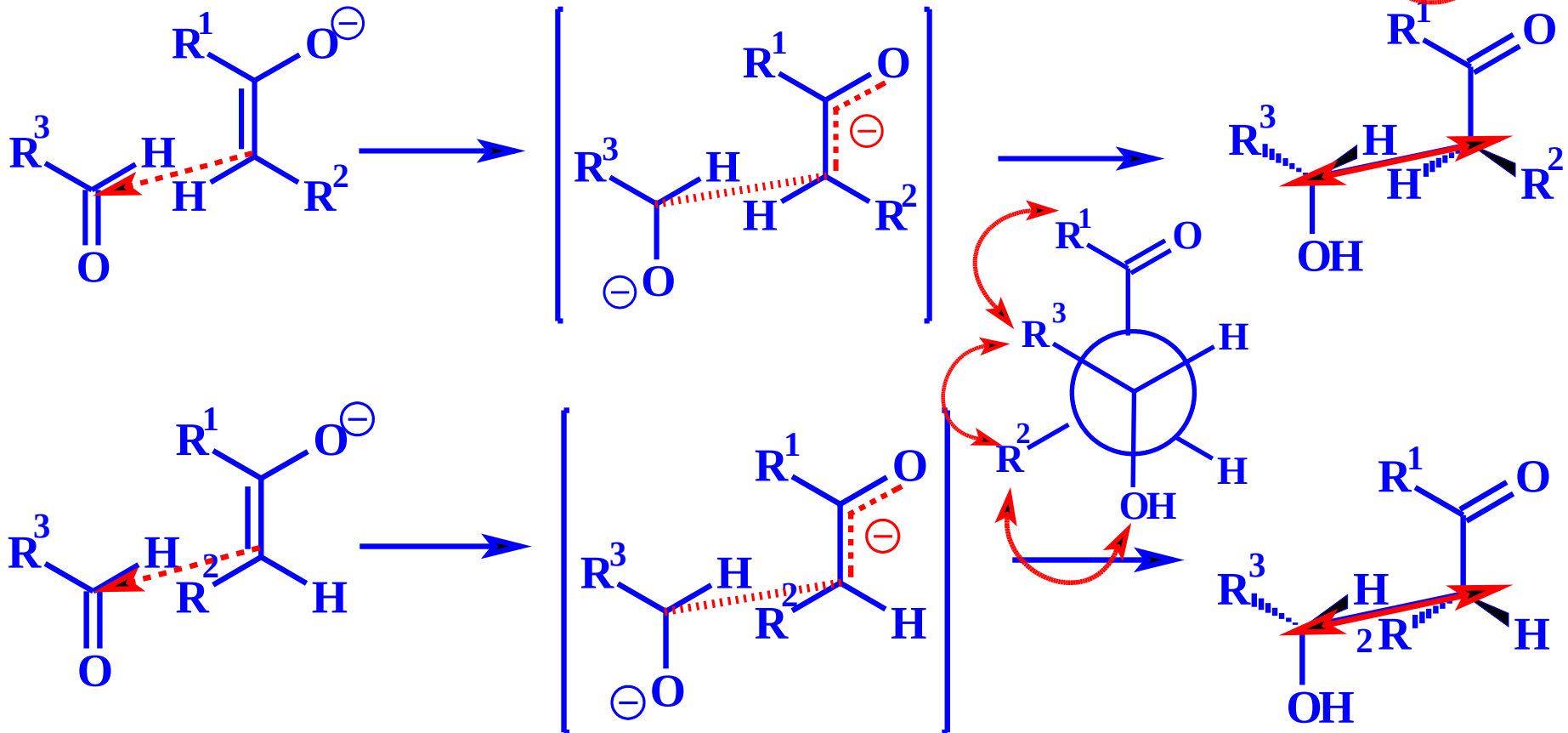
E-Enolat  
*anti*-Aldol hóa



E-Enolat  
*syn*-Aldol hóa

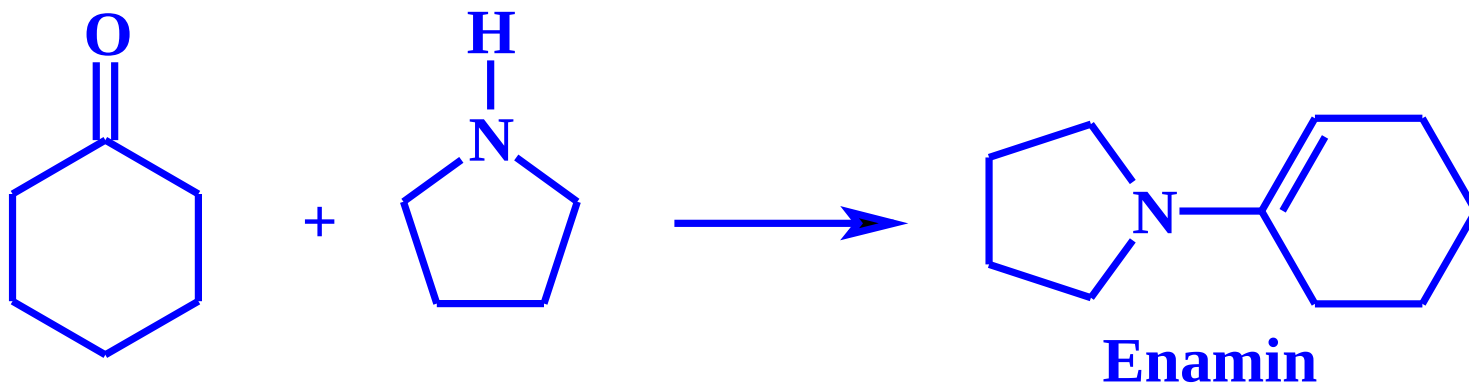
# 7. Từ ion enolat Chọn lọc lập thể<sup>2</sup>

Giải thích theo mô hình của Noyori :



# 7. Từ ion enolat Enamin

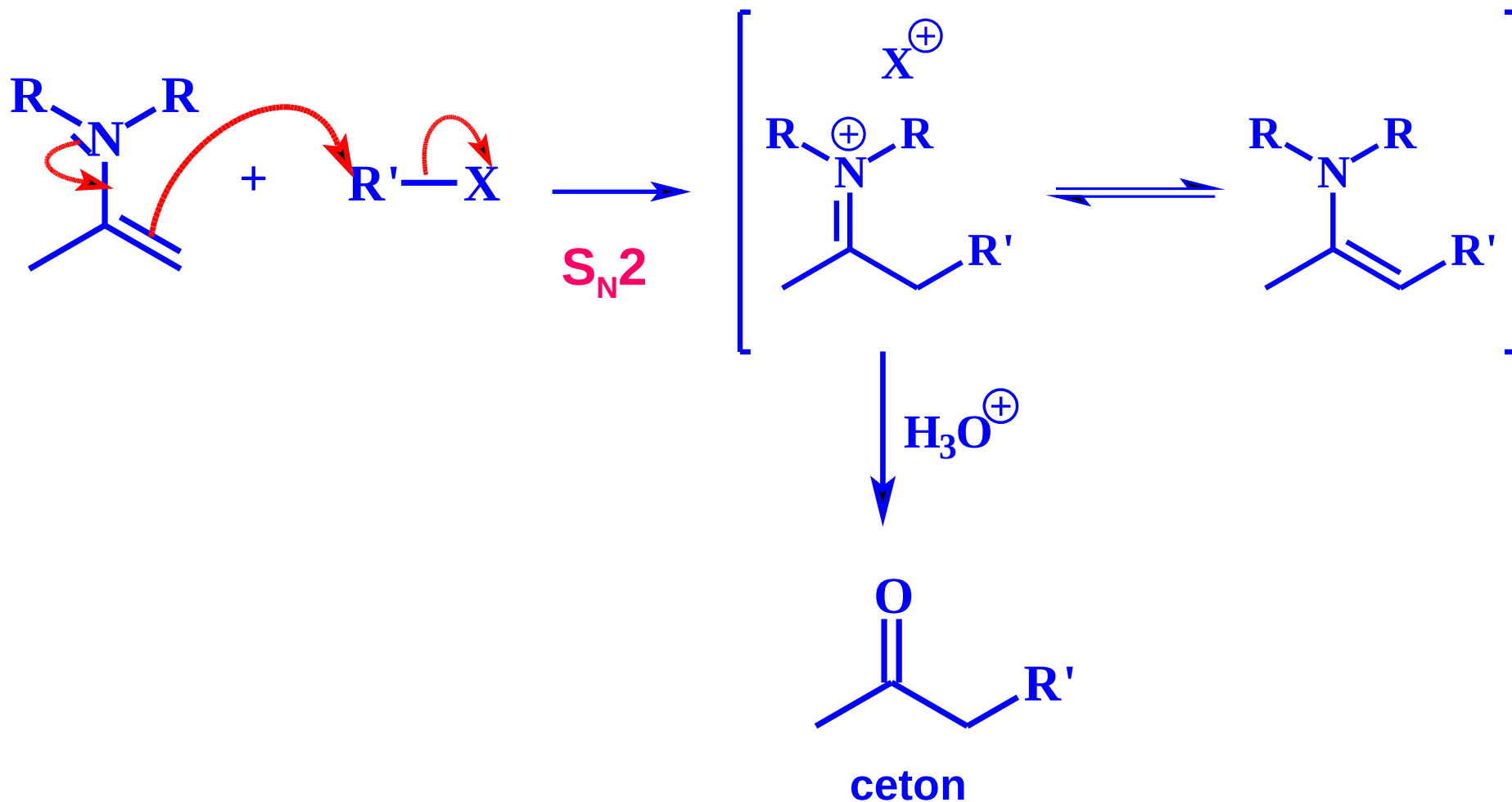
Năm 1954, lần đầu tiên, Stork báo cáo về việc tổng hợp enamin từ cyclohexanon và pyrrolidin.



Enamin có dạng giống như enolat nên được gọi là “nitơ – enolat”.

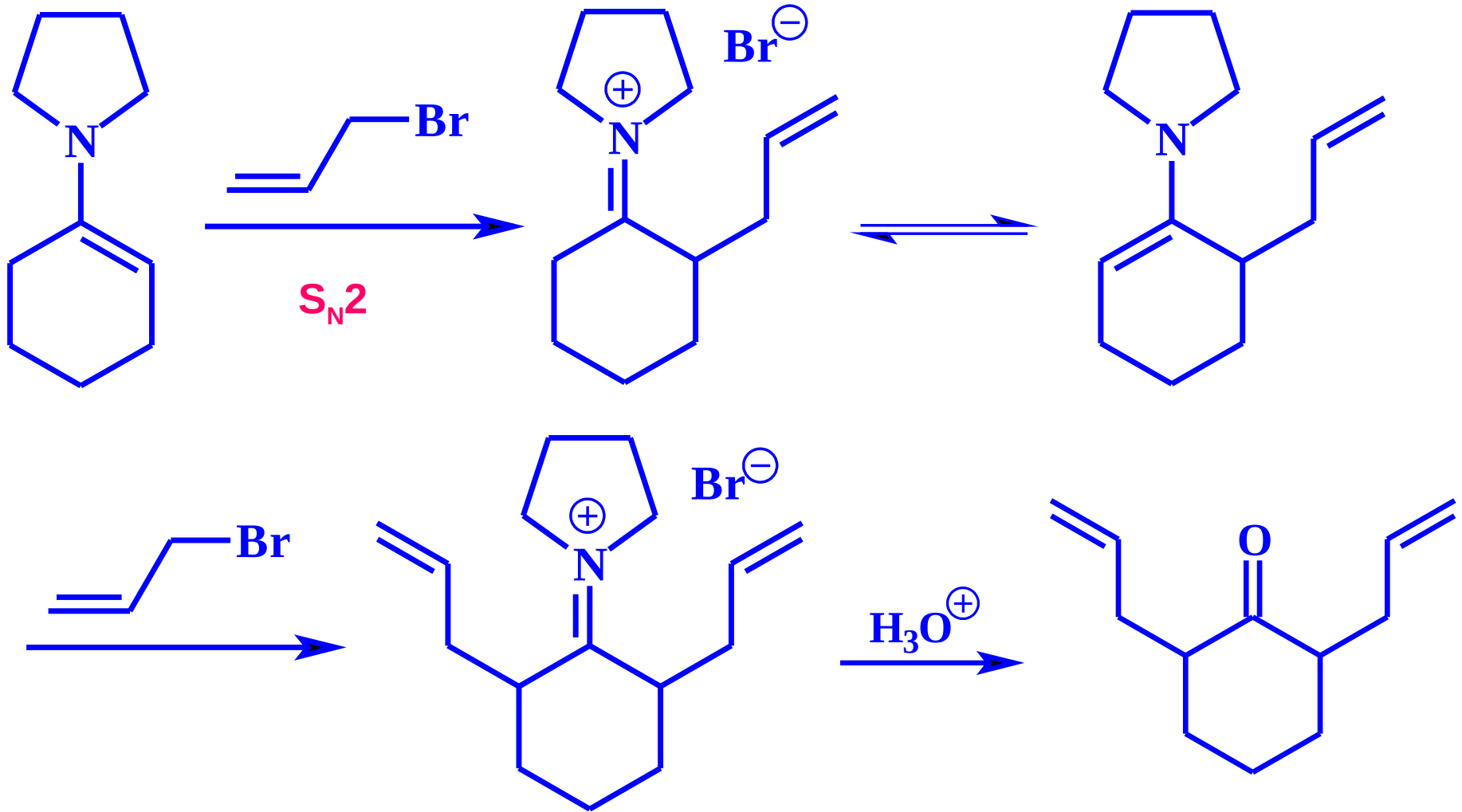
# 7. Từ ion enolat Enamin

Phản ứng của enamin :

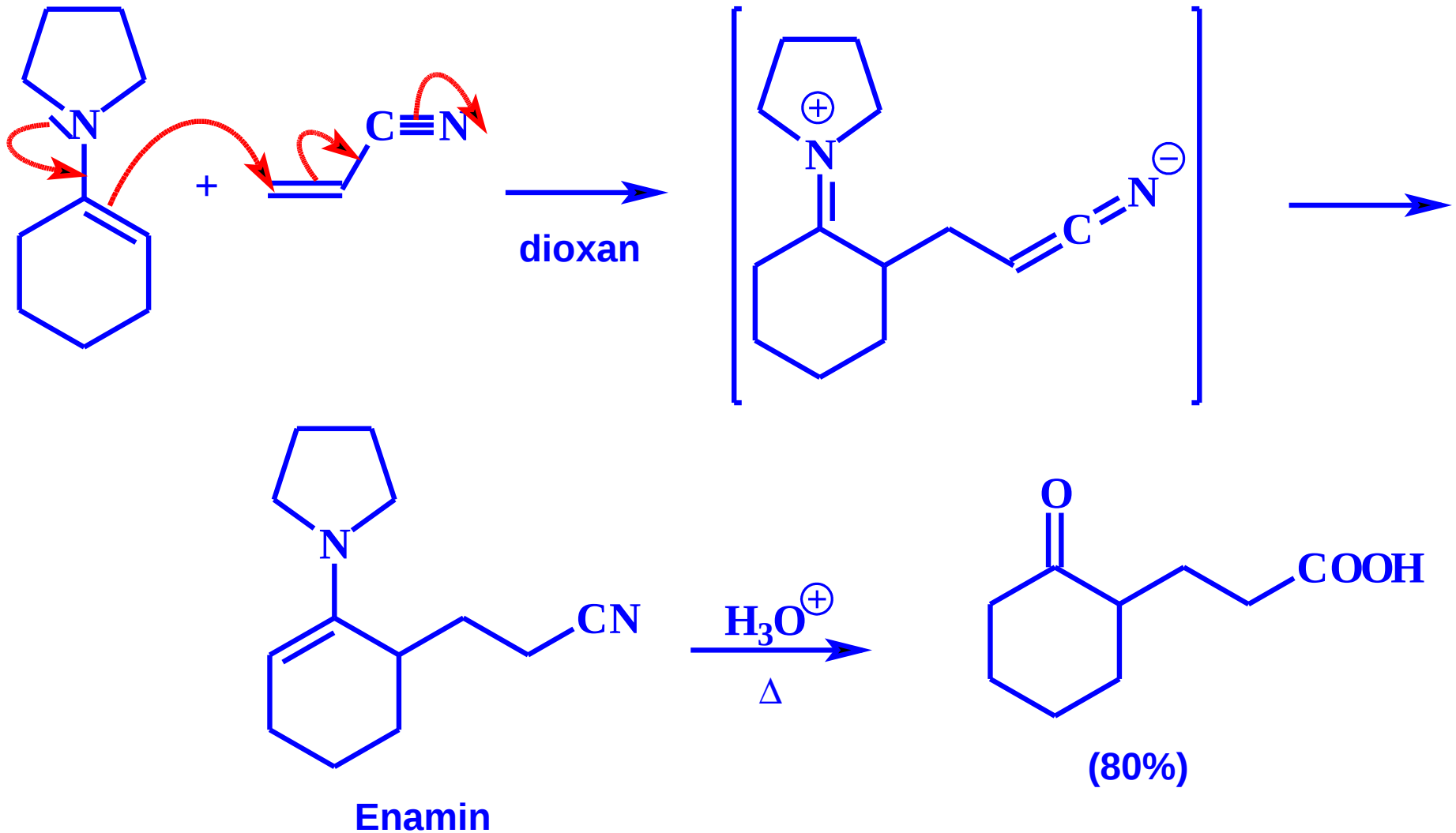




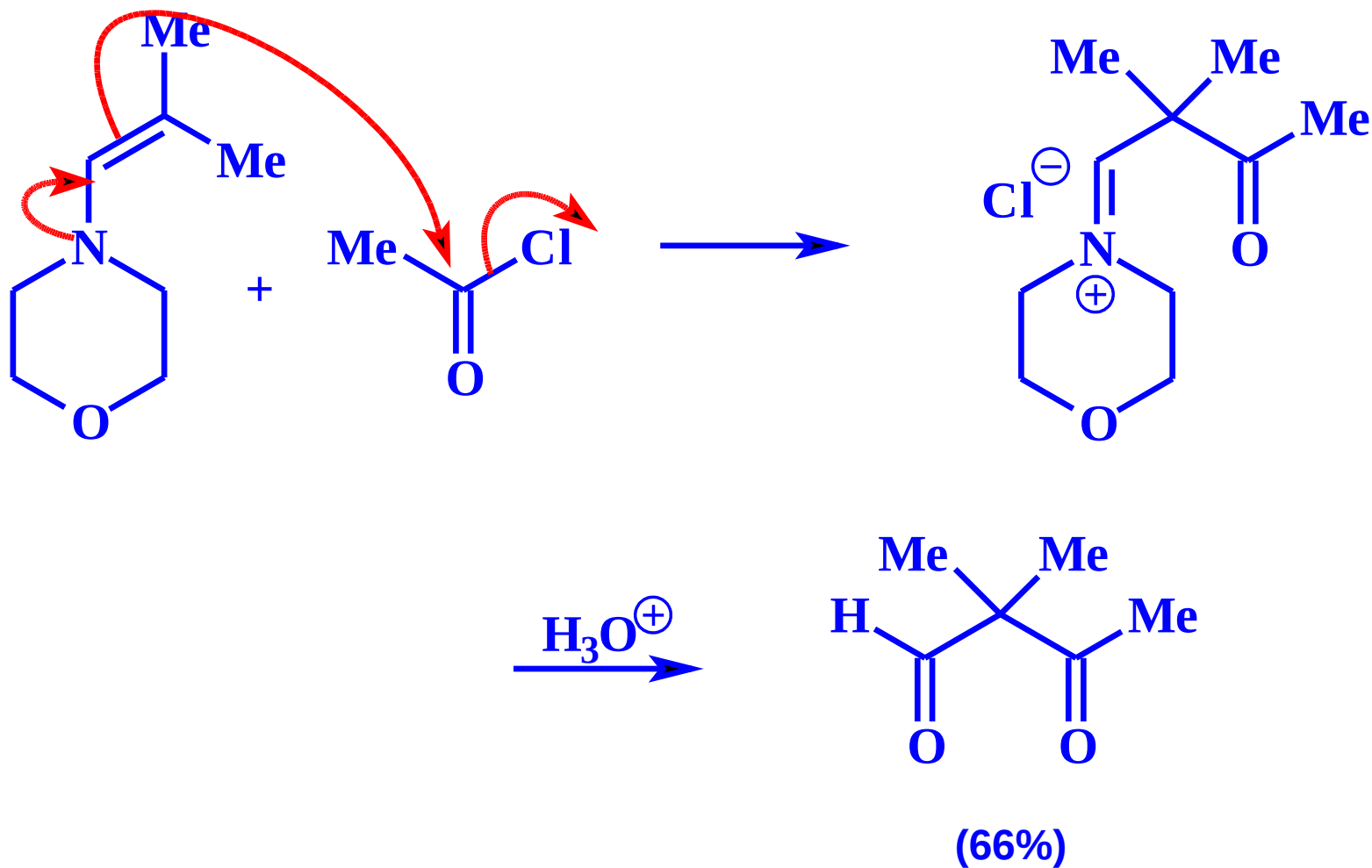
# 7. Từ ion enolat Enamin



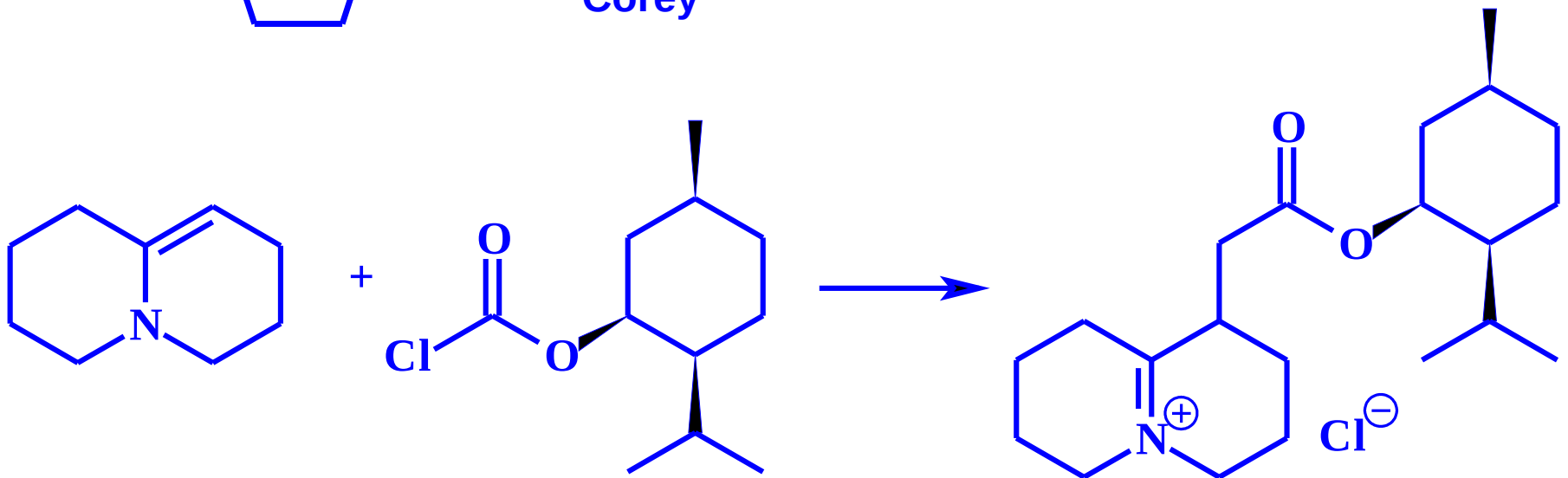
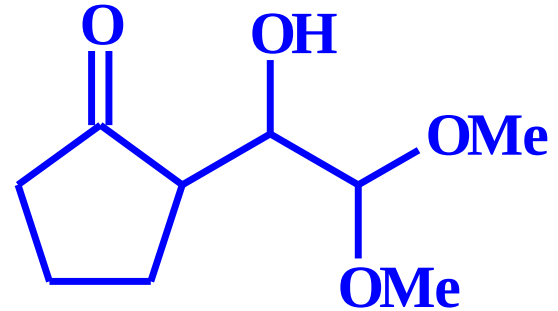
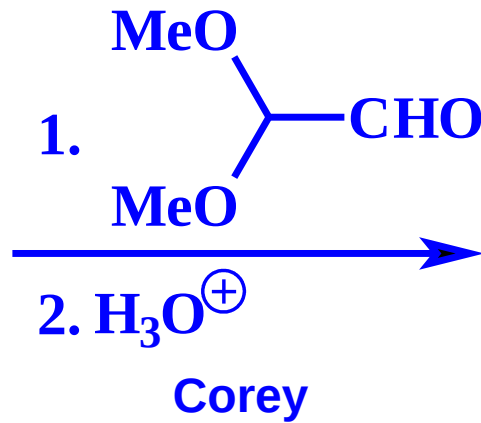
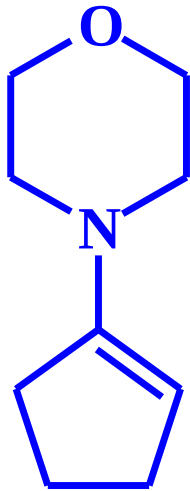
# 7. Từ ion enolat Enamin



# 7. Từ ion enolat Enamin

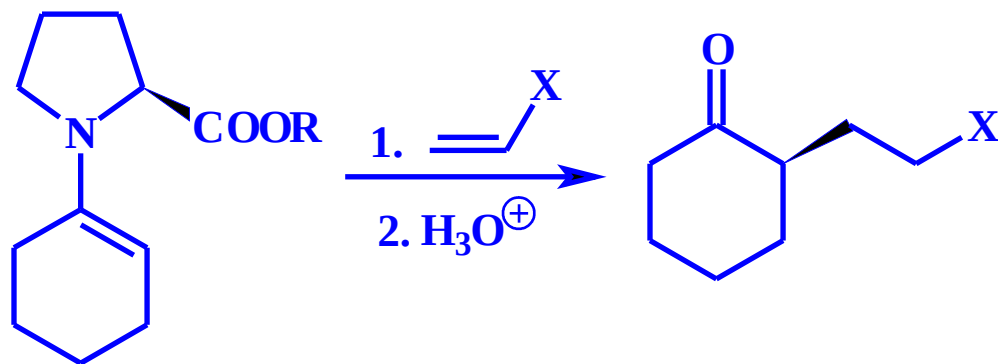


# 7. Từ ion enolat Enamin



# 7. Từ ion enolat Enamin

Phản ứng enamin phi đối xứng :

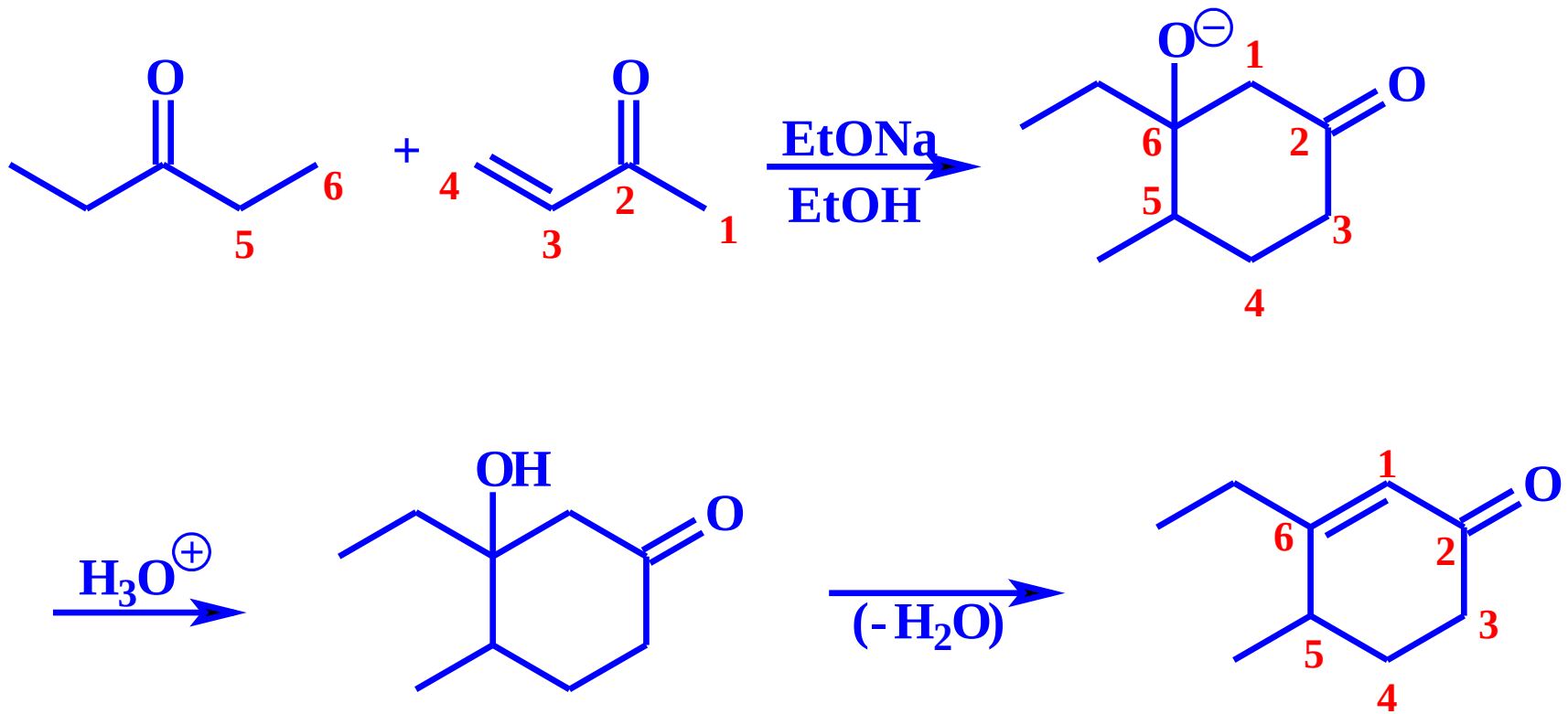


S. Yamada, K.  
Hiroi, K. Achiwa

R	X	Điều kiện phản ứng	%SP	%ee
Me	CN		34	-
Et			36	-
Me	COOMe		32	15
Et			38	21
<i>t</i> -Bu		Đun sôi, 3 giờ	33	43
		20°C, 3 giờ	17	59

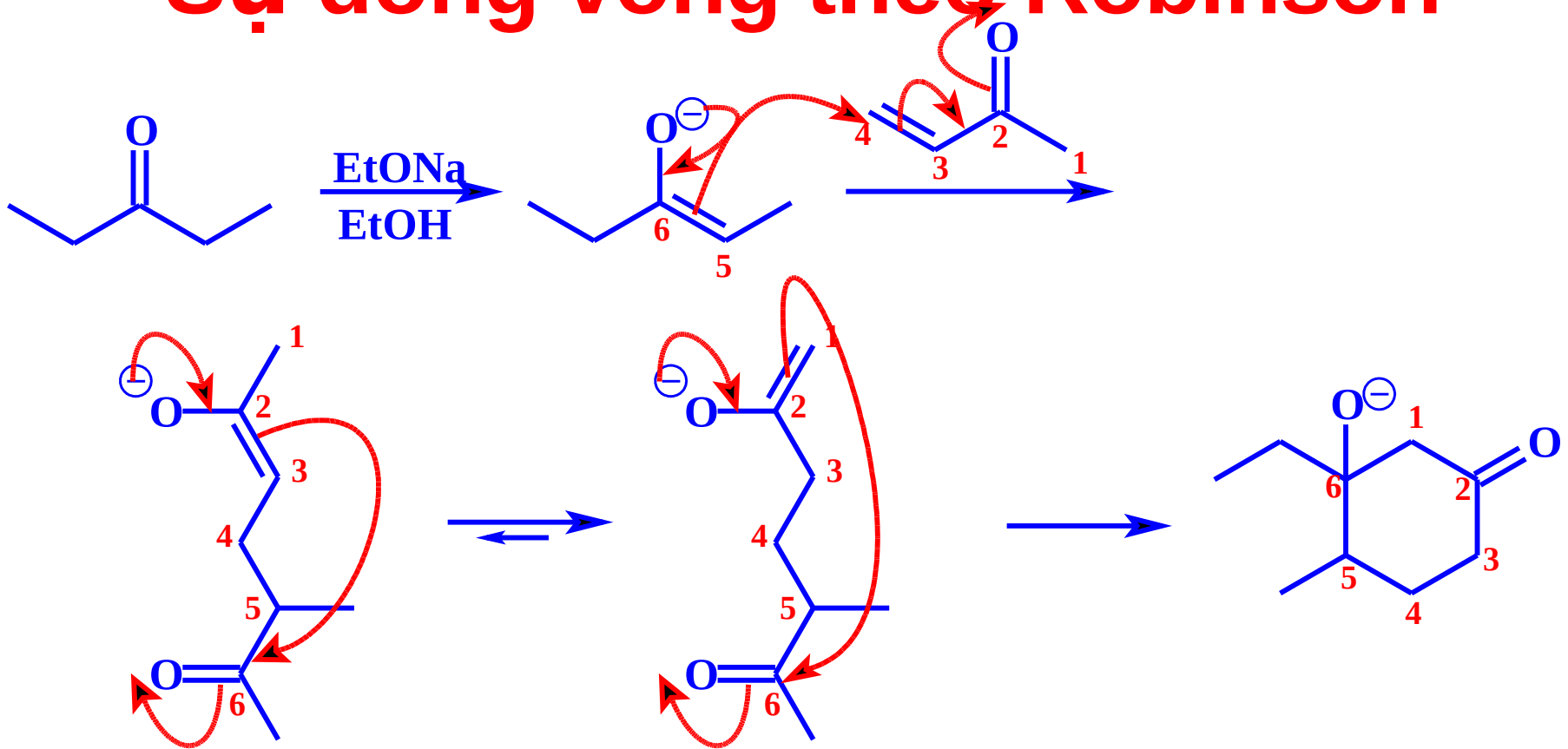
# 7. Từ ion enolat

## Sự đóng vòng theo Robinson



# 7. Từ ion enolat

## Sự đóng vòng theo Robinson



Tạo vòng 4 không bền

# 7. Từ ion enolat

## Sự đóng vòng theo Robinson

