

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

Chủ biên: PGS. TS. Vũ Trần Anh

PGS. TS. Văn Thị Mỹ Huệ

PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ VÀ ỨNG DỤNG TRONG TỔNG HỢP THUỐC

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

CHỦ BIÊN:

PGS. TS. Vũ Trần Anh

PGS. TS. Văn Thị Mỹ Huệ

BIÊN SOẠN:

PGS. TS. Vũ Trần Anh

PGS. TS. Đinh Thị Thanh Hải

PGS. TS. Văn Thị Mỹ Huệ

PGS. TS. Nguyễn Quang Đạt

LỜI NÓI ĐẦU

Các phản ứng chuyển vị là loại phản ứng hữu cơ rất phong phú và đa dạng, thường xảy ra trong các quá trình thế, tách hay cộng hợp qua những chất trung gian như carbocation, carbanion hay chuyển vòng electron. Các phản ứng chuyển vị có nhiều ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ và tổng hợp hóa dược do có các ưu điểm như tiết kiệm được nhiều bước phản ứng, hiệu suất cao và có tính đặc hiệu lập thể. Tuy nhiên, trong hầu hết các giáo trình hóa học hữu cơ cơ bản, các phản ứng chuyển vị được trình bày với dung lượng hạn chế, bao gồm một số ít các phản ứng chuyển vị cơ bản được sắp xếp ở các chương khác nhau. Vì thế, việc biên soạn tài liệu “Phản ứng chuyển vị và ứng dụng trong tổng hợp thuốc” là cần thiết, nhằm cung cấp một tài liệu tham khảo bao gồm các kiến thức cơ bản và hệ thống về phản ứng chuyển vị và một số ứng dụng trong tổng hợp thuốc; giúp người đọc có điều kiện nhanh chóng tiếp cận, mở rộng, nâng cao kiến thức và khả năng vận dụng loại phản ứng rất lý thú và hữu ích này.

Nội dung cuốn sách này gồm 3 chương:

Chương 1 trình bày định nghĩa và phân loại các phản ứng chuyển vị, các cơ sở lý thuyết của hai loại phản ứng chuyển vị phổ biến nhất là chuyển vị ái nhân và chuyển vị sigma.

Chương 2 trình bày một số phản ứng chuyển vị cơ bản thuộc các loại chuyển vị ái nhân, chuyển vị ái điện tử và chuyển vị sigma, các phản ứng chuyển vị này có nhiều ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ và tổng hợp hóa dược.

Chương 3 trình bày ứng dụng của một số phản ứng chuyển vị cơ bản trong tổng hợp một số thuốc thiết yếu và các thuốc khác được sử dụng trong điều trị.

Cuốn sách này được biên soạn làm tài liệu tham khảo cho nhiều đối tượng như sinh viên, học viên cao học, nghiên cứu sinh ngành Dược và ngành Hóa học, cũng như bạn đọc quan tâm đến lĩnh vực tổng hợp hữu cơ và tổng hợp hóa dược.

Mặc dù đã có nhiều cố gắng trong biên soạn, cuốn sách này chắc còn có thiếu sót, các tác giả rất mong nhận được những ý kiến phê bình xây dựng của bạn đọc để lần tái bản được hoàn thiện hơn.

CÁC TÁC GIẢ

MỤC LỤC

<i>Lời nói đầu</i>	3
Danh mục chữ viết tắt	7
Danh mục các thuật ngữ Việt - Anh	9
Chương 1. ĐẠI CƯƠNG	11
<i>PGS.TS. Vũ Trần Anh - PGS.TS. Nguyễn Quang Đạt</i>	
1.1. Định nghĩa và phân loại	11
1.1.1. Định nghĩa	11
1.1.2. Phân loại các phản ứng chuyển vị.....	12
1.2. Chuyển vị ái nhân	14
1.2.1. Định nghĩa và phân loại.....	14
1.2.2. Cơ chế chuyển vị ái nhân.....	15
1.2.3. Hóa lập thể của phản ứng chuyển vị ái nhân	17
1.2.4. Khả năng di cư	19
1.2.5. Sự cạnh tranh của chuyển vị carbocation với các phản ứng khác	20
1.3. Chuyển vị sigma	21
1.3.1. Phản ứng vòng peri	21
1.3.2. Chuyển vị sigma.....	34
Chương 2. CÁC PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ CƠ BẢN	45
<i>PGS.TS. Văn Thị Mỹ Huệ - PGS.TS. Vũ Trần Anh</i>	
2.1. Các phản ứng chuyển vị ái nhân.....	45
2.1.1. Phản ứng chuyển vị tới carbon thiếu điện tử	45
2.1.2. Phản ứng chuyển vị tới nguyên tử nitơ thiếu điện tử	67
2.1.3. Phản ứng chuyển vị tới nguyên tử oxy thiếu điện tử	81
2.2. Các phản ứng chuyển vị ái điện tử.....	85
2.2.1. Chuyển vị Fries (K. Fries, 1908).....	85
2.2.2. Chuyển vị Stevens (T.S. Stevens, 1928)	90
2.2.3. Chuyển vị Wittig (G. Wittig, 1942)	94
2.3. Các phản ứng chuyển vị Sigma	97
2.3.1. Chuyển vị sigma-[3,3].....	97
2.3.2. Chuyển vị sigma của các hệ thống tích điện.....	105

Chương 3. ỨNG DỤNG PHẢN ỨNG CHUYỂN VỊ TRONG TỔNG HỢP THUỐC.....	112
<i>PGS.TS. Nguyễn Quang Đạt - PGS.TS. Đinh Thị Thanh Hải</i>	
3.1. Tổng hợp Adrenalin	113
3.2. Tổng hợp Amrinon.....	117
3.3. Tổng hợp Baclofen.....	118
3.4. Tổng hợp Benazepril.....	119
3.5. Tổng hợp Camphor	120
3.6. Tổng hợp Dehydroepiandrosteron (DHEA).....	122
3.7. Tổng hợp Diazepam.....	123
3.8. Tổng hợp Gabapentin.....	124
3.9. Tổng hợp Griseofulvin	127
3.10. Tổng hợp Indomethacin	129
3.11. Tổng hợp Ketamin	131
3.12. Tổng hợp Levodopa (L-dopa).....	132
3.13. Tổng hợp Oxyphencyclimin.....	133
3.14. Tổng hợp Paracetamol.....	135
3.15. Tổng hợp Phenytoin	137
3.16. Tổng hợp Piroxicam.....	138
3.17. Tổng hợp Sulfalen.....	140
3.18. Tổng hợp Sumatriptan.....	141
3.19. Tổng hợp Tranlycypromin.....	143
3.20. Tổng hợp Triflupromazin	145
3.21. Tổng hợp Vitamin A1 (retinol).....	146
3.21.1 Tổng hợp toàn phần citral.....	147
3.21.2. Tổng hợp vitamin A1 (retinol).....	148
3.22. Tổng hợp vitamin E (α - Tocopherol)	149
Mục lục tra cứu	158

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Ac	Acetyl
AcOH	Acid acetic
Bu	Butyl
Bu₃P	Tributylphosphine
m-CPBA	Acid meta-cloroperoxybenzoic
COD	Cyclooctadien
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dicloromethan
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DIAD	Diethylazodicarboxylat
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
Et	Ethyl
FMO	The frontier molecular orbitals (orbital giới hạn của phân tử)
GABA	Acid γ -aminobutyric
GaIA	Alpha-galactisidase
HOMO	The highest occupied molecular orbitals (orbital phân tử bị chiếm cao nhất)
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
<i>i</i>-PrONa	Natri propan-2-olat
IMAO	Monoamin oxidase inhibitor
LDA	Lithi diisopropylamid
LHMDS	Lithi hexamethyl disilazid
LUMO	The lowest unoccupied molecular orbitals (orbital phân tử trống thấp nhất)
MCPBA	Acid metacloroperbenzoic

MeOH	Methanol
Ph	Phenyl
PPA	Phenyl propanolamin
MCCPM	4-(Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphinomethyl)-N-methylaminocarbonylpyrolidin
TBAB	Tetra (n-butyl)ammoni bromid
TBDMS	<i>Tert</i> -butyldimethylsilyl
<i>t</i>Bu	<i>Tert</i> -butyl
TEA	Triethylamin
TFA	Acid trifluoroacetic
TLC	Sắc ký lớp mỏng
TMSCN	Trimethylsilyl cyanid
TMSOTf	Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonat
Tol	Tolyl

DANH MỤC CÁC THUẬT NGỮ VIỆT - ANH

Phản ứng vòng peri	Pericyclic reaction
Phản ứng cộng đóng vòng	Cycloaddition reaction
Chuyển vị sigma	Sigmatropic rearrangement
Phản ứng tạo vòng hay mở vòng	Electrocyclic reaction
Các orbital giới hạn của phân tử (FMO)	Frontier molecular orbitals
Orbital phân tử bị chiếm cao nhất (HOMO)	Highest occupied molecular orbitals
Orbital phân tử trống thấp nhất (LUMO)	Lowest unoccupied molecular orbitals
Cơ chế phối hợp	Concerted reaction path
Cơ chế từng bước	Stepwise reaction path
Chất hấp phụ xốp	Mesoporous molecular sieve
Hiệu ứng bao quanh dung môi	Solvent cage
Kiểu phong bì	Envelope-like

Chương 1

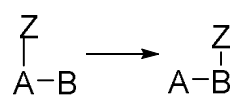
ĐẠI CƯƠNG

1.1. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI [1],[4],[5],[9],[10],[11]

1.1.1. Định nghĩa

Phản ứng chuyển vị là phản ứng trong đó có sự di cư của một nguyên tử hoặc một nhóm nguyên tử hay một liên kết (σ hoặc π) từ vị trí này sang vị trí khác trong phân tử.

Phản ứng chuyển vị phổ biến nhất là chuyển vị từ một nguyên tử nào đó đến nguyên tử bên cạnh, gọi là chuyển vị - 1,2, thể hiện bằng sơ đồ chung sau đây:



Z là nhóm di cư từ nguyên tử A đến nguyên tử B, đa số Z là hydro hoặc carbon (nhóm alkyl, aryl, ...).

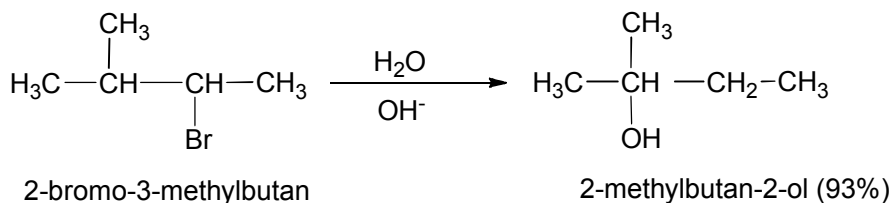
Nguyên tử A là điểm khởi đầu, nguyên tử B là điểm cuối của sự di cư. A và B có thể là carbon, nitơ, oxy.

Ngoài chuyển vị - 1,2, nhóm di cư có thể chuyển vị đến các vị trí xa hơn, đó là chuyển vị - 1,3; - 1,4; - 1,5; - 1,6; - 1,7.

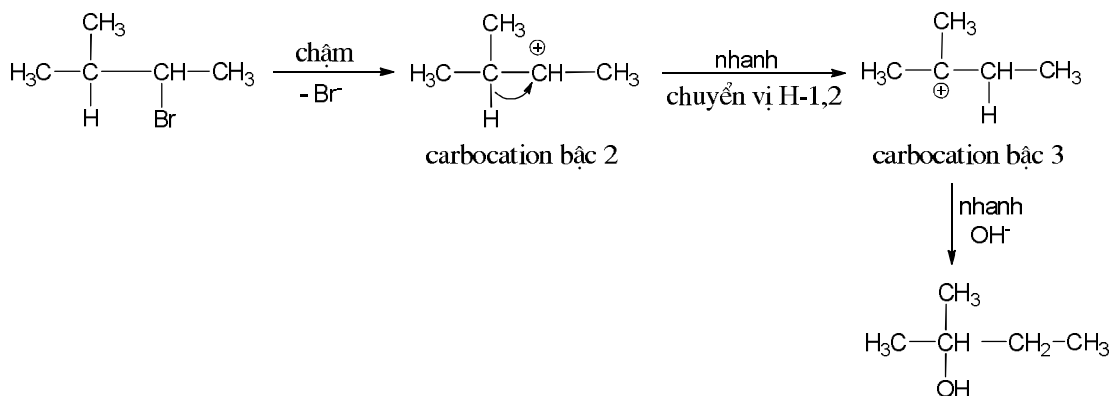
Phản ứng chuyển vị thường xảy ra trong các quá trình thế, tách hay cộng hợp qua những chất trung gian như carbocation hay carbanion. Ngoài ra, một số phản ứng chuyển vị thuộc loại phản ứng vòng peri liên quan đến trạng thái chuyển tiếp vòng điện tử, có sự di cư của các liên kết σ và sự sắp xếp lại liên kết π (xem mục 1.3).

Sau đây là một vài ví dụ cụ thể về các chuyển vị có thể xảy ra ở các phản ứng hữu cơ thông dụng.

Ví dụ 1: Phản ứng thủy phân của một số dẫn chất halogen xảy ra theo sơ đồ phản ứng sau đây:

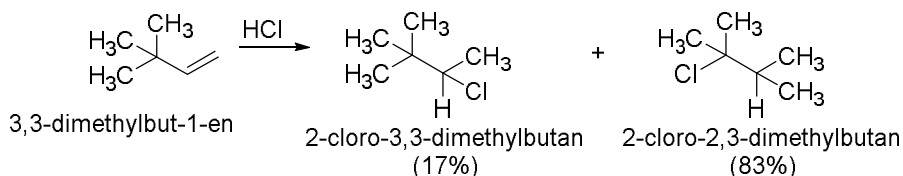


Phản ứng trên trình bày sự thủy phân alkyl bromid bậc 2 thành một alcol bậc 3 như là sản phẩm thế duy nhất. Cơ chế của phản ứng này là cơ chế thế ái nhân $\text{S}_{\text{N}}1$, có thể trình bày như sau:

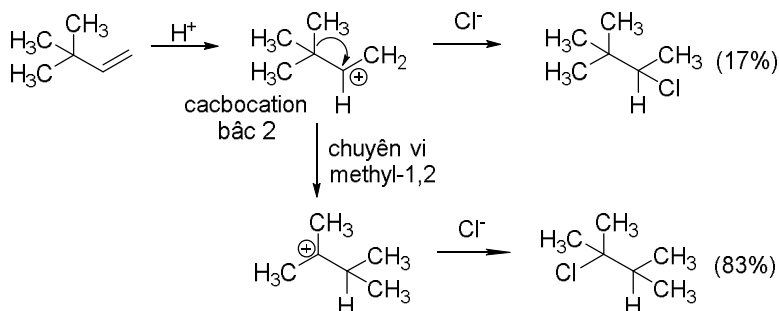


Cơ chế trên cho thấy bước đầu tiên là ion hóa chất nền tạo carbocation bậc 2, tiếp theo là chuyển vị hydro- 1,2 để tạo carbocation bậc 3 bền hơn, cuối cùng là sự tấn công ái nhân của OH^- để tạo alcol bậc 3.

Ví dụ 2: Phản ứng cộng hợp HCl vào một alken theo sơ đồ phản ứng sau đây:



Phản ứng trên trình bày phản ứng cộng hợp HCl vào 3,3- dimethyl-but-1-en tạo ra 2 sản phẩm với tỷ lệ khác nhau rõ rệt. Có thể giải thích kết quả này bằng cơ chế cộng hợp ái điện tử (A_E) như hình sau:



Cơ chế cộng hợp ái điện tử (A_E) cho thấy bước đầu tiên là proton hóa alken tạo carbocation bậc 2, tiếp theo là chuyển vị methyl-1,2 để tạo carbocation bậc 3 bền hơn, cuối cùng là phản ứng của ion Cl^- với hai carbocation trên với sản phẩm ưu thế thuộc về carbocation bậc 3.

Hai ví dụ trên minh họa cho một loại phản ứng chuyển vị đa dạng là chuyển vị ái nhân, sẽ được trình bày đầy đủ hơn ở phần sau.

1.1.2. Phân loại các phản ứng chuyển vị

Các phản ứng chuyển vị rất đa dạng và thường xảy ra ở các quá trình phản ứng khác nhau như thế, cộng hợp, tách loại hay ở trạng thái chuyển tiếp vòng, do đó, khó đạt