

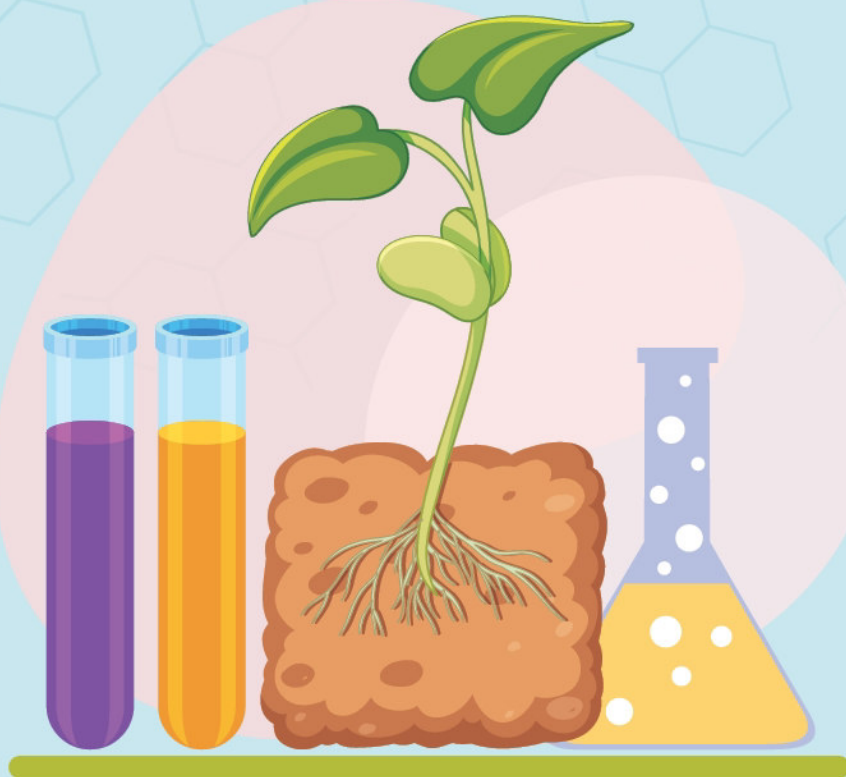


ĐẠI HỌC ĐÀ NẴNG
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM

ĐỖ THỊ THÚY VÂN (Chủ biên)
TRẦN ĐỨC MẠNH

GIÁO TRÌNH

TỔNG HỢP HỮU CƠ



NHÀ XUẤT BẢN
ĐẠI HỌC QUỐC GIA THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

ĐẠI HỌC ĐÀ NẴNG
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM

Đỗ Thị Thúy Vân (Chủ biên)
Trần Đức Mạnh

GIÁO TRÌNH

TỔNG HỢP HỮU CƠ

(Tài liệu dùng cho sinh viên đại học ngành Hóa học)

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC QUỐC GIA
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LỜI NÓI ĐẦU

Tổng hợp hữu cơ là một lĩnh vực có lịch sử lâu đời và vai trò quan trọng trong đời sống với việc sản xuất các sản phẩm hữu cơ đa dạng, chất lượng và đáp ứng được nhu cầu của xã hội. Công nghệ tổng hợp các hợp chất hữu cơ đòi hỏi những hiểu biết sâu rộng về hóa học đặc biệt là hóa học hữu cơ, các phương pháp tạo mạch carbon, phương pháp chuyển hóa nhóm chức, phương pháp tổng hợp lập thể, phương pháp phân lập và tinh chế các hợp chất hữu cơ được thể hiện thông qua quy trình tổng hợp nhiều giai đoạn với hàng chục bước nối tiếp nhau và các điều kiện tổng hợp phức tạp.

Nhằm giúp người học hệ thống được kiến thức tổng hợp các hợp chất hữu cơ một cách súc tích và khoa học, chúng tôi biên soạn giáo trình **Tổng hợp hữu cơ** để làm tài liệu học tập học phần này ở bậc Đại học, ngành Hóa học. Bộ cục của giáo trình gồm 7 chương:

Chương 1: Khái quát về tổng hợp hữu cơ, với nội dung tập trung trình bày các bước thiết kế tổng hợp và quy trình phân tích tổng hợp ngược hợp chất hữu cơ.

Chương 2: Phương pháp tăng mạch carbon và giảm mạch carbon, với nội dung tập trung trình bày các phản ứng alkyl hóa, acyl hóa, ngưng tụ để tăng mạch carbon và phản ứng cracking, decarboxyl hóa, haloform, oxi hóa, thoái phân Hoffmann, Hunsdiecker để giảm mạch carbon.

Chương 3: Phương pháp đưa nhóm chức vào phân tử hợp chất hữu cơ và sự chuyển hóa giữa chúng, với nội dung tập trung trình bày phương pháp đưa nhóm chức vào phân tử alkane, alkene, alkyne, hydrocarbon thơm, dị vòng thơm đơn giản và chuyển hóa tương hỗ giữa các nhóm chức trong phân tử dẫn xuất halogen, alcohol và phenol, aldehyde và ketone, carboxylic acid và dẫn xuất, amine.

Chương 4: Phương pháp đóng vòng và mở vòng, với nội dung trình bày các phương pháp đóng vòng nội phân tử, cộng hợp vòng, vòng hóa vòng electron nhằm tổng hợp các hợp chất hữu cơ mạch vòng và phương pháp khử hóa, cộng hợp, sử dụng một số tác nhân khác để tạo hợp chất hữu cơ mạch hở từ hợp chất hữu cơ mạch vòng.

Chương 5: Phương pháp bảo vệ nhóm chức, với nội dung tập trung trình bày phương pháp bảo vệ các liên kết C-H của hợp chất thơm, alk-1-yne, hợp chất béo và bảo vệ các nhóm chức alcohol, carbonyl, carboxyl, amine.

Chương 6: Phản ứng oxi hóa và khử hóa trong tổng hợp hữu cơ, với nội dung trình bày các phản ứng oxi hóa và khử hóa hợp chất hydrocarbon và dẫn xuất hydrocarbon.

Chương 7: Sự chuyển vị, với nội dung trình bày các chuyển vị đến nguyên tử carbon, nitrogen, oxygen thuộc chuyển vị 1,2 nucleophile, chuyển vị 1,2 electrophile, chuyển vị đồng ly, chuyển vị từ nguyên tử oxygen và nitrogen vào vòng thơm trong tổng hợp hữu cơ.

Đặc biệt, giáo trình tập trung biên soạn quy trình tổng hợp các hợp chất hữu cơ mang tính thực tế, gắn gũi với cuộc sống từ nhiều ngành công nghiệp như dược phẩm, hương liệu, mỹ phẩm, hóa chất bảo vệ thực vật, hợp chất cao phân tử,... được thể hiện ở các ví dụ, bài tập vận dụng và nội dung ôn tập của từng chương để giúp người học hiểu được sự vận dụng lý thuyết vào thực tiễn tổng hợp các hợp chất hữu cơ.

Chúng tôi hy vọng giáo trình này sẽ đáp ứng được yêu cầu của người học và là tài liệu tham khảo hữu ích cho đồng nghiệp, độc giả. Trong suốt quá trình biên soạn, mặc dù đã có nhiều cố gắng nhưng không thể tránh khỏi những thiếu sót. Nhóm tác giả mong nhận được nhiều ý kiến nhận xét của bạn bè đồng nghiệp, anh chị em sinh viên và các độc giả để giáo trình ngày càng hoàn thiện hơn. Mọi ý kiến đóng góp xin gửi về địa chỉ email: dtvan@ued.udn.vn.

Đà Nẵng, tháng 03 năm 2024

Nhóm tác giả

MỤC LỤC

Lời nói đầu	ii
Mục lục	iii
Chương 1	
KHÁI QUÁT VỀ TỔNG HỢP HỮU CƠ	1
1.1. Phạm vi và ý nghĩa của tổng hợp hữu cơ	1
1.2. Nguồn nguyên liệu của tổng hợp hữu cơ	2
1.3. Thiết kế các bước tổng hợp hữu cơ	4
1.4. Phân tích tổng hợp ngược.....	8
Nội dung ôn tập	13
Chương 2	
PHƯƠNG PHÁP TĂNG MẠCH CARBON	
VÀ GIẢM MẠCH CARBON	16
2.1. Phương pháp tăng mạch carbon	16
2.2. Phương pháp giảm mạch carbon	37
Nội dung ôn tập	44
Chương 3	
PHƯƠNG PHÁP ĐƯA NHÓM CHỨC VÀO PHÂN TỬ	
HỢP CHẤT HỮU CƠ	
VÀ SỰ CHUYỂN HÓA GIỮA CHÚNG	47
3.1. Đưa nhóm chức vào phân tử hydrocarbon	47
3.2. Sự chuyển hóa tương hỗ giữa các nhóm chức	83
Nội dung ôn tập	108

Chương 4

PHƯƠNG PHÁP ĐÓNG VÒNG VÀ MỞ VÒNG	111
4.1. Phương pháp đóng vòng	111
4.2. Phương pháp mở vòng.....	142
Nội dung ôn tập	144

Chương 5

PHƯƠNG PHÁP BẢO VỆ NHÓM CHỨC	147
5.1. Giới thiệu.....	147
5.2. Bảo vệ các liên kết C-H.....	148
5.3. Bảo vệ nhóm chức alcohol	150
5.4. Bảo vệ nhóm chức carbonyl.....	153
5.5. Bảo vệ nhóm chức carboxyl.....	154
5.6. Bảo vệ nhóm chức amine	155
Nội dung ôn tập	157

Chương 6

PHẢN ỨNG OXI HÓA VÀ KHỬ HÓA

TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ	160
6.1. Phản ứng oxi hóa trong tổng hợp hữu cơ	160
6.2. Phản ứng khử hóa trong tổng hợp hữu cơ	179
Nội dung ôn tập	190

Chương 7

SỰ CHUYỂN VỊ	194
7.1. Chuyển vị 1,2 nucleophile.....	194
7.2. Chuyển vị 1,2 electrophile	208
7.3. Chuyển vị 1,2 đồng ly	210
7.4. Chuyển vị từ nguyên tử oxygen vào vòng thơm.....	212
7.5. Chuyển vị từ nguyên tử nitrogen vào vòng thơm	214
Nội dung ôn tập	218
Tài liệu tham khảo	222

KHÁI QUÁT VỀ TỔNG HỢP HỮU CƠ

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, người học thực hiện được:

- 1. Các bước thiết kế tổng hợp các hợp chất hữu cơ.*
- 2. Quy trình phân tích tổng hợp ngược các hợp chất hữu cơ.*

1.1. Phạm vi và ý nghĩa của tổng hợp hữu cơ

1.1.1. Phạm vi của tổng hợp hữu cơ

Kể từ khi ra đời vào năm 1828, lĩnh vực tổng hợp hữu cơ đã và đang phát triển để tạo ra các sản phẩm hữu cơ ngày càng phức tạp, đa dạng, hữu ích, đáp ứng nhu cầu cuộc sống. Sự phát triển của các phương pháp thực nghiệm hóa học đã khám phá các hợp chất có trong tự nhiên như urea, quinine, morphine và strychnine vào cuối thế kỷ XVIII và đầu thế kỷ XIX, đặt nền móng và tạo động lực cho sự ra đời của lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các sản phẩm tự nhiên đóng vai trò rất quan trọng trong sự xuất hiện và tiến bộ của tổng hợp hữu cơ kể từ khi ra đời cho đến ngày nay. Do đó, việc làm sáng tỏ cấu trúc của các sản phẩm tự nhiên và sau đó tổng hợp chúng đã thu hút và thách thức các nhà hóa học hữu cơ. Ngành công nghiệp thuốc nhuộm và công nghiệp dược phẩm được khai sinh ngay sau sự ra đời của tổng hợp hữu cơ với việc tổng hợp và thương mại hóa chất màu mauve và aspirin, đã lần lượt khởi động cuộc cách mạng tổng hợp của các ngành công nghiệp này. Thế kỷ XX đã chứng kiến những tiến bộ rất ấn tượng của các phương pháp tổng hợp mới, đưa tổng hợp hữu cơ lên cấp độ cao hơn về tính thực tiễn và hiệu quả. Những phương pháp mới này đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc nghiên cứu khám phá, phát triển các sản phẩm có chất lượng và mang lại nhiều lợi ích cho xã hội. Trong các thế kỷ qua, tổng hợp hữu cơ đã phát triển mạnh mẽ và trở thành một lĩnh vực rộng lớn, bao trùm sản phẩm của các ngành công nghiệp từ công nghiệp nặng đến công nghiệp nhẹ.

Lĩnh vực tổng hợp hữu cơ được thúc đẩy phát triển bởi những cải tiến đáng kể trong cấu trúc phân tử và cơ chế phản ứng cũng như các thiết bị đo đạc và công cụ phân tích, do đó phạm vi tổng hợp hữu cơ đã được mở rộng cho hầu hết các ngành công nghiệp. Phạm vi tổng hợp hữu cơ bị ảnh hưởng bởi sự tăng lên về tính phức tạp của các sản phẩm hữu cơ cũng như sự phát triển của các phương pháp tổng hợp từ truyền thống đến hiện đại.

Tổng hợp hữu cơ là một nhánh của tổng hợp hóa học với mục đích tổng hợp có chủ đích các hợp chất hữu cơ. Một số hướng nghiên cứu chính trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ bao gồm tổng hợp toàn phần, bán tổng hợp và phương pháp luận.

1.1.2. Ý nghĩa của tổng hợp hữu cơ

Tổng hợp hữu cơ có ý nghĩa to lớn và vai trò đặc biệt quan trọng trong đời sống và sản xuất. Các sản phẩm của tổng hợp hữu cơ như đồ gia dụng, dược phẩm, hóa chất bảo vệ thực vật, sơn, hương liệu, mỹ phẩm, thuốc nhuộm,... mang lại giá trị sử dụng cao, giá thành rẻ và đáp ứng nhu cầu của xã hội.

Tác động của tổng hợp hữu cơ đối với khoa học và công nghệ, cuộc sống của con người không chỉ dừng lại ở lĩnh vực sinh học và y học. Những nỗ lực lớn trong quá trình tổng hợp đã cung cấp đáng kể các phân tử có hoạt tính sinh học phức tạp và giá trị (tự nhiên hoặc được thiết kế) cho các nghiên cứu về sinh học và dược phẩm. Bên cạnh đó, một số lĩnh vực nổi bật như hóa học cao phân tử, khoa học vật liệu, hóa sinh học và công nghệ nano cũng đã tổng hợp được các sản phẩm hữu cơ thiết thực, phong phú, chất lượng, đảm bảo phục vụ nhu cầu cuộc sống hằng ngày của con người.

1.2. Nguồn nguyên liệu của tổng hợp hữu cơ

1.2.1. Nguồn nguyên liệu từ than đá, dầu mỏ và khí thiên nhiên

Các sản phẩm thu được từ ngành công nghiệp chưng cất than đá, dầu mỏ và khí thiên nhiên là nguồn nguyên liệu quan trọng của ngành công nghiệp tổng hợp hữu cơ.

- Nguyên liệu từ than đá: Khi chưng cất khan than đá trong nồi kín, thu được ba phần sản phẩm: phần khí khó ngưng tụ; phần lỏng gồm nhựa gudron và nước ammonia; phần cặn rắn là than cốc luyện kim.
 - + Phần khí khó ngưng tụ gồm trên 50% H₂; 20-30% CH₄; 5-8% CO; 0,5-2,2% C₂H₄, còn lại là C₂H₂, CO₂, N₂,...
 - + Phần nhựa gudron bao gồm dầu nhẹ (benzene, pyridine, toluene, xylene, aniline), dầu trung bình phenolic (phenol, cresol), dầu nặng creozot (naphthalene, creozot), dầu antracenic (fluorine).
- Nguyên liệu từ dầu mỏ: Để sử dụng dầu mỏ vào các ngành công nghiệp khác nhau, người ta phải chế biến bằng cách chưng cất trong các nhà máy lọc dầu. Rất nhiều loại nguyên liệu cơ bản thu được từ dầu mỏ đã qua xử lý nhờ công nghệ hóa dầu. Dầu mỏ thô chứa nhiều loại hydrocarbon như: paraffin (methane, ethane, propane, butane, pentane, hexane), cycloparaffin (cyclopentane, cyclohexane), olefin (ethylene, propylene, butylene), isoparaffin và isoolefin (isobutane, isohexane, isobutene, isopentene), các acetylene (acetylene, alkylacetylene), aromatic (benzene, alkylbenzene, naphthalene), ether (methyl *t*-butyl ether, ethyl *t*-butyl ether, *t*-amyl methyl ether). Dầu của mỗi mỏ sẽ có thành phần hóa học khác nhau.
- Nguyên liệu từ khí thiên nhiên: Thành phần của khí thiên nhiên chủ yếu là methane và đồng đẳng. Ngoài sử dụng làm nhiên liệu thì còn được dùng làm nguyên liệu cho các nhà máy phân đạm, sản xuất methanol, sản xuất ethylene,...

1.2.2. Nguồn nguyên liệu từ động vật và thực vật

Nguyên liệu từ động vật: Một số phủ tạng, dịch cơ thể hay dịch đào thải của động vật có thể được sử dụng trong tổng hợp hữu cơ, đặc biệt để sản xuất dược phẩm.

Insulin được sản xuất từ tuyến tụy, adrenaline thu được từ tuyến thượng thận, từ tuyến giáp heo đã sản xuất được thyroxin. Heparin được sản xuất từ phổi bò; pancreatin, pepsin,... thu được từ dạ dày bò, heo.

Các acid mật là nguyên liệu sản xuất một số thuốc steroid. Tóc và phụ phẩm như sừng, lông, móng là nguồn nguyên liệu sản xuất *N*-acetyl-*L*-cysteine, *L*-cystine và *L*-cysteine.

Nguyên liệu từ thực vật: Việt Nam là quốc gia có nguồn thực vật đa dạng, phong phú do có điều kiện khí hậu nhiệt đới. Một số nguồn thực vật đã được chiết tách, phân lập, tinh chế thu được các hoạt chất để sử dụng trong tổng hợp hữu cơ, tổng hợp hóa dược hoặc dùng trực tiếp làm thuốc và được sản xuất ở quy mô công nghiệp như codeine, vincamine, strychnine, rutin, berberine, rotundin, dẫn chất artemisinin,...

Như vậy, từ nguyên liệu thu được thành phẩm sẽ phải trải qua nhiều quá trình biến đổi, nhiều phản ứng hóa học. Kết quả hình thành nhiều sản phẩm trung gian và sản phẩm phụ. Đồng thời cũng lưu ý rằng, cùng một hợp chất hóa học, có khi là sản phẩm trung gian hay sản phẩm phụ của quá trình sản xuất này nhưng lại là thành phẩm hay nguyên liệu ban đầu của một quy trình sản xuất khác. Bên cạnh đó, một số ngành công nghiệp ít khi xuất phát từ nguyên liệu ban đầu đơn giản vì quá trình tổng hợp rất dài, phức tạp, không kinh tế. Do đó, hiện nay đã hình thành ngành sản xuất sản phẩm trung gian cung cấp nguyên liệu cho các ngành công nghiệp này.

1.3. Thiết kế các bước tổng hợp hữu cơ

Để tổng hợp một hợp chất hữu cơ (phân tử chất đích) có cấu trúc và thành phần xác định thì cần phải thực hiện nhiều phản ứng hóa học với nhiều quá trình hóa lý rất phức tạp, liên tiếp và chặt chẽ, cùng các điều kiện phản ứng cụ thể, được biểu thị dưới dạng một dãy các phản ứng hóa học (sơ đồ phản ứng/sơ đồ chuyển hóa,...).

Trong nhiều trường hợp, cần phải dùng một hay nhiều chất tham gia phản ứng (tác nhân) ở một bước (giai đoạn) nào đó. Do đó, vấn đề đặt ra là phải tìm đúng loại tác nhân và số nguyên tử carbon mà các tác nhân này cần có. Để giải quyết vấn đề này, cần tập trung tìm sự khác nhau về cấu trúc hóa học của phân tử chất đích và phân tử chất đầu (nếu cho trước).

Thiết kế các bước tổng hợp một hợp chất hữu cơ (phân tử chất đích) với phân tử chất đầu cho trước:

- Tìm sự khác nhau về mạch carbon của phân tử chất đích và phân tử chất đầu: đếm số nguyên tử carbon;
- Tìm sự khác nhau về nhóm chức/đặc điểm cấu trúc của phân tử chất đích và phân tử chất đầu: vẽ cấu trúc của phân tử chất đích và phân tử chất đầu để so sánh;
- Tìm liên kết hóa học sẽ bị phân cắt ở phân tử chất đầu và liên kết hóa học sẽ được hình thành ở phân tử chất đích;
- Dự đoán những phản ứng hóa học cần phải xảy ra, điều kiện phản ứng, chọn lọc vùng và chọn lọc lập thể.

Bên cạnh đó, cần phải lưu ý các vấn đề xuất hiện khi tiến hành tổng hợp một hợp chất hữu cơ:

- Sản phẩm phụ có thể tạo thành và khả năng tinh chế khả thi;
- Sự chuyển vị;
- Sự hồi biến;
- Sự đồng phân hóa.

Và quan tâm con đường tổng hợp hiệu quả nhất:

- Điều kiện phản ứng;
- Các yếu tố ảnh hưởng;
- Cách tiến hành phản ứng;
- Hiệu suất tổng hợp.

Ví dụ 1: Thiết kế các bước tổng hợp butanone từ acetylene.

Tìm sự khác nhau về mạch carbon của phân tử chất đích và phân tử chất đầu: đếm số nguyên tử carbon.

+ Phân tử chất đích: C_4H_8O .

+ Phân tử chất đầu: C_2H_2 .

Như vậy, tăng thêm 2 nguyên tử carbon ở phân tử chất đích.

Tìm sự khác nhau về nhóm chức/đặc điểm cấu trúc của phân tử chất đích và phân tử chất đầu: vẽ cấu trúc của phân tử chất đích và phân tử chất đầu để so sánh.

+ Phân tử chất đích: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$.

+ Phân tử chất đầu: $\text{CH}\equiv\text{CH}$.

Như vậy, phân tử chất đích chứa nhóm chức carbonyl của ketone, mạch hở không phân nhánh còn phân tử chất đầu là alk-1-yne mạch hở không phân nhánh.

Tìm liên kết hóa học sẽ bị phân cắt ở phân tử chất đầu và liên kết hóa học sẽ được hình thành ở phân tử chất đích.

+ Phân tử chất đầu: liên kết π giữa carbon và carbon sẽ bị phân cắt.

+ Phân tử chất đích: liên kết π giữa carbon và oxygen sẽ được tạo thành.

Dự đoán những phản ứng hóa học cần phải xảy ra:

+ Hướng tổng hợp (1):

Tăng mạch carbon: But-1-yne ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) được điều chế bằng phản ứng thế từ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ và $\text{CH}\equiv\text{CNa}$, trong đó $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ điều chế từ $\text{CH}\equiv\text{CH}$ thông qua phản ứng cộng H_2/Pd và HBr , $\text{CH}\equiv\text{CNa}$ được điều chế từ $\text{CH}\equiv\text{CH}$ bằng phản ứng thế, sử dụng NaNH_2 .

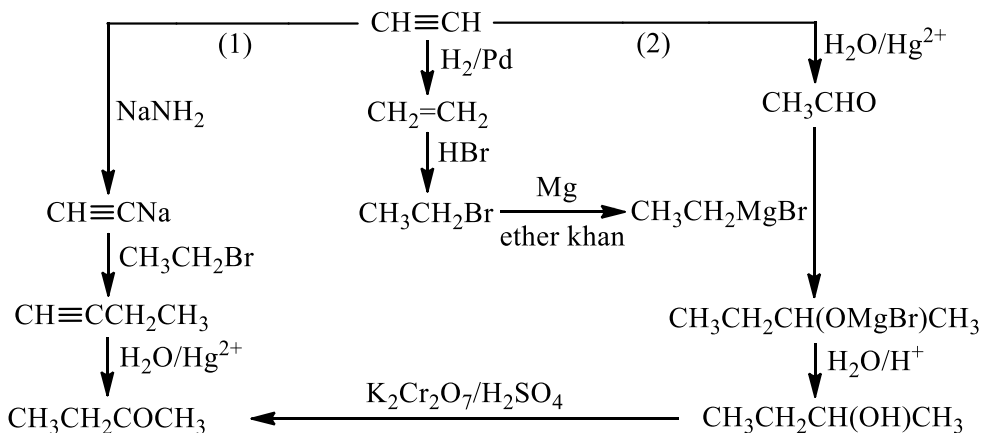
Sau đó thực hiện phản ứng cộng giữa but-1-yne ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) và $\text{H}_2\text{O}/\text{Hg}^{2+}$.

+ Hướng tổng hợp (2):

Tăng mạch carbon: Butan-2-ol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$) được điều chế bằng phản ứng cộng giữa $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$ và CH_3CHO trong môi trường $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$, trong đó $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$ được điều chế từ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$ và Mg/ether khan, CH_3CHO điều chế từ phản ứng cộng của $\text{CH}\equiv\text{CH}$ và $\text{H}_2\text{O}/\text{Hg}^{2+}$.

Sau đó oxi hóa butan-2-ol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$) bằng $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$.

Tổng kết các bước tổng hợp butanone từ acetylene được biểu thị trên sơ đồ phản ứng:



Ví dụ 2: Thiết kế các bước tổng hợp acetylene từ ethyl chloride.

Tìm sự khác nhau về mạch carbon của phân tử chất đích và phân tử chất đầu: đếm số nguyên tử carbon.

+ Phân tử chất đích: C_2H_2 .

+ Phân tử chất đầu: $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$.

Như vậy, số carbon không thay đổi ở phân tử chất đích so với phân tử chất đầu.

Tìm sự khác nhau về nhóm chức/đặc điểm cấu trúc của phân tử chất đích và phân tử chất đầu: vẽ cấu trúc của phân tử chất đích và phân tử chất đầu để so sánh.

+ Phân tử chất đích: $\text{CH}\equiv\text{CH}$.

+ Phân tử chất đầu: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$.

Như vậy, phân tử chất đích là alk-1-yne mạch hở không phân nhánh, phân tử chất đầu là dẫn xuất alkyl halide mạch hở không phân nhánh.

Tìm liên kết hóa học sẽ bị phân cắt ở phân tử chất đầu và liên kết hóa học sẽ được hình thành ở phân tử chất đích.

+ Phân tử chất đầu: liên kết C-H và C-Cl sẽ bị phân cắt.

+ Phân tử chất đích: liên kết π giữa carbon và carbon sẽ được tạo thành.

Dự đoán những phản ứng hóa học cần phải xảy ra:

+ Hướng tổng hợp (1):

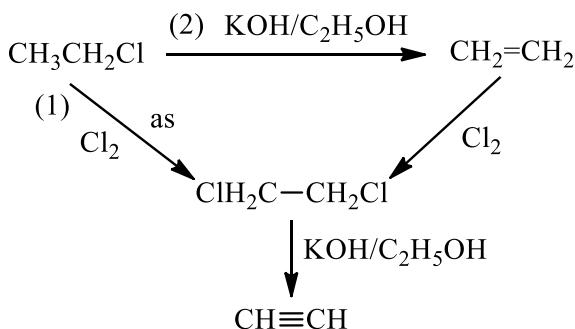
Phản ứng thế: 1,2-dichloroethane ($\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$) được điều chế bằng phản ứng thế giữa $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ và Cl_2 khi chiếu sáng.

Phản ứng tách: Acetylene ($\text{CH}\equiv\text{CH}$) được điều chế bằng phản ứng tách từ $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ dưới tác dụng của $\text{KOH}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

+ Hướng tổng hợp (2):

Phản ứng tách: Ethylene ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$) và acetylene ($\text{CH}\equiv\text{CH}$) được điều chế bằng phản ứng tách từ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ và $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ tương ứng dưới tác dụng của $\text{KOH}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, trong đó $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$ được điều chế bằng phản ứng cộng giữa $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ và Cl_2 .

Tổng kết các bước tổng hợp acetylene từ ethyl chloride được thể hiện trên sơ đồ phản ứng:



Khi thiết kế các bước tổng hợp một hợp chất hữu cơ (phân tử chất đích) với phân tử chất đầu không cho trước thì sử dụng kỹ thuật phân tích tổng hợp ngược.

1.4. Phân tích tổng hợp ngược

Phân tích tổng hợp ngược (Retrosynthetic analysis) là một kỹ thuật được dùng để giải quyết các vấn đề trong lập kế hoạch tổng hợp các hợp chất hữu cơ. Quá trình phân tích tổng hợp ngược là quá trình phân cắt liên kết hóa học, được biểu thị bằng đường ngoằn ngoèo ~~~

trong phân tử chất đích tạo thành các phân tử nhỏ, đơn giản hơn và quá trình này lặp lại trên các phân tử nhỏ, đơn giản hơn cho đến khi thu được các phân tử có sẵn trên thị trường.

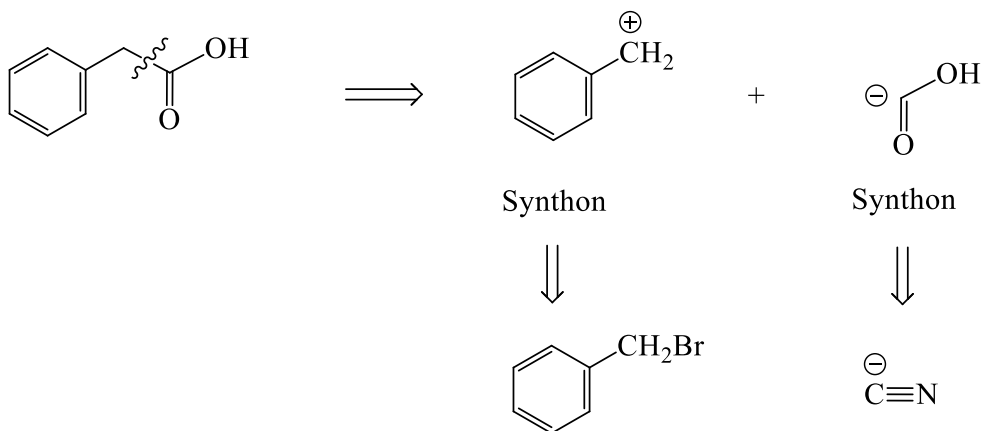
Phân tích tổng hợp ngược hữu ích cho thiết kế tổng hợp các hợp chất hữu cơ có cấu trúc phức tạp và giúp xác định được quy trình tổng hợp khả thi từ việc phân tích và lựa chọn vị trí phân cắt hợp lý liên kết hóa học trong phân tử chất đích.

Một số định hướng để xác định được vị trí phân cắt liên kết ở phân tử chất đích là sự phân cắt phải tương thích với cơ chế phản ứng, phân cắt trên liên kết trực tiếp với dị tố (N, O, S, Cl,...), xem xét các quá trình phân cắt để tránh vấn đề chọn lọc hóa học có nghĩa là sẽ phân cắt nhóm nhiều phản ứng trước.

Sơ đồ phản ứng được biểu thị bằng mũi tên phân tích tổng hợp ngược \implies thể hiện ý nghĩa hợp chất C được tạo ra từ phản ứng của hợp chất A và hợp chất B:

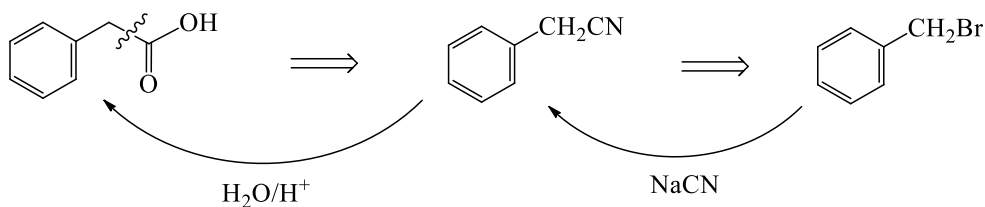


Ví dụ: Phenylacetic acid là hợp chất được sử dụng trong một số loại nước hoa với mùi hương tương tự mùi mật ong. Phenylacetic acid còn được dùng trong sản xuất kháng sinh penicillin G và diclofenac. Ngoài ra, phenylacetic acid được sử dụng để điều trị giảm lượng ammonia trong máu của bệnh nhân bị bệnh cao huyết áp loại II. Các bước phân tích tổng hợp ngược phenylacetic acid:



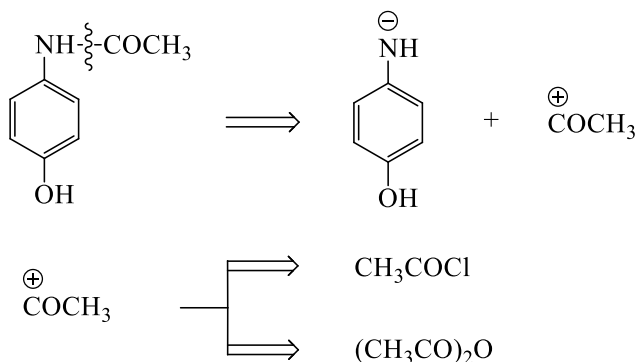
Như vậy, phân tử chất đích phenylacetic acid được phân cắt liên kết để tạo ra các synthon $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$ và $^-\text{COOH}$. Từ những synthon này sẽ tìm ra các chất và ion tương đương tham gia vào quá trình tổng hợp là $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$ và ^-CN .

Cụ thể các bước phân tích tổng hợp ngược phenylacetic acid được minh họa thông qua sơ đồ phản ứng:



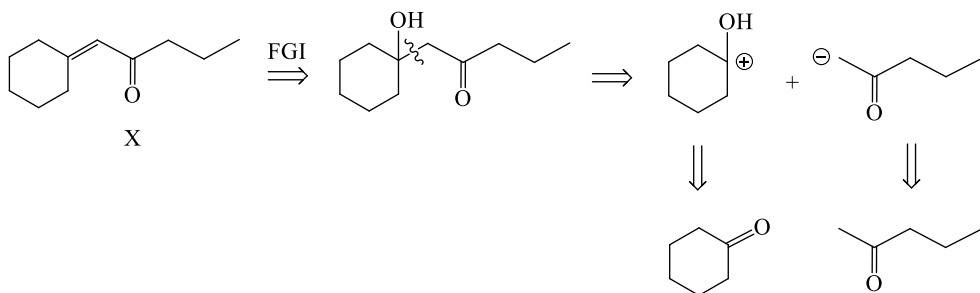
Synthon là những chất ban đầu lý tưởng, gồm synthon cho (phân cực \ominus , ký hiệu là d) và synthon nhận (phân cực \oplus , ký hiệu là a). Từ một synthon có thể tìm được nhiều hợp chất tương đương trong thực tế, trong số các hợp chất tương đương đó sẽ phân tích và lựa chọn hợp chất phù hợp để thực hiện quá trình tổng hợp đạt hiệu quả. Quá trình phân tích và lựa chọn này đòi hỏi cần phải hiểu rõ bản chất các phản ứng hóa học và thực nghiệm của hợp chất tương đương.

Ví dụ: Paracetamol là thuốc hạ nhiệt, giảm đau. Các bước phân tích tổng hợp ngược paracetamol cho thấy với synthon $^+\text{COCH}_3$ tạo ra có thể tìm được hai hợp chất tương đương là CH_3COCl và $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$. Từ việc phân tích sản phẩm phụ của hai hợp chất tương đương này khi thực hiện phản ứng hóa học cùng với thực tế sản xuất paracetamol thương mại, đã lựa chọn hợp chất tương đương $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ tham gia vào quy trình tổng hợp paracetamol:



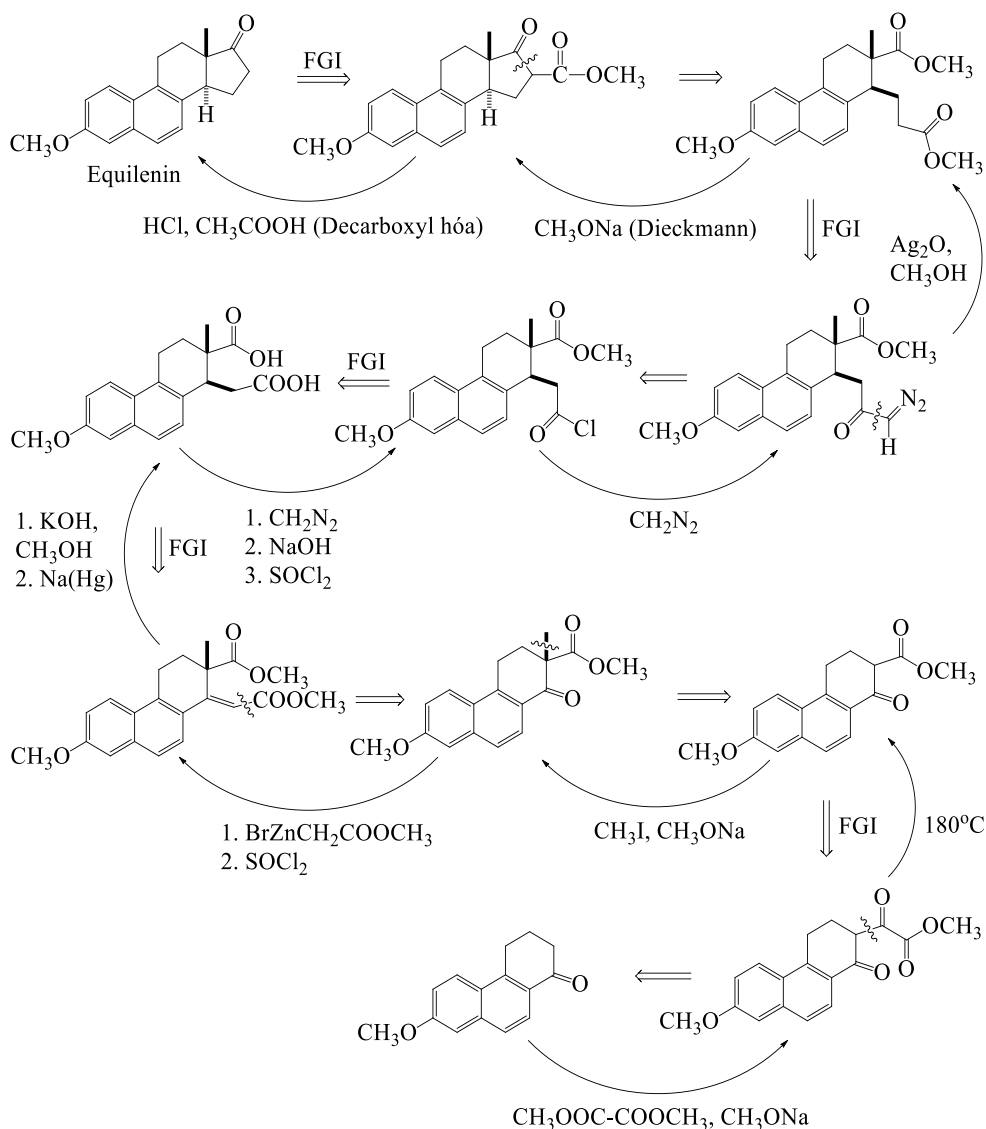
Sự chuyển hóa giữa các nhóm chức (FGI) xảy ra trong phân tích tổng hợp ngược giúp cho quá trình tổng hợp được thực hiện dễ dàng và đạt hiệu suất cao.

Ví dụ: Các bước phân tích tổng hợp ngược hợp chất đích X có sự chuyển hóa alcohol thành alkene, cụ thể được thể hiện thông qua sơ đồ phản ứng:



Ứng dụng của phân tích tổng hợp ngược trong tổng hợp hữu cơ: các hợp chất hữu cơ quan trọng đã được tổng hợp trong thực tế và có nhiều ứng dụng trong y học, dược học, nông nghiệp, đời sống,... trong đó, đặc biệt là dược phẩm được tổng hợp từ phương pháp phân tích tổng hợp ngược.

Ví dụ: Equilenin, một estrogen steroid tự nhiên phức tạp đầu tiên được tổng hợp bởi Bachmann và cộng sự vào năm 1940. Quá trình phân tích tổng hợp ngược hormone này được trình bày trên sơ đồ phản ứng:

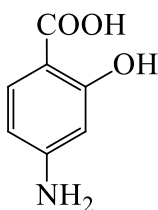


Như vậy, để thực hiện được quy trình phân tích tổng hợp ngược và thiết kế các bước tổng hợp một hợp chất hữu cơ thì cần phải vận dụng được một số phương pháp tổng hợp hữu cơ như phương pháp tăng mạch carbon và giảm mạch carbon, các phương pháp đưa nhóm chức vào hợp chất hữu cơ và sự chuyển hóa giữa chúng, phương pháp đóng vòng và mở vòng, phương pháp bảo vệ nhóm chức, các phản ứng oxi hóa và khử hóa, sự chuyển vị.

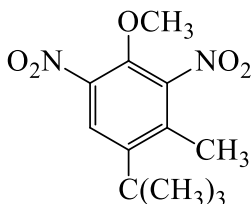
NỘI DUNG ÔN TẬP

- 1.1. Trình bày các bước thiết kế tổng hợp một hợp chất hữu cơ với phân tử chất đầu cho trước.
- 1.2. Trình bày quy trình phân tích tổng hợp ngược các hợp chất hữu cơ.
- 1.3. Từ naphthalene, tác nhân vô cơ và điều kiện phản ứng đầy đủ, thiết kế các bước tổng hợp và xây dựng sơ đồ tổng hợp β -naphthol, hợp chất trung gian được sử dụng rộng rãi để sản xuất thuốc nhuộm.
- 1.4. Phenyl salicylate (Salol), dược phẩm có tác dụng sát trùng, được sử dụng trong điều trị một số bệnh đường ruột. Lập các bước tổng hợp và đề nghị sơ đồ tổng hợp dược phẩm này từ phenol, tác nhân vô cơ và điều kiện phản ứng đầy đủ.
- 1.5. Đồng phân *cis*-hex-3-en-1-ol (A) tạo mùi thơm đặc trưng cho lá xanh và cỏ còn đồng phân *cis*-hex-3-en-1-al (B) là một trong các hợp chất tạo mùi cho cà chua chín. Đề nghị quy trình tổng hợp (A) và (B) từ acetylene và hóa chất cần thiết, điều kiện phản ứng đầy đủ.
- 1.6. Đề xuất sơ đồ tổng hợp chất khử trùng 4-hexylbenzene-1,3-diol từ resorcinol cùng hóa chất cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ.
- 1.7. Đề nghị các bước tổng hợp và lập sơ đồ tổng hợp chất rửa ảnh 2,4-diaminophenol từ chlorobenzene và tác nhân vô cơ cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.
- 1.8. Phân tích tổng hợp ngược và xây dựng quy trình tổng hợp benzyl benzoate, một hợp chất hữu cơ được sử dụng làm thuốc chống côn trùng.
- 1.9. Polystyrene (PS) là một loại nhựa nhiệt dẻo, có màu sắc tự nhiên như thủy tinh, được sử dụng trong sản xuất các sản phẩm nhựa đựng thực phẩm; vỏ nhựa đĩa CD, DVD; đồ chơi trẻ em; máy vi tính; máy sấy tóc; các thiết bị nhà bếp. Thiết kế sơ đồ phản ứng từ sự phân tích tổng hợp ngược nhựa PS.

- 1.10.** Đề xuất sơ đồ phản ứng trong phân tích tổng hợp ngược thủy tinh hữu cơ - poly(methyl methacrylate), vật liệu quen thuộc trong đời sống hằng ngày cũng như trong công nghiệp: kính máy bay, kính ô tô, kính máy móc nghiên cứu, kính xây dựng; trong y học: răng giả, xương giả; trong ngành thực phẩm: hũ, chén, bình,...
- 1.11.** Dầu chuối (isoamyl acetate) được ưa chuộng và sử dụng như phụ gia thực phẩm nhờ mùi thơm đặc trưng, kích thích vị giác. Ngoài ra, dầu chuối còn được sử dụng trong mỹ phẩm với nhiều công dụng khác nhau như duy trì độ ẩm cho da, ngăn ngừa gàu, chống rụng tóc,... Phân tích và đề nghị sơ đồ tổng hợp ngược sản phẩm này.
- 1.12.** Đề xuất sơ đồ phân tích tổng hợp ngược một hoạt chất dùng làm thuốc chữa bệnh về hô hấp được chiết xuất từ cây ma hoàng, Ephedrine $C_6H_5CH(OH)CH(CH_3)NHCH_3$.
- 1.13.** Thiết kế sơ đồ phân tích tổng hợp ngược hợp chất *m*-aminophenol.
- 1.14.** Xây dựng sơ đồ tổng hợp từ sự phân tích tổng hợp ngược thuốc chống lao (PAS) 4-aminosalicylic acid.



- 1.15.** Lập sơ đồ tổng hợp từ sự phân tích tổng hợp ngược hợp chất xạ hương tổng hợp 2,6-dinitro-4-*tert*-butyl-3-methylanisol.



Hướng dẫn:

- Sử dụng phần mềm ISIS Draw hoặc ChemDraw để vẽ công thức cấu tạo các hợp chất hóa học ở nội dung ôn tập 1.10 đến 1.15.
- Sử dụng trang web <https://www.nist.gov/> để tra cứu thuật ngữ, danh pháp và tìm hiểu tính chất của các hợp chất hữu cơ trong nội dung ôn tập 1.3 đến 1.15.
- Tham khảo kiến thức phân tích tổng hợp ngược (Retrosynthetic analysis) ở tài liệu 7, 11 để thực hiện các nội dung ôn tập 1.8 đến 1.15.

PHƯƠNG PHÁP TĂNG MẠCH CARBON VÀ GIẢM MẠCH CARBON

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, người học sử dụng được:

1. Các phương pháp tăng mạch carbon bằng phản ứng alkyl hóa, phản ứng acyl hóa và phản ứng ngưng tụ để tổng hợp các hợp chất hữu cơ.
2. Các phương pháp giảm mạch carbon bằng phản ứng cracking, phản ứng decarboxyl hóa, phản ứng Hunsdiecker, phản ứng thoái phân Hoffmann, phản ứng haloform và phản ứng oxi hóa để tổng hợp các hợp chất hữu cơ.

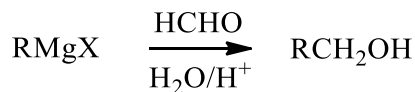
2.1. Phương pháp tăng mạch carbon

2.1.1. Phương pháp tăng mạch carbon bằng phản ứng alkyl hóa

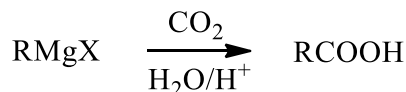
2.1.1.1. Alkyl hóa hợp chất cơ magnesium

a) Tăng mạch một carbon

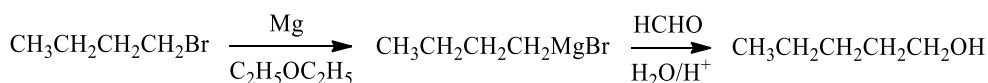
- Phản ứng của hợp chất cơ magnesium với hợp chất methanal, sau khi thủy phân trong môi trường acid tạo sản phẩm là hợp chất alcohol bậc một:



- Phản ứng của hợp chất cơ magnesium với hợp chất carbon dioxide, sau khi thủy phân trong môi trường acid tạo sản phẩm là hợp chất carboxylic acid:

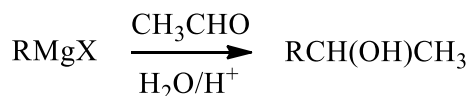


Ví dụ: Quy trình tổng hợp pentan-1-ol từ 1-bromobutane:

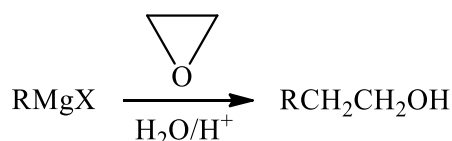


b) Tăng mạch hai carbon

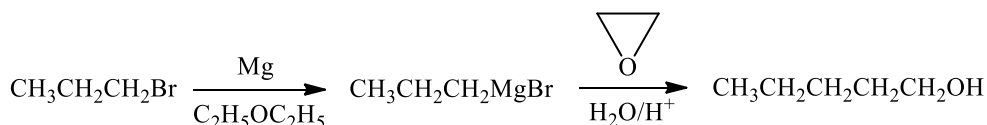
- Phản ứng của hợp chất cơ magnesium với hợp chất ethanal, sau khi thủy phân trong môi trường acid tạo sản phẩm là hợp chất alcohol bậc hai:



- Phản ứng của hợp chất cơ magnesium với hợp chất ethylene oxide, sau khi thủy phân trong môi trường acid tạo sản phẩm là hợp chất alcohol bậc một:

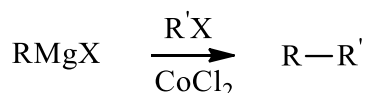


Ví dụ: Quy trình tổng hợp pentan-1-ol từ 1-bromopropane:



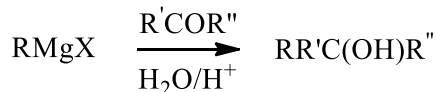
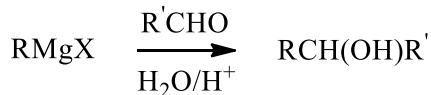
c) Tăng mạch n carbon ($n > 2$)

- Phản ứng của hợp chất cơ magnesium với dẫn xuất alkyl halide thu được sản phẩm là hợp chất hydrocarbon, phản ứng chỉ xảy ra đáng kể khi có xúc tác CoCl_2 (phản ứng Kharash):



- Phản ứng của hợp chất cơ magnesium với hợp chất aldehyde, ketone có số nguyên tử carbon lớn hơn 2, sau khi thủy phân

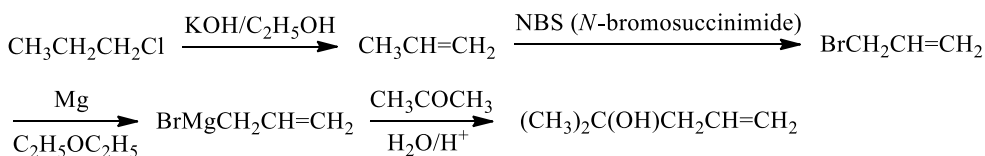
trong môi trường acid tạo sản phẩm là hợp chất alcohol bậc hai và bậc ba tương ứng:



- Phản ứng của hợp chất cơ magnesium với dẫn xuất của hợp chất carboxylic acid như acid anhydride, ester, acyl halide thu được sản phẩm trung gian là hợp chất ketone và sản phẩm cuối cùng là hợp chất alcohol bậc ba sau khi ketone sinh ra tiếp tục phản ứng với hợp chất cơ magnesium:

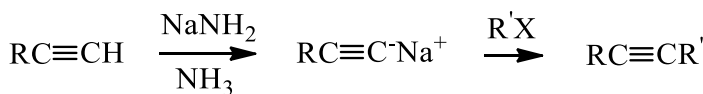


Ví dụ: Sơ đồ tổng hợp 2-methylpent-4-en-2-ol từ 1-chloropropane:

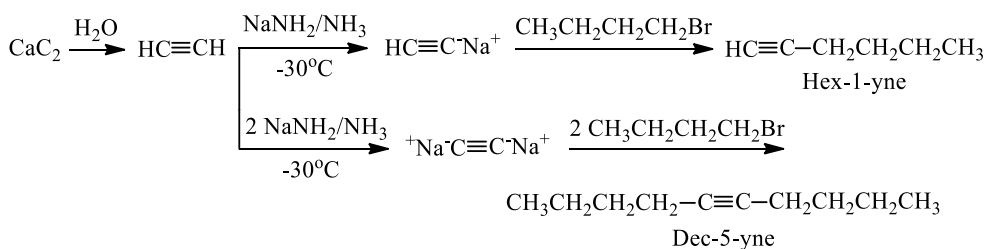


2.1.1.2. Alkyl hóa nucleophile tạo ra từ alk-1-yne

Alk-1-yne có tính acid yếu nhưng carbanion tạo ra từ alk-1-yne là base mạnh và đồng thời cũng là một tác nhân nucleophile mạnh. Alkyl hóa tác nhân nucleophile này với dẫn xuất alkyl halide bậc một thu được hợp chất có mạch carbon dài hơn. Dẫn xuất alkyl halide bậc hai và bậc ba sẽ cho phản ứng tách loại là chủ yếu:



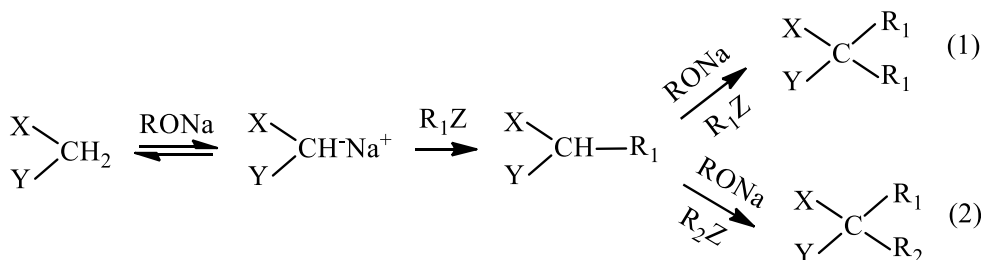
Ví dụ: Sơ đồ phản ứng biểu diễn quá trình tổng hợp hex-1-yne và dec-5-yne từ calcium carbide:



2.1.1.3. Alkyl hóa carbanion ổn định bởi hai hay một nhóm hút electron bên cạnh

a) Alkyl hóa carbanion ổn định bởi hai nhóm hút electron bên cạnh

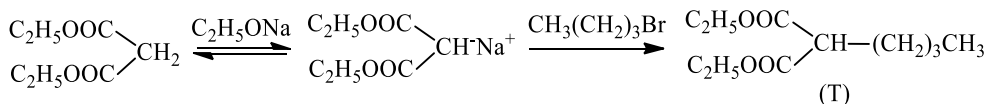
Quá trình alkyl hóa carbanion của hợp chất X-CH₂-Y hoặc X-CH(R)-Y (X, Y thường là các nhóm hút electron như -COR', -COOR', -CN, -NO₂,...) với dẫn xuất alkyl halide (R₁Z, R₂Z) trong môi trường base được thể hiện trên sơ đồ phản ứng:



Đối với hướng tổng hợp (1): Sự tạo thành sản phẩm dialkyl có 2 nhóm alkyl giống nhau sẽ xảy ra trong điều kiện khó khăn hơn sự hình thành sản phẩm monoalkyl do nhóm alkyl thứ nhất đẩy electron làm giảm độ acid của hydrogen còn lại. Ngoài ra, phản ứng tổng hợp tạo sản phẩm dialkyl được thực hiện mà không cần tách sản phẩm trung gian monoalkyl.

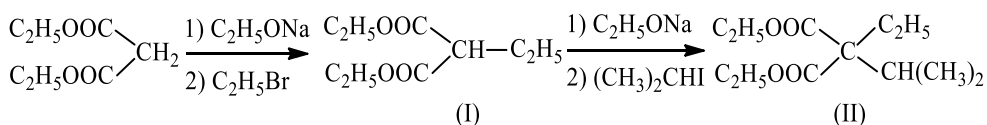
Ví dụ: Quá trình tổng hợp monoalkyl (T) từ diethyl malonate đạt hiệu suất 88%. Sản phẩm (T) này có thể tiếp tục được alkyl hóa tạo sản

phẩm dialkyl nhưng trong điều kiện khó khăn hơn vì nhóm alkyl $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$ có hiệu ứng cảm ứng dương (+I):

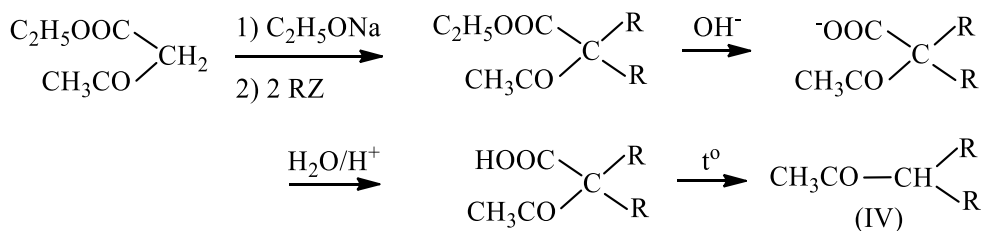
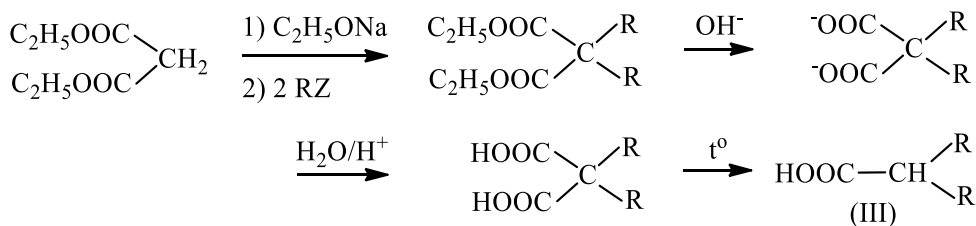


Đối với hướng tổng hợp (2): Sự tạo thành sản phẩm dialkyl có hai nhóm alkyl khác nhau cần phải thực hiện theo từng giai đoạn, trong đó nhóm alkyl có kích thước nhỏ hơn hoặc có hiệu ứng cảm ứng dương (+I) yếu hơn sẽ được đưa vào trước.

Ví dụ: Sự tạo thành hợp chất (I), (II) với hiệu suất tổng hợp đạt 90%, 45% tương ứng và hiệu suất chung của quá trình tổng hợp đạt 41% từ diethyl malonate:



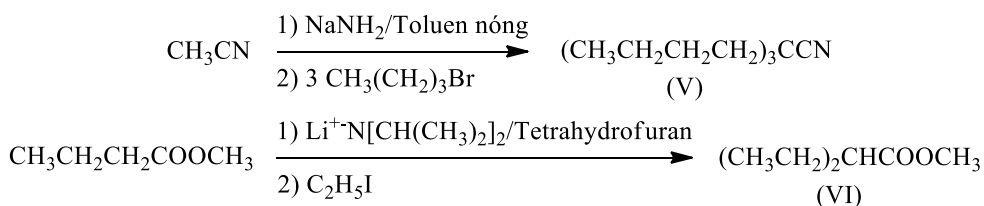
Hợp chất carboxylic acid (III) và ketone (IV) thu được khi thực hiện phản ứng decarboxyl hóa sản phẩm monoalkyl và dialkyl của hướng tổng hợp (1), (2):



b. Alkyl hóa carbanion ổn định bởi một nhóm hút electron bên cạnh

Quá trình alkyl hóa carbanion của hợp chất RCH_2X hoặc R_2CHX (X thường là các nhóm hút electron như $-COOR'$, $-CN$, $-NO_2, \dots$) với dẫn xuất alkyl halide sẽ được tiến hành tương tự alkyl hóa carbanion ổn định bởi hai nhóm hút electron bên cạnh nhưng phải sử dụng base mạnh như anion amide NH_2^- của các kim loại kiềm, do nguyên tử hydrogen kém linh động hơn.

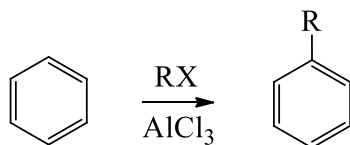
Ví dụ: Sơ đồ phản ứng tổng hợp hợp chất (V) với hiệu suất 84% và hợp chất (VI) với hiệu suất 96%:



2.1.1.4. Alkyl hóa hydrocarbon thơm (Alkyl hóa Friedel-Crafts)

a) Alkyl hóa hydrocarbon thơm bằng dẫn xuất alkyl halide

Phản ứng alkyl hóa hydrocarbon thơm bằng dẫn xuất alkyl halide (RX) được Friedel và Crafts phát hiện vào năm 1877, là phản ứng quan trọng để gắn gốc alkyl vào nhân thơm với xúc tác Lewis acid khan nước như $AlCl_3$, $FeCl_3$, BF_3 , $FeBr_3, \dots$:



Phản ứng alkyl hóa hydrocarbon thơm bằng dẫn xuất alkyl halide không xảy ra với các dẫn xuất phenyl halide và vinyl halide.

Tốc độ phản ứng alkyl hóa hydrocarbon thơm bằng dẫn xuất alkyl halide (RX) phụ thuộc vào các yếu tố và sẽ giảm theo trật tự:

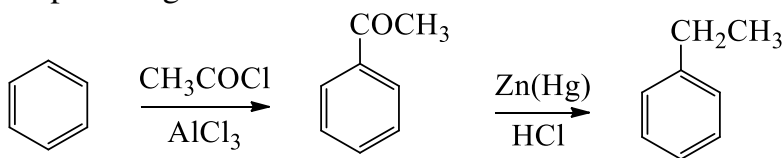
- Cấu tạo của các dẫn xuất alkyl halide (RX): dẫn xuất allyl, benzylic ($CH_2=CHCH_2X$, $C_6H_5CH_2X$) > dẫn xuất bậc ba (R_3CX) > dẫn xuất bậc hai (R_2CHX) > dẫn xuất bậc một (RCH_2X).

- Xúc tác Lewis acid: $\text{AlBr}_3 > \text{AlCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{SnCl}_4 > \text{BF}_3$.
- Cấu tạo và trạng thái tồn tại của hydrocarbon thơm: Sự có mặt của các nhóm thế hút điện tử mạnh $-\text{N}^+\text{R}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$ trong nhân thơm sẽ làm phản ứng alkyl hóa xảy ra không đáng kể. Ngoài ra, với các hydrocarbon thơm ở dạng lỏng thì trong phản ứng thường được dùng dư để vừa là chất phản ứng, vừa là dung môi; còn hydrocarbon thơm ở dạng rắn thì cần phải có thêm dung môi, thường là $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$, CS_2 ,...

Phản ứng alkyl hóa hydrocarbon thơm bằng dẫn xuất alkyl halide có một số nhược điểm, làm hạn chế khả năng ứng dụng của phản ứng này:

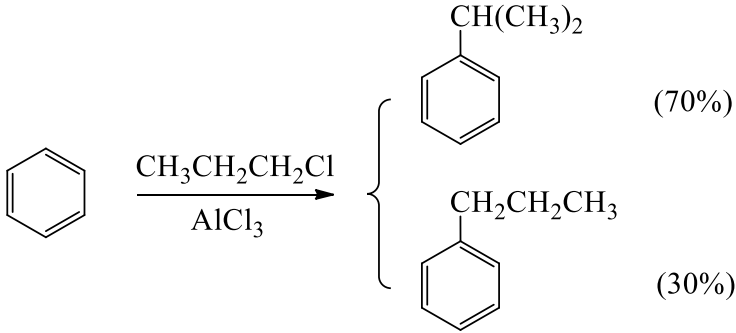
- Phản ứng alkyl hóa thường không dừng lại ở sản phẩm thế monoalkyl mà sẽ thu được sản phẩm thế nhiều lần polyalkyl. Nguyên nhân là bởi vì nhóm alkyl sau khi thế vào nhân thơm sẽ làm tăng hoạt cho nhân thơm, làm cho sản phẩm monoalkyl tiếp tục tham gia phản ứng với tốc độ lớn hơn hợp chất hydrocarbon thơm ban đầu. Do đó, muốn hạn chế phản ứng tạo sản phẩm thế polyalkyl, cần phải dùng một lượng dư hydrocarbon thơm ban đầu.
- Bên cạnh đó, để thu sản phẩm monoalkyl, đôi khi phải thực hiện sự tổng hợp qua bước acyl hóa hydrocarbon thơm trước rồi sau đó sẽ đến bước khử hóa sản phẩm.

Ví dụ: Các bước tổng hợp ethylbenzene từ benzene được thể hiện trên sơ đồ phản ứng:



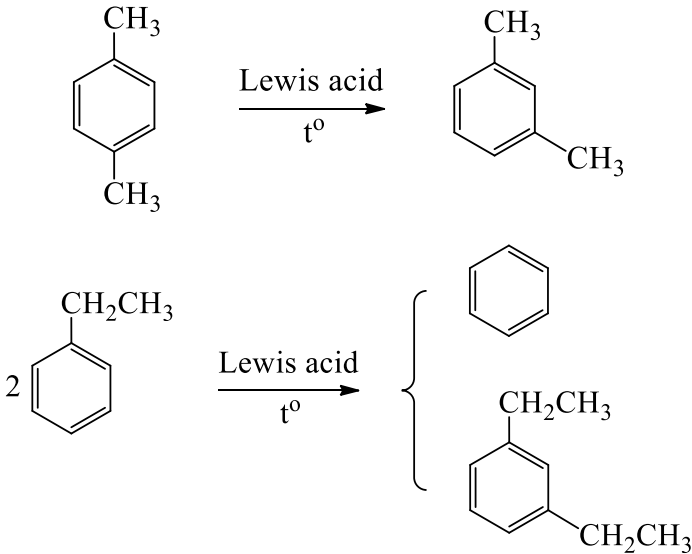
Các carbocation trung gian ở nhiệt độ cao sẽ có sự chuyển vị từ bậc một sang bậc hai hay bậc ba bền hơn. Vì vậy, quá trình alkyl hóa với dẫn xuất alkyl halide bậc một thường thu được hỗn hợp sản phẩm gồm các đồng phân khác nhau, trong đó sản phẩm chính là sản phẩm có sự chuyển vị.

Ví dụ: Alkyl hóa benzene với tác nhân *n*-propyl chloride thu được sản phẩm chính là isopropylbenzene (70%):



Sản phẩm của phản ứng alkyl hóa có thể bị đồng phân hóa hay dị hóa dưới tác dụng của xúc tác Lewis acid ở nhiệt độ cao.

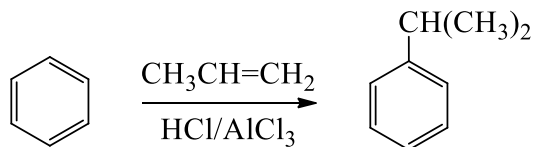
Ví dụ: Khi sử dụng dư xúc tác Lewis acid ở nhiệt độ cao, *p*-xylene có thể bị đồng phân hóa thành *m*-xylene, hoặc ethylbenzene cũng có thể bị dị hóa thành benzene và *m*-diethylbenzene:



b) Alkyl hóa hydrocarbon thơm bằng alkene hay alcohol

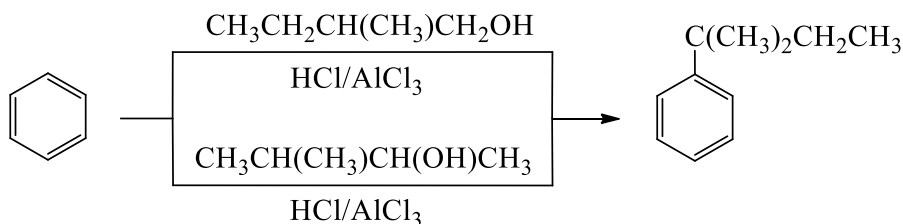
Phản ứng alkyl hóa hydrocarbon thơm sử dụng tác nhân alkene hay alcohol sẽ dùng xúc tác là Lewis acid hay acid vô cơ mạnh (thường dùng cặp acid HF/BF₃ hay HCl/AlCl₃).

Ví dụ: Hợp chất isopropylbenzene được tổng hợp từ phản ứng alkyl hóa benzene sử dụng tác nhân propene với xúc tác HCl/AlCl₃:

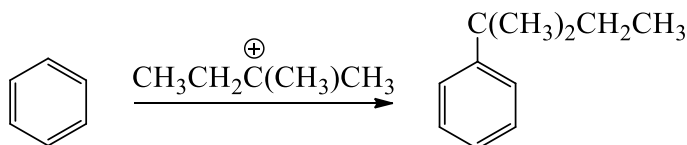
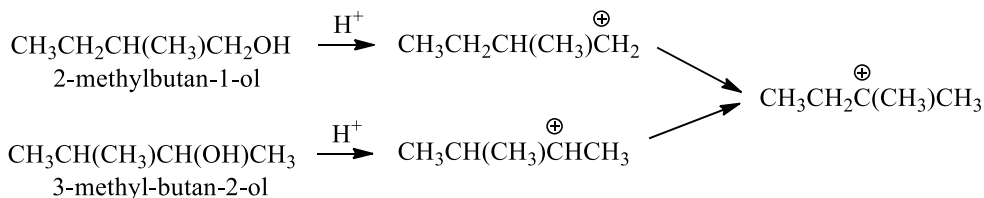


Phản ứng alkyl hóa hydrocarbon thơm sử dụng tác nhân alkene hay alcohol cũng trải qua giai đoạn hình thành carbocation nên vẫn xảy ra quá trình chuyển vị tạo carbocation bền.

Ví dụ: Phản ứng alkyl hóa benzene sử dụng các tác nhân 2-methylbutan-1-ol hoặc 3-methylbutan-2-ol trong xúc tác HCl/AlCl₃ sẽ thu được sản phẩm chủ yếu là *tert*-pentylbenzene cho cả hai trường hợp:



Nguyên nhân là do các carbocation trung gian hình thành đều có khả năng chuyển vị thành cation *tert*-pentyl bền hơn:



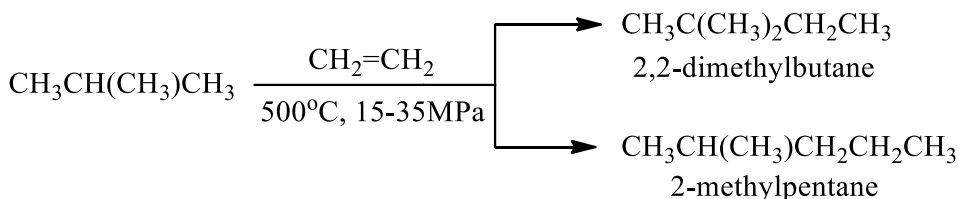
2.1.1.5. Alkyl hóa alkane

a) Alkyl hóa nhiệt

Alkyl hóa nhiệt các isoalkane với alkene thu được sản phẩm là các hợp phần nhiên liệu mô-tô. Alkyl hóa nhiệt alkane thực hiện với ethylene

xảy ra dễ hơn butylene. Ngoài ra, phản ứng không xảy ra quá trình đồng phân hóa.

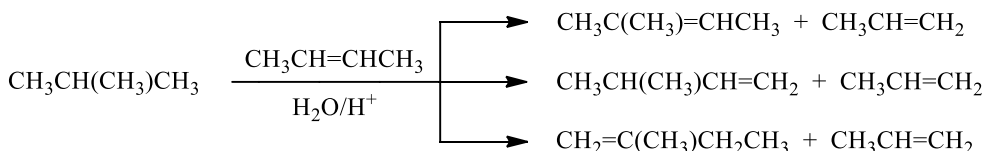
Ví dụ: Sơ đồ thể hiện phản ứng tổng hợp 2,2-dimethylbutane (sản phẩm chính) và 2-methylpentane (sản phẩm phụ) từ isobutane và ethylene ở điều kiện 500°C, 15-35 MPa:



b) Alkyl hóa xúc tác

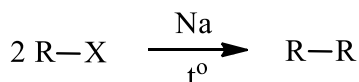
Alkyl hóa các alkane bằng alkene với xúc tác acid tạo ra hỗn hợp hydrocarbon phức tạp với nhiệt độ sôi khác nhau. Alkyl hóa xúc tác có ưu điểm là xảy ra ở nhiệt độ và áp suất thường. Trong tổng hợp này, hợp chất ethylene phản ứng kém hơn các alkene khác trong cùng dãy đồng đẳng.

Ví dụ: Phản ứng alkyl hóa isobutane bằng but-2-ene với xúc tác acid thu được hỗn hợp sản phẩm:

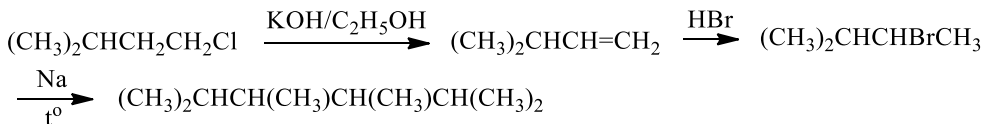


2.1.1.6. Alkyl hóa bằng phản ứng Wurtz

Phản ứng Wurtz chỉ thích hợp tổng hợp các alkane đối xứng từ các dẫn xuất alkyl halide dưới tác dụng của kim loại Na:



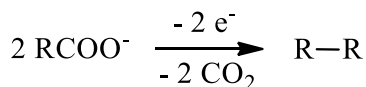
Ví dụ: Sơ đồ tổng hợp 2,3,4,5-tetramethylhexane từ 1-chloro-3-methylbutane:



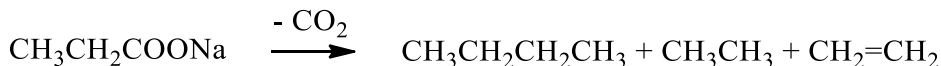
Một số hạn chế trong tổng hợp sử dụng phản ứng Wurtz: Tổng hợp các alkane không đối xứng bằng phản ứng này thu được một hỗn hợp nhiều sản phẩm. Phản ứng chỉ có hiệu quả đối với dẫn xuất alkyl bromide và alkyl iodide. Dẫn xuất alkyl chloride thường cho hiệu suất rất thấp. Phản ứng này cũng chỉ có hiệu quả với các dẫn xuất alkyl halide bậc một (hiệu suất khoảng 60%), dẫn xuất alkyl halide bậc hai và bậc ba cho hiệu suất rất thấp, tương ứng lần lượt khoảng 40% và 10%.

2.1.1.7. Alkyl hóa bằng phản ứng Kolbe

Điện phân dung dịch muối carboxylate thu được sản phẩm chính là alkane với số nguyên tử carbon gấp đôi gốc alkyl ban đầu:



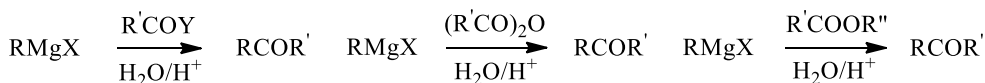
Ví dụ: Điện phân dung dịch muối sodium propionate thu được sản phẩm chính là *n*-butane và một ít sản phẩm phụ ethane, ethylene:



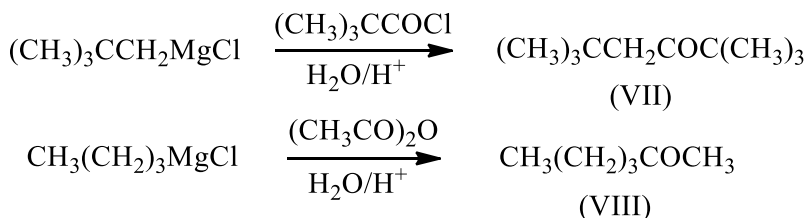
2.1.2. Phương pháp tăng mạch carbon bằng phản ứng acyl hóa

2.1.2.1. Acyl hóa hợp chất cơ magnesium

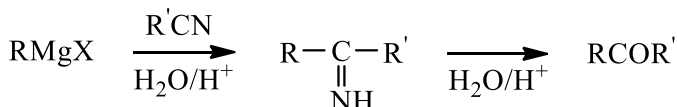
Sự acyl hóa hợp chất cơ magnesium với acyl chloride, acid anhydride và ester tạo sản phẩm trung gian là hợp chất ketone. Khi sử dụng dư tác nhân acyl hóa hoặc thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp hay hợp chất ketone có án ngữ không gian lớn thì sản phẩm acyl hóa này được tách ra:



Ví dụ: Phản ứng tổng hợp hợp chất (VII) với hiệu suất 80% và hợp chất (VIII) với hiệu suất 87% bằng sự acyl hóa hợp chất cơ magnesium:

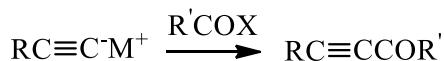


Khi thực hiện phản ứng acyl hóa hợp chất cơ magnesium với hợp chất nitrile, sau khi thủy phân trong môi trường acid tạo sản phẩm trung gian imine không bền, trong điều kiện phản ứng sẽ hình thành hợp chất ketone:

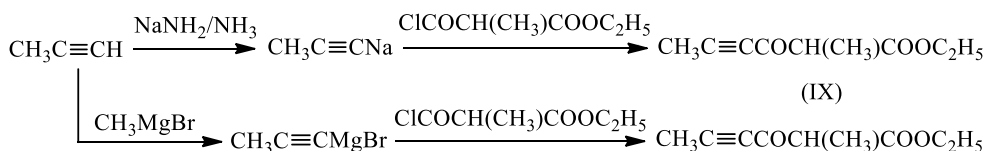


2.1.2.2. Acyl hóa nucleophile tạo ra từ alk-1-yne

Nucleophile tạo ra từ alk-1-yne được acyl hóa để tổng hợp các hợp chất hữu cơ có mạch carbon dài hơn:



Ví dụ: Quy trình tổng hợp hợp chất (IX) từ propyne:

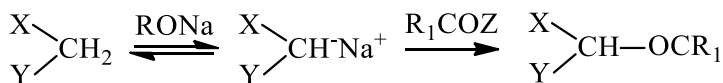


2.1.2.3. Acyl hóa carbanion ổn định bởi hai hay một nhóm hút electron bên cạnh

a) Acyl hóa carbanion ổn định bởi hai nhóm hút electron bên cạnh

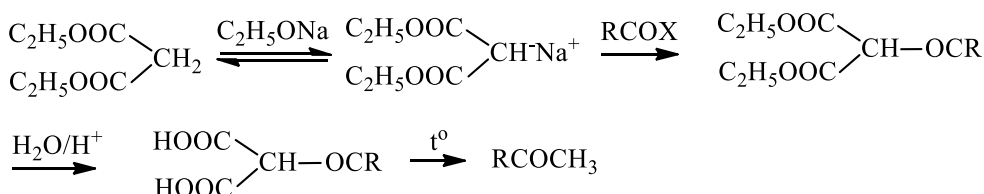
Quá trình acyl hóa carbanion của hợp chất X-CH₂-Y hoặc X-CH(R)-Y (X, Y thường là các nhóm hút electron như -COR', -COOR',

-CN, -NO₂,...) với tác nhân acyl R₁COZ trong môi trường base mạnh, tỷ lệ mol 1:1 thu được sản phẩm monoacyl:

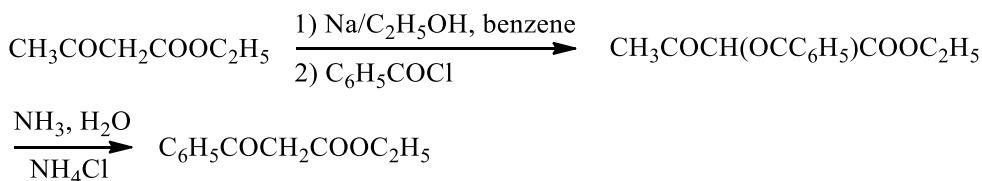


Để nâng cao hiệu suất thu nhận sản phẩm monoacyl, hạn chế sản phẩm diacyl thì thường sử dụng base mạnh (mạnh hơn carbanion) với lượng dư.

Ví dụ 1: Một ứng dụng quan trọng của phản ứng acyl hóa carbanion ổn định bởi hai nhóm hút electron bên cạnh trong tổng hợp hữu cơ là thủy phân sản phẩm acyl hóa diethyl malonate trong môi trường acid, sau đó tiếp tục thực hiện sự decarboxyl hóa thu được sản phẩm là hợp chất methylketone:



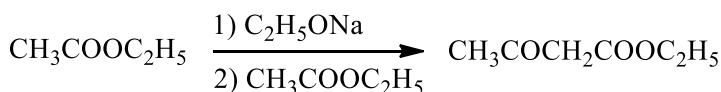
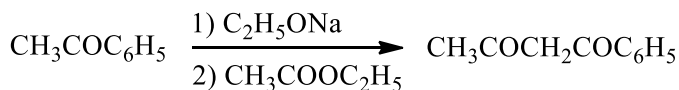
Ví dụ 2: Một phương pháp tổng hợp quan trọng là sự deacyl hóa sản phẩm của sự acyl hóa hợp chất β-keto ester trong môi trường base, được minh họa trên sơ đồ phản ứng:



b) Acyl hóa carbanion ổn định bởi một nhóm hút electron bên cạnh

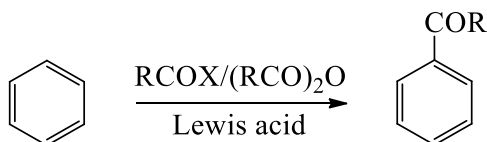
Quá trình acyl hóa carbanion của hợp chất RCH₂X hoặc R₂CHX (X thường là các nhóm hút electron như -COR', -COOR', -CN, -NO₂,...) với tác nhân acyl hóa được tiến hành tương tự như acyl hóa carbanion ổn định bởi hai nhóm hút electron bên cạnh nhưng phải sử dụng các base rất mạnh như các amidua của kim loại kiềm.

Ví dụ: Sự acyl hóa ketone, ester lần lượt hình thành các sản phẩm tương ứng:

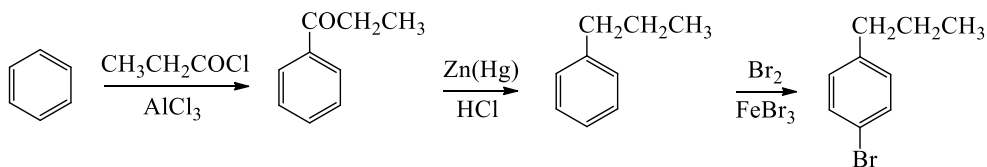


2.1.2.4. Acyl hóa hydrocarbon thơm (Acyl hóa Friedel-Crafts)

Phản ứng acyl hóa hydrocarbon thơm là phản ứng giữa hydrocarbon thơm với acid halide hoặc acid anhydride trong xúc tác Lewis acid sẽ hình thành sản phẩm là hợp chất ketone thơm:



Ví dụ: Quy trình tổng hợp 1-bromo-4-propylbenzene từ benzene được thể hiện trên sơ đồ:



Các nhân thơm giảm hoạt thường tham gia phản ứng acyl hóa chậm với tốc độ không đáng kể và tốc độ phản ứng acyl hóa vào nhân thơm sẽ giảm dần theo trật tự: $\text{RCOI} > \text{RCOBr} > \text{RCOCl} > \text{RCOF}$.

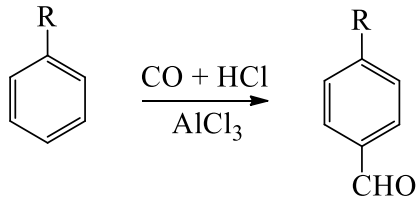
Sự khác biệt giữa phản ứng acyl hóa và phản ứng alkyl hóa hydrocarbon thơm:

- Lượng xúc tác Lewis acid dùng trong phản ứng acyl hóa nhiều hơn trong phản ứng alkyl hóa;
- Phản ứng acyl hóa không có sự chuyển vị như phản ứng alkyl hóa;

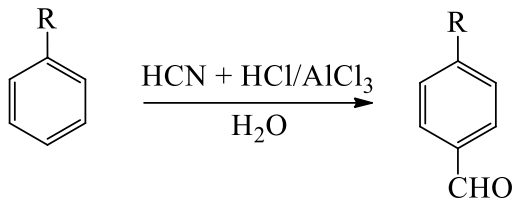
- Phản ứng acyl hóa không có khả năng tạo các sản phẩm thế nhiều lần (chỉ thu được sản phẩm monoacyl) như phản ứng alkyl hóa.

Ngoài ra, một số phản ứng formyl hóa vào nhân thơm cũng là một dạng của phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts:

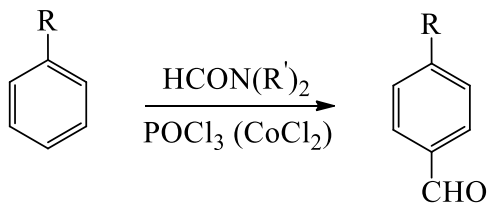
- Phản ứng Gattermann-Koch:



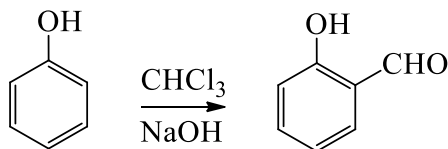
- Phản ứng Gattermann:



- Phản ứng Vilsmeier:



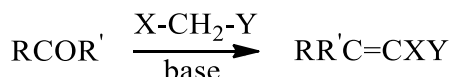
- Phản ứng Reimer-Tiemann:



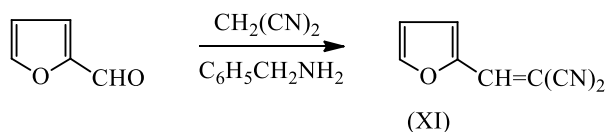
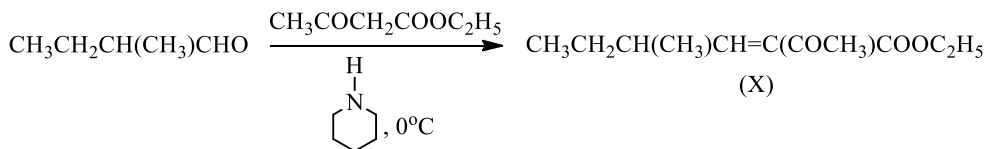
2.1.3. Phương pháp tăng mạch carbon bằng phản ứng ngưng tụ

2.1.3.1. Phản ứng ngưng tụ Knoevenagel

Phản ứng Knoevenagel là phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất aldehyde, hợp chất ketone với carbanion được ổn định bởi hai nhóm hút electron ở dạng X-CH₂-Y hoặc X-CH(R)-Y (X, Y thường là các nhóm hút electron -COR', -COOR', -CN, -NO₂,...) trong môi trường base tương đối yếu piperidine, benzylamine,... thu được sản phẩm tăng mạch carbon:



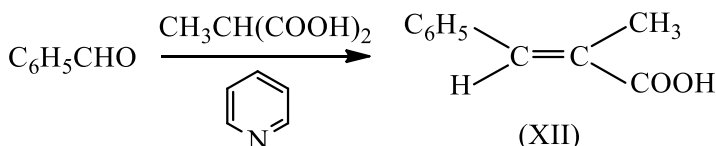
Ví dụ: Phản ứng ngưng tụ Knoevenagel được sử dụng tổng hợp hợp chất (X) với hiệu suất 85% và hợp chất (XI) với hiệu suất 97%:



2.1.3.2. Phản ứng ngưng tụ Doebner

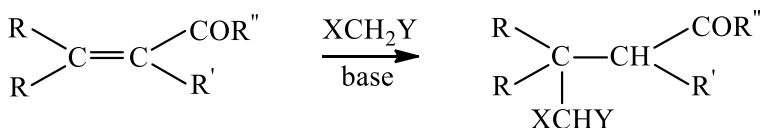
Phản ứng Doebner là phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất aldehyde hay hợp chất ketone với carbanion được ổn định bởi hai nhóm hút electron ở dạng X-CH₂-Y hoặc X-CH(R)-Y (X, Y thường là -COOH) trong môi trường base tương đối yếu như piperidine, pyridine,... Phản ứng xảy ra thường kèm theo quá trình decarboxyl hóa và hình thành sản phẩm chủ yếu tồn tại dạng đồng phân *E* (*trans*).

Ví dụ: Phản ứng ngưng tụ Doebner được sử dụng tổng hợp hợp chất (XII) với hiệu suất 96%:

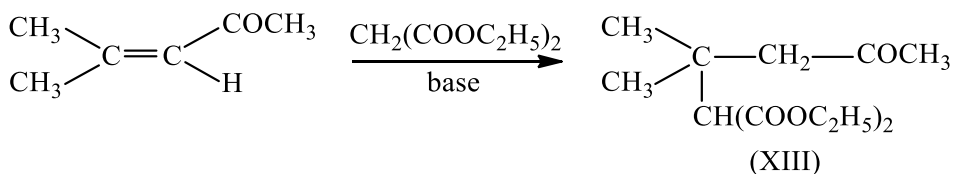


2.1.3.3. Phản ứng Michael

Phản ứng Michael là phản ứng giữa hợp chất vinylic carbonyl với carbanion được ổn định bởi hai nhóm hút electron dạng X-CH₂-Y hoặc X-CH(R)-Y (X, Y thường là các nhóm hút electron như -COR', -COOR', -CN, -NO₂,...) trong môi trường base, thông dụng nhất là sodium và potassium của methylate, ethylate và *tert*-butylate trong dung dịch alcohol hình thành sản phẩm tăng mạch carbon:

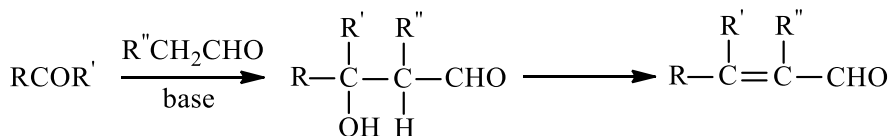


Ví dụ: Phản ứng hình thành hợp chất (XIII) từ 4-methylpent-3-en-2-one với diethyl malonate trong môi trường base:



2.1.3.4. Phản ứng aldol

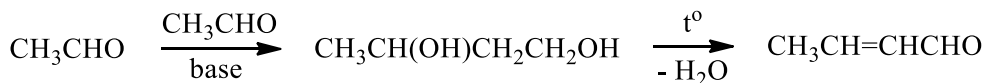
Phản ứng aldol là phản ứng giữa các hợp chất carbonyl gồm aldehyde hay ketone có nguyên tử hydrogen ở carbon α trong môi trường base:



a) Phản ứng aldol giữa hai phân tử carbonyl giống nhau

Phản ứng aldol giữa hai phân tử carbonyl giống nhau tạo sản phẩm đầu tiên là hợp chất β-hydroxyl aldehyde (hợp chất tạp chức của alcohol và aldehyde). Tuy nhiên, sản phẩm này trong điều kiện phản ứng sẽ tách nước hình thành hợp chất aldehyde không no có liên kết đôi C=C liên hợp với nhóm carbonyl.

Ví dụ: Phản ứng giữa hai phân tử ethanal trong môi trường base được minh họa trên sơ đồ phản ứng:

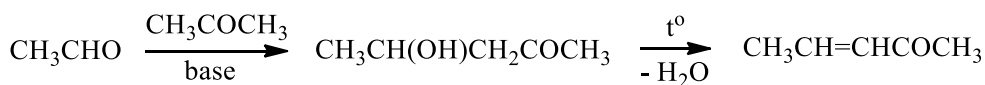


b) Phản ứng aldol giữa hai phân tử carbonyl khác nhau (phản ứng aldol chéo)

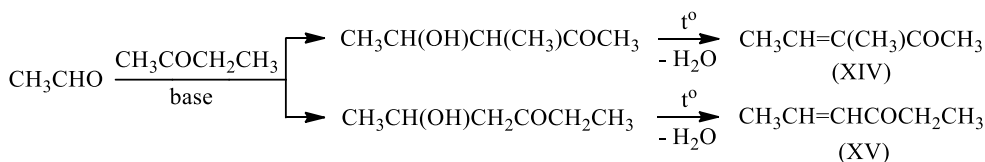
Phản ứng aldol chéo có khả năng hình thành tám loại sản phẩm (hai loại dime, hai loại aldol chéo nhau và bốn sản phẩm mất nước). Một số lưu ý khi hình thành các sản phẩm của phản ứng aldol chéo:

Trường hợp một aldehyde phản ứng với một ketone đối xứng thì phản ứng sẽ luôn xảy ra trên C=O của aldehyde.

Ví dụ: Sự hình thành sản phẩm của phản ứng aldol chéo giữa ethanal và acetone được thể hiện ở sơ đồ phản ứng:



Trường hợp một aldehyde phản ứng với một ketone bất đối xứng thì xảy ra hai loại phản ứng aldol chéo, minh họa ở sơ đồ phản ứng:



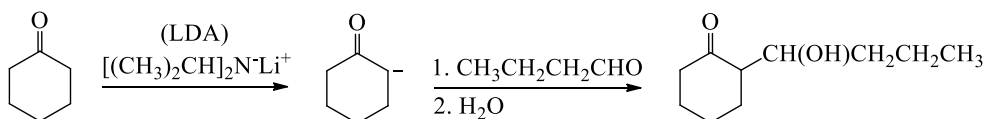
Trên thực tế, khi dùng xúc tác acid thì hầu như sản phẩm (XIV) được tạo thành, còn khi sử dụng xúc tác base thì tạo ra hỗn hợp sản phẩm (XV) và (XIV).

Trường hợp hai aldehyde khác nhau hoặc hai ketone khác nhau tham gia phản ứng aldol thì theo nguyên tắc của Lieben, các nhóm thế ở vị trí carbon α thường làm giảm khả năng phản ứng của nhóm carbonyl bên cạnh. Như vậy, hợp chất chứa ít nhóm thế ở vị trí carbon α sẽ luôn đóng vai trò là thành phần cung cấp nhóm carbonyl, hợp chất chứa nhiều nhóm thế hơn ở vị trí carbon α sẽ luôn là thành phần cung cấp nguyên tử hydrogen hoạt động.

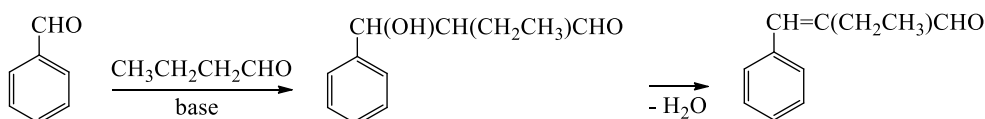
Ví dụ: Sự hình thành sản phẩm của phản ứng aldol chéo giữa ethanal và propanal được thể hiện trên sơ đồ phản ứng:



Trường hợp cả hai phân tử carbonyl đều chứa nguyên tử hydrogen ở carbon α , có thể không chế quá trình tổng hợp để thu được một sản phẩm chính bằng cách sử dụng một base mạnh, ví dụ lithinium diisopropylamide (LDA). Đây là một base mạnh, nhưng có tính ái nhân yếu do ảnh hưởng của hiệu ứng không gian từ các nhóm thế cồng kềnh trong phân tử. Phản ứng được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất carbonyl thứ nhất với LDA. Do LDA là một base rất mạnh, toàn bộ hợp chất carbonyl thứ nhất được chuyển hóa về dạng enolate và không có khả năng xảy ra phản ứng aldol giữa chúng với nhau. Sau đó, hợp chất carbonyl thứ hai sẽ được cho từ từ vào hỗn hợp phản ứng, lúc đó phản ứng aldol chéo sẽ xảy ra và hạn chế các phản ứng phụ không mong muốn, cụ thể được minh họa theo sơ đồ phản ứng:



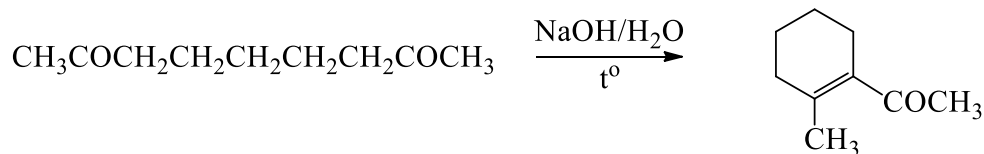
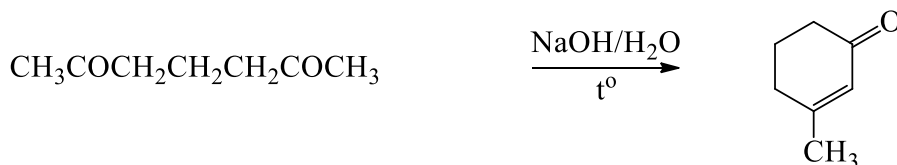
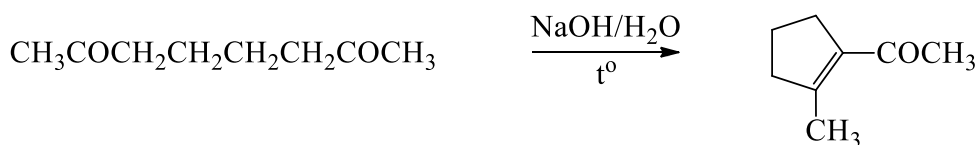
Trong một số trường hợp, phản ứng aldol chéo xảy ra theo hướng ưu tiên hình thành một sản phẩm chính. Khi một trong hai hợp chất carbonyl không chứa nguyên tử hydrogen ở carbon α , hợp chất này không thể đóng vai trò hình thành carbanion dưới tác dụng của base mà chỉ có khả năng đóng vai trò là hợp chất carbonyl. Đối với trường hợp này, vẫn có khả năng hình thành hai sản phẩm aldol do phân tử carbonyl có hydrogen ở carbon α vẫn có khả năng tự phản ứng với nhau. Và có thể không chế quá trình phản ứng để thu một sản phẩm chính bằng cách sử dụng dư hợp chất carbonyl không chứa nguyên tử hydrogen ở carbon α . Bên cạnh đó, thông thường trong thực nghiệm, phản ứng được tiến hành bằng cách cho từ từ hợp chất carbonyl có nguyên tử hydrogen ở carbon α vào hỗn hợp base và hợp chất carbonyl không chứa nguyên tử hydrogen ở carbon α :



c) Phản ứng aldol nội phân tử

Phản ứng aldol có thể xảy ra ngay trong cùng một phân tử nếu có hai nhóm carbonyl trong phân tử ở vị trí thích hợp, tạo sản phẩm là các hợp chất dạng vòng và thường ưu tiên hình thành vòng năm cạnh hay sáu cạnh.

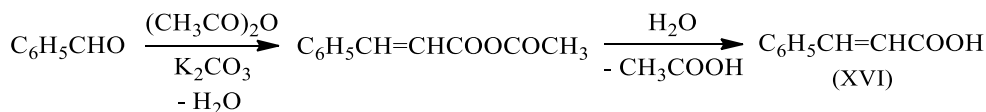
Ví dụ: Phản ứng aldol nội phân tử của các hợp chất 1,4-diketone sẽ hình thành sản phẩm vòng năm cạnh thay vì vòng ba cạnh, tương tự phản ứng của 1,6-diketone cũng cho sản phẩm vòng năm cạnh thay vì vòng bảy cạnh, phản ứng của 1,5-diketone hay 1,7-diketone hình thành sản phẩm vòng sáu cạnh:



2.1.3.5. Phản ứng ngưng tụ Perkin

Phản ứng ngưng tụ Perkin là phản ứng xảy ra giữa hợp chất aldehyde thơm không có nguyên tử hydrogen ở carbon α và hợp chất acid anhydride trong môi trường base. Phản ứng ngưng tụ Perkin được ứng dụng chủ yếu trong tổng hợp acid thơm không no.

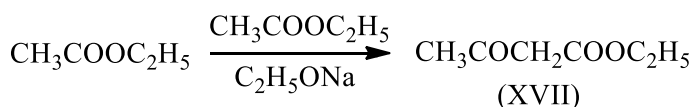
Ví dụ: Quy trình tổng hợp acid thơm không no (XVI) từ benzoic aldehyde và acetic anhydride:



2.1.3.7. Phản ứng ngưng tụ Claisen

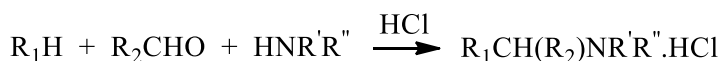
Phản ứng ngưng tụ Claisen là phản ứng giữa hai phân tử ester có nguyên tử hydrogen ở carbon α hoặc giữa một phân tử ester với một phân tử methylketone trong môi trường base, hình thành sản phẩm tồn tại ở dạng β -ketoester hoặc 1,3-diketone tương ứng.

Ví dụ: Phản ứng ngưng tụ Claisen được sử dụng để tổng hợp sản phẩm (XVII) từ ethyl acetate trong môi trường sodium ethylate:

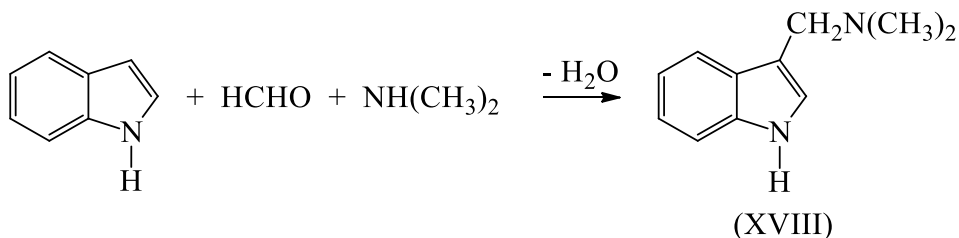


2.1.3.8. Phản ứng Mannich

Phản ứng Mannich là phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất có nguyên tử hydrogen hoạt động với hợp chất aldehyde và amine hoặc ammonia trong môi trường acid, sẽ hình thành sản phẩm là hợp chất chứa nhóm aminomethyl và được gọi là base Mannich:



Ví dụ: Sơ đồ minh họa phản ứng Mannich được sử dụng để tổng hợp sản phẩm (XVIII) với hiệu suất 90% từ indole, methanal, dimethylamine:



2.2. Phương pháp giảm mạch carbon

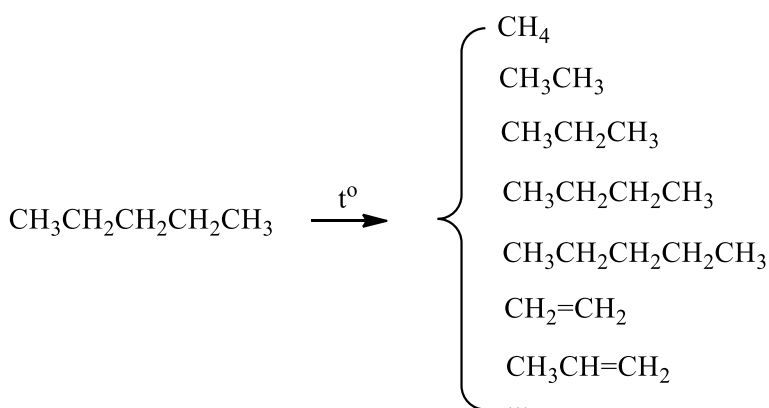
2.2.1. Phản ứng cracking

Phản ứng cracking alkane là phản ứng bẻ gãy mạch carbon của alkane, thu được một hỗn hợp sản phẩm gồm các alkene và alkane tương ứng có mạch carbon ngắn hơn, và có cả hydrogen.

Quá trình cracking alkane được thực hiện dưới tác dụng của nhiệt độ và thường vào khoảng 500-700°C gọi là cracking nhiệt. Thành phần và tỷ lệ của các sản phẩm sẽ phụ thuộc vào nhiệt độ và thời gian phản ứng. Nhiệt độ càng cao, thời gian phản ứng càng dài thì mạch carbon của sản phẩm tạo ra càng ngắn.

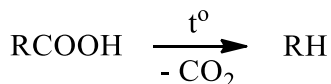
Quá trình cracking alkane thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn (khoảng 450-500°C) bằng cách sử dụng các xúc tác thích hợp gọi là cracking xúc tác. Thường sử dụng các xúc tác Lewis acid như các xúc tác trên cơ sở zeolite cho quá trình này. Quá trình cracking xúc tác có phản ứng cắt mạch carbon tương tự như cracking nhiệt. Tuy nhiên, dưới tác dụng của xúc tác, có thể tiến hành quá trình ở nhiệt độ thấp hơn và phản ứng xảy ra chọn lọc hơn. Từ đó có thể không chế được các phản ứng để tăng hàm lượng các sản phẩm mong muốn. Ngày nay, phương pháp cracking xúc tác đã được sử dụng chủ yếu trong sản xuất nhiên liệu.

Ví dụ: Quá trình cracking nhiệt *n*-pentane thu được hỗn hợp nhiều sản phẩm, được thể hiện ở sơ đồ:



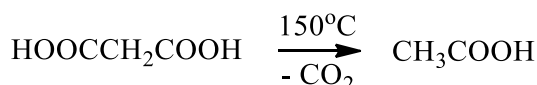
2.2.2. Phản ứng decarboxyl hóa

Quá trình loại CO_2 ra khỏi hợp chất carboxylic acid hoặc muối carboxylate được gọi là quá trình decarboxyl hóa:

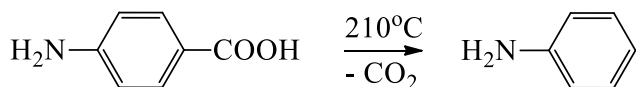


Quá trình decarboxyl hóa chịu ảnh hưởng rất lớn của nhiệt độ và môi trường. Sự decarboxyl hóa phụ thuộc nhiều vào cấu trúc của phân tử. Phản ứng xảy ra dễ hơn khi phân tử carboxylic acid có các nhóm thế hút điện tử mạnh như $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CCl}_3, \dots$

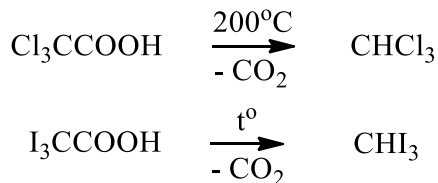
Ví dụ 1: Khi đun nóng malonic acid đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy, malonic acid bị phân hủy thành acetic acid và CO_2 :



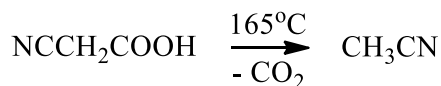
Ví dụ 2: Khi nung nóng 4-aminobenzoic acid ở 210°C sẽ hình thành aniline và giải phóng CO_2 :



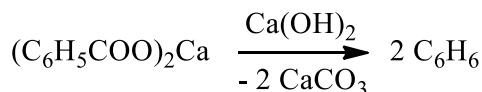
Ví dụ 3: Hợp chất trichloroacetic acid ở 200°C xảy ra phản ứng decarboxyl hóa, trong khi đó hợp chất triiodoacetic acid chỉ cần làm nóng nhẹ đã loại CO_2 :



Ví dụ 4: Hợp chất cyanoacetic acid ở 165°C sẽ xảy ra phản ứng decarboxyl hóa, giải phóng CO_2 và hình thành CH_3CN :

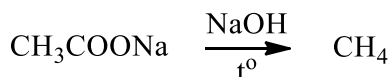


Ví dụ 5: Nung nóng muối calcium benzoate với nước vôi trong thu được benzene và calcium carbonate:



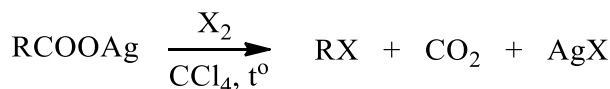
Nhiệt phân muối sodium carboxylate trong NaOH tạo ra alkane. Thực nghiệm cho thấy chỉ những muối của các carboxylic acid đơn giản như CH_3COONa , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COONa}$ và $\text{C}_6\text{H}_5\text{COONa}$ mới cho hiệu suất cao ở phản ứng này.

Phương pháp nhiệt phân muối sodium carboxylate trong NaOH thường sử dụng để thu nhận methane trong phòng thí nghiệm:

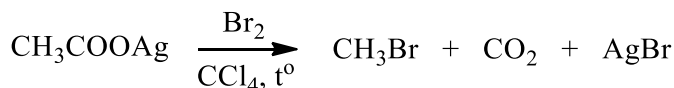


2.2.3. Phản ứng Hunsdiecker

Phản ứng Hunsdiecker là phản ứng xảy ra giữa muối silver carboxylate với halogen hình thành sản phẩm alkyl halide:

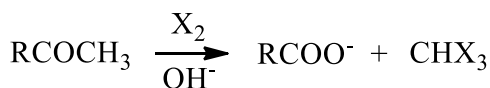


Ví dụ: Phản ứng tổng hợp methyl bromide từ silver acetate được tìm ra vào năm 1861:

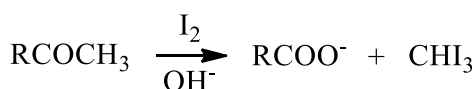


2.2.4. Phản ứng haloform

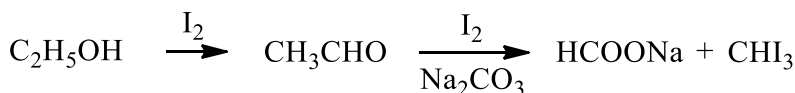
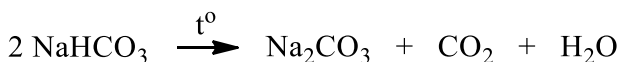
Phản ứng haloform là phản ứng xảy ra giữa hợp chất RCOCH_3 ($\text{R} = \text{H}$, alkyl, aryl) với tác nhân halogen X_2 dư trong môi trường base hình thành sản phẩm haloform và muối carboxylate:



Phản ứng iodoform thường được sử dụng để nhận biết các hợp chất RCOCH_3 ($\text{R} = \text{H}, \text{alkyl}, \text{aryl}$) do sản phẩm CHI_3 là chất rắn màu vàng nhạt, ít tan trong nước và có mùi đặc trưng:

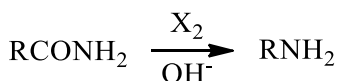


Ví dụ: Vào đầu thế kỷ XX, hợp chất iodoform được sử dụng trong y học làm thuốc diệt khuẩn. Thuốc chữa viêm họng loại nhẹ trong gia đình được tạo ra bằng cách cho nước sôi vào cốc đựng NaHCO_3 rồi cho thêm dung dịch cồn iodine vào và lắc lên, để nguội sẽ được dung dịch để súc họng. Quá trình tạo ra thuốc chữa viêm họng loại nhẹ này được thể hiện trên sơ đồ phản ứng:

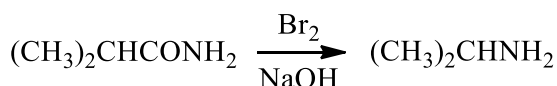


2.2.5. Phản ứng thoái phân Hoffmann

Phản ứng thoái phân Hoffmann là phản ứng chuyển hóa amide thành amine bậc một có ít hơn một nguyên tử carbon khi cho amide tác dụng với X_2 (Br_2 hay Cl_2) trong môi trường base:



Ví dụ: Sự hình thành isopropylamine bằng phản ứng thoái phân Hoffmann isobutyramide:

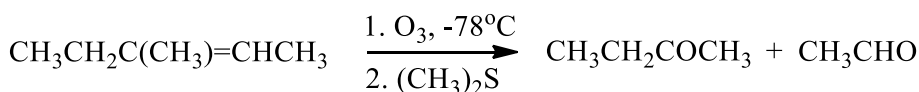
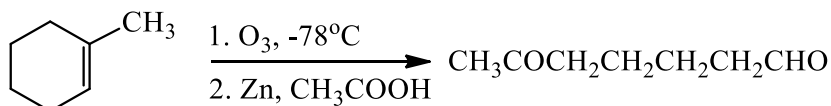


2.2.6. Phản ứng oxi hóa

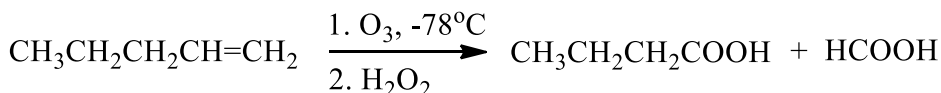
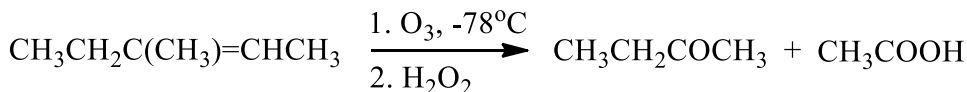
2.2.6.1. Phản ứng ozon phân

Phản ứng ozon phân alkene trong dung môi trơ như CCl_4 ở nhiệt độ thấp sẽ hình thành một sản phẩm vòng trung gian molozonide không bền và nhanh chóng chuyển thành một hợp chất vòng ozonide bền hơn. Trong dung dịch, ozonide thường bị thủy phân tạo thành các hợp chất có chứa nhóm carbonyl. Khi phản ứng thủy phân ozonide xảy ra với các tác nhân có tính khử như Zn trong môi trường acid (acetic acid, hydrochloric acid) hoặc hydrogen trên xúc tác platinum hay $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ thì sẽ thu được các hợp chất aldehyde hoặc ketone. Còn khi phản ứng thủy phân ozonide xảy ra trong môi trường acid, đầu tiên vẫn có sự hình thành các sản phẩm aldehyde hoặc ketone. Sản phẩm phụ của quá trình thủy phân trong acid là H_2O_2 , hoặc trong trường hợp có các tác nhân oxi hóa trong dung dịch phản ứng thì các aldehyde sẽ tiếp tục bị oxi hóa thành các carboxylic acid tương ứng và thường không tách được các sản phẩm aldehyde trung gian. Do đó, muốn thu được sản phẩm aldehyde, cần phải sử dụng các tác nhân khử trong quá trình thủy phân.

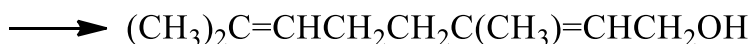
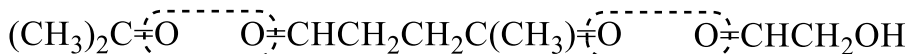
Ví dụ 1: Sự tạo thành sản phẩm của phản ứng ozon phân các alkene ở nhiệt độ -78°C khi sử dụng các tác nhân khử:



Ví dụ 2: Sự tạo thành sản phẩm của phản ứng ozon phân các alkene ở nhiệt độ -78°C khi sử dụng tác nhân oxi hóa:



Ví dụ 3: Ozone phân một hợp chất hữu cơ trong thành phần tinh dầu hoa hồng thu được hỗn hợp sản phẩm gồm các hợp chất hữu cơ có cấu tạo HOCH₂CHO, (CH₃)₂CO, CH₃COCH₂CH₂CHO. Cấu trúc hóa học của hợp chất hữu cơ trong tinh dầu hoa hồng được xác định theo sơ đồ:

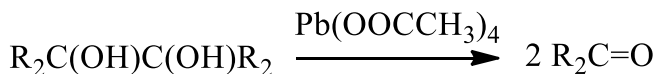
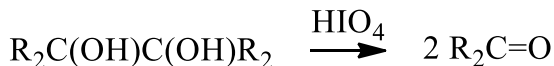


Vậy, cấu trúc hóa học của hợp chất hữu cơ có trong thành phần của tinh dầu hoa hồng được xác định là:

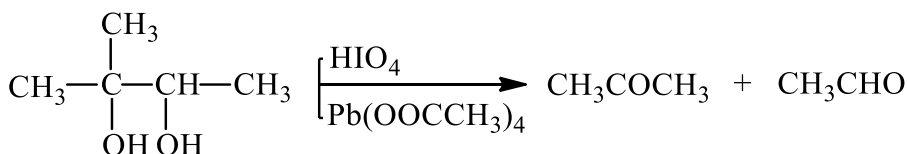


2.2.6.2. Phản ứng oxi hóa cắt mạch hợp chất 1,2-glycol bởi periodic acid (HIO₄) hoặc lead tetraacetate [Pb(OOCCH₃)₄]

Phản ứng oxi hóa cắt mạch hợp chất 1,2-glycol bởi periodic acid (HIO₄) hoặc lead tetraacetate [Pb(OOCCH₃)₄] hình thành sản phẩm aldehyde hoặc ketone:



Ví dụ: Hợp chất acetone và ethanal hình thành bằng phản ứng oxi hóa cắt mạch hợp chất 2-methylbutane-2,3-diol bởi periodic acid (HIO₄) hoặc lead tetraacetate [Pb(OOCCH₃)₄]:



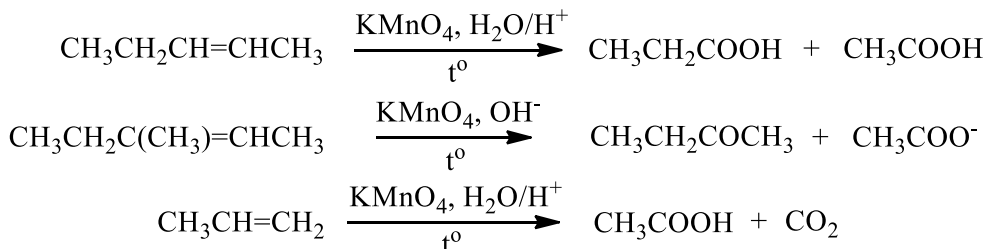
2.2.6.3. Phản ứng oxi hóa bằng tác nhân KMnO₄

a) Đối với alkene

Phản ứng oxi hóa alkene bằng KMnO₄ đậm đặc trong môi trường acid hoặc base ở nhiệt độ cao sẽ xảy ra quá trình cắt mạch carbon tạo

thành sản phẩm là các carboxylic acid, muối carboxylate hoặc ketone. Các alkene có liên kết đôi đầu mạch sẽ cho sản phẩm oxi hóa là CO₂, thường không tách được sản phẩm trung gian HCOOH trong trường hợp này khi oxi hóa trong môi trường acid.

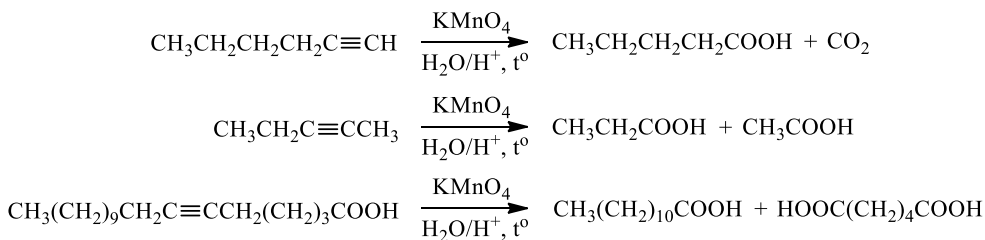
Ví dụ: Sự hình thành các sản phẩm của phản ứng oxi hóa cắt mạch carbon bằng tác nhân KMnO₄ đậm đặc trong môi trường acid hoặc base một số alkene ở nhiệt độ cao:



b) Đối với alkyne

Phản ứng oxi hóa alkyne bằng KMnO₄ ở nhiệt độ cao trong môi trường acid hoặc base sẽ xảy ra quá trình cắt mạch carbon tạo sản phẩm là các carboxylic acid hoặc muối carboxylate. Các alkyne có liên kết ba đầu mạch sẽ cho sản phẩm oxi hóa là carboxylic acid và CO₂ khi oxi hóa trong môi trường acid.

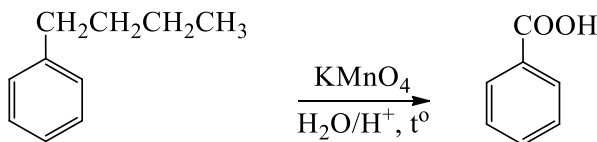
Ví dụ: Sự hình thành các sản phẩm của phản ứng oxi hóa cắt mạch carbon bằng tác nhân KMnO₄ trong môi trường acid ở nhiệt độ cao một số alkyne:



c) Đối với alkylbenzene

Phản ứng oxi hóa alkylbenzene bằng KMnO₄ trong môi trường acid ở nhiệt độ cao sẽ xảy ra quá trình cắt mạch carbon ở gốc alkyl hình thành sản phẩm benzoic acid và các carboxylic acid khác.

Ví dụ: Phản ứng oxi hóa *n*-butylbenzene bằng KMnO_4 trong môi trường acid hình thành benzoic acid ở nhiệt độ cao:



Các dẫn xuất alkylbenzene không có nguyên tử hydrogen benzylic sẽ không thể tham gia phản ứng oxi hóa này.

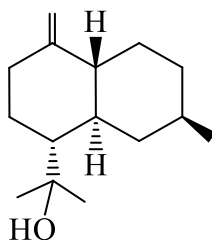
Ví dụ: Phản ứng oxi hóa *tert*-butylbenzene ở điều kiện tương tự như phản ứng oxi hóa *n*-butylbenzene không thể xảy ra để tạo thành benzoic acid:



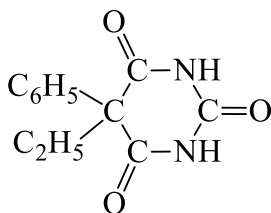
NỘI DUNG ÔN TẬP

- 2.1. Trình bày các phương pháp tăng mạch carbon trong tổng hợp hữu cơ.
- 2.2. Trình bày các phương pháp giảm mạch carbon trong tổng hợp hữu cơ.
- 2.3. Piperine là alkaloid được tìm thấy trong hạt tiêu đen, có tác dụng chống oxi hóa và bảo vệ gan, chống viêm, chống ung thư, chống trầm cảm và giảm đau. Xây dựng sơ đồ tổng hợp piperine từ catechol, hóa chất cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ.
- 2.4. Từ hept-1-yne, hóa chất cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ, đề xuất quy trình tổng hợp chất lôi cuốn bạn tình của loài bướm đêm (*Z*)-6-heneicosen-11-one.
- 2.5. Xây dựng quy trình tổng hợp $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ và $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$ từ ethylene và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.
- 2.6. Thiết kế sơ đồ tổng hợp $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOC}_2\text{H}_5$ từ ethanal và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

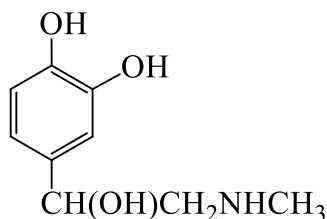
- 2.7. Từ ethanol, acetic acid, benzene, hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, đề xuất quy trình tổng hợp 2,5-diethylacetophenone.
- 2.8. Từ benzene và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, thiết lập sơ đồ tổng hợp *n*-butylbenzene.
- 2.9. Vận dụng phản ứng ngưng tụ Knoevenagel, từ các hợp chất hữu cơ có cấu tạo $\text{CH}_3\text{OOCCH}_2\text{COOCH}_3$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CHO}$ và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, đề nghị sơ đồ tổng hợp veticadinol.



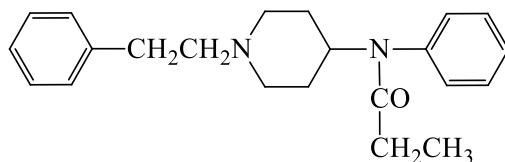
- 2.10. Vận dụng phản ứng ngưng tụ Claisen, từ phenylacetonitrile và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, xây dựng sơ đồ tổng hợp thuốc ngủ có tên Sevalen.



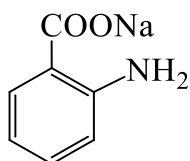
- 2.11. Vận dụng phản ứng alkyl hóa Friedel-Crafts, từ α -bromophenylacetonitrile, benzene và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, lập quy trình tổng hợp thuốc cai nghiện ma túy có tên Methadol với công thức cấu tạo thu gọn $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COC}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
- 2.12. Vận dụng phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts, từ catechol, chloroacetyl chloride và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, xây dựng sơ đồ tổng hợp thuốc kích thích hệ thần kinh giao cảm adrenaline (có biệt dược Suprarenin).



- 2.13.** Vận dụng phản ứng decarboxyl hóa, từ $C_6H_5CH_2CH_2NH_2$, $ClCH_2CH_2COOC_2H_5$ và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, đề xuất sơ đồ tổng hợp thuốc giảm đau Fentanyl.



- 2.14.** Vận dụng phản ứng thoái phân Hoffmann, từ phthalic acid và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, thiết kế sơ đồ tổng hợp anthranilic acid.



- 2.15.** Vận dụng phản ứng Michael và decarboxyl hóa, từ diethyl acetamidomalonate, methyl acrylate, hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, thiết kế quy trình tổng hợp glutamic acid: $HOOCCH(NH_2)CH_2CH_2COOH$.

Hướng dẫn:

- Sử dụng phần mềm ISIS Draw hoặc ChemDraw để vẽ công thức cấu tạo các hợp chất hóa học ở nội dung ôn tập 2.9 đến 2.15.
- Sử dụng trang web <https://www.nist.gov/> để tra cứu thuật ngữ, danh pháp và tìm hiểu tính chất của các hợp chất hữu cơ trong nội dung ôn tập 2.3 đến 2.15.
- Tham khảo tài liệu 8 để thực hiện nội dung ôn tập 2.9 và tài liệu 1 để thực hiện các nội dung ôn tập 2.10 đến 2.15.

PHƯƠNG PHÁP ĐƯA NHÓM CHỨC VÀO PHÂN TỬ HỢP CHẤT HỮU CƠ VÀ SỰ CHUYỂN HÓA GIỮA CHÚNG

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, người học vận dụng được:

- 1. Các phương pháp đưa nhóm chức vào phân tử alkane, alkene, alkyne, hydrocarbon thơm, dị vòng thơm đơn giản để tổng hợp các hợp chất hữu cơ.*
- 2. Các phương pháp chuyển hóa tương hỗ giữa các nhóm chức trong phân tử dẫn xuất halogen, alcohol và phenol, aldehyde và ketone, carboxylic acid và dẫn xuất, amine để tổng hợp các hợp chất hữu cơ.*

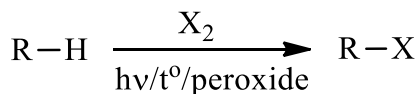
3.1. Đưa nhóm chức vào phân tử hydrocarbon

3.1.1. Đưa nhóm chức vào phân tử alkane

Alkane là hydrocarbon no mạch hở, trong phân tử chỉ chứa liên kết σ nên alkane không tác dụng được với các tác nhân electrophile cũng như nucleophile ở nhiệt độ thường. Ở các điều kiện khắc nghiệt hơn, alkane có thể tham gia phản ứng hóa học, tuy nhiên thường tạo ra một hỗn hợp nhiều sản phẩm. Alkane không tham gia phản ứng cộng, chỉ tham gia phản ứng thế, tách loại và oxi hóa. Hầu hết các phản ứng của alkane đều xảy ra theo cơ chế gốc tự do.

3.1.1.1. Phản ứng halogen hóa

Phản ứng halogen hóa alkane xảy ra theo cơ chế gốc tự do dưới ảnh hưởng của ánh sáng tử ngoại (hv), hay ở nhiệt độ cao khoảng 250-400°C, hoặc với sự có mặt của các peroxide hữu cơ tạo thành các dẫn xuất haloalkane (alkyl halide) RX:



Khả năng phản ứng halogen hóa alkane của tác nhân halogen X_2 được sắp xếp theo trật tự $\text{F}_2 > \text{Cl}_2 > \text{Br}_2 > \text{I}_2$. Tuy nhiên, tác nhân halogen được sử dụng nhiều nhất là Cl_2 và Br_2 vì F_2 phản ứng rất mãnh liệt với alkane và thường gây ra sự cắt mạch carbon và có thể gây nổ còn I_2 hầu như không tham gia phản ứng với alkane.

Thực nghiệm cho thấy phản ứng chlorine hóa có tốc độ lớn hơn phản ứng bromine hóa nhưng phản ứng bromine hóa thì luôn luôn có tính chọn lọc tốt hơn. Trong hỗn hợp sản phẩm của phản ứng chlorine hóa, không có đồng phân nào có tỷ lệ vượt trội hơn hẳn so với các đồng phân khác. Ngược lại, trong hỗn hợp sản phẩm của phản ứng bromine hóa, có một đồng phân chiếm tỷ lệ lớn, khoảng 97-99% nên có thể coi là sản phẩm chính của phản ứng.

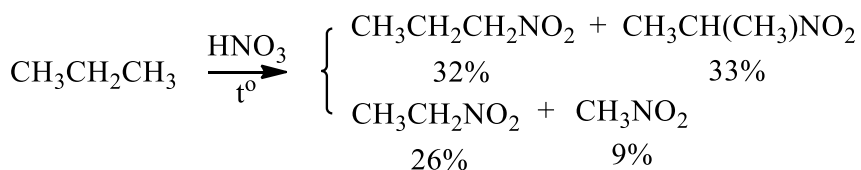
Do có độ chọn lọc thấp, phản ứng chlorine hóa alkane thường không thích hợp cho tổng hợp các dẫn xuất alkyl chloride trong phòng thí nghiệm. Hóa chất sử dụng trong phòng thí nghiệm thường đòi hỏi độ tinh khiết cao. Quá trình tách các đồng phân alkyl chloride ra khỏi nhau thường rất khó khăn do các đồng phân này có nhiệt độ sôi không khác nhau nhiều. Trong công nghiệp, phản ứng chlorine hóa alkane có vai trò quan trọng, các hợp chất alkyl chloride được sử dụng cho nhiều mục đích khác nhau như làm dung môi trong công nghiệp,... Phản ứng bromine hóa alkane có thể sẽ được sử dụng trong phòng thí nghiệm do có độ chọn lọc tốt hơn nhiều.

Ví dụ: Hai sản phẩm 1-chloro-2-methylpropane (isobutyl chloride) chiếm tỷ lệ 64% và 2-chloro-2-methylpropane (*tert*-butyl chloride) chiếm tỷ lệ 36% khi thực hiện phản ứng giữa isobutane và Cl_2 , trong khi đó phản ứng của isobutane với Br_2 sẽ cho trên 99% sản phẩm là 2-bromo-2-methylpropane (*tert*-butyl bromide):

nguyên tử carbon bậc cao. Trong công nghiệp, thường thực hiện phản ứng nitro hóa methane, ethane, propane bằng HNO₃ loãng ở nhiệt độ khoảng 400°C.

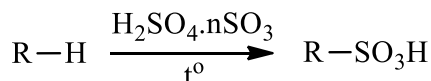
Trong phản ứng nitro hóa, ngoài sản phẩm thế thu được thì phản ứng nitro hóa thường kèm theo sự cắt mạch carbon của alkane, hình thành hỗn hợp nhiều hợp chất nitroalkane khác nhau.

Ví dụ: Phản ứng nitro hóa propane hình thành một hỗn hợp bốn sản phẩm với các tỷ lệ khác nhau:



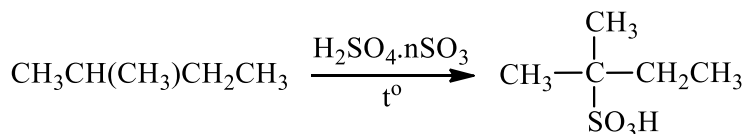
3.1.1.3. Phản ứng sulfo hóa

Phản ứng sulfo hóa alkane xảy ra theo cơ chế thế gốc tự do giữa alkane với sulfuric acid tồn tại dạng oleum ở nhiệt độ cao hình thành các hợp chất sulfonic acid:



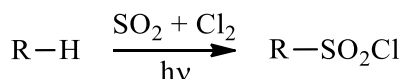
Sản phẩm chính của phản ứng sulfo hóa alkane là sản phẩm mà nhóm -SO₃H sẽ ưu tiên thế vào nguyên tử hydrogen ở carbon bậc cao của alkane.

Ví dụ: Sản phẩm chính dimethylpropane sulfonic acid thu được từ phản ứng sulfo hóa isopentane:

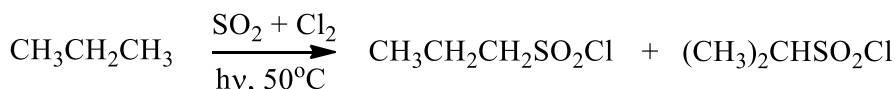


3.1.1.4. Phản ứng sulfochlorine hóa

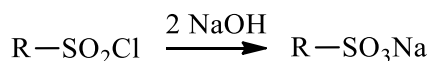
Phản ứng sulfochlorine hóa alkane xảy ra theo cơ chế thế gốc tự do giữa alkane với hỗn hợp SO₂ và Cl₂ ở điều kiện ánh sáng tử ngoại (hv), tạo ra hỗn hợp sản phẩm sulfonyl chloride là đồng phân của nhau:



Ví dụ: Phản ứng sulfochlorine hóa propane thu được hỗn hợp sản phẩm gồm đồng phân 1-propanesulfonyl chloride và 2-propanesulfonyl chloride, được thể hiện ở sơ đồ phản ứng:

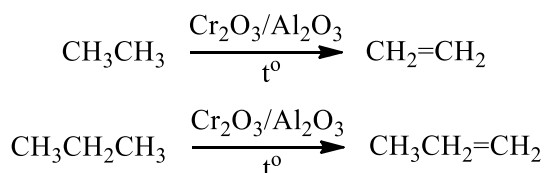


Hợp chất R-SO₂Cl có gốc alkyl chứa 12-18 nguyên tử carbon thường được dùng để tổng hợp các chất hoạt động bề mặt anion R-SO₃Na sau khi kiềm hóa bằng NaOH:

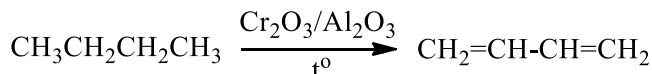


3.1.1.5. Phản ứng dehydro hóa

Phản ứng dehydro hóa các alkane mạch carbon ngắn như ethane và propane khi đun nóng với các chất xúc tác thích hợp như Cr₂O₃ hay platinum trên chất mang Al₂O₃ sẽ tạo thành các alkene tương ứng ethylene và propylene:

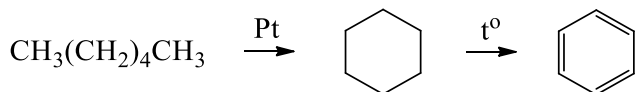


Phản ứng dehydro hóa *n*-butane ở nhiệt độ khoảng 600°C với xúc tác Cr₂O₃ trên chất mang Al₂O₃ thu được butadiene, một loại monomer quan trọng trong công nghệ sản xuất cao su tổng hợp:



Phản ứng dehydro hóa các alkane có mạch chính chứa khoảng 5-7 nguyên tử carbon sẽ tạo thành các cycloalkane.

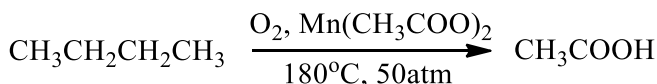
Ví dụ: Dehydro hóa *n*-hexane với xúc tác platinum sẽ hình thành cyclohexane. Cyclohexane có thể tiếp tục bị dehydro hóa trong điều kiện nhiệt độ cao để tạo ra benzene:



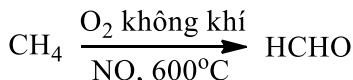
3.1.1.6. Phản ứng oxi hóa

Alkane bị oxi hóa ở nhiệt độ cao khi có tác nhân oxi hóa cùng xúc tác thích hợp và có thể kèm theo sự cắt mạch carbon, hình thành các sản phẩm như alcohol, aldehyde, ketone hay carboxylic acid.

Ví dụ 1: Oxi hóa *n*-butane để sản xuất acetic acid CH_3COOH với xúc tác $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ở nhiệt độ 180°C và áp suất 50atm. Sản phẩm phụ của quá trình này thường là formic acid HCOOH , propionic acid $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$:

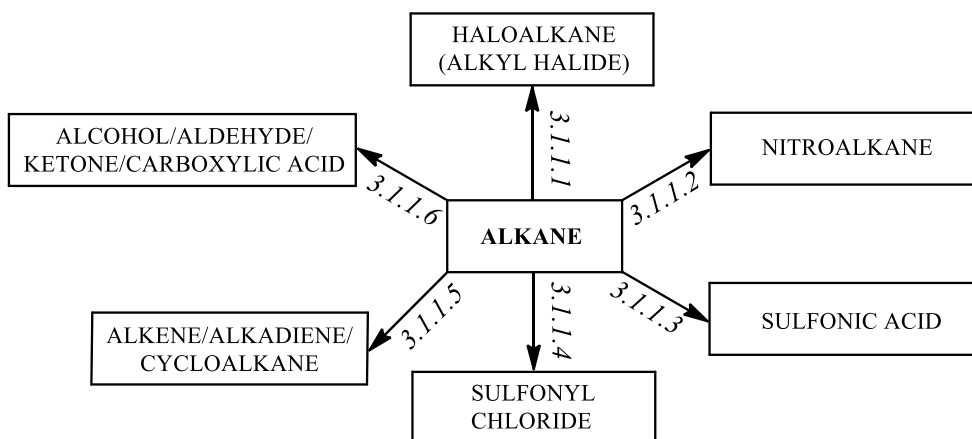


Ví dụ 2: Phản ứng oxi hóa không hoàn toàn methane được dùng để tổng hợp formaldehyde, là nguyên liệu trung gian được sử dụng để tổng hợp các chất dẻo cũng như nhiều hóa chất khác:



Phản ứng oxi hóa quan trọng nhất của alkane là phản ứng đốt cháy (phản ứng oxi hóa hoàn toàn). Trong điều kiện nhiệt độ cao và oxygen được cung cấp đầy đủ, alkane bị đốt cháy hoàn toàn sinh ra CO_2 , H_2O và phản ứng tỏa nhiệt mạnh. Phản ứng đốt cháy có giá trị ở lượng nhiệt tỏa ra từ quá trình đốt cháy. Chính vì vậy, các alkane như methane, butane, octane,... được sử dụng làm nhiên liệu cho các động cơ. Do đó, phản ứng đốt cháy của alkane có tầm quan trọng rất lớn trong công nghiệp cũng như trong đời sống hằng ngày.

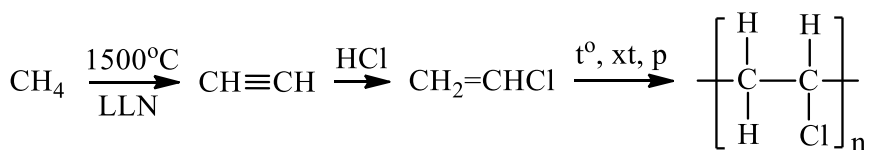
Như vậy, việc đưa nhóm chức vào phân tử alkane để hình thành các sản phẩm tương ứng được tóm tắt ở sơ đồ:



Bài tập vận dụng 1

Polyvinyl chloride (PVC) là một loại nhựa tổng hợp, được sử dụng nhiều thứ 2 trên thế giới và ứng dụng nhiều trong sản xuất các đồ dùng bằng nhựa cứng như ống nước, dây cáp, tấm ốp trong xây dựng, vải giả da, vỏ bọc dây dẫn điện. Xây dựng sơ đồ tổng hợp nhựa PVC từ sản phẩm chưng cất dầu mỏ và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

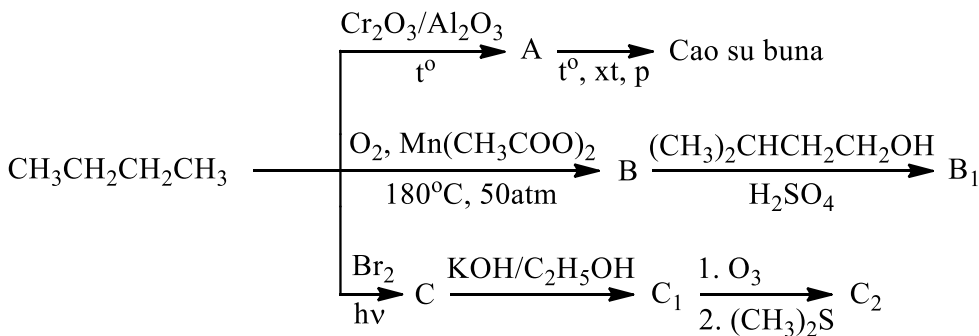
Hướng dẫn: Sơ đồ tổng hợp nhựa PVC từ methane và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ:



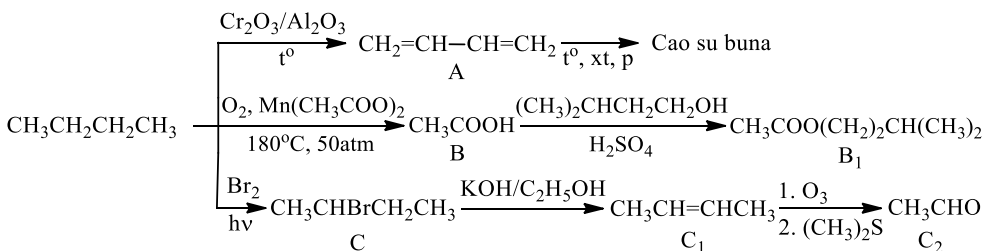
(LLN: làm lạnh nhanh)

Bài tập vận dụng 2

Hoàn thành sơ đồ phản ứng với các chất A, B, B₁, C, C₁, C₂ đều là hợp chất hữu cơ (sản phẩm chính) và được biểu diễn ở dạng công thức cấu tạo thu gọn.



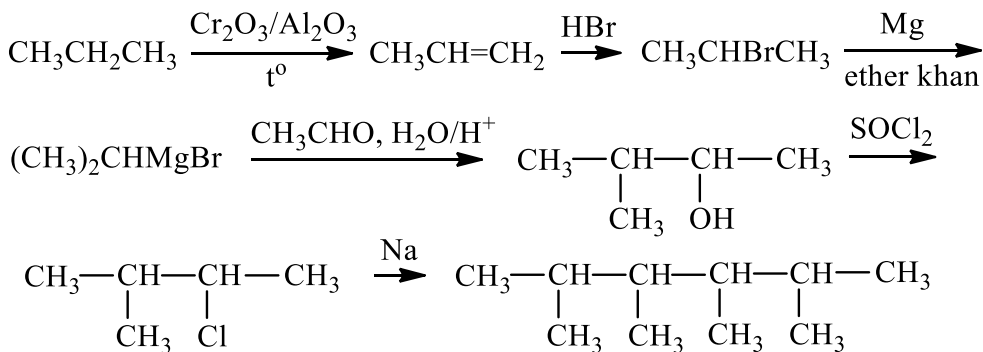
Hướng dẫn: Các chất A, B, B₁, C, C₁, C₂ được xác định và trình bày trên sơ đồ phản ứng:



Bài tập vận dụng 3

Từ propane, ethanal và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, đề xuất quy trình tổng hợp 2,3,4,5-tetramethylhexane.

Hướng dẫn: Quy trình tổng hợp 2,3,4,5-tetramethylhexane từ propane, ethanal cùng hóa chất cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ:



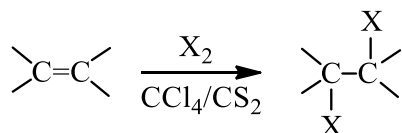
3.1.2. Đưa nhóm chức vào phân tử alkene

Alkene là hợp chất hydrocarbon không no mạch hở có một liên kết đôi C=C trong phân tử. Việc đưa nhóm chức vào phân tử alkene được thực hiện bằng phản ứng cộng ái điện tử, phản ứng cộng gốc tự do, phản ứng trùng hợp, phản ứng thế gốc tự do và phản ứng oxi hóa.

3.1.2.1. Phản ứng cộng

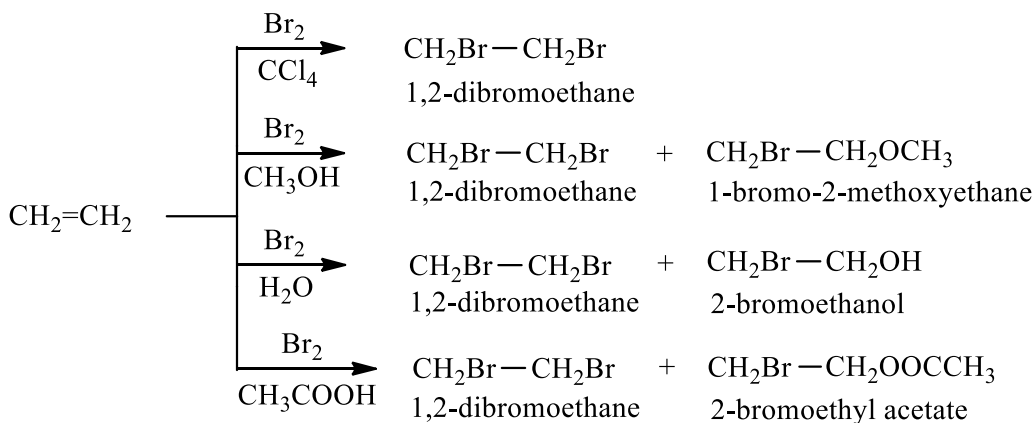
a) Phản ứng cộng halogen

Phản ứng cộng ái điện tử của alkene với các halogen X₂, thường là Cl₂ hay Br₂ xảy ra dễ dàng trong các dung môi trơ như CCl₄, CS₂ ở nhiệt độ thường hay thấp hơn nhiệt độ thường tạo thành các sản phẩm 1,2-dihalide (1,2-dihalogenua):



Khi thực hiện phản ứng trong các dung môi như H₂O, CH₃OH, CH₃COOH,... thì sản phẩm chính của phản ứng không phải là hợp chất 1,2-dihalide.

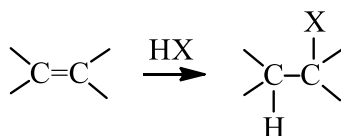
Ví dụ: Phản ứng cộng hợp Br₂ vào ethylene trong dung môi CCl₄ sẽ thu được sản phẩm chính là 1,2-dibromoethane còn trong dung môi H₂O, CH₃OH, CH₃COOH thì sản phẩm chính của phản ứng này không phải là 1,2-dibromoethane mà lần lượt là 2-bromoethanol, 1-bromo-2-methoxyethane, 2-bromoethyl acetate:



Cần tránh thực hiện phản ứng ở nhiệt độ cao, ánh sáng tử ngoại và không nên sử dụng dư halogen bởi vì phản ứng cộng ái điện tử vào liên kết đôi C=C có thể bị cạnh tranh bởi phản ứng thế theo cơ chế gốc tự do (S_R).

b) Phản ứng cộng hydrogen halide

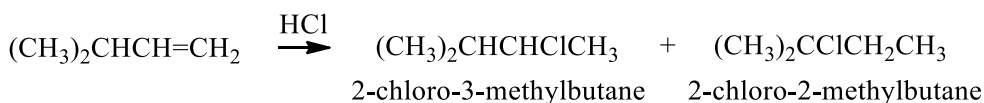
Phản ứng cộng ái điện tử của alkene với các hydrogen halide (hydro halogenua) HX (HCl, HBr, HI) tạo thành các dẫn xuất alkyl halide (alkyl halogenua) tương ứng:



Phản ứng thực hiện bằng cách cho hơi HCl, HBr hay HI khan nước trực tiếp vào alkene. Các dung dịch hydrogen halide không được sử dụng để tránh phản ứng cộng nước vào alkene tạo sản phẩm phụ.

Quy tắc Markonikov chỉ áp dụng cho các liên kết đôi C=C có số nguyên tử hydrogen ở hai bên nối đôi khác nhau. Do đó, cần phải mở rộng quy tắc Markonikov: phản ứng cộng ái điện tử xảy ra theo hướng tạo thành carbocation trung gian bền hơn. Chính vì vậy, trong một số trường hợp alkene phản ứng với HX sẽ xảy ra sự chuyển vị theo hướng tạo thành carbocation trung gian bền hơn.

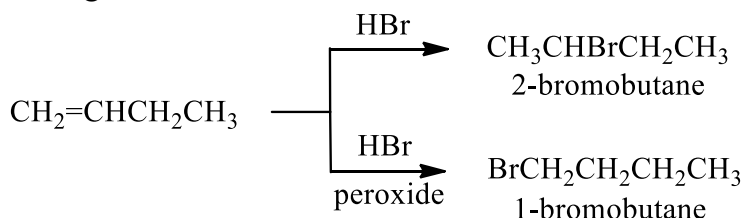
Ví dụ: Phản ứng cộng HCl vào 3-methylbut-1-ene sẽ hình thành sản phẩm là một hỗn hợp gồm 2-chloro-3-methylbutane và 2-chloro-2-methylbutane, được thể hiện ở sơ đồ phản ứng:



Thực nghiệm cho thấy phản ứng cộng HCl và HI vào alkene sẽ luôn tuân theo quy tắc cộng Markonikov. Tuy nhiên phản ứng cộng HBr vào alkene không phải luôn tuân theo quy tắc cộng Markonikov, tùy thuộc vào sự có hay không các peroxide trong hỗn hợp phản ứng, và đã được hai nhà khoa học Morris S. Kharasch và Frank R. Mayo đưa ra vào năm 1933. Nguyên nhân của sự tạo thành sản phẩm cộng trái với

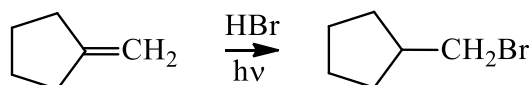
quy tắc Markonikov là do phản ứng cộng HBr trong điều kiện có peroxide xảy ra theo cơ chế cộng gốc tự do.

Ví dụ: Phản ứng cộng HBr vào but-1-ene khi không có peroxide sẽ thu được sản phẩm chính là 2-bromobutane. Tuy nhiên, khi có sự tồn tại của các peroxide (acetyl peroxide $\text{CH}_3\text{CO-O-O-COCH}_3$, benzoyl peroxide $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO-O-O-COC}_6\text{H}_5$) trong hỗn hợp phản ứng thì thu được sản phẩm chính là 1-bromobutane, do phản ứng cộng hợp diễn ra theo hướng ngược với quy tắc Markonikov, được thể hiện trên sơ đồ phản ứng:



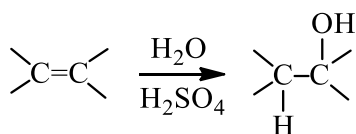
Trong một số trường hợp khác, khi thực hiện phản ứng cộng HBr vào alkene dưới tác dụng của ánh sáng tử ngoại, phản ứng vẫn hình thành sản phẩm cộng ngược với quy tắc Markonikov, bất kể có hay không có peroxide trong hỗn hợp phản ứng và phản ứng cũng xảy ra theo cơ chế cộng gốc tự do.

Ví dụ: Phản ứng cộng HBr vào methylenecyclopentane trong ánh sáng tử ngoại thu được sản phẩm chính là (bromomethyl) cyclopentane, ngược với quy tắc Markonikov, với hiệu suất 60%:

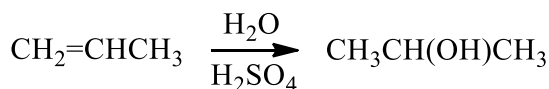


c) Phản ứng cộng nước

Phản ứng cộng ái điện tử của alkene với nước xảy ra khi có xúc tác là dung dịch acid, thường sử dụng nhất là dung dịch H_2SO_4 50% tạo thành sản phẩm alcohol theo quy tắc Markonikov:



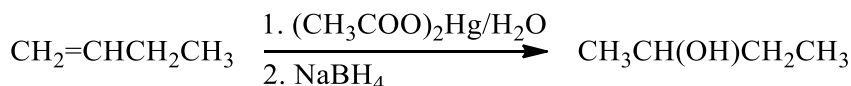
Ví dụ: Phản ứng cộng H₂O vào propylene hình thành sản phẩm chính là isopropanol:



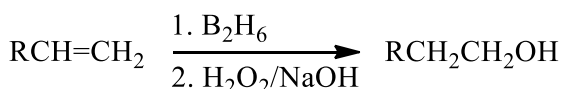
Alcohol cũng được tổng hợp khi cho alkene phản ứng với H₂SO₄ đậm đặc. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho alkene ở dạng khí hay dạng lỏng vào H₂SO₄ đậm đặc, tuân theo quy tắc cộng Markonikov. Phản ứng này được sử dụng để sản xuất alcohol trong công nghiệp, chẳng hạn như một lượng lớn isopropanol được sản xuất từ propylene.

Một phương pháp cộng nước theo quy tắc cộng Markonikov khác được sử dụng trong phòng thí nghiệm với hiệu suất cao là sử dụng (CH₃COO)₂Hg trong H₂O hay hỗn hợp THF (tetrahydrofuran)/H₂O.

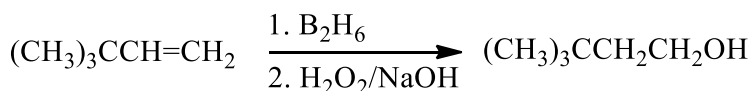
Ví dụ: Phản ứng cộng nước vào but-1-ene khi sử dụng (CH₃COO)₂Hg trong H₂O sẽ thu được sản phẩm chính là butan-2-ol:



Để tổng hợp alcohol bậc thấp theo quy tắc trái với Markonikov thì sử dụng phản ứng hydrobo hóa-oxi hóa alkene:

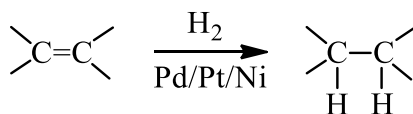


Ví dụ: Phản ứng hydrobo hóa-oxi hóa 3,3-dimethylbut-1-ene sẽ tạo ra sản phẩm chính là 3,3-dimethylbutan-1-ol:

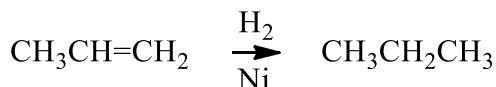


d) Phản ứng cộng hydrogen

Phản ứng hydro hóa alkene với xúc tác thích hợp tạo thành alkane tương ứng:



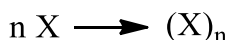
Ví dụ: Phản ứng hydro hóa propene thu được propane:



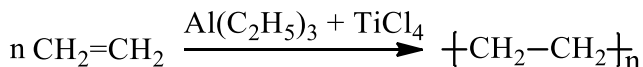
Xúc tác thường được sử dụng cho phản ứng hydro hóa alkene là các kim loại chuyển tiếp ở dạng hạt có kích thước rất nhỏ, thường gặp nhất là platinum, palladium, nickel. Phản ứng này gọi là phản ứng hydro hóa xúc tác, một phản ứng xúc tác dị thể, xảy ra trên bề mặt của xúc tác rắn và xảy ra theo hướng cộng *cis*-. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng một cách dễ dàng bằng quá trình lọc, xúc tác được thu hồi và tái sử dụng.

3.1.2.2. Phản ứng trùng hợp

Phản ứng trùng hợp (phản ứng polymer hóa) các alkene (monomer X) thu được sản phẩm polymer $(X)_n$ xảy ra theo các cơ chế khác nhau như cơ chế gốc tự do, cơ chế cation hoặc cơ chế anion tùy thuộc bản chất alkene và điều kiện phản ứng:



Ví dụ: Phản ứng polymer hóa ethylene sử dụng xúc tác Ziegler-Natta, $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 + \text{TiCl}_4$, thu được polyethylene (PE), một loại nhựa nhiệt dẻo được sử dụng phổ biến với các ứng dụng trong in tem nhãn decal nhựa; sản xuất sản phẩm đóng chai, đóng gói, ống nước, ống dẫn khí, màng mỏng che mưa, nhựa bọc dây điện, khớp nhân tạo thay khớp gối và khớp háng;...:



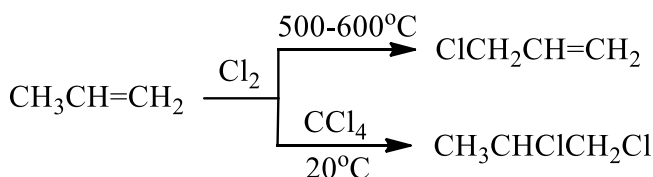
Phản ứng polymer hóa theo cơ chế gốc tự do thường sử dụng chất khơi mào là peroxide như benzoyl peroxide, *tert*-butyl peroxide. Phản ứng polymer hóa theo cơ chế cation cần sử dụng xúc tác acid như

AlCl_3 , BF_3 hoặc các acid cho proton H^+ . Trong phản ứng polymer hóa theo cơ chế anion, cần sử dụng tác nhân có tính ái nhân mạnh để khơi mào phản ứng như BuLi hoặc NaNH_2 . Ngày nay, phản ứng polymer hóa có thể sử dụng các xúc tác phức của kim loại chuyển tiếp, gọi là phản ứng polymer hóa phối trí, với xúc tác phức được sử dụng rộng rãi nhất là xúc tác Ziegler-Natta, $\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 + \text{TiCl}_4$.

3.1.2.3. Phản ứng thế gốc tự do vào gốc allyl

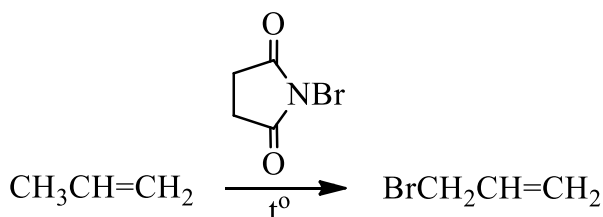
Phản ứng thế gốc tự do vào gốc allyl của alkene xảy ra khi thay đổi điều kiện phản ứng cộng ái điện tử giữa alkene và halogen.

Ví dụ: Phản ứng giữa khí propylene và Cl_2 ở nhiệt độ khoảng $500\text{-}600^\circ\text{C}$ chỉ thu được sản phẩm thế là allyl chloride. Khi thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp trong dung môi CCl_4 và không có chất sinh ra gốc tự do thì chỉ thu được sản phẩm cộng là 1,2-dichloropropane:



Phản ứng bromine hóa vào vị trí allyl của alkene thường hay sử dụng tác nhân *N*-bromosuccinimide (NBS) thay vì dùng Br_2 . Nhiệt độ, ánh sáng tử ngoại, hoặc các tác nhân có khả năng sinh ra gốc tự do như peroxide đều giúp tăng tốc độ phản ứng bromine hóa vào vị trí allyl của alkene bằng tác nhân NBS.

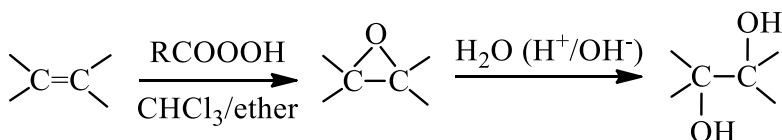
Ví dụ: Phản ứng bromine hóa propene sử dụng tác nhân NBS sẽ hình thành allyl bromide:



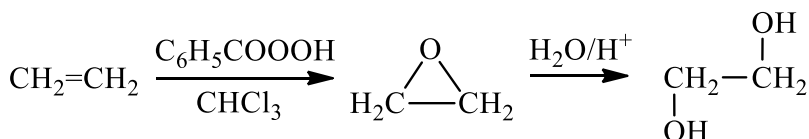
3.1.2.4. Phản ứng oxi hóa

a) Oxi hóa bằng tác nhân peracid

Phản ứng oxi hóa alkene bằng tác nhân peracid RCOOOH như peracetic acid CH_3COOOH , perbenzoic acid $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOOH}$, performic acid HCOOOH ,... trong các dung môi không có proton như chloroform, ether tạo thành hợp chất epoxy. Hợp chất epoxy tham gia phản ứng thủy phân với H_2O , phản ứng xảy ra nhanh khi có xúc tác acid hay base, hình thành sản phẩm *trans*-diol:

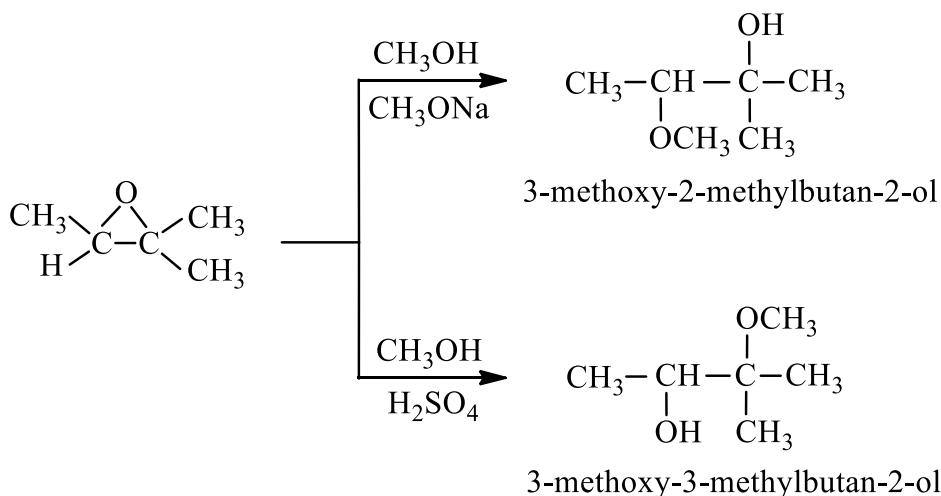


Ví dụ: Phản ứng oxi hóa ethylene bằng perbenzoic acid thu được ethylene oxide (epoxyethane). Thủy phân ethylene oxide trong môi trường acid sẽ thu được sản phẩm ethane-1,2-diol (ethylene glycol):



Hợp chất epoxy tham gia phản ứng mở vòng với các tác nhân ái nhân là do vòng epoxy không bền. Phản ứng cũng có thể được xúc tác bằng acid hay base. Trường hợp vòng epoxy đối xứng như ethylene oxide thì khả năng phản ứng của hai nguyên tử carbon trong vòng epoxy là như nhau. Còn khi vòng epoxy bất đối xứng, hai nguyên tử carbon của vòng epoxy không tương đương nhau, sản phẩm tạo thành sẽ tùy thuộc vào điều kiện thực hiện phản ứng. Khi phản ứng thực hiện trong môi trường base, tác nhân ái nhân sẽ tấn công vào nguyên tử carbon có ít nhóm thế hơn. Còn khi thực hiện phản ứng trong môi trường acid thì tác nhân ái nhân tấn công vào nguyên tử carbon có nhiều nhóm thế hơn.

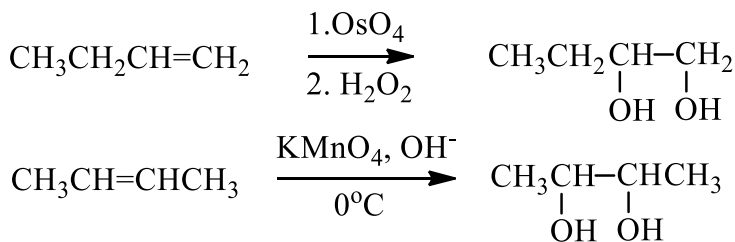
Ví dụ: Hợp chất 2,2,3-trimethyloxirane mở vòng epoxy với tác nhân methanol trong môi trường base hình thành sản phẩm 3-methoxy-2-methylbutan-2-ol và trong môi trường acid tạo thành sản phẩm 3-methoxy-3-methylbutan-2-ol, được minh họa ở sơ đồ phản ứng:



b) Oxi hóa bằng tác nhân KMnO_4 loãng hoặc OsO_4 ở nhiệt độ thấp

Phản ứng oxi hóa alkene bằng tác nhân KMnO_4 loãng trong môi trường base hoặc môi trường trung tính, hay bằng tác nhân OsO_4 kết hợp H_2O_2 ở nhiệt độ phòng hoặc thấp hơn thu được hợp chất *cis*-diol (còn được gọi là glycol).

Ví dụ: Sản phẩm glycol thu được khi oxi hóa but-1-ene sử dụng tác nhân OsO_4 kết hợp H_2O_2 ở nhiệt độ phòng và but-2-ene với tác nhân KMnO_4 loãng ở môi trường base, nhiệt độ 0°C :




c) Oxi hóa bằng tác nhân KMnO_4 đậm đặc ở nhiệt độ cao

Dưới tác dụng của KMnO_4 đậm đặc trong môi trường acid hoặc base ở nhiệt độ cao, alkene bị oxi hóa kèm theo quá trình cắt mạch carbon. Sản phẩm của quá trình này không phải diol mà là carboxylic acid hoặc ketone. Khi thực hiện phản ứng trong môi trường base sẽ tạo thành muối carboxylate, còn trong môi trường acid thì thu được

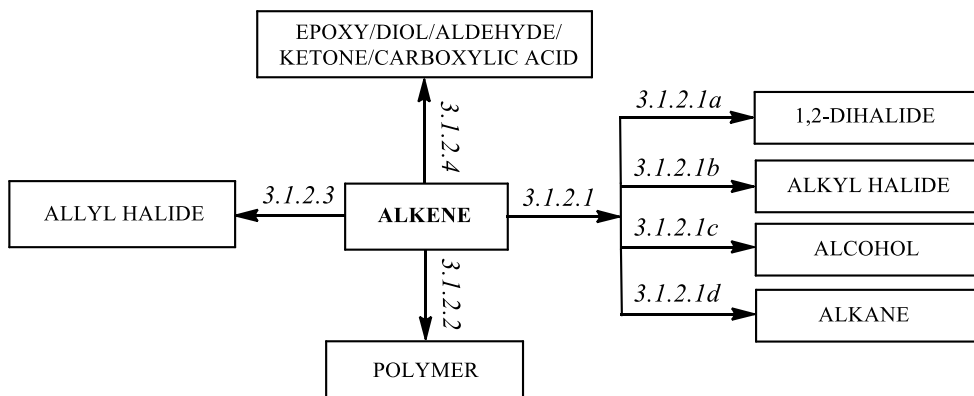
carboxylic acid. Các alkene có liên kết đôi đầu mạch sẽ tạo sản phẩm oxi hóa là CO_2 và thường không tách được sản phẩm trung gian HCOOH trong trường hợp này khi oxi hóa trong môi trường acid.

d) Oxi hóa bằng tác nhân ozone

Phản ứng oxi hóa alkene bằng tác nhân ozone trong dung môi trơ hình thành aldehyde, ketone hoặc carboxylic acid. Phản ứng trải qua giai đoạn tạo thành sản phẩm trung gian ozonide, hợp chất này thủy phân trong dung dịch với tác nhân có tính khử hoặc oxi hóa khác nhau sẽ tạo thành sản phẩm ozone phân khác nhau. Phản ứng này còn được dùng để xác định cấu tạo của alkene:

Sản phẩm oxi hóa bằng tác nhân ozone	Cấu tạo của alkene
$\text{HCHO} + \text{CH}_3\text{COCH}_3$	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)_2$
$\text{HCHO} + \text{HOCCH}_2\text{CHO} + \text{CH}_3\text{CHO}$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$
$\text{HOC}(\text{CH}_2)_4\text{CHO}$	

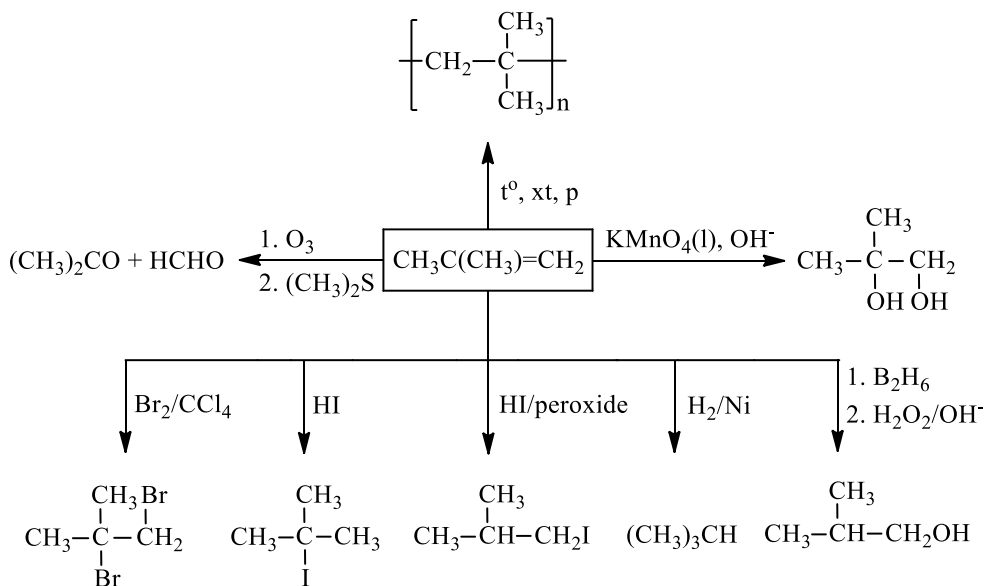
Như vậy, việc đưa nhóm chức vào phân tử alkene để tạo thành các sản phẩm tương ứng được tóm tắt ở sơ đồ:



Bài tập vận dụng 1

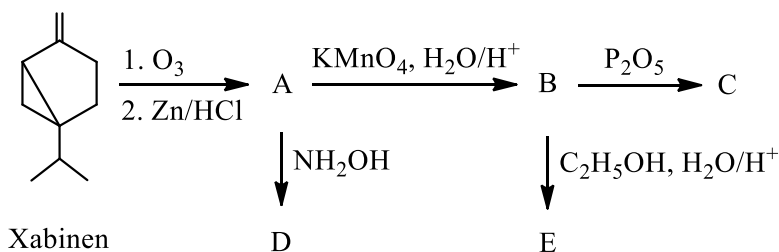
Xây dựng sơ đồ phản ứng thực hiện việc đưa nhóm chức vào phân tử 2-methylpropene tạo thành các sản phẩm chính tương ứng.

Hướng dẫn: Sự chuyển hóa 2-methylpropene hình thành các sản phẩm chính tương ứng được thể hiện ở sơ đồ phản ứng:

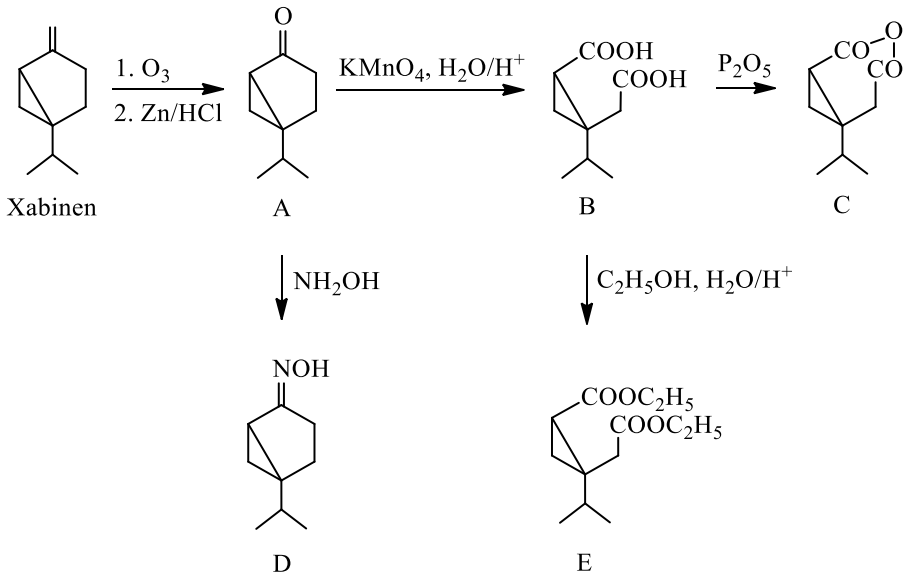


Bài tập vận dụng 2

Hợp chất xabinen được phân lập từ nhựa thông và thực hiện sự chuyển hóa tạo thành các sản phẩm hữu cơ chính A, B, C, D, E. Các sản phẩm này được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn theo sơ đồ phản ứng. Xác định các hợp chất A, B, C, D, E.



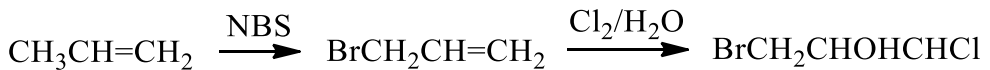
Hướng dẫn: Các sản phẩm chính A, B, C, D, E được xác định và trình bày trên sơ đồ phản ứng:



Bài tập vận dụng 3

Từ propene và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, thiết lập quy trình tổng hợp 1-bromo-3-chloropropan-2-ol.

Hướng dẫn: Hợp chất 1-bromo-3-chloropropan-2-ol được tổng hợp từ propene cùng hóa chất cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ:



3.1.3. Đưa nhóm chức vào phân tử alkyne

Alkyne là hợp chất hydrocarbon không no mạch hở có một liên kết ba $\text{C}\equiv\text{C}$ trong phân tử. Việc đưa nhóm chức vào phân tử alkyne được thực hiện bằng phản ứng cộng ái điện tử, phản ứng cộng ái nhân, phản ứng trùng hợp, phản ứng của alkyne có liên kết ba đầu mạch (alk-1-yne) và phản ứng oxi hóa.

3.1.3.1. Phản ứng cộng

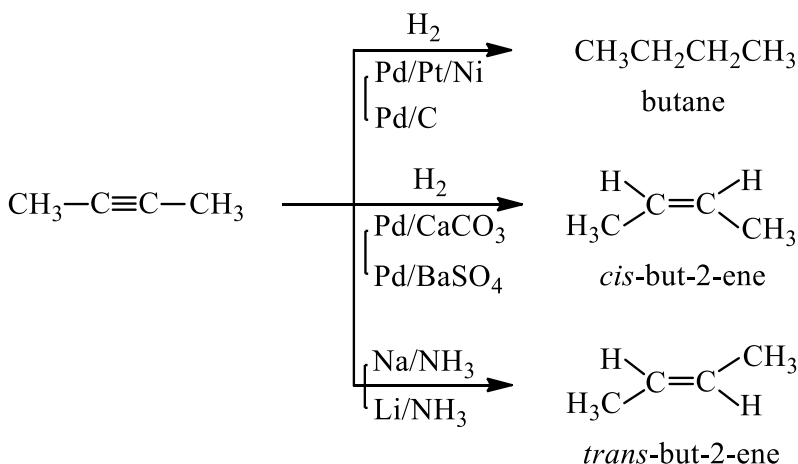
a) Phản ứng cộng hydrogen

Phản ứng hydro hóa alkyne với xúc tác platinum, palladium, nickel,... tồn tại ở dạng hạt mịn hoặc phân tán trên chất mang than hoạt tính tạo thành alkane tương ứng.

Khi dùng xúc tác đã được giảm hoạt tính một phần như xúc tác Lindlar, được điều chế bằng cách kết tủa palladium trên chất mang rắn CaCO_3 hoặc BaSO_4 , sau đó đem xử lý với $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$ và quinolone thì phản ứng hydro hóa alkyne sẽ dừng lại ở giai đoạn tạo alkene (chủ yếu là *cis*-alkene).

Ngoài ra, sử dụng Na hoặc Li trong NH_3 lỏng để chuyển hóa alkyne thành alkene và với alkyne có liên kết ba giữa mạch thì sản phẩm thu được là *trans*-alkene. Vậy, thực hiện hydro hóa cùng nguyên liệu alkyne, tùy xúc tác phản ứng sẽ thu được hai sản phẩm alkene khác nhau.

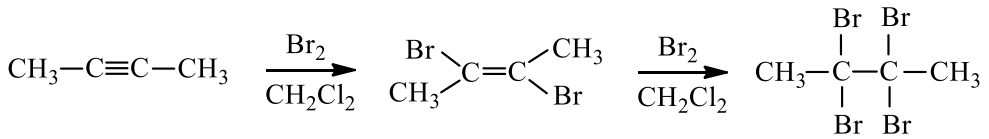
Ví dụ: Hydro hóa but-2-yne lần lượt với xúc tác Pd/C, Pd/ CaCO_3 , tác nhân Na/ NH_3 sẽ thu được sản phẩm butane, *cis*-but-2-ene, *trans*-but-2-ene tương ứng, được thể hiện ở sơ đồ phản ứng:



b) Phản ứng cộng halogen

Phản ứng cộng ái điện tử của alkyne với các halogen, thường là Cl_2 hay Br_2 được thực hiện trong các dung môi CH_2Cl_2 hay CCl_4 thu được sản phẩm trung gian là *trans*-alkene. Khi sử dụng dư halogen thì thu được dẫn xuất tetrahalogen của alkane tương ứng.

Ví dụ: Sản phẩm 2,2,3,3-tetrabromobutane thu được khi thực hiện phản ứng cộng Br_2 dư vào but-2-yne trong dung môi CH_2Cl_2 :

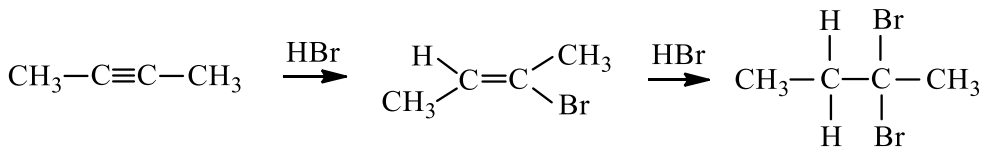


c) Phản ứng cộng hydrogen halide

Phản ứng cộng ái điện tử của alkyne với các hydrogen halide (hydro halogenua) HX (HCl, HBr, HI) với lượng vừa đủ thu được sản phẩm *trans*-alkene. Khi dùng dư HX thu được dẫn xuất dihalogen của alkane tương ứng, theo quy tắc Markonikov.

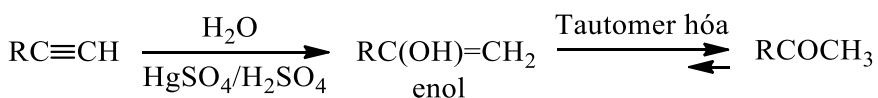
Nếu phản ứng cộng HX vào alkyne được thực hiện với xúc tác peroxide hoặc các tác nhân tạo gốc tự do thì phản ứng cộng xảy ra theo cơ chế gốc tự do và thu được sản phẩm cộng ngược với quy tắc Markonikov.

Ví dụ: Phản ứng cộng HBr vào but-2-yne hình thành 2,2-dibromobutane theo quy tắc Markonikov:



d) Phản ứng cộng nước

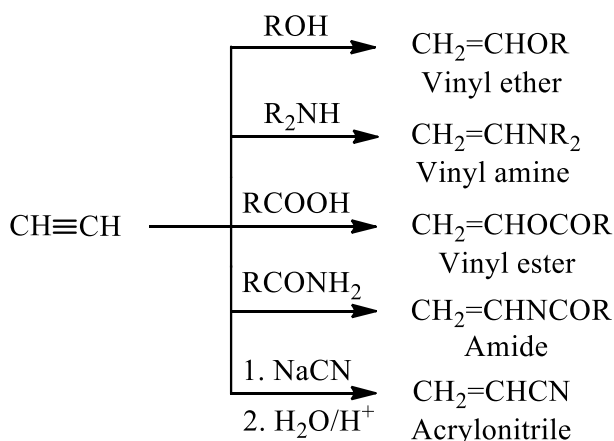
Phản ứng cộng ái điện tử của alkyne với nước xảy ra khi có xúc tác HgSO_4 trong H_2SO_4 tạo thành sản phẩm trung gian alcohol theo quy tắc Markonikov. Alcohol thu được ở dạng enol không bền, thực hiện quá trình chuyển hóa nhanh (quá trình tautomer hóa) thành aldehyde hoặc ketone tương ứng. Phản ứng cộng nước của alkyne có liên kết ba giữa mạch thường có tốc độ lớn hơn phản ứng của alkyne có liên kết ba đầu mạch. Trong nhiều trường hợp, phản ứng cộng nước vào alkyne có liên kết ba giữa mạch chỉ dùng xúc tác H_2SO_4 còn phản ứng của alkyne có liên kết ba đầu mạch cần phải sử dụng xúc tác HgSO_4 trong H_2SO_4 :



e) Phản ứng cộng ái nhân

Khác với alkene, alkyne tham gia phản ứng cộng với một số tác nhân ái nhân như alcohol, amine, carboxylic acid, amide, hydrogen cyanide (tạo ra từ phản ứng giữa NaCN hoặc KCN với H₂O/H⁺) hình thành các sản phẩm tương ứng.

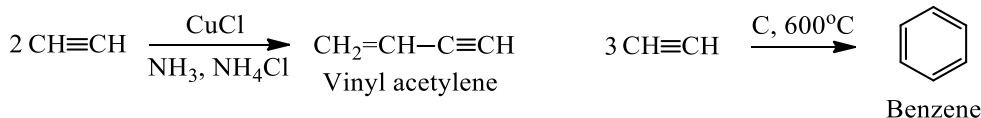
Ví dụ: Phản ứng cộng ái nhân vào phân tử acetylene của các tác nhân alcohol, amine, carboxylic acid, amide bậc một, hydrogen cyanide tạo thành các sản phẩm vinyl ether, vinyl amine, vinyl ester, amide bậc hai, acrylonitrile tương ứng, thể hiện ở sơ đồ phản ứng:



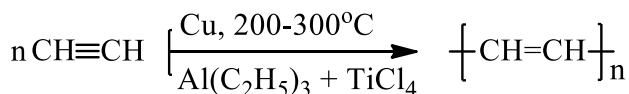
3.1.3.2. Phản ứng trùng hợp

Alkyne tham gia phản ứng oligomer hóa (dimer hóa, trimer hóa) tạo thành các sản phẩm tương ứng ở các điều kiện thích hợp về xúc tác, nhiệt độ, áp suất.

Ví dụ: Dimer hóa acetylene với xúc tác CuCl trong môi trường NH₃ + NH₄Cl thu được vinyl acetylene còn trimer hóa acetylene với xúc tác than hoạt tính ở nhiệt độ khoảng 600°C hay phức của nickel như Ni(CO)₂[(C₆H₆)₃P]₂, đun nóng hình thành benzene:



Polymer hóa acetylene với xúc tác copper ở 200-300°C hay xúc tác phức Ziegler-Natta ($\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 + \text{TiCl}_4$) thu được polyacetylene, một polymer dẫn điện:



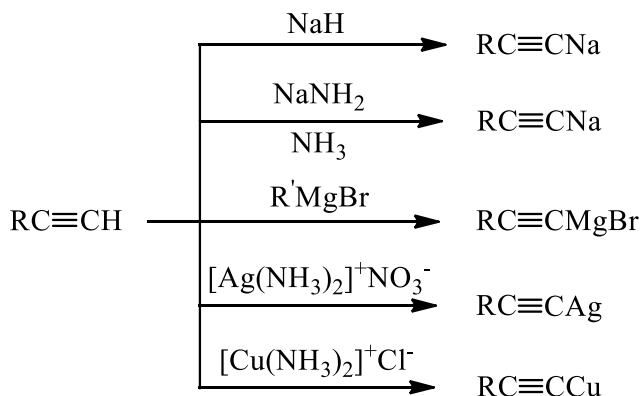
3.1.3.3. Phản ứng oxi hóa

Dưới tác dụng của tác nhân oxi hóa như ozone hay KMnO_4 trong môi trường acid, alkyne thực hiện phản ứng oxi hóa cắt mạch carbon tại liên kết ba $\text{C}\equiv\text{C}$ và sẽ hình thành các carboxylic acid. Đối với alkyne có liên kết ba đầu mạch, khi oxi hóa bằng KMnO_4 trong môi trường acid sẽ thu được carboxylic acid và CO_2 .

Phản ứng oxi hóa alkyne trước đây thường được sử dụng để xác định vị trí của liên kết ba trong phân tử, thông qua cấu trúc của carboxylic acid thu được. Tuy nhiên ngày nay, với sự phát triển của các phương pháp phổ hiện đại thì phương pháp này không còn được sử dụng nữa.

3.1.3.4. Phản ứng của alk-1-yne

Nguyên tử hydrogen trong phân tử alk-1-yne được thay thế bởi các kim loại kiềm, một số kim loại nặng như Ag, Cu khi thực hiện phản ứng với NaH , $\text{NaNH}_2/\text{NH}_3$, $\text{R}'\text{MgBr}$, $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+\text{NO}_3^-$, $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2]^+\text{Cl}^-$ thu được các sản phẩm muối của alk-1-yne với kim loại kiềm, kim loại nặng tương ứng:

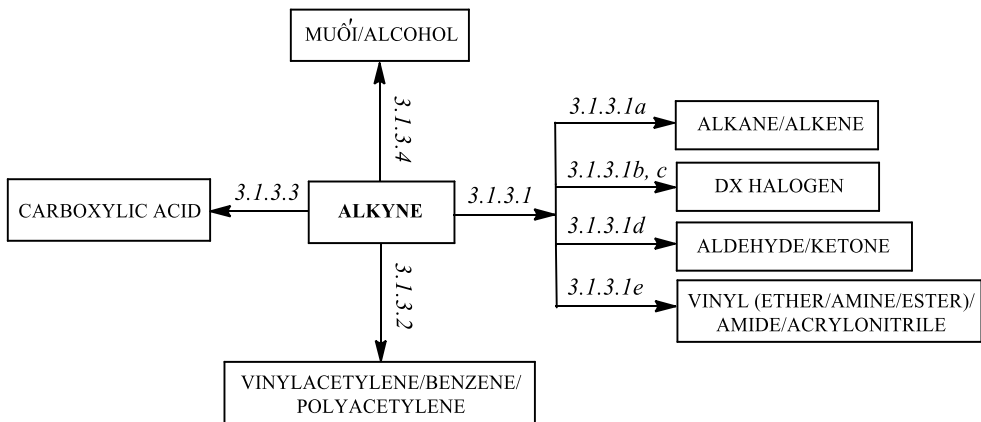


Alk-1-yne còn phản ứng với aldehyde trong CuCl thu được alcohol có liên kết ba C≡C trong phân tử.

Ví dụ: Phản ứng giữa acetylene với một lượng dư formaldehyde trong CuCl hình thành sản phẩm butyne-1,4-diol, nguyên liệu cho quá trình tổng hợp tetrahydrofurane hay butadiene trong công nghiệp và đã được minh họa trên sơ đồ phản ứng:



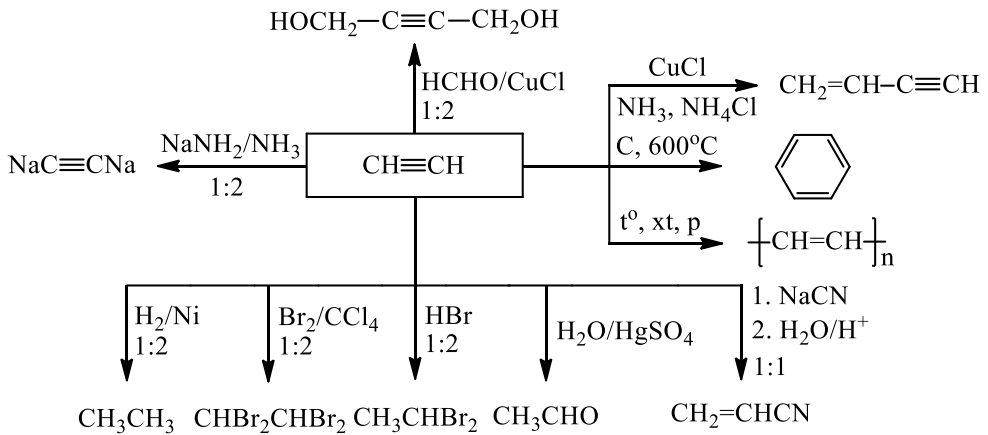
Như vậy, việc đưa nhóm chức vào phân tử alkyne để hình thành các sản phẩm tương ứng được tóm tắt ở sơ đồ:



Bài tập vận dụng 1

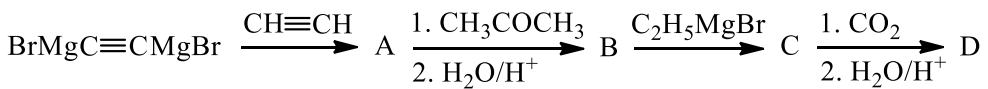
Thiết lập sơ đồ phản ứng đưa nhóm chức vào phân tử acetylene tạo thành các sản phẩm chính tương ứng.

Hướng dẫn: Sự chuyển hóa acetylene thành các sản phẩm chính tương ứng được trình bày trên sơ đồ phản ứng:

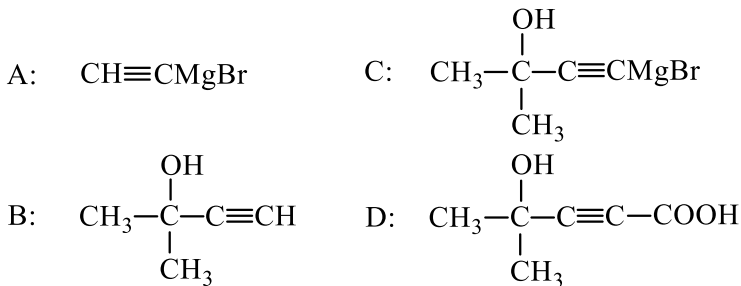


Bài tập vận dụng 2

Xác định công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất A, B, C, D trong sơ đồ chuyển hóa:



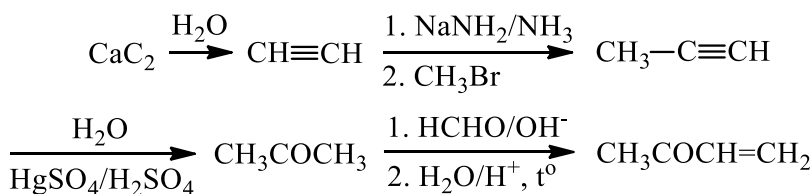
Hướng dẫn: Cấu tạo hóa học thu gọn của các hợp chất A, B, C, D:



Bài tập vận dụng 3

Từ đất đèn và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, xây dựng quy trình tổng hợp methyl vinyl ketone (but-3-en-2-one).

Hướng dẫn: Quy trình tổng hợp methyl vinyl ketone từ đất đèn cùng hóa chất cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ:



3.1.4. Đưa nhóm chức vào phân tử hydrocarbon thơm

Việc đưa nhóm chức vào phân tử hydrocarbon thơm (arene) được thực hiện bằng phản ứng thế ái điện tử, phản ứng thế ái nhân, phản ứng thế vào gốc alkyl của alkylbenzene, phản ứng cộng và phản ứng oxi hóa.

3.1.4.1. Phản ứng thế ái điện tử

Sản phẩm của phản ứng thế ái điện tử vào phân tử hydrocarbon thơm phụ thuộc quy luật thế vào nhân thơm:

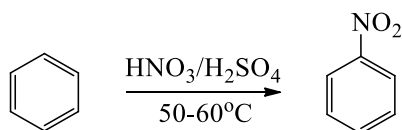
- Trường hợp nhân thơm có một nhóm thế: Nhóm thế đẩy điện tử (nhóm thế tăng hoạt) sẽ định hướng nhóm thế thứ hai ưu tiên vào vị trí *ortho*- và *para*- so với nhóm thế thứ nhất. Ngược lại, nhóm thế hút điện tử (nhóm thế giảm hoạt) sẽ định hướng nhóm thế thứ hai ưu tiên vào vị trí *meta*- so với nhóm thế thứ nhất. Đối với trường hợp nhóm thế là halogen và một số dẫn xuất thế H_α của toluene hay dẫn xuất của styrene như cinnamic acid, là những nhóm thế giảm hoạt nhưng vẫn định hướng nhóm thế thứ hai vào vị trí *ortho*- và *para*-.
- Trường hợp nhân thơm có hai nhóm thế: Nếu hai nhóm thế cùng định hướng ưu tiên vào một vị trí trên vòng benzene, nghĩa là ảnh hưởng của nhóm thế này trợ giúp cho nhóm thế kia, thì nhóm thế ái điện tử thứ ba sẽ vào vị trí được ưu tiên đó. Trường hợp khi hai nhóm thế có sẵn trong nhân thơm định hướng nhóm thế thứ ba vào những vị trí khác nhau hoàn toàn thì nhóm thế tăng hoạt mạnh sẽ có ảnh hưởng quyết định so với các nhóm thế tăng hoạt yếu hơn hay nhóm thế giảm hoạt. Trong trường hợp hai nhóm thế có sẵn trong nhân thơm là nhóm tăng hoạt nhưng mức độ không khác nhau nhiều và định hướng nhóm thế thứ ba vào những vị trí khác nhau thì yếu tố không gian thường

quyết định, cụ thể nhóm thế thứ ba sẽ vào vị trí ít bị cản trở về mặt không gian. Khi nhóm thế giảm hoạt ở vị trí *meta*- so với nhóm tăng hoạt, nhóm thế thứ ba sẽ vào vị trí *ortho*- so với nhóm giảm hoạt nhiều hơn vào vị trí *para*-.

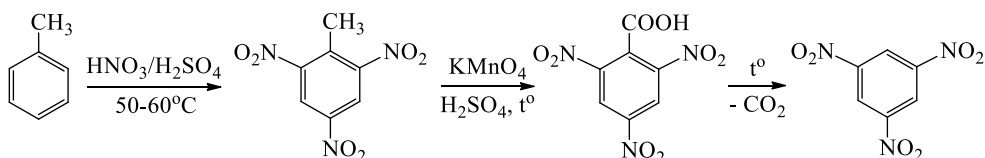
a) Phản ứng nitro hóa

Phản ứng nitro hóa hydrocarbon thơm với tác nhân ái điện tử $^+NO_2$ (thường được tạo ra từ hỗn hợp nitric acid và sulfuric acid đậm đặc) thu được sản phẩm nitroarene.

Ví dụ: Phản ứng nitro hóa giữa benzene với hỗn hợp nitric acid và sulfuric acid đậm đặc ở nhiệt độ khoảng $50-60^\circ C$ thu được nitrobenzene:



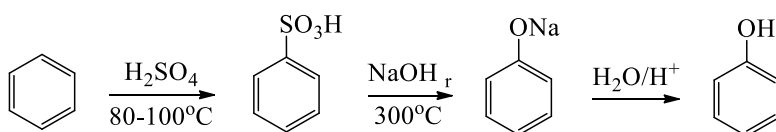
Nếu nhiệt độ phản ứng tăng lên khoảng $80^\circ C$ thì thu được sản phẩm thế hai lần *m*-dinitrobenzene. Phản ứng thế nhóm $-NO_2$ thứ ba vào *m*-dinitrobenzene thường sẽ xảy ra rất chậm do nhân thơm lúc này bị giảm hoạt rất mạnh. Do đó, muốn tổng hợp trinitrobenzene có hiệu quả thì sử dụng toluene, được minh họa trên sơ đồ phản ứng:



b) Phản ứng sulfo hóa

Phản ứng sulfo hóa hydrocarbon thơm với tác nhân ái điện tử $^+SO_3H$ hay SO_3 (thường tạo ra từ sulfuric acid đậm đặc hoặc oleum) thu được sản phẩm sulfonic acid của hydrocarbon thơm.

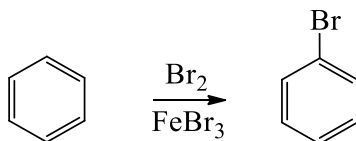
Ví dụ: Sơ đồ tổng hợp phenol từ benzene sử dụng phản ứng sulfo hóa và phương pháp kiềm chảy:



c) Phản ứng halogen hóa

Phản ứng halogen hóa hydrocarbon thơm với xúc tác Lewis acid như FeCl_3 , FeBr_3 , ZnCl_2 , SnCl_4 ,... thu được dẫn xuất halogen của hydrocarbon thơm. Halogen thường được sử dụng là Cl_2 , Br_2 .

Ví dụ: Bromobenzene thu được khi bromine hóa benzene với xúc tác FeBr_3 :

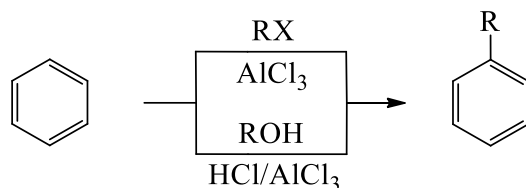


Phản ứng halogen hóa vào nhân thơm xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử. Dưới tác dụng của xúc tác Lewis acid, phân tử halogen phân cực mạnh hình thành tác nhân ái điện tử mạnh hơn. Ngoài quá trình halogen hóa trực tiếp vào nhân thơm với xúc tác Lewis acid thì còn có thể sử dụng tác nhân halogen hóa là dung dịch hypohalous acid HOX trong acid vô cơ mạnh. Trong môi trường acid mạnh, HOX bị proton hóa và phân li thành tác nhân ái điện tử X^+ và xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử để hình thành sản phẩm halogen hóa vào nhân thơm.

d) Phản ứng alkyl hóa

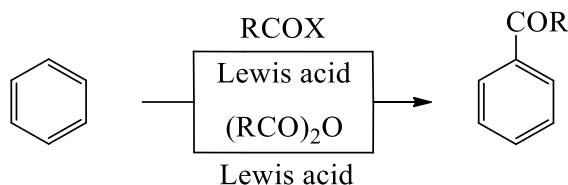
Dưới tác dụng của xúc tác Lewis acid khan nước như AlCl_3 , FeCl_3 , BF_3 , FeBr_3 , hydrocarbon thơm phản ứng với dẫn xuất alkyl halide (trừ phenyl halide, vinyl halide) để gắn gốc alkyl vào nhân thơm theo cơ chế thế ái điện tử.

Ngoài dẫn xuất alkyl halide thì có thể sử dụng alkene hay alcohol làm tác nhân alkyl hóa hydrocarbon thơm. Khi sử dụng tác nhân alkene hay alcohol thì cần dùng xúc tác Lewis acid hay acid vô cơ mạnh như HF/BF_3 , HCl/AlCl_3 , được trình bày trên sơ đồ phản ứng:



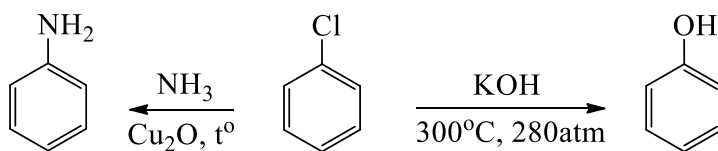
e) Phản ứng acyl hóa

Dưới tác dụng của xúc tác Lewis acid, hydrocarbon thơm phản ứng với acid halide hay acid anhydride để gắn gốc acyl vào nhân thơm theo cơ chế thế ái điện tử, hình thành ketone thơm:



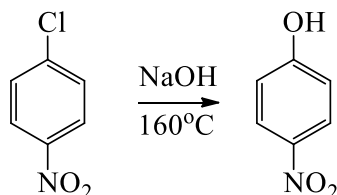
3.1.4.2. Phản ứng thế ái nhân

Phản ứng thế ái nhân không phải là phản ứng hóa học đặc trưng của hydrocarbon thơm nhưng lại có tầm quan trọng trong công nghệ như tổng hợp phenol từ chlorobenzene trong kiềm hay sản xuất aniline từ chlorobenzene trong ammonia, được minh họa ở sơ đồ phản ứng:



Khi trên nhân thơm có các nhóm thế hút điện tử mạnh như $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$,... ở vị trí *ortho*- hay *para*- so với nhóm bị thế thì phản ứng thế ái nhân vào nhân thơm xảy ra dễ dàng hơn.

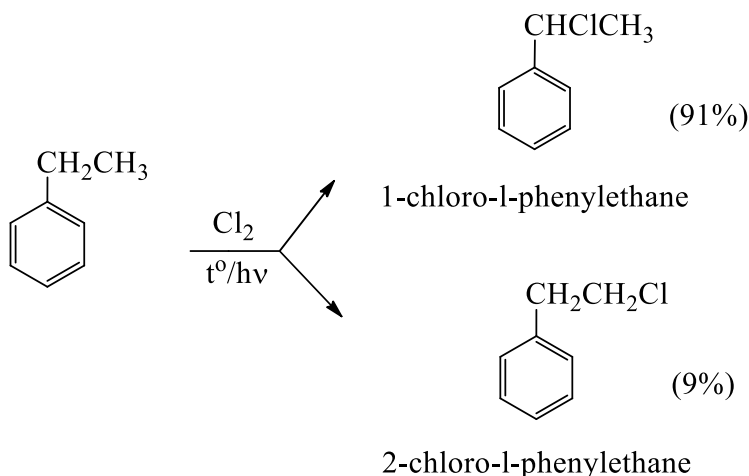
Ví dụ: Phản ứng của chlorobenzene với dung dịch NaOH xảy ra ở nhiệt độ 300°C và áp suất cao. Tuy nhiên, khi *o*- hay *p*-chloronitrobenzene tham gia phản ứng thế ái nhân với dung dịch NaOH thì chỉ thực hiện ở nhiệt độ 160°C :



3.1.4.3. Phản ứng thế vào gốc alkyl của alkylbenzene

Phản ứng thế halogen vào gốc alkyl của alkylbenzene thực hiện ở nhiệt độ cao hoặc ánh sáng tử ngoại thu được dẫn xuất halogen, theo cơ chế gốc tự do.

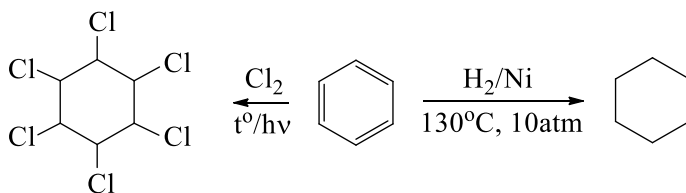
Ví dụ: Phản ứng giữa ethylbenzene và Cl_2 (1:1) thu được hai sản phẩm thế, trong đó 1-chloro-1-phenylethane là sản phẩm chính chiếm tỷ lệ 91%, sản phẩm phụ chiếm 9% là 2-chloro-1-phenylethane:



3.1.4.4. Phản ứng cộng

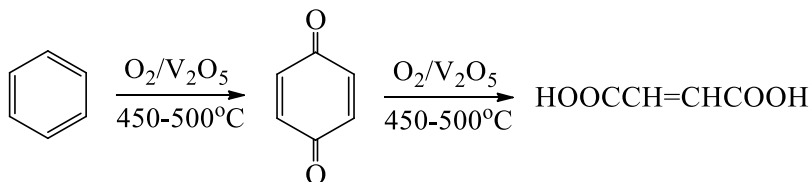
Phản ứng cộng của hydrocarbon thơm với hydrogen trong điều kiện có xúc tác Ni, Pt, Pd; nhiệt độ thu được cycloalkane và halogen (Cl_2 , Br_2) với điều kiện nhiệt độ, ánh sáng tử ngoại thu được dẫn xuất halogen.

Ví dụ: Hợp chất cyclohexane và hexachlorocyclohexane thu được khi thực hiện phản ứng hydro hóa và chlorine hóa benzene trong điều kiện thích hợp, được thể hiện ở sơ đồ phản ứng:

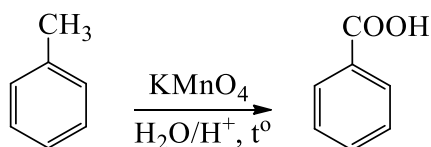


3.1.4.5. Phản ứng oxi hóa

Benzene không tác dụng với tác nhân oxi hóa ở điều kiện thường. Tuy nhiên, trong điều kiện nghiêm ngặt như sử dụng xúc tác V_2O_5 ở nhiệt độ $450-500^\circ C$ thì benzene bị oxi hóa cắt mạch carbon:

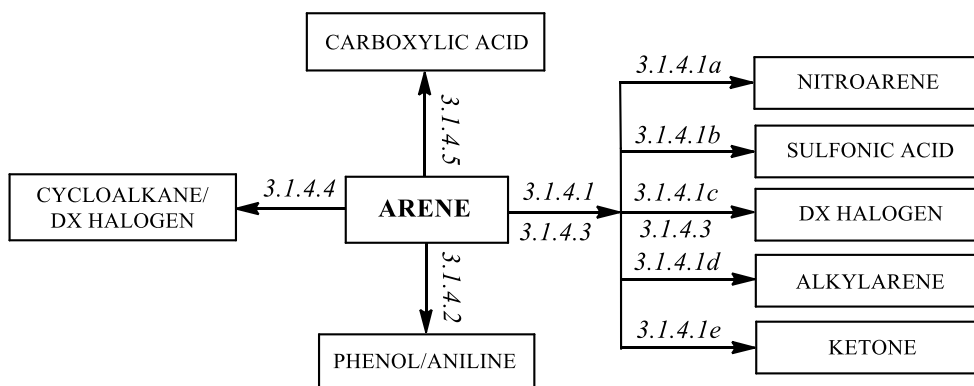


Các tác nhân oxi hóa thường được sử dụng trong phản ứng oxi hóa alkylbenzene là $KMnO_4$, $Na_2Cr_2O_7$, HNO_3 loãng. Khi đó, gốc alkyl sẽ bị oxi hóa thành nhóm carboxyl:



Alkylbenzene có gốc alkyl mạch dài sẽ thực hiện sự oxi hóa cắt mạch carbon thành nhóm carboxyl tương tự như oxi hóa toluene. Đối với alkylbenzene không có nguyên tử hydrogen benzylic sẽ không tham gia phản ứng oxi hóa này.

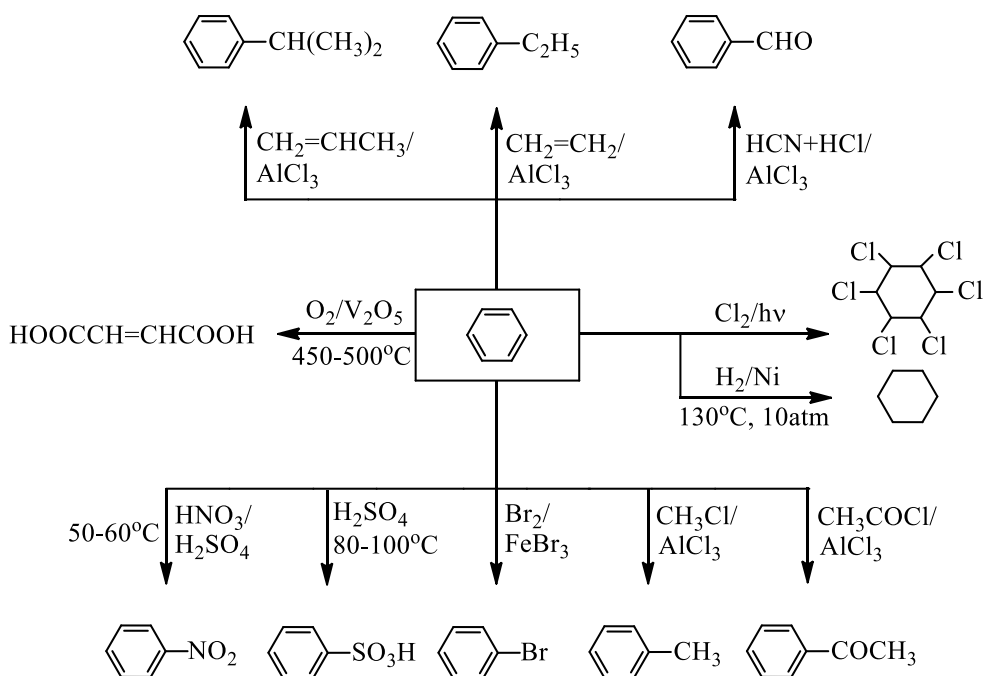
Như vậy, việc đưa nhóm chức vào phân tử hydrocarbon thơm để tạo thành các sản phẩm tương ứng được tóm tắt ở sơ đồ:



Bài tập vận dụng 1

Hình thành sơ đồ phản ứng đưa nhóm chức vào phân tử benzene tạo thành các sản phẩm chính tương ứng.

Hướng dẫn: Sự chuyển hóa benzene thành các sản phẩm chính tương ứng được biểu thị ở sơ đồ phản ứng:



Bài tập vận dụng 2

Procaine là thuốc gây tê cục bộ được tổng hợp lần đầu tiên vào năm 1905 với tên thương mại là Novocaine. Thiết kế sơ đồ tổng hợp procaine từ benzene, hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

Hướng dẫn: Sơ đồ tổng hợp procaine từ benzene, hóa chất cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ:

3.1.5. Đưa nhóm chức vào phân tử dị vòng thơm đơn giản

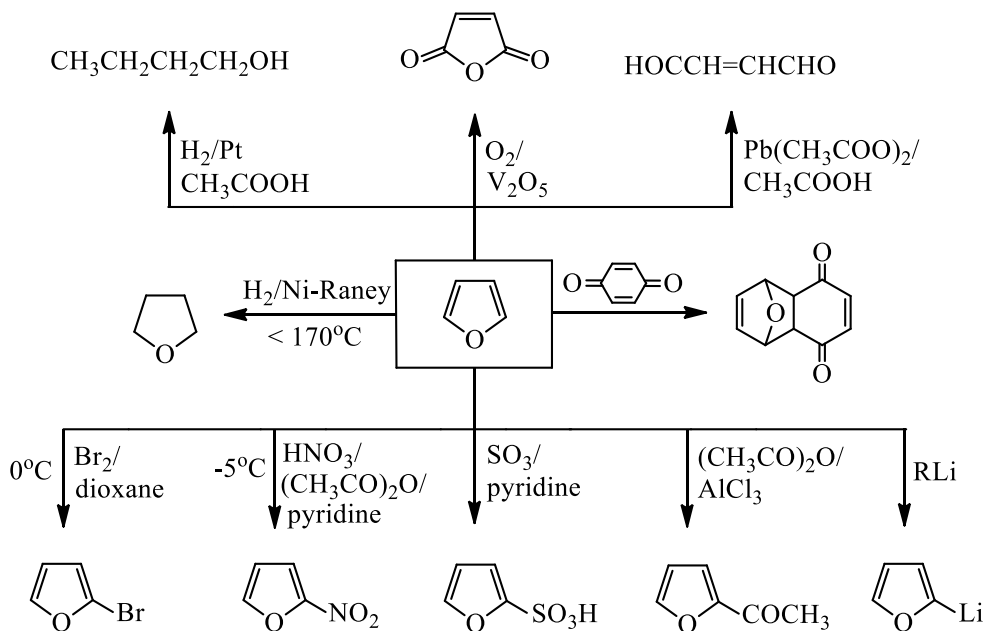
Hợp chất dị vòng là hợp chất hữu cơ có cấu tạo mạch vòng, chứa một hay nhiều dị tố như O, S, N,... trong vòng. Giáo trình tập trung giới thiệu việc đưa nhóm chức vào phân tử dị vòng thơm đơn giản bao gồm dị vòng thơm năm cạnh một dị tố (furan, thiophene, pyrrole) và dị vòng thơm sáu cạnh một dị tố (pyridine). Sự chuyển hóa các hợp chất dị vòng thơm đơn giản được thực hiện bằng phản ứng thế, phản ứng cộng, phản ứng oxi hóa và phản ứng của dị tố.

3.1.5.1. Hợp chất dị vòng thơm năm cạnh một dị tố

Furan, thiophene và pyrrole đều có khả năng tham gia phản ứng thế ái điện tử dễ dàng hơn so với benzene và ưu tiên thế chủ yếu vào vị trí carbon số 2 (α). Ngoài ra, khả năng tham gia phản ứng cộng, phản ứng oxi hóa và phản ứng vào dị tố của các hợp chất furan, thiophene và pyrrole rất khác nhau.

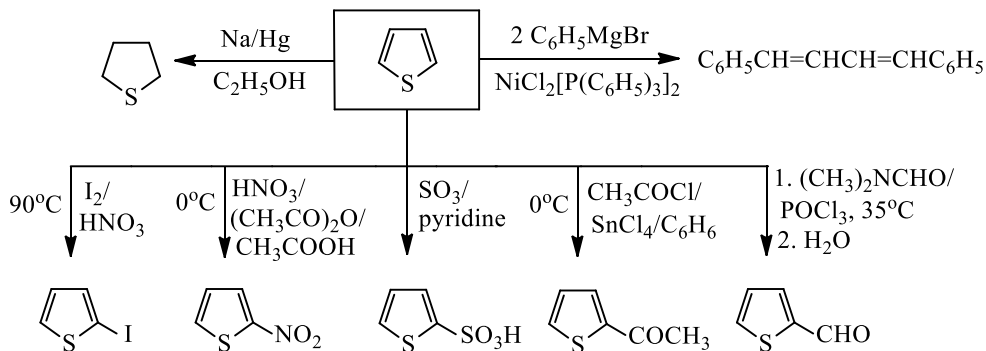
a) Hợp chất furan

Đưa nhóm chức vào hợp chất furan để hình thành các sản phẩm tương ứng được tóm tắt ở sơ đồ phản ứng:



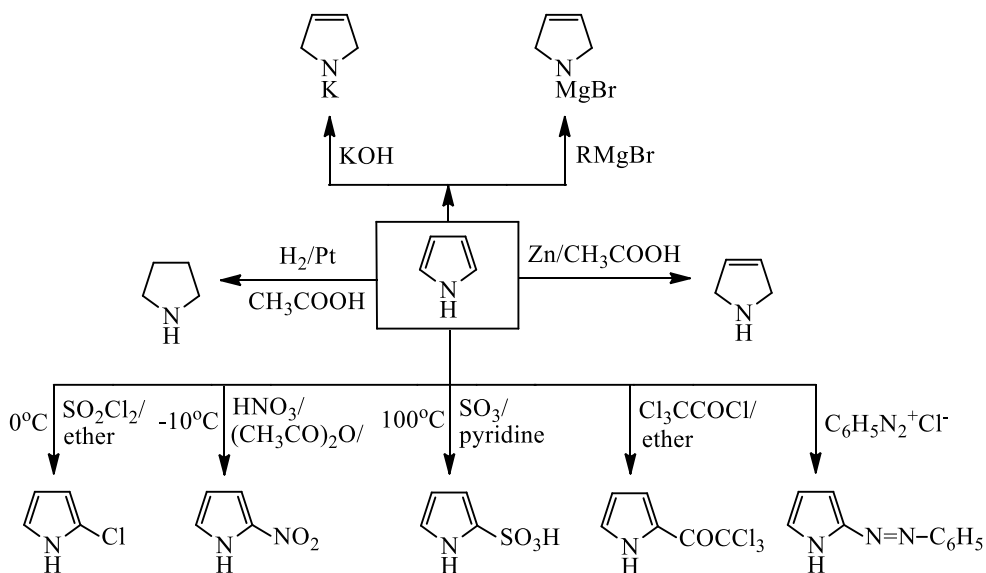
b) Hợp chất thiophene

Đưa nhóm chức vào hợp chất thiophene để tạo thành các sản phẩm tương ứng được tóm tắt trên sơ đồ phản ứng:



c) Hợp chất pyrrole

Đưa nhóm chức vào hợp chất pyrrole để hình thành các sản phẩm tương ứng được tóm tắt ở sơ đồ phản ứng:

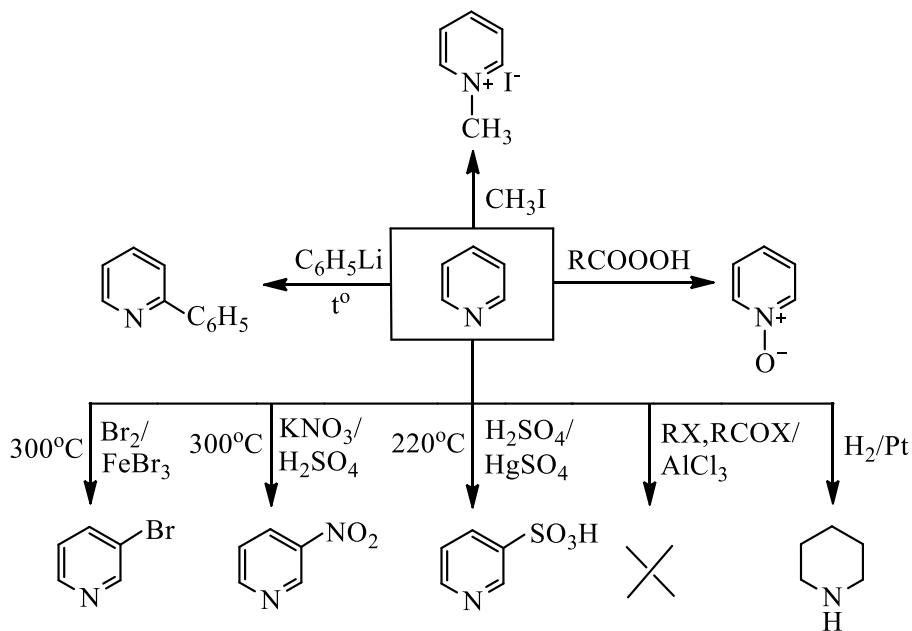


3.1.5.2. Hợp chất dị vòng thơm sáu cạnh một dị tố

Pyridine có khả năng tham gia phản ứng thế ái điện tử khó khăn hơn so với benzene và ưu tiên thế chủ yếu vào vị trí carbon số 3 (β).

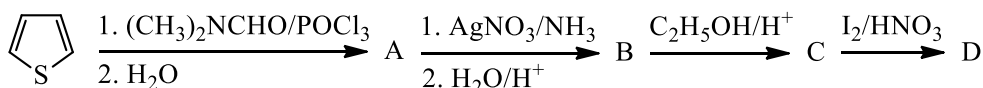
Ngoài ra, pyridine còn có khả năng tham gia phản ứng thế ái nhân, phản ứng cộng, phản ứng oxi hóa và phản ứng vào dị tố.

Đưa nhóm chức vào hợp chất pyridine để tạo thành các sản phẩm tương ứng được tóm tắt trên sơ đồ phản ứng:

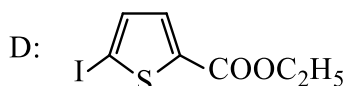
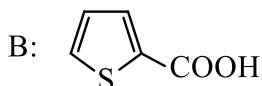
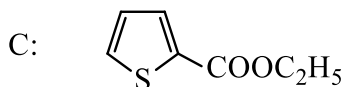
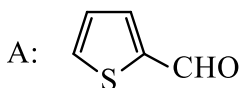


Bài tập vận dụng 1

Xác định công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất A, B, C, D trong sơ đồ phản ứng:



Hướng dẫn 1: Công thức cấu tạo thu gọn của hợp chất A, B, C, D trong sơ đồ phản ứng được xác định:



Bài tập vận dụng 2

Từ pyridine và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, đề xuất sơ đồ tổng hợp 2-*n*-butylpiperidine.

Hướng dẫn: Sơ đồ phản ứng minh họa quy trình tổng hợp 2-*n*-butylpiperidine từ pyridine cùng hóa chất cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ:



3.2. Sự chuyển hóa tương hỗ giữa các nhóm chức

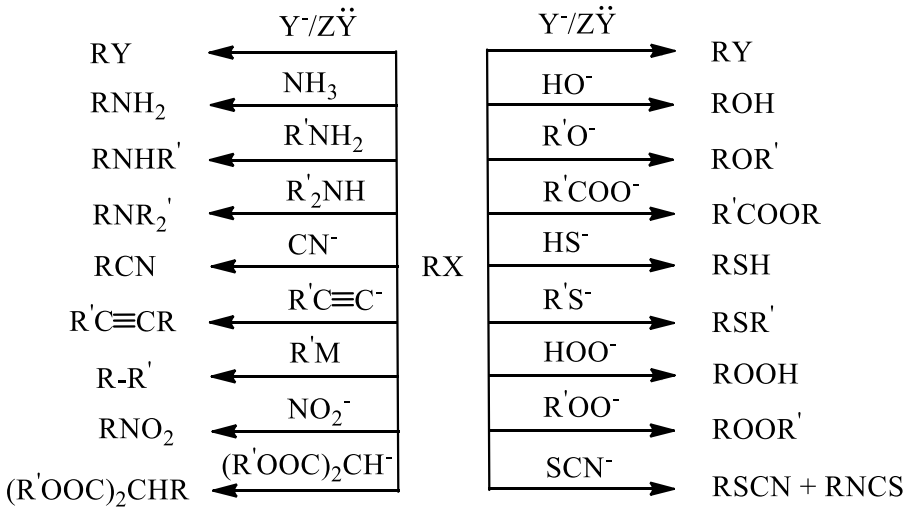
3.2.1. Chuyển hóa dẫn xuất halogen

Dẫn xuất halogen thơm và dẫn xuất halogen không no, trong đó nguyên tử halogen liên kết trực tiếp với liên kết đôi $\text{C}=\text{C}$ có hoạt tính kém, thường ít được chú ý. Giáo trình chỉ tập trung đến sự chuyển hóa của dẫn xuất halogen no là alkyl halide (alkyl halogenua).

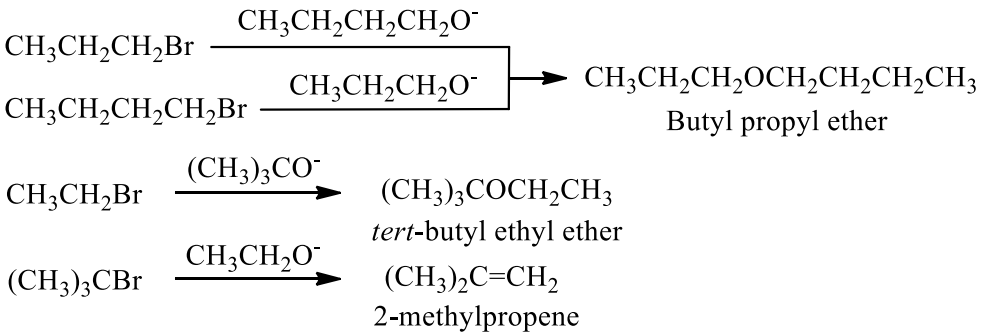
Sự chuyển hóa dẫn xuất alkyl halide được thực hiện bằng phản ứng thế ái nhân, phản ứng tách và phản ứng với kim loại.

3.2.1.1. Phản ứng thế ái nhân

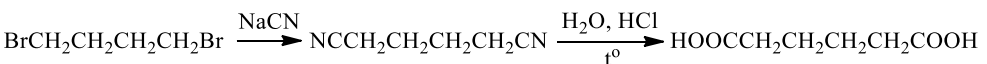
Dẫn xuất alkyl halide tham gia phản ứng thế ái nhân theo cơ chế đơn phân tử hoặc lưỡng phân tử với nhiều tác nhân khác nhau như tác nhân mang điện tích âm (Y^-) hoặc tác nhân có chứa nguyên tử trung hòa còn đôi điện tử tự do (ZY) tạo thành các sản phẩm tương ứng (RY), được minh họa trên sơ đồ:



Ví dụ 1: Butyl propyl ether có thể được tổng hợp theo phương pháp Williamson từ *n*-propyl bromide và butoxide ion hay *n*-butyl bromide và *n*-prooxide ion. Tuy nhiên, khi tổng hợp *tert*-butyl ethyl ether, thì chỉ sử dụng ethyl bromide và *tert*-butoxide ion vì sử dụng *tert*-butyl bromide và ethoxide ion thì phản ứng tách của dẫn xuất halogen bậc ba sẽ chiếm ưu thế và tạo sản phẩm chính là 2-methylpropene:

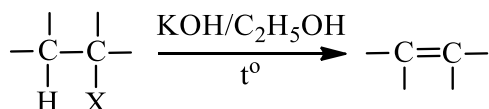


Ví dụ 2: Quy trình tổng hợp adipic acid, một dicarboxylic acid quan trọng được sử dụng chủ yếu trong sản xuất nylon 66, polyurethane,... từ 1,4-dibromobutane, được thể hiện trên sơ đồ phản ứng:

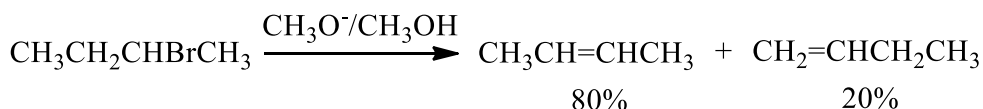


3.2.1.2. Phản ứng tách

Dẫn xuất alkyl halide tham gia phản ứng tách theo cơ chế đơn phân tử hoặc lưỡng phân tử khi có xúc tác base mạnh (RO^- , OH^- , NH_2 ,...) tạo thành sản phẩm chính alkene tương ứng theo quy tắc Zaitsev:

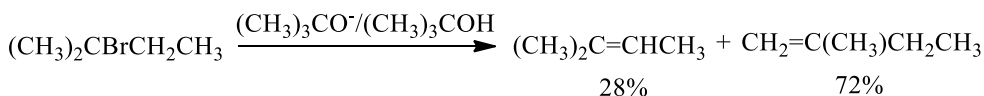


Ví dụ: Phản ứng tách loại HBr từ 2-bromobutane sẽ thu được sản phẩm chính là but-2-ene:



Khi gốc alkyl của dẫn xuất halogen chứa nhiều nhóm thế có kích thước lớn, hoặc là tác nhân base có kích thước lớn thì sản phẩm chính của phản ứng tách sẽ ngược với quy tắc Zaitsev, thường gọi là sản phẩm Hofmann.

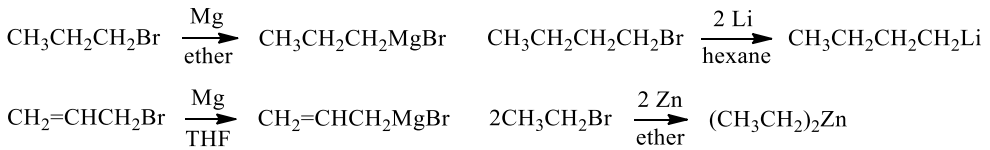
Ví dụ: Phản ứng tách loại 2-bromo-2-methylbutane, một dẫn xuất halogen có kích thước cồng kềnh bằng *tert*-butoxide ion hình thành 28% sản phẩm Zaitsev và 72% sản phẩm Hofmann:



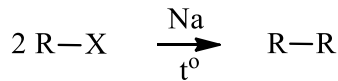
3.2.1.3. Phản ứng với kim loại

Dẫn xuất alkyl halide tham gia phản ứng với một số kim loại Mg, Li, Na, Zn, Hg,... trong dung môi ether khan hoặc dung môi khan không có nguyên tử hydrogen linh động và không chứa nhóm chức hoạt động ở môi trường khí trơ như nitrogen hay argon tạo thành hợp chất cơ kim. Trong các hợp chất cơ kim, hợp chất cơ magnesium (hợp chất Grignard) có ý nghĩa quan trọng nhất trong tổng hợp hữu cơ.

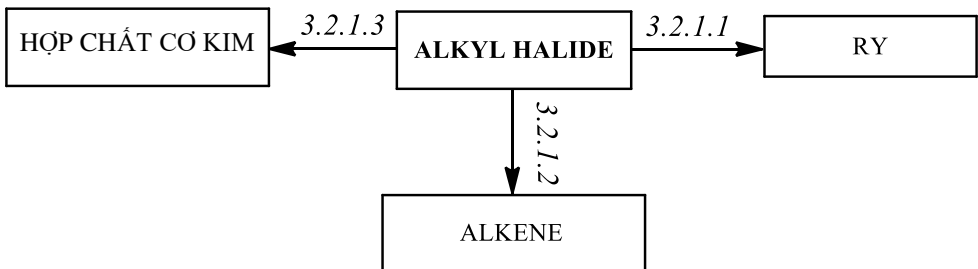
Ví dụ: Phản ứng của dẫn xuất alkyl halide với một số kim loại thường dùng:



Đối với phản ứng giữa dẫn xuất alkyl halide và Na không dừng lại ở giai đoạn tạo hợp chất cơ kim mà thường hình thành sản phẩm alkane. Phản ứng này có tên gọi là phản ứng Wurtz và chỉ thích hợp để điều chế các alkane đối xứng:

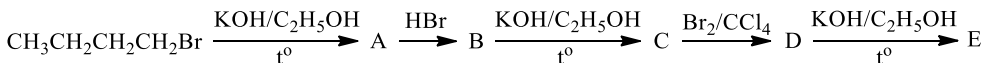


Như vậy, chuyển hóa dẫn xuất alkyl halide để tạo ra các sản phẩm tương ứng được tóm tắt ở sơ đồ:



Bài tập vận dụng 1

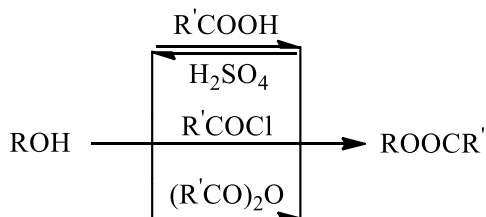
Hoàn thành sơ đồ chuyển hóa *n*-butyl bromide với hợp chất A, B, C, D, E được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn:



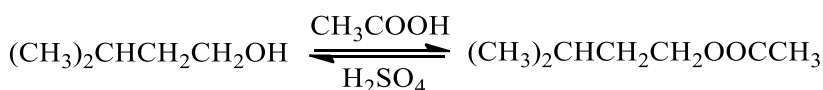
Hướng dẫn: Sơ đồ chuyển hóa *n*-butyl bromide với hợp chất A, B, C, D, E được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn:

3.2.2.2. Phản ứng ester hóa

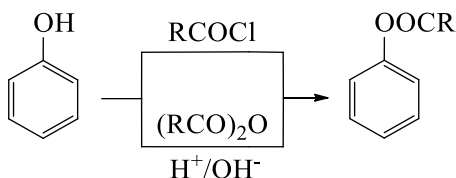
Alcohol tham gia phản ứng với carboxylic acid khi có xúc tác acid mạnh như H_2SO_4 hoặc khí HCl khan, acid chloride, acid anhydride tạo thành ester tương ứng:



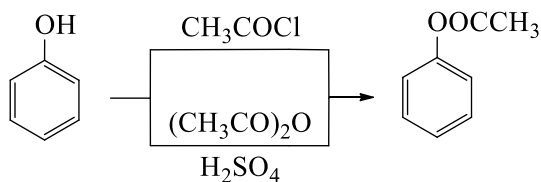
Ví dụ: Isoamyl acetate, một ester có mùi hương tương tự mùi quả chuối và lê, được tổng hợp từ isoamyl alcohol và acetic acid bằng với xúc tác sulfuric acid:



Phenol không tham gia phản ứng ester hóa trực tiếp với carboxylic acid trong điều kiện có xúc tác acid mà phản ứng với acid chloride hoặc acid anhydride tạo thành ester của phenol. Phản ứng ester hóa giữa phenol và acid anhydride xảy ra dễ dàng khi có xúc tác acid hoặc trong môi trường base:

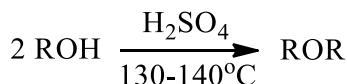


Ví dụ: Phenyl acetate được tạo thành từ phản ứng ester hóa giữa phenol và acetyl chloride hay acetic anhydride:

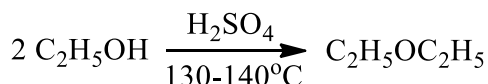


3.2.2.3. Phản ứng hình thành ether

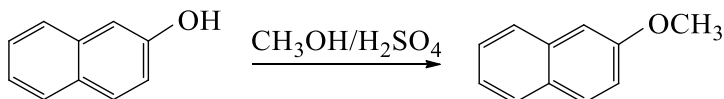
Alcohol bậc một khi đun nóng với xúc tác acid, thường là H_2SO_4 ở nhiệt độ 130-140°C hoặc acid rắn như Al_2O_3 ở nhiệt độ khoảng 350-400°C sẽ tạo thành ether:



Ví dụ: Diethyl ether hình thành bằng cách đun nóng ethanol với sulfuric acid ở 140°C trong công nghiệp:

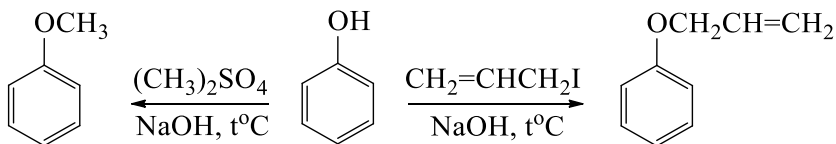


Phenol không tham gia phản ứng hình thành diphenyl ether từ hai phân tử phenol và cũng không có khả năng tham gia phản ứng với oxonium cation của alcohol được proton hóa trong môi trường acid. Tuy nhiên, phản ứng ether hóa giữa naphthol và alcohol vẫn có khả năng xảy ra khi có xúc tác H_2SO_4 đậm đặc:



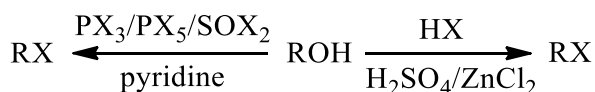
Để tổng hợp ether của phenol có hiệu quả thì sử dụng phương pháp tổng hợp ether của Williamson là cho phenol phản ứng với dẫn xuất halogen, dimethyl sulfate hay diethyl sulfate trong môi trường base. Khi tổng hợp alkyl phenyl ether thì không sử dụng phản ứng giữa dẫn xuất halogen thơm ArX với alcolate RONa mà sử dụng phenol trong kiềm và dẫn xuất alkyl halide.

Ví dụ: Ether của phenol thu được khi cho phenol phản ứng với allyl iodide trong NaOH , đun nóng hay dimethyl sulfate trong NaOH , đun nóng, được minh họa ở sơ đồ phản ứng:

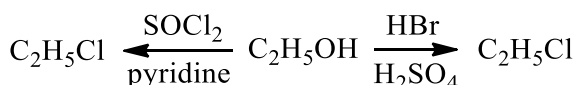


3.2.2.4. Phản ứng thế

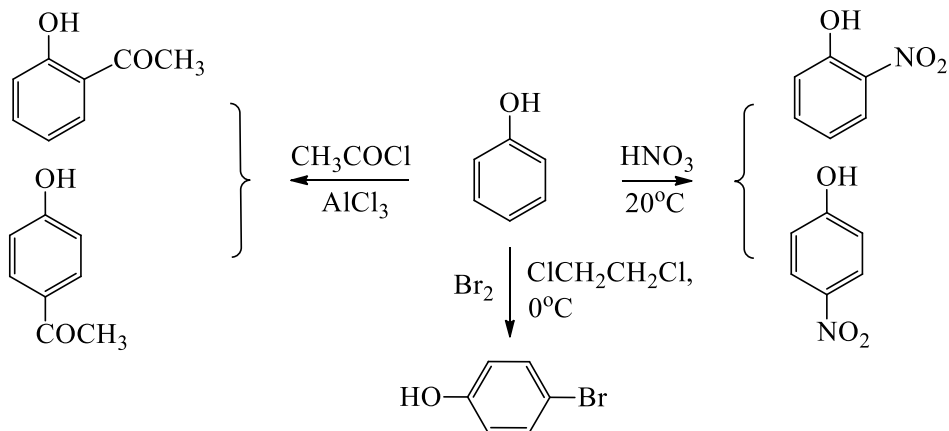
Alcohol tham gia phản ứng thế ái nhân với hydrogen halide HX (HCl, HBr, HI) trong xúc tác thường sử dụng H_2SO_4 hay $ZnCl_2$ khan tạo thành dẫn xuất alkyl halide. Để nâng cao hiệu suất phản ứng hình thành dẫn xuất alkyl halide cũng như để tránh xảy ra sự chuyển vị thì sử dụng các tác nhân PX_3 , PX_5 , SOX_2 trong dung môi pyridine:



Ví dụ: Phản ứng hình thành ethylbromide từ ethanol được trình bày trên sơ đồ phản ứng:



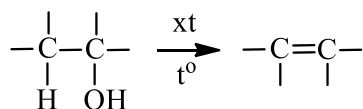
Phản ứng thế ái điện tử vào nhân thơm của phenol xảy ra dễ dàng hơn benzene do nhóm hydroxyl có hiệu ứng liên hợp đẩy điện tử vào nhân thơm nên nhân thơm của phenol được tăng hoạt, hình thành các sản phẩm thế ở vị trí *ortho*- và *para*-. Một số phản ứng thế ái điện tử thường gặp của phenol tương tự hydrocarbon thơm:



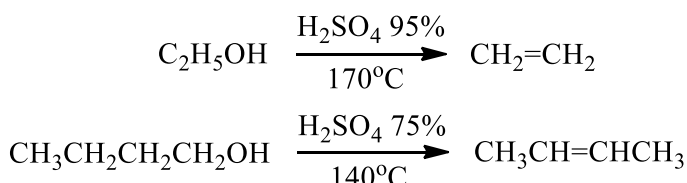
3.2.2.5. Phản ứng tách

Alcohol thực hiện phản ứng tách nước theo quy tắc Zaitsev khi đun nóng alcohol với acid H_2SO_4 hay H_3PO_4 ở nhiệt độ dưới khoảng

200°C hoặc cho hơi alcohol đi qua Al_2O_3 hay xúc tác acid rắn trên cơ sở zeolite ở nhiệt độ khoảng 350-400°C sẽ thu được sản phẩm chính alkene tương ứng:



Ví dụ: Ethylene thu được khi thực hiện phản ứng tách nước ethanol với H_2SO_4 95% ở nhiệt độ 170°C còn phản ứng tách nước butan-1-ol hình thành sản phẩm chính but-2-ene chỉ cần sử dụng H_2SO_4 75% ở nhiệt độ 140°C:



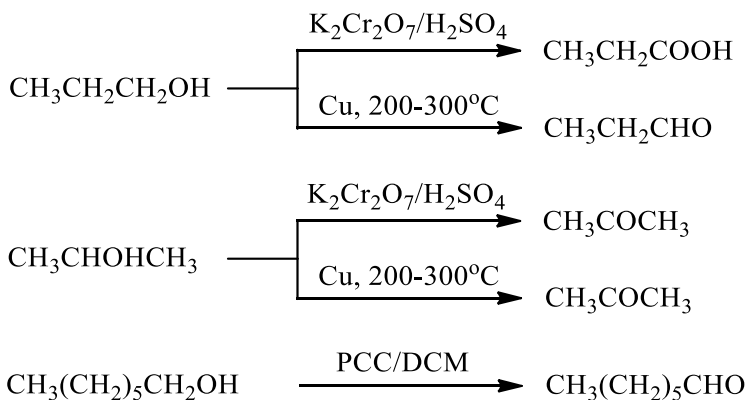
3.2.2.6. Phản ứng oxi hóa

Phản ứng oxi hóa alcohol bậc một và alcohol bậc hai sử dụng tác nhân oxi hóa KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, CrO_3 , $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$,... trong môi trường acid hình thành sản phẩm aldehyde và ketone tương ứng, aldehyde tiếp tục bị oxi hóa tạo thành carboxylic acid.

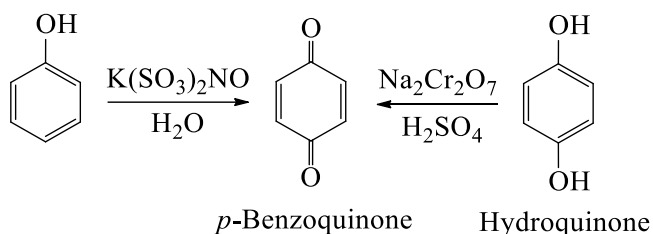
Để thu được aldehyde với hiệu suất cao trong phòng thí nghiệm thì sử dụng tác nhân oxi hóa pyridinium chlorochromate ($\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+\text{CrO}_3\text{Cl}^-$ -PCC) hoặc pyridinium dichromate ($(\text{C}_5\text{H}_5\text{NH})_2^{2+}\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ -PDC) trong dung môi dichloromethane khan (DCM).

Ngoài ra, khi cho hơi alcohol bậc một và alcohol bậc hai qua xúc tác copper ở nhiệt độ cao trong điều kiện thiếu oxygen không khí sẽ thu được hợp chất aldehyde và ketone tương ứng.

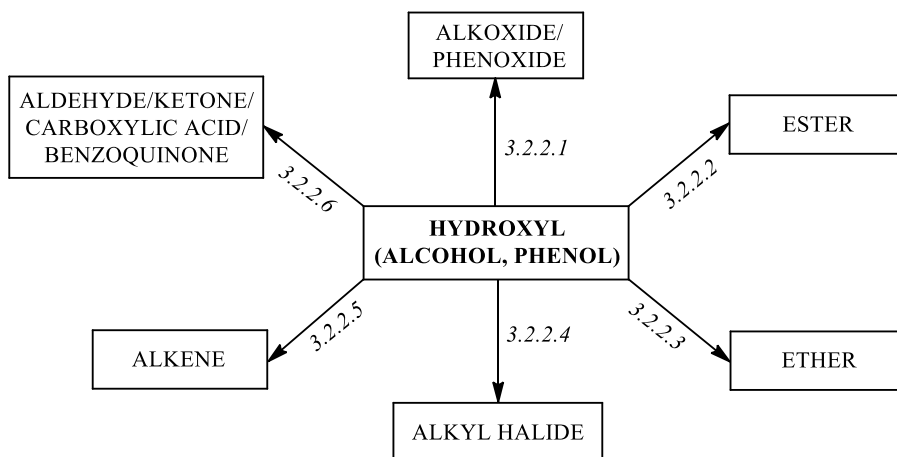
Ví dụ: Phản ứng oxi hóa một số alcohol trong các tác nhân oxi hóa ở điều kiện thích hợp:



Phản ứng oxi hóa phenol với chất oxi hóa mạnh như $\text{K}(\text{SO}_3)_2\text{NO}$ (potassium nitrososulfonate, còn gọi là muối Fremy) hình thành sản phẩm là *p*-benzoquinone (gọi tắt là benzoquinone). Thực tế, benzoquinone được tạo thành từ phản ứng oxi hóa hydroquinone bằng tác nhân $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ trong môi trường acid, được thể hiện ở sơ đồ phản ứng:

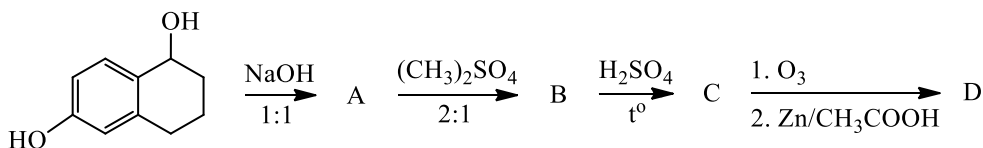


Như vậy, chuyển hóa nhóm hydroxyl của alcohol và phenol để hình thành các sản phẩm tương ứng được tóm tắt ở sơ đồ:

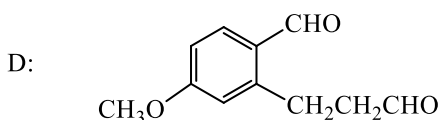
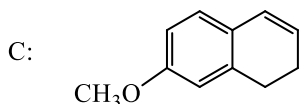
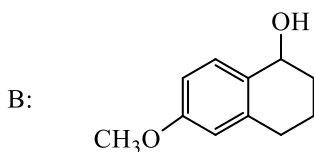
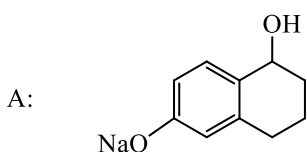


Bài tập vận dụng 1

Xác định công thức cấu tạo thu gọn các hợp chất A, B, C, D trong sơ đồ chuyển hóa:



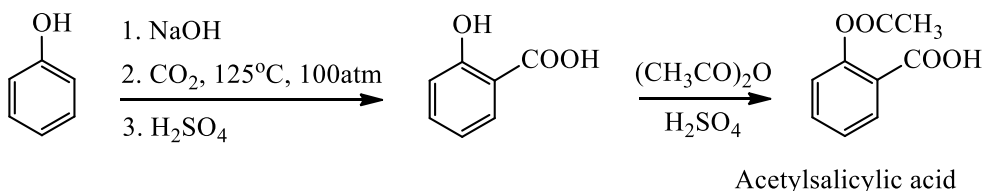
Hướng dẫn: Công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất A, B, C, D trong sơ đồ chuyển hóa được xác định:



Bài tập vận dụng 2

Dược phẩm aspirin (acetylsalicylic acid) có tác dụng làm giảm đau, hạ nhiệt và khả năng chống viêm. Xây dựng sơ đồ tổng hợp dược phẩm này từ phenol, hóa chất cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ.

Hướng dẫn: Sơ đồ phản ứng minh họa quy trình tổng hợp dược phẩm aspirin (acetylsalicylic acid) từ phenol, hóa chất cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ:

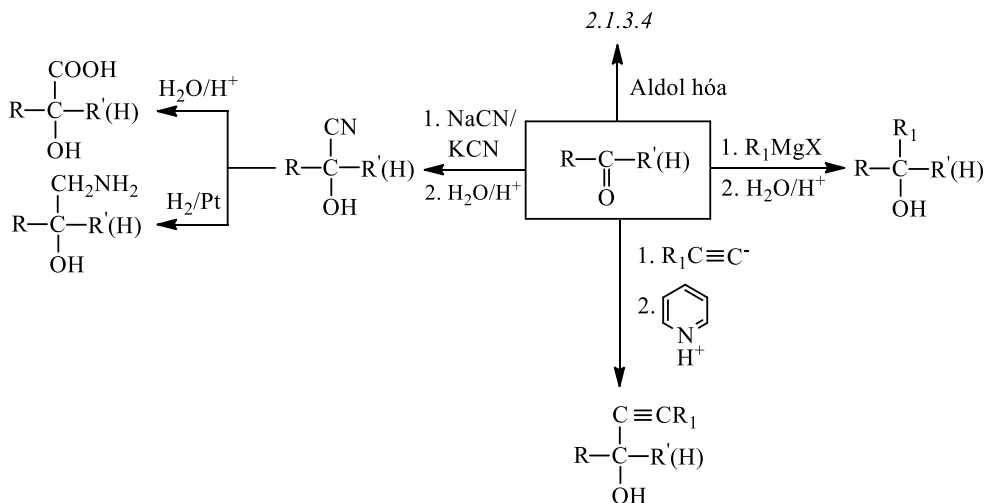


3.2.3. Chuyển hóa nhóm chức carbonyl của aldehyde và ketone

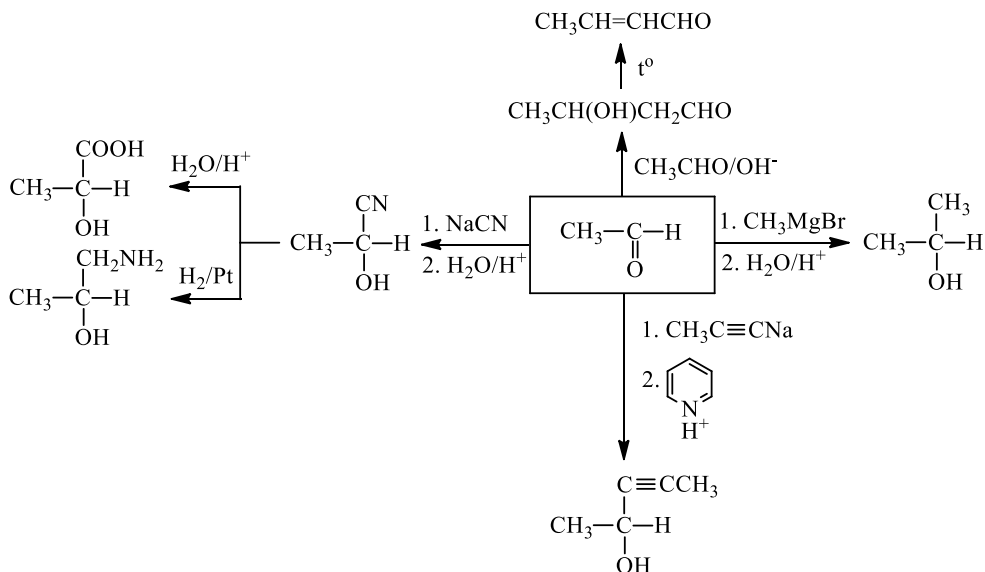
Sự chuyển hóa nhóm chức carbonyl của aldehyde và ketone được thực hiện bằng phản ứng cộng ái nhân, phản ứng oxi hóa - khử.

3.2.3.1. Phản ứng cộng ái nhân

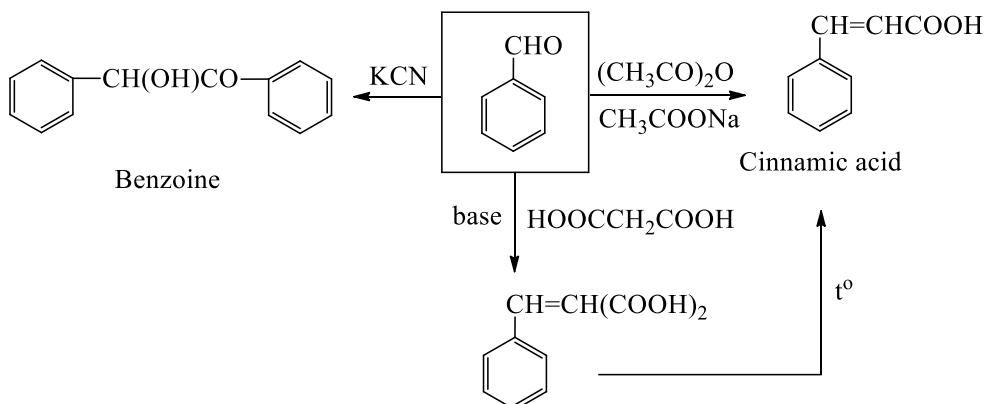
Phản ứng cộng ái nhân của tác nhân có nguyên tử carbon tích điện âm vào nhóm chức carbonyl của aldehyde và ketone sẽ thu được sản phẩm hình thành liên kết giữa carbon và carbon:



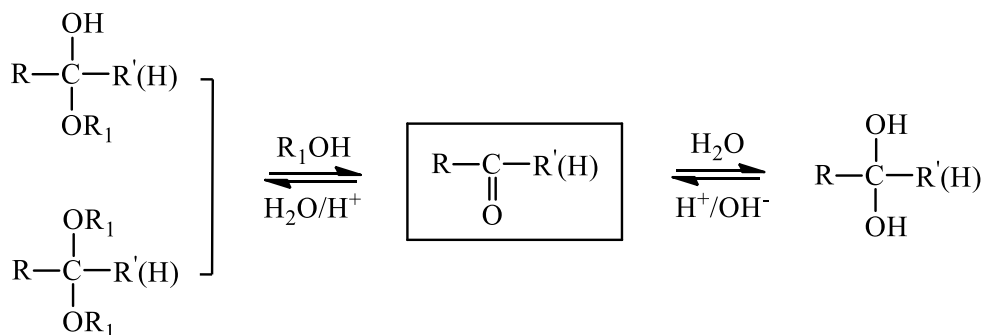
Ví dụ 1: Sự hình thành các sản phẩm tương ứng của phản ứng cộng ái nhân giữa ethanal với các tác nhân có nguyên tử carbon tích điện âm:



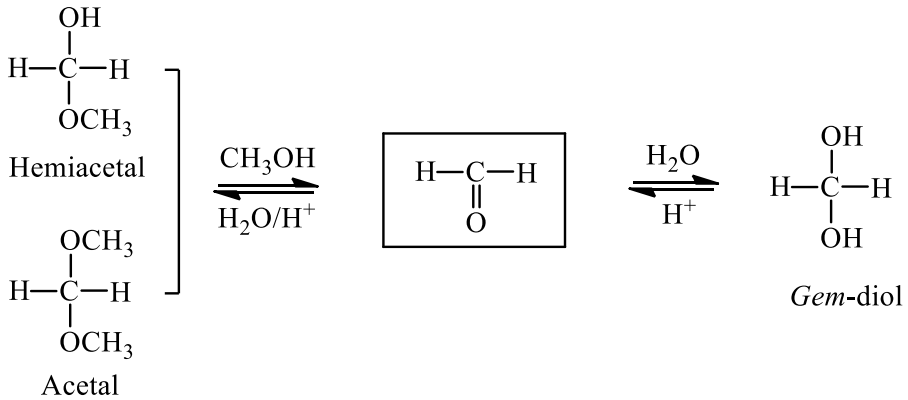
Ví dụ 2: Benzaldehyde lần lượt tác dụng với acetic anhydride trong xúc tác sodium acetate (Phản ứng Perkin), malonic acid (phản ứng Knoevenagel), benzaldehyde với xúc tác KCN (phản ứng ngưng tụ benzoine) tạo thành các sản phẩm tương ứng:



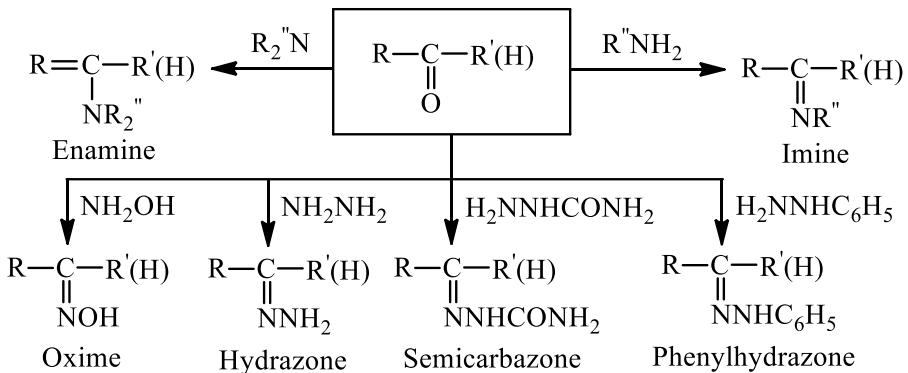
Phản ứng cộng ái nhân của tác nhân có nguyên tử oxygen tích điện âm vào nhóm chức carbonyl của aldehyde và ketone sẽ thu được sản phẩm hình thành liên kết giữa carbon và oxygen:



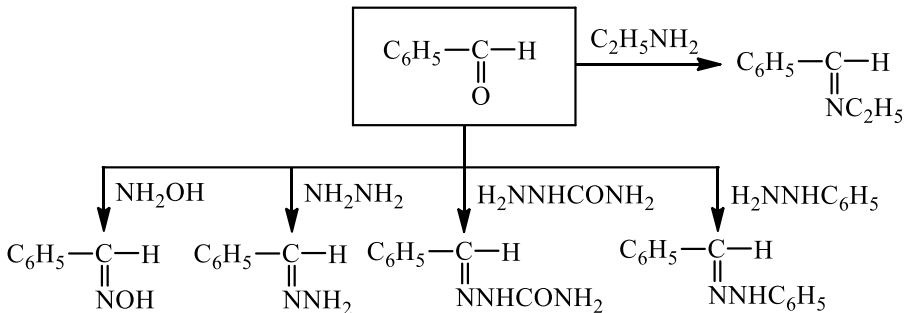
Ví dụ: Phản ứng cộng ái nhân của methanal với nước và methanol ở môi trường acid hình thành sản phẩm *gem*-diol, hemiacetal và acetal tương ứng:



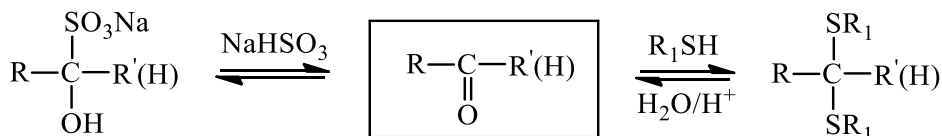
Phản ứng cộng ái nhân của tác nhân có nguyên tử nitrogen tích điện âm vào nhóm chức carbonyl của aldehyde và ketone sẽ thu được sản phẩm hình thành liên kết giữa carbon và nitrogen:



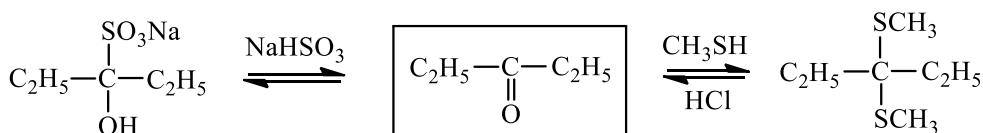
Ví dụ: Sản phẩm tương ứng thu được khi thực hiện phản ứng cộng ái nhân của benzaldehyde lần lượt với các tác nhân ethylamine, hydroxylamine, hydrazine, semicarbazide và phenylhydrazine:



Phản ứng cộng ái nhân của tác nhân có nguyên tử sulfur tích điện âm vào nhóm chức carbonyl của aldehyde và ketone sẽ thu được sản phẩm hình thành liên kết giữa carbon và sulfur:



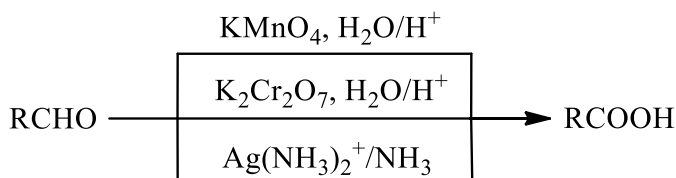
Ví dụ: Sản phẩm tương ứng thu được khi thực hiện phản ứng cộng ái nhân của diethyl ketone lần lượt với tác nhân methanethiol trong môi trường acid và dung dịch sodium bisulfite bão hòa trong nước:



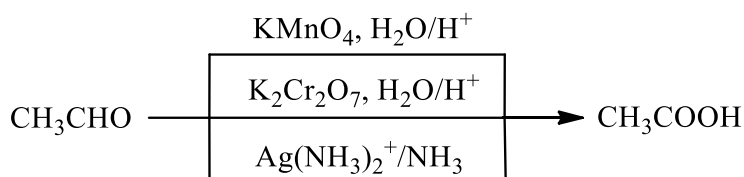
3.2.3.2. Phản ứng oxi hóa-khử

a) Phản ứng oxi hóa

Carboxylic acid hình thành từ phản ứng oxi hóa aldehyde với một số tác nhân oxi hóa:

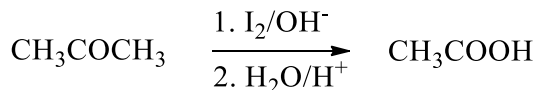


Ví dụ: Oxi hóa ethanal với một số tác nhân oxi hóa thu được acetic acid, được thể hiện ở sơ đồ phản ứng:



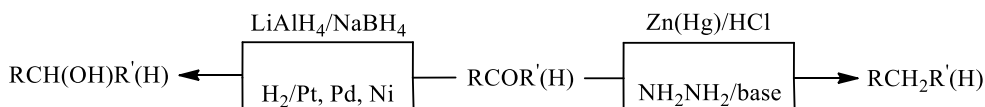
Hợp chất ketone thường bền với các tác nhân oxi hóa và phản ứng oxi hóa ketone ít có giá trị trong tổng hợp hữu cơ. Ở điều kiện thích

hợp, phản ứng cắt mạch carbon của ketone xảy ra, hình thành hợp chất carboxylic acid tương ứng:

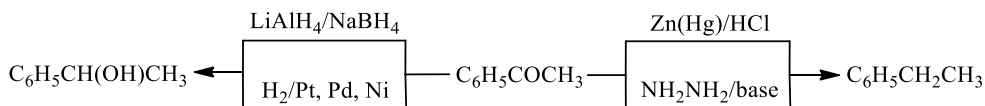


b) Phản ứng khử

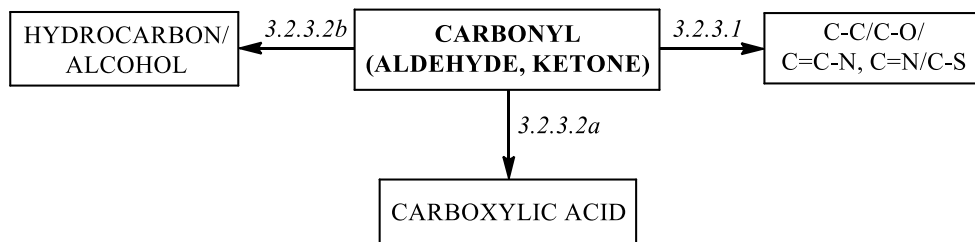
Phản ứng khử aldehyde, ketone sử dụng tác nhân Zn(Hg)/HCl (Phương pháp khử Clemmensen), $\text{NH}_2\text{NH}_2/\text{base}$ (Phương pháp khử Wolff-Kishner) sẽ hình thành hydrocarbon. Khi sử dụng tác nhân khử LiAlH_4 hay NaBH_4 hoặc H_2/Pt , Pd, Ni, Ru,... sẽ thu được alcohol bậc một và alcohol bậc hai tương ứng:



Ví dụ: Khử acetophenone với một số tác nhân khử sẽ hình thành sản phẩm tương ứng:

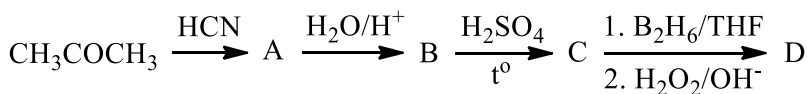


Như vậy, chuyển hóa nhóm chức carbonyl của aldehyde và ketone để tạo thành các sản phẩm tương ứng được tóm tắt ở sơ đồ:

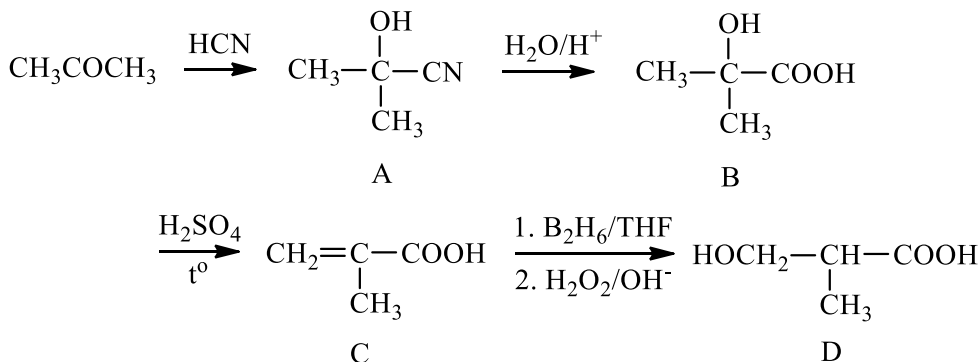


Bài tập vận dụng 1

Hoàn thành sơ đồ chuyển hóa của acetone với các hợp chất A, B, C, D được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn:



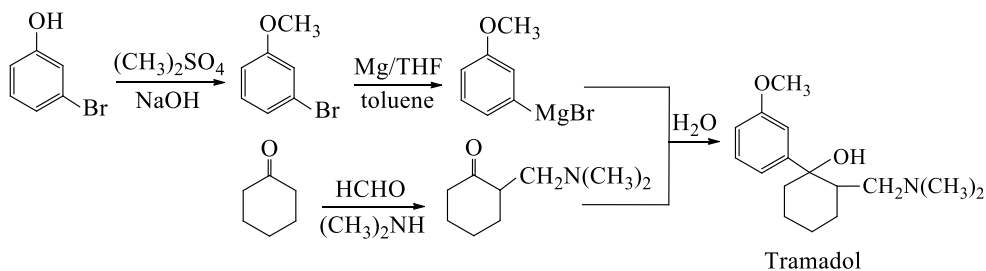
Hướng dẫn: Sơ đồ chuyển hóa acetone với hợp chất A, B, C, D được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn:



Bài tập vận dụng 2

Từ *m*-bromophenol, cyclohexanone và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, đề xuất sơ đồ tổng hợp tramadol, một loại dược phẩm dùng để giảm đau.

Hướng dẫn: Quy trình tổng hợp tramadol từ *m*-bromophenol, cyclohexanone, hóa chất cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ:

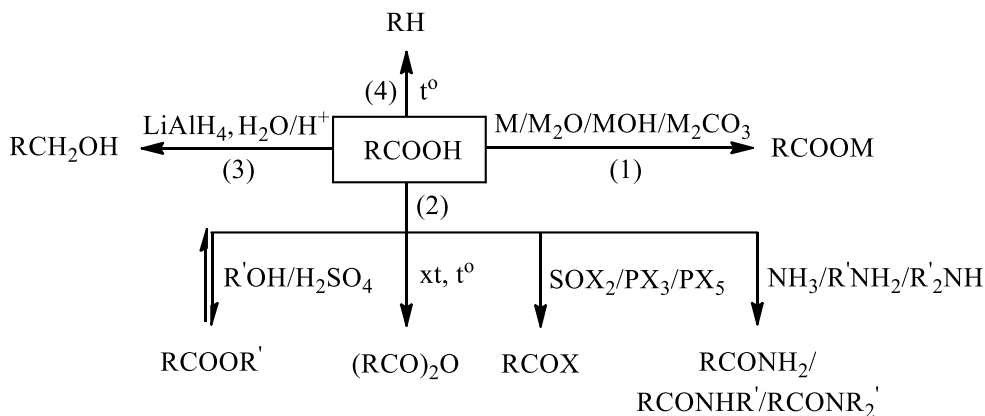


3.2.4. Chuyển hóa nhóm chức carboxyl của carboxylic acid và một số dẫn xuất

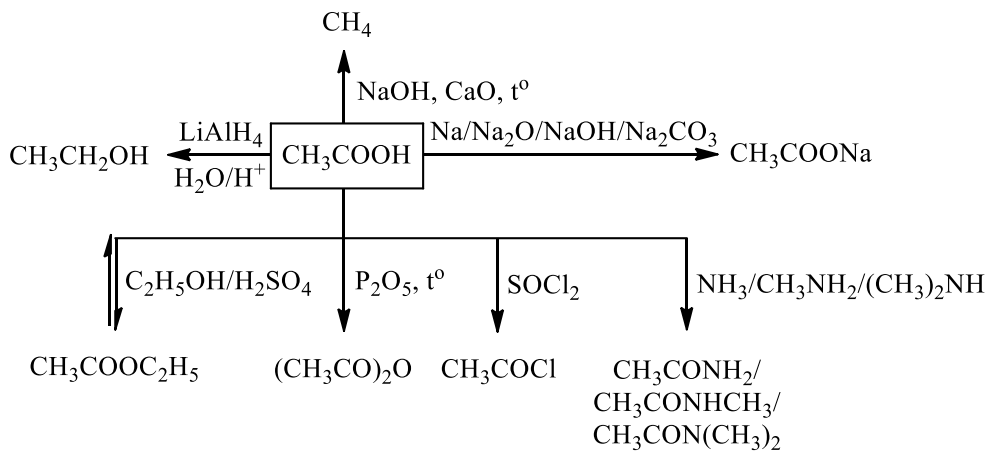
3.2.4.1. Chuyển hóa nhóm chức carboxyl của carboxylic acid

Quá trình chuyển hóa nhóm chức carboxyl của carboxylic acid được thực hiện bằng phản ứng thế hydrogen của nhóm hydroxyl (1),

phản ứng thế nhóm hydroxyl (2), phản ứng khử (3) và phản ứng decarboxyl hóa (4) hình thành các sản phẩm tương ứng, được thể hiện trên sơ đồ:



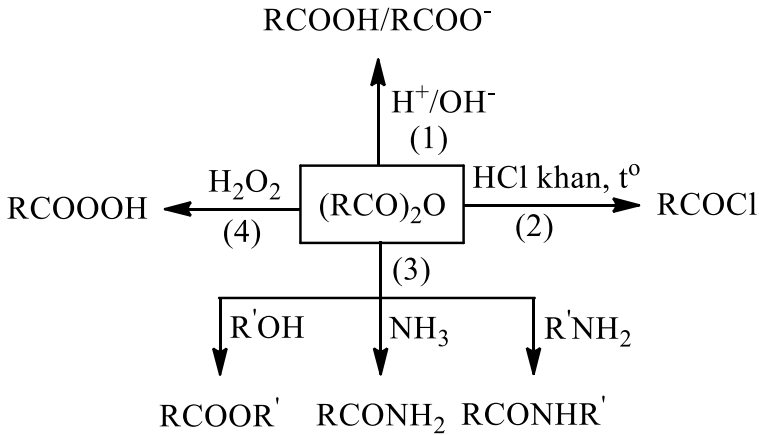
Ví dụ: Sự chuyển hóa nhóm chức carboxyl của acetic acid hình thành sản phẩm tương ứng được minh họa ở sơ đồ:



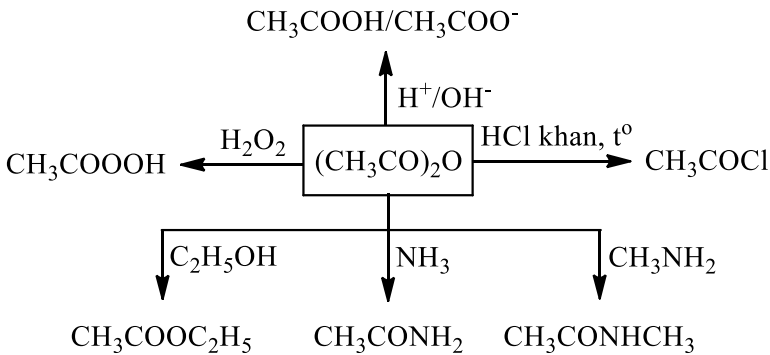
3.2.4.2. Chuyển hóa nhóm chức carboxyl của một số dẫn xuất

a) Ester

Ester tham gia phản ứng thủy phân (1), phản ứng trao đổi ester (2), phản ứng với ammonia và một số dẫn xuất (3), phản ứng khử (4), phản ứng với hợp chất cơ magnesium (5) và phản ứng ngưng tụ Claisen (6) tạo thành các sản phẩm tương ứng, được thể hiện ở sơ đồ chuyển hóa:

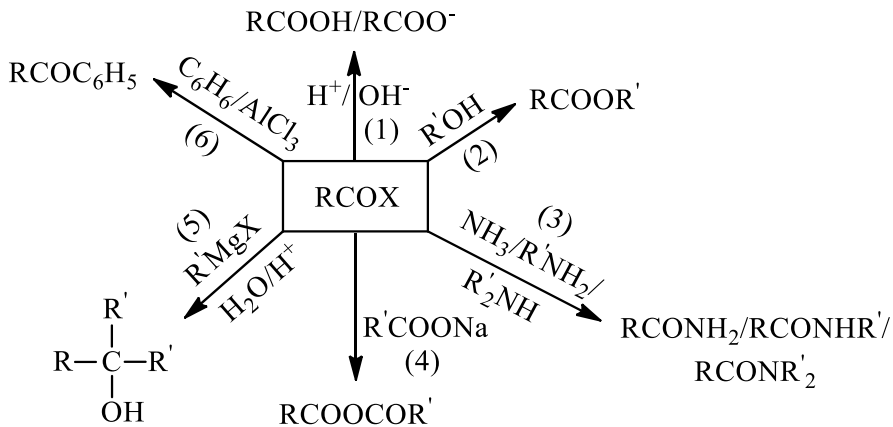


Ví dụ: Sự tạo thành các sản phẩm tương ứng từ sự chuyển hóa acetic anhydride được trình bày ở sơ đồ:

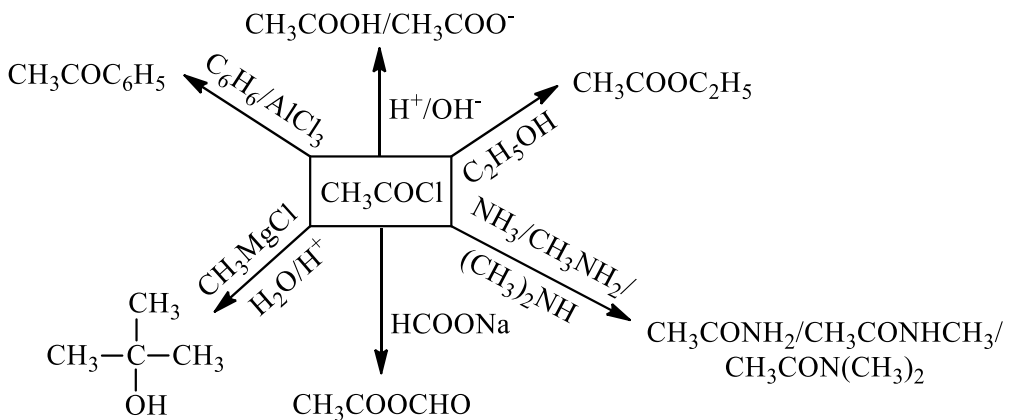


c) Acyl halide (acid halide)

Acyl halide (acid halide) tham gia phản ứng thủy phân (1), phản ứng với alcohol (2), phản ứng với ammonia và một số dẫn xuất (3), phản ứng với muối carboxylate (4), phản ứng với hợp chất cơ magnesium (5) và phản ứng với hydrocarbon thơm (6) tạo thành các sản phẩm tương ứng, được thể hiện trên sơ đồ chuyển hóa:

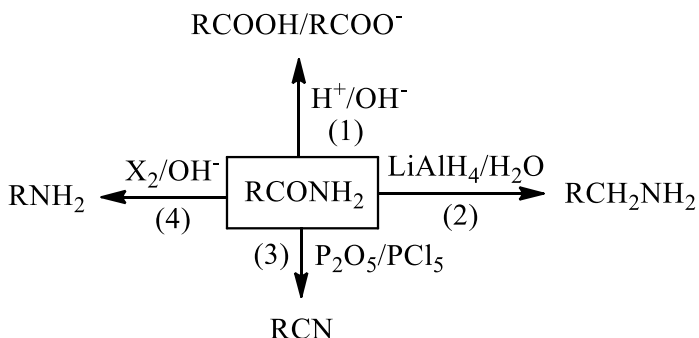


Ví dụ: Sự tạo thành các sản phẩm tương ứng từ sự chuyển hóa acetyl chloride được trình bày ở sơ đồ:

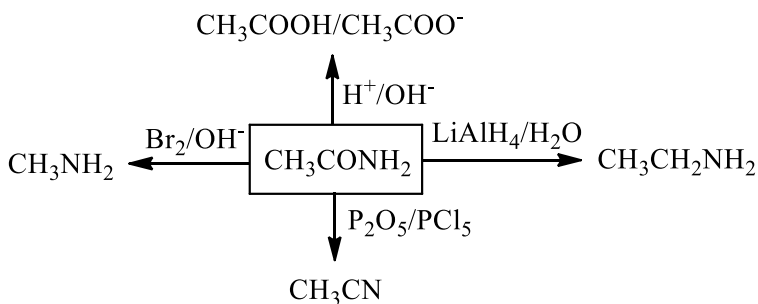


d) Amide

Amide tham gia phản ứng thủy phân (1), phản ứng khử (2), phản ứng với P_2O_5 hay PCl_5 (3) và phản ứng thoái phân Hoffmann (4) tạo thành các sản phẩm tương ứng, được thể hiện trên sơ đồ chuyển hóa:

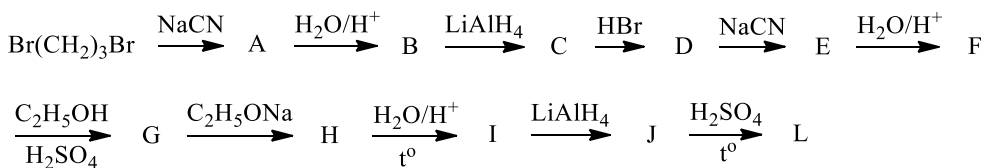


Ví dụ: Sự hình thành các sản phẩm tương ứng từ sự chuyển hóa acetamide được trình bày ở sơ đồ:



Bài tập vận dụng 1

Xác định công thức cấu tạo thu gọn của hợp chất A đến L trong sơ đồ chuyển hóa, trong đó các phản ứng đều dùng dư tác nhân:



Hướng dẫn: Công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất từ A đến L:

A: $\text{NC(CH}_2)_3\text{CN}$

B: $\text{HOOC(CH}_2)_3\text{COOH}$

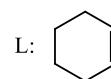
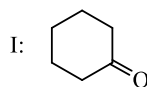
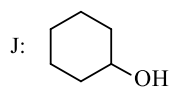
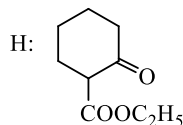
C: $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$

D: $\text{BrCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{Br}$

E: $\text{NCCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CN}$

F: $\text{HOOCCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{COOH}$

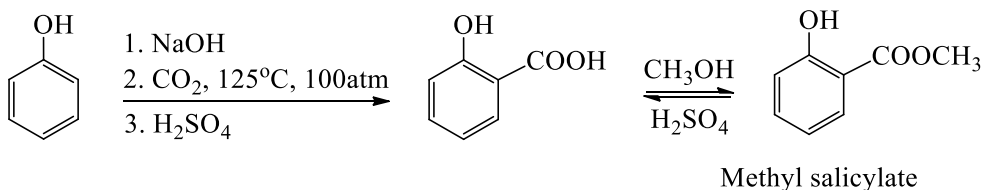
G: $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC(CH}_2)_5\text{COOC}_2\text{H}_5$



Bài tập vận dụng 2

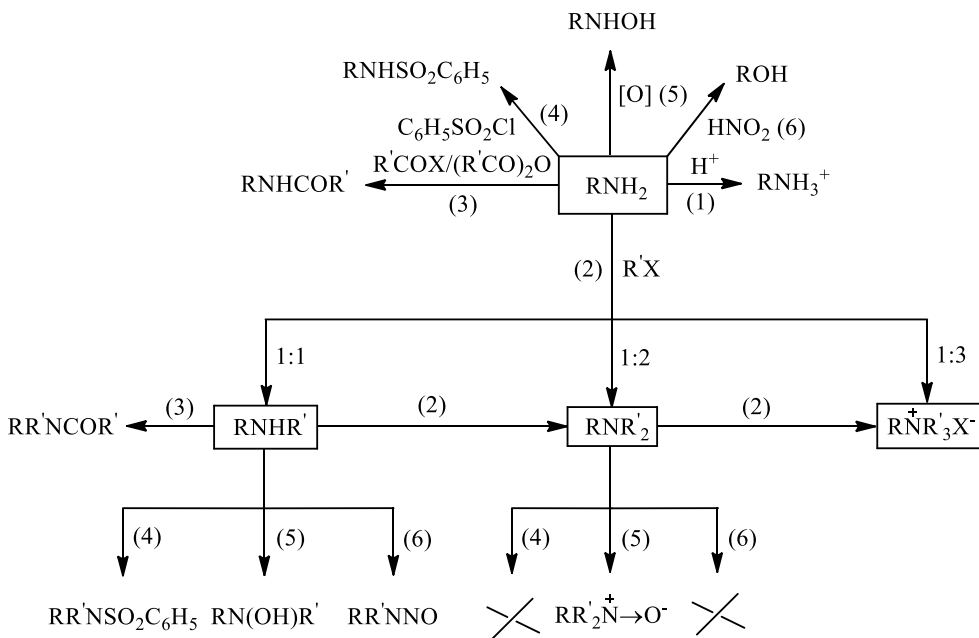
Tổng hợp methyl salicylate (dầu xanh), một dược phẩm có tác dụng giảm đau; hạ nhiệt và khả năng chống viêm từ phenol, hóa chất cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ.

Hướng dẫn: Sơ đồ tổng hợp methyl salicylate (dầu xanh), một dược phẩm có tác dụng giảm đau; hạ nhiệt và khả năng chống viêm từ phenol, hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ:

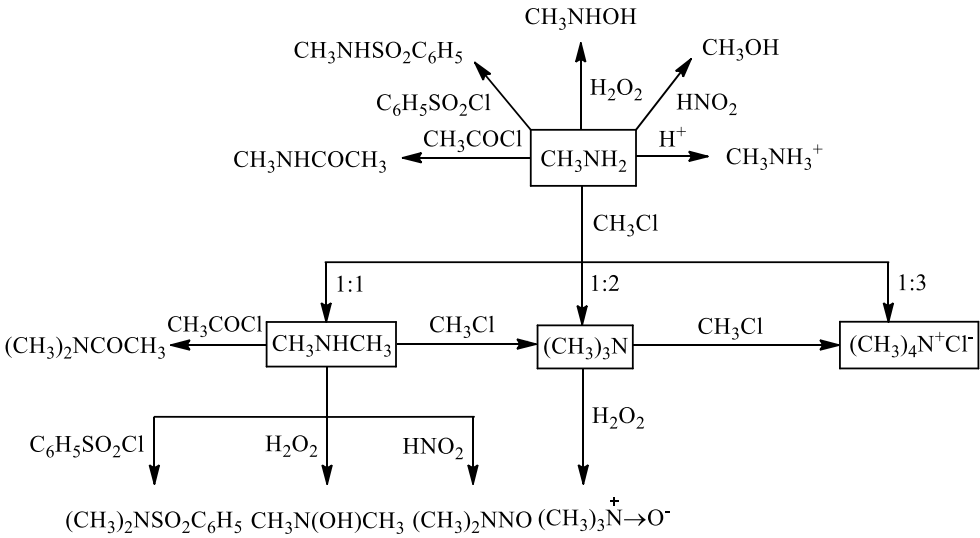


3.2.5. Chuyển hóa nhóm amino của amine

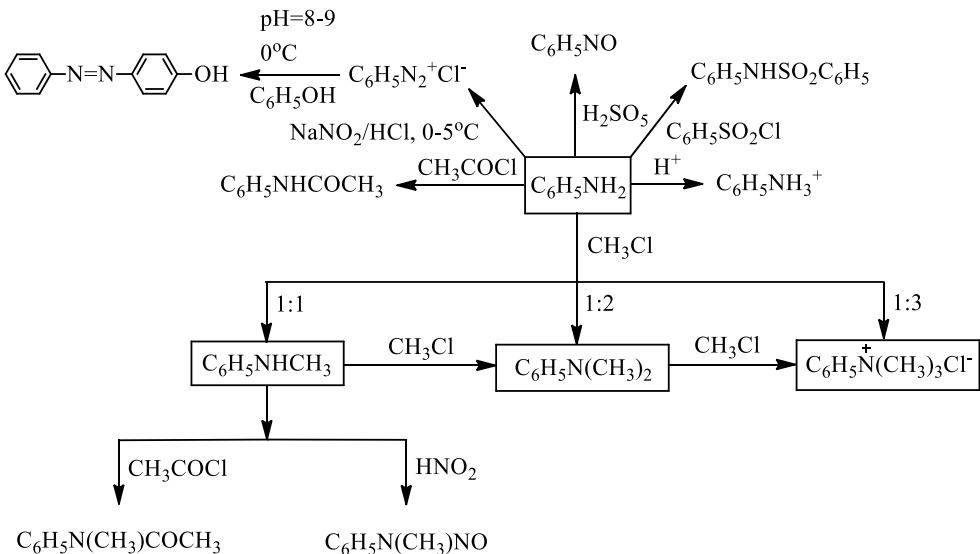
Sự chuyển hóa nhóm amino của amine được thực hiện bằng phản ứng thể hiện tính base (1), phản ứng alkyl hóa (2), phản ứng acyl hóa (3), phản ứng sulfonyl hóa (4), phản ứng oxi hóa (5) và phản ứng với HNO_2 (6) tạo các sản phẩm tương ứng, được thể hiện trên sơ đồ:



Ví dụ 1: Sự hình thành các sản phẩm tương ứng từ sự chuyển hóa methylamine được minh họa ở sơ đồ:

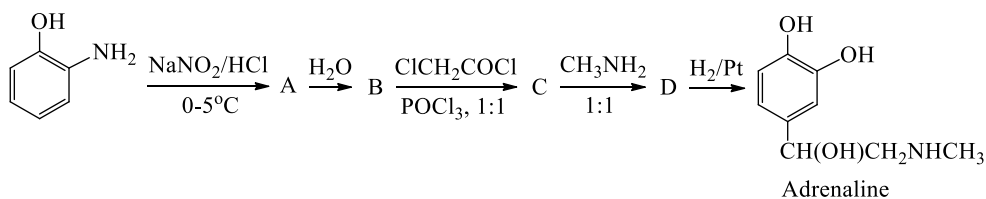


Ví dụ 2: Sự chuyển hóa nhóm amino của aniline thành các sản phẩm tương ứng được thể hiện ở sơ đồ:

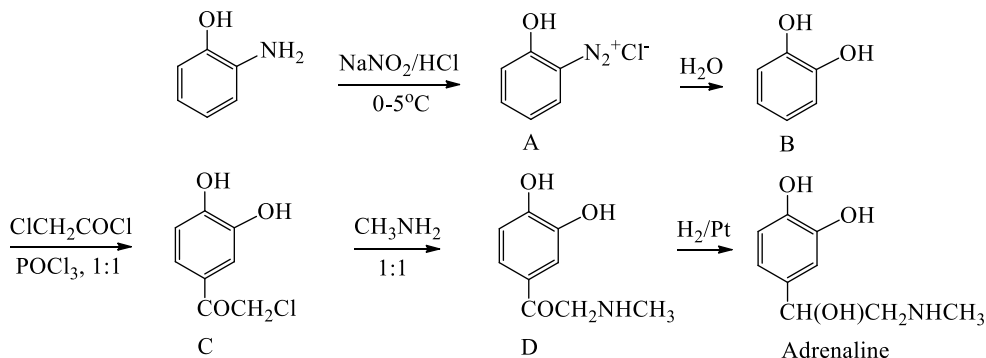


Bài tập vận dụng 1

Hoàn thành sơ đồ tổng hợp adrenaline với hợp chất A, B, C, D được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn.



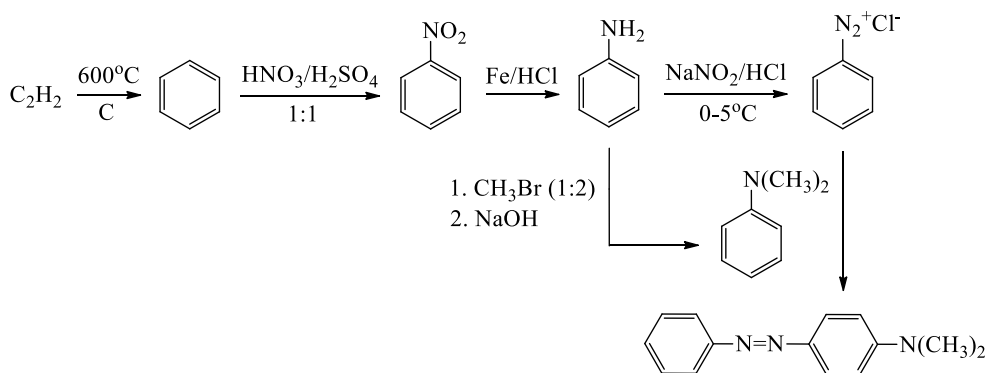
Hướng dẫn: Sơ đồ tổng hợp adrenaline với hợp chất A, B, C, D được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn:



Bài tập vận dụng 2

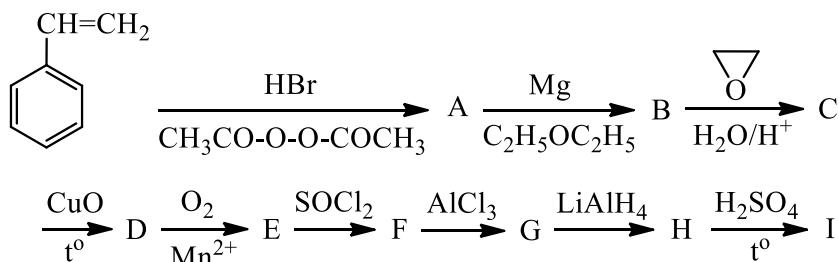
Xây dựng quy trình tổng hợp *p*-dimethylaminoazobenzene (methyl yellow), một loại phẩm màu azo dùng làm chất chỉ thị màu, chất nhuộm màu từ acetylene, bromomethane, hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

Hướng dẫn: Quy trình tổng hợp *p*-dimethylaminoazobenzene (methyl yellow) từ acetylene, bromomethane, hóa chất vô cơ cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ:

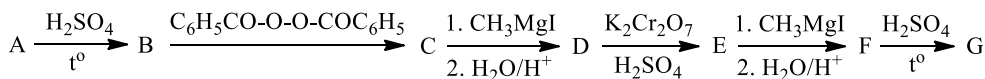


NỘI DUNG ÔN TẬP

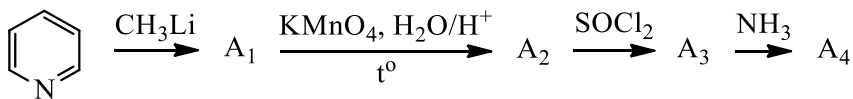
- 3.1.** Trình bày sơ đồ phản ứng tóm tắt việc đưa nhóm chức vào phân tử alkane, alkene, alkyne, hydrocarbon thơm và dị vòng thơm đơn giản.
- 3.2.** Hoàn thành sơ đồ chuyển hóa styrene, trong đó hợp chất từ A đến I được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn.



- 3.3.** Trình bày sơ đồ phản ứng tóm tắt quá trình chuyển hóa giữa các nhóm chức trong phân tử dẫn xuất halogen, alcohol và phenol, aldehyde và ketone, carboxylic acid và dẫn xuất, amine.
- 3.4.** Đề xuất quy trình tổng hợp methyl da cam (methyl orange), một phẩm màu họ azo được sử dụng rộng rãi trong phòng thí nghiệm; công nghiệp dệt may, in ấn, sản xuất giấy,... từ aniline và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.
- 3.5.** Xác định công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất từ A đến G trong sơ đồ chuyển hóa, biết rằng thực hiện phản ứng ozone phân hợp chất B hình thành sản phẩm $\text{OHC}(\text{CH}_2)_4\text{CHO}$.

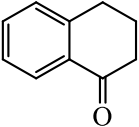
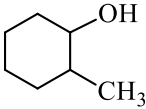
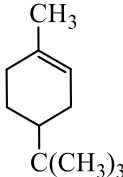
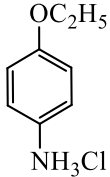
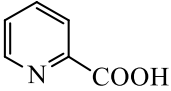


- 3.6.** Lập quy trình tổng hợp thuốc gây tê cục bộ benzocaine từ *p*-nitrotoluene, hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.
- 3.7.** Đề xuất sơ đồ chuyển hóa methane, bromoethane để hình thành các sản phẩm tương ứng.



Hướng dẫn:

- Sử dụng phần mềm ISIS Draw hoặc ChemDraw để vẽ công thức cấu tạo các hợp chất hóa học ở nội dung ôn tập 3.2, 3.5, 3.8, 3.10, 3.12 và 3.13.
- Tham khảo tài liệu 3, 4 để tìm hiểu cơ chế các phản ứng đưa nhóm chức vào phân tử hợp chất hữu cơ và sự chuyển hóa giữa chúng trong nội dung ôn tập 3.1 và 3.3; tài liệu 5 để thực hiện nội dung ôn tập 3.10.
- *Gợi ý:* Công thức cấu tạo thu gọn của G (3.2), D (3.5), E (3.8), A(3.12) và A₂ (3.13).

3.2	3.5	3.8	3.12	3.13
G	D	E	A	A ₂
				

Chương 4

PHƯƠNG PHÁP ĐÓNG VÒNG VÀ MỞ VÒNG

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, người học áp dụng được:

1. Các phương pháp đóng vòng bao gồm phương pháp đóng vòng nội phân tử, phương pháp cộng hợp vòng và phương pháp vòng hóa vòng electron để tổng hợp các hợp chất hữu cơ mạch vòng từ các hợp chất hữu cơ mạch hở hoặc các hợp chất hữu cơ mạch vòng.
2. Các phương pháp mở vòng bằng phản ứng khử hóa, phản ứng cộng hợp và phản ứng sử dụng một số tác nhân khác để chuyển hóa các hợp chất hữu cơ mạch vòng thành các hợp chất hữu cơ mạch hở.

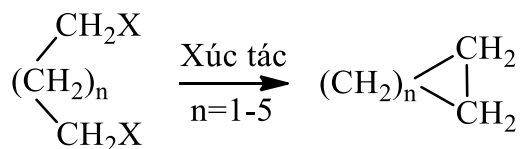
4.1. Phương pháp đóng vòng

4.1.1. Phương pháp đóng vòng nội phân tử dựa trên sự tương tác electrophile - nucleophile

4.1.1.1. Phản ứng alkyl hóa

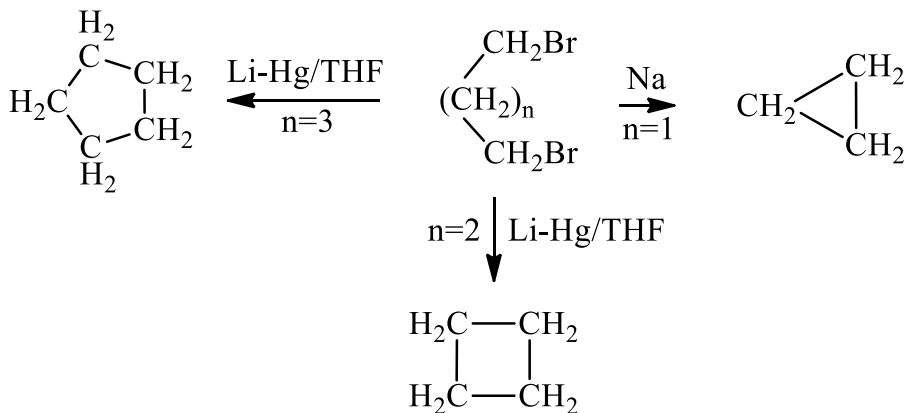
a) Phản ứng alkyl hóa dẫn xuất alkyl halide

Sự tạo thành hợp chất hữu cơ đơn vòng từ dẫn xuất alkyl halide mạch hở, có hai nguyên tử halogen trong phân tử với xúc tác thích hợp:

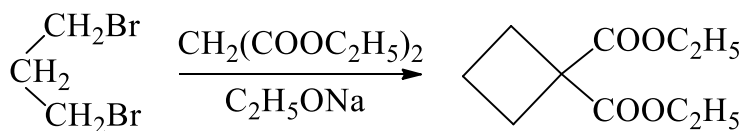


Ví dụ 1: Hợp chất cyclopropane, cyclobutane và cyclopentane được hình thành từ 1,3-dibromopropane với xúc tác Na; 1,4-dibromobutane

và 1,5-dibromopentane với xúc tác Li-Hg trong dung môi tetrahydrofuran (THF) tương ứng:

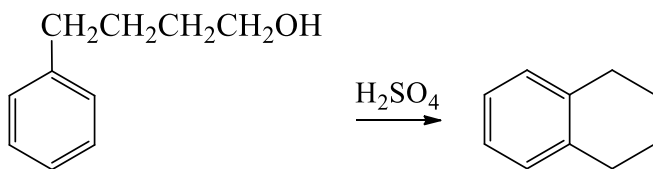


Ví dụ 2: Khi sử dụng xúc tác $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$, hợp chất 1,3-dibromopropane thực hiện phản ứng Perkin với tác nhân diethyl malonate hình thành hợp chất hữu cơ đơn vòng:



b) Phản ứng C-alkyl hóa ở nhân thơm

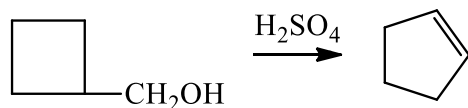
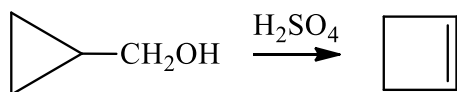
Hợp chất hữu cơ hai vòng được tạo ra bằng phản ứng C-alkyl hóa ở nhân thơm theo cơ chế electrophile:



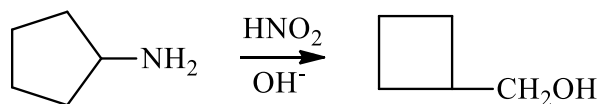
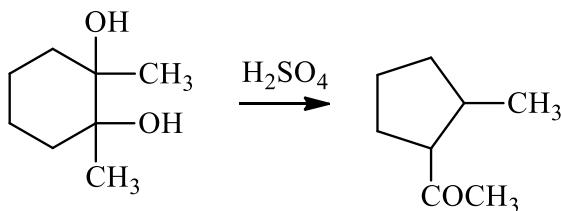
c) Phản ứng chuyển vị

Sự mở rộng vòng hoặc thu hẹp vòng được thực hiện bằng phản ứng chuyển vị các hợp chất hữu cơ mạch vòng.

- Sự mở rộng vòng:

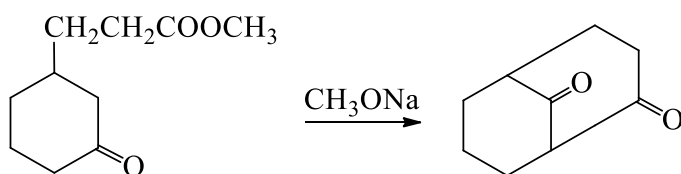


- Sự thu hẹp vòng:

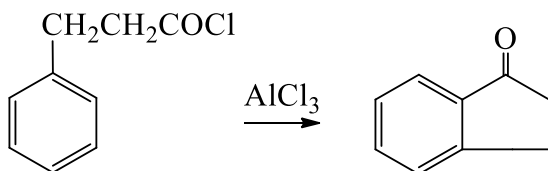


4.1.1.2. Phản ứng acyl hóa

Hợp chất hữu cơ hai vòng được tạo thành từ hợp chất hữu cơ đơn vòng bằng phản ứng acyl hóa:



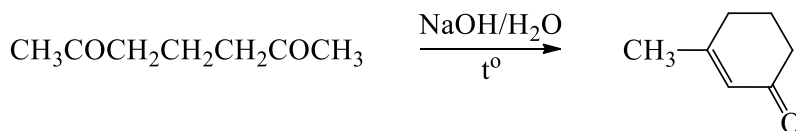
Ngoài ra, hợp chất hữu cơ hai vòng được tạo thành bằng phản ứng C-acyl hóa ở nhân thơm theo cơ chế electrophile:



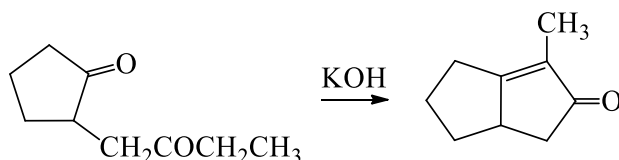
4.1.1.3. Phản ứng ngưng tụ

a) Phản ứng aldol nội phân tử

Phản ứng aldol nội phân tử xảy ra khi trong cùng một phân tử có hai nhóm carbonyl ở vị trí thích hợp, hình thành hợp chất hữu cơ đơn vòng và thường ưu tiên vòng năm cạnh hay sáu cạnh:

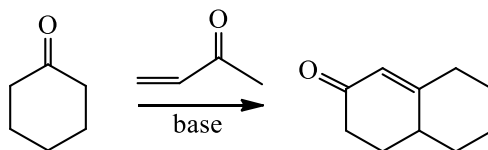


Bên cạnh đó, hợp chất hữu cơ hai vòng cũng được tạo thành từ phản ứng aldol nội phân tử:



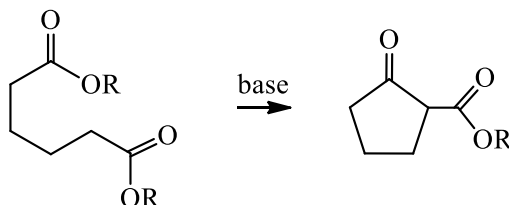
b) Phản ứng Robinson

Phản ứng Robinson là phản ứng tạo thành ketone không bão hòa α, β trong vòng cyclohexane khi sử dụng ketone phản ứng với methyl vinyl ketone ở môi trường base:

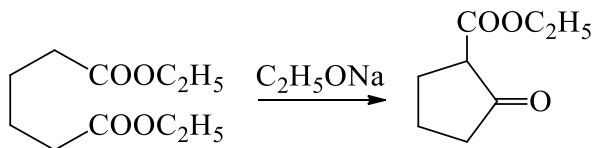


c) Phản ứng Dieckmann

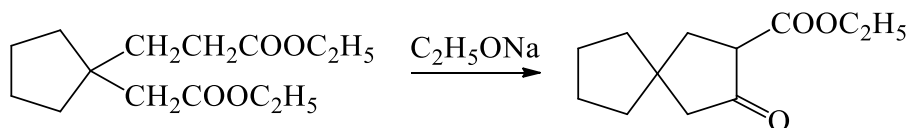
Phản ứng Dieckmann là phản ứng ngưng tụ hợp chất diester trong môi trường base hình thành hợp chất β -keto ester:



Ví dụ 1: Sự hình thành β -keto ester vòng năm cạnh từ diethyl adipate với sodium ethylate theo phản ứng Dieckmann:

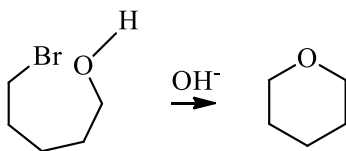


Ví dụ 2: Hợp chất hữu cơ hai vòng được tạo thành từ phản ứng Dieckmann:



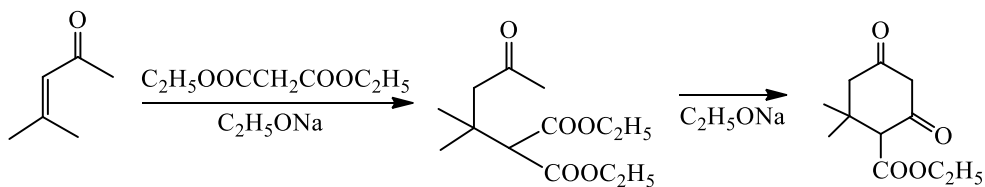
d) Phản ứng Williamson

Phản ứng đóng vòng theo Williamson để hình thành hợp chất ether mạch vòng, đặc biệt là ether vòng có kích thước lớn, đa chức:

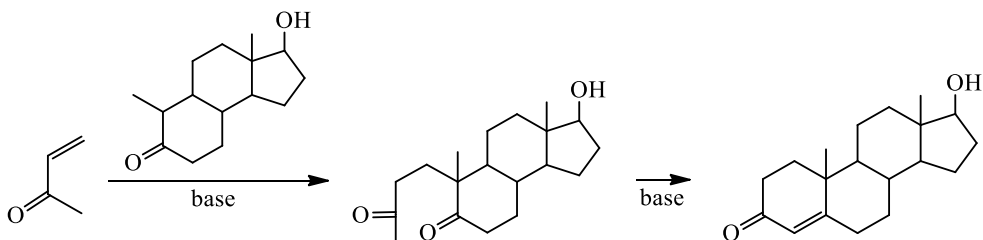


e) Phản ứng Michael

Kết hợp phản ứng Michael và phản ứng Claisen để tổng hợp dioxoester:

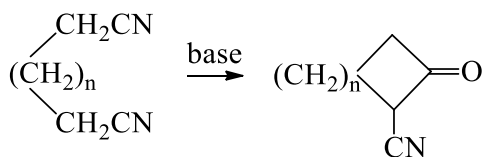


Kết hợp phản ứng Michael và phản ứng aldol để tổng hợp vòng sterane:

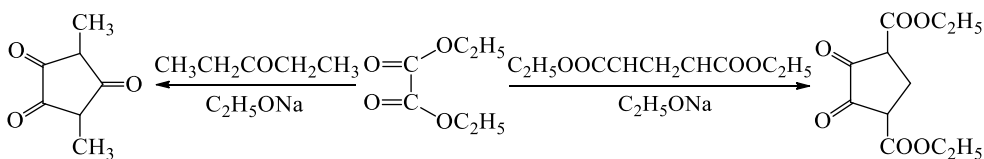


f) Các phản ứng ngưng tụ khác

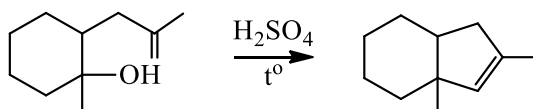
Từ hợp chất dinitrile mạch dài:



Từ hợp chất diethyl oxalate:



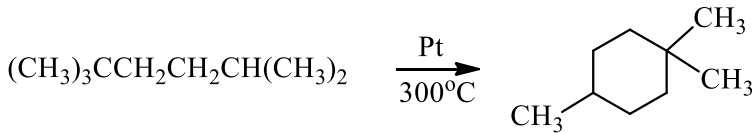
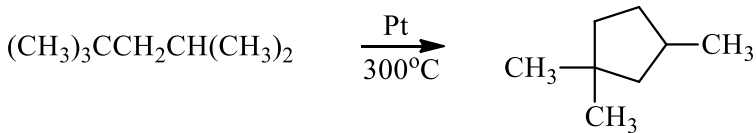
Từ hợp chất alcohol:



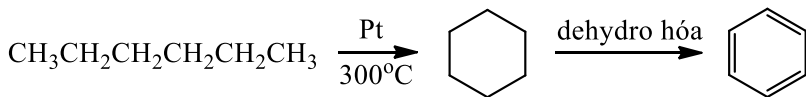
4.1.1.4. Phản ứng nhiệt phân

a) Phản ứng dehydro hóa

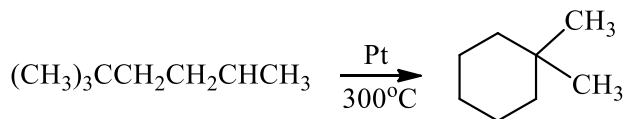
Khi sử dụng xúc tác kim loại Pt ở nhiệt độ cao khoảng 300°C, các alkane sẽ thực hiện phản ứng dehydro hóa đóng vòng và hình thành cycloalkane năm cạnh đến bảy cạnh:



Trường hợp alkane có mạch carbon lớn hơn năm nguyên tử thì khi thực hiện phản ứng dehydro hóa, đầu tiên sẽ hình thành cycloalkane từ sáu cạnh trở lên, sau đó tiếp tục thực hiện phản ứng dehydro hóa tạo thành benzen hoặc dẫn xuất của benzen, được trình bày trên sơ đồ phản ứng:

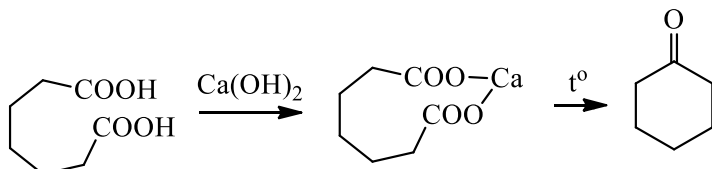
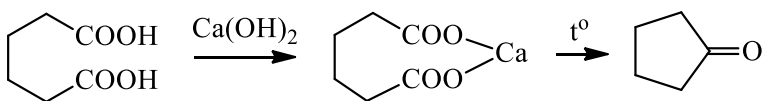


Tuy nhiên, với sự tồn tại của nguyên tử carbon bậc bốn trong phân tử alkane sẽ cản trở quá trình hình thành benzen hoặc dẫn xuất của benzen:



b) Phản ứng Piria

Phản ứng Piria là phản ứng nhiệt phân muối calcium của dicarboxylic acid tạo ketone vòng năm cạnh, sáu cạnh:



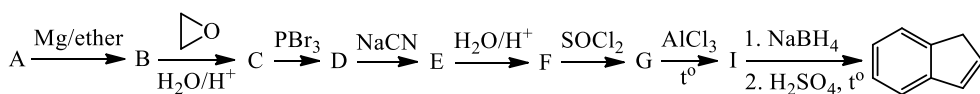
c) Phản ứng Ruzicka

Phản ứng Ruzicka là phản ứng tạo thành ketone vòng lớn khi đun nóng dicarboxylic acid với xúc tác thorium oxide:

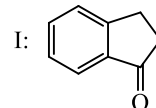
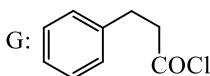
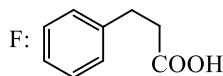
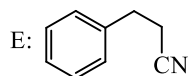
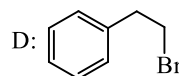
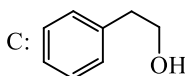
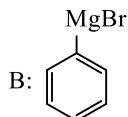
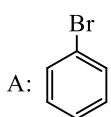


Bài tập vận dụng 1

Xác định công thức cấu tạo thu gọn của hợp chất từ A đến I trong sơ đồ chuyển hóa với tỷ lệ các phản ứng 1:1.



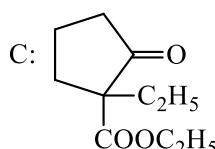
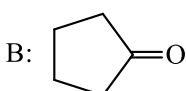
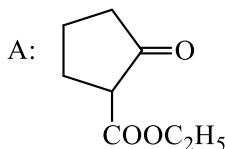
Hướng dẫn: Công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất từ A đến I:



Bài tập vận dụng 2

Tiến hành đun diethyl adipate với sodium ethylate thu được sản phẩm A. Khi đun nóng A với xúc tác acid thu được sản phẩm B, còn đun nóng A với ethyl bromide thu được sản phẩm C. Xác định công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất A, B, C.

Hướng dẫn: Công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất A, B, C:

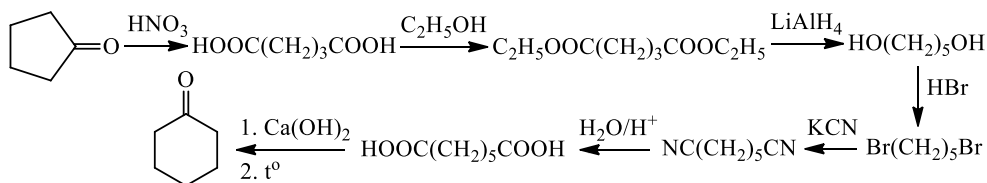


Bài tập vận dụng 3

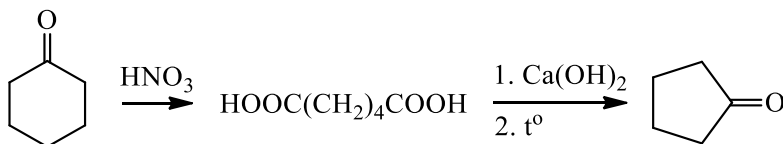
Từ cyclopentanone và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, đề xuất sơ đồ tổng hợp cyclohexanone và ngược lại.

Hướng dẫn:

- Từ cyclopentanone tổng hợp cyclohexanone:



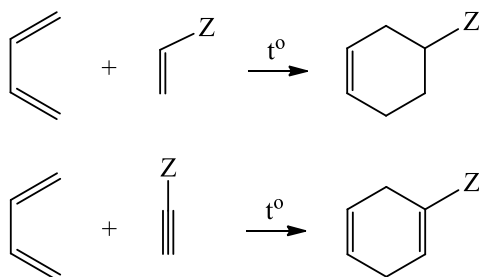
- Từ cyclohexanone tổng hợp cyclopentanone:



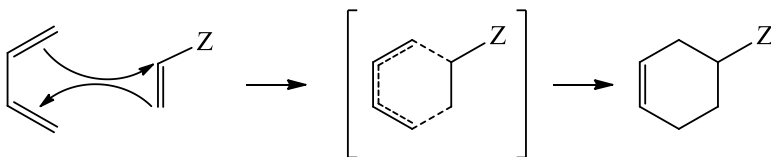
4.1.2. Phương pháp cộng hợp vòng

4.1.2.1. Phản ứng Diels-Alder

Phản ứng Diels-Alder là phản ứng cộng đóng vòng 1,4 của một alkadiene có hai liên kết đôi C=C liên hợp (diene) với một alkene hoặc alkyne (dienophile) hình thành hợp chất vòng sáu cạnh:

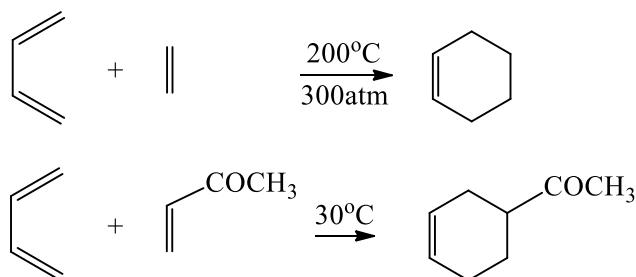


Sự tương tác đồng thời giữa alkadiene với dienophile ở cả hai đầu tác nhân đã phá vỡ ba liên kết π , hình thành hai liên kết σ và một liên kết π thông qua sự tạo thành trạng thái chuyển tiếp dạng vòng, phản ứng xảy ra một giai đoạn. Cơ chế phản ứng Diels-Alder được tóm tắt:

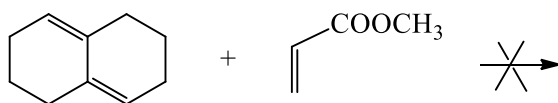


Khi Z trong dienophile là nhóm hút điện tử ($-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CN}, \dots$) thì phản ứng Diels-Alder xảy ra nhanh hơn. Ngược lại, Z là nhóm đẩy điện tử sẽ làm giảm khả năng phản ứng Diels-Alder.

Ví dụ: Phản ứng giữa butadiene và ethylene chỉ xảy ra ở nhiệt độ cao (200°C) và áp suất cao (300atm), trong khi đó phản ứng giữa butadiene với methyl vinyl ketone có thể xảy ra ở nhiệt độ khoảng 30°C :

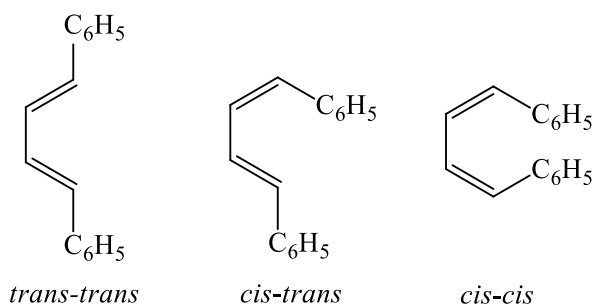


Diene có thể là hợp chất hữu cơ mạch hở hay mạch vòng và khi trong phân tử diene có nhóm thế đẩy điện tử thì làm tăng khả năng phản ứng Diels-Alder. Ngược lại, các nhóm thế hút điện tử trong phân tử diene làm giảm tốc độ phản ứng Diels-Alder. Phân tử diene tồn tại ở hai cấu dạng là *s-cis* (hai liên kết đôi $\text{C}=\text{C}$ cùng phía so với liên kết đơn $\text{C}_2\text{-C}_3$) và *s-trans* (hai liên kết đôi $\text{C}=\text{C}$ khác phía so với liên kết đơn $\text{C}_2\text{-C}_3$), để tham gia phản ứng Diels-Alder thì diene phải tồn tại ở cấu dạng *s-cis*, còn cấu dạng *s-trans* không tham gia phản ứng:



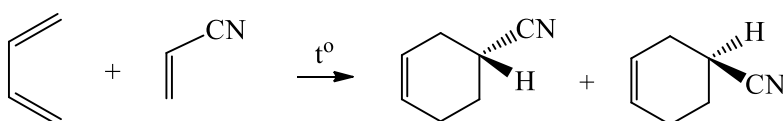
Ngoài ra, sự án ngữ không gian trong phân tử diene sẽ làm giảm tốc độ của phản ứng Diels-Alder.

Ví dụ: Với hợp chất *s-cis*-1,4-diphenylbutadiene thì chỉ có đồng phân *trans-trans* có khả năng tham gia phản ứng Diels-Alder với maleic anhydride, còn các đồng phân *cis-trans* và *cis-cis* phản ứng rất kém.



Phản ứng cộng đóng vòng Diels-Alder có tính đặc thù lập thể. Nếu phản ứng hình thành sản phẩm có một hay hai nguyên tử carbon bất đối xứng thì sản phẩm sẽ tồn tại là hỗn hợp racemic của đôi đối quang tương ứng (50% đồng phân *R* và 50% đồng phân *S*).

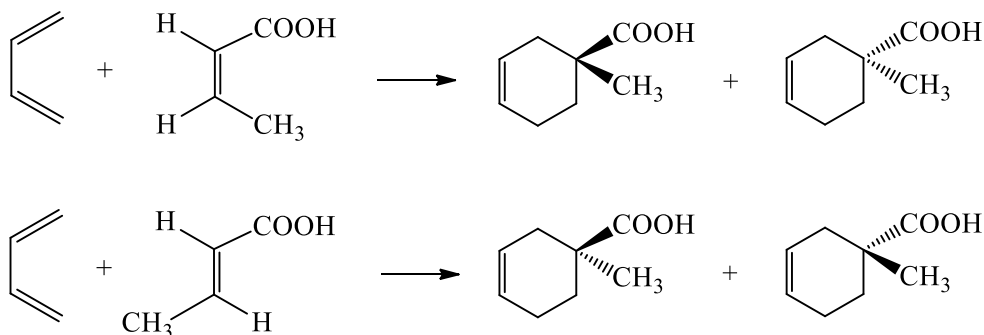
Ví dụ: Sự hình thành biến thể racemic khi butadiene phản ứng với acrylonitrile:



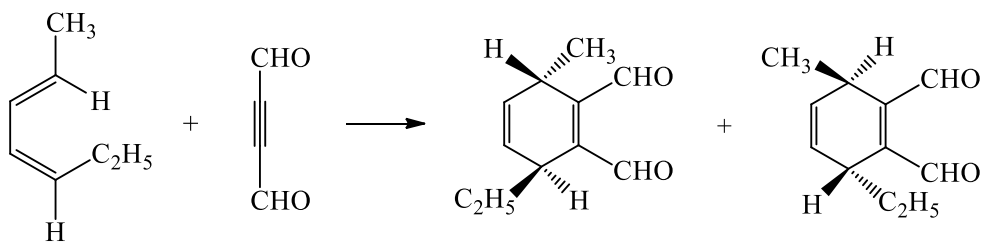
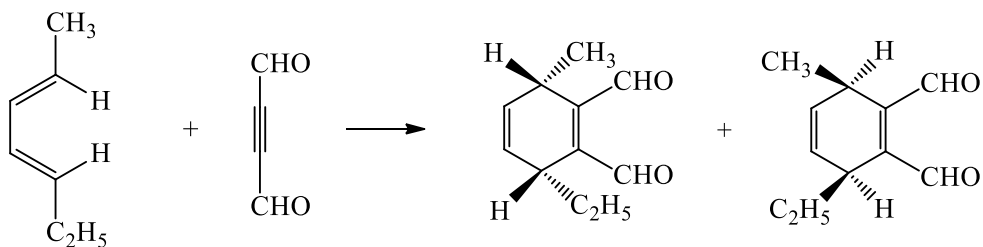
Phản ứng cộng đóng vòng Diels-Alder là phản ứng cộng hợp kiểu *syn*, đối với cả diene và dienophile.

Nếu dienophile ở dạng đồng phân *cis* thì sản phẩm thu được ở dạng đồng phân *cis*. Ngược lại, nếu dienophile ở dạng đồng phân *trans* thì sản phẩm thu được sẽ ở dạng đồng phân *trans*.

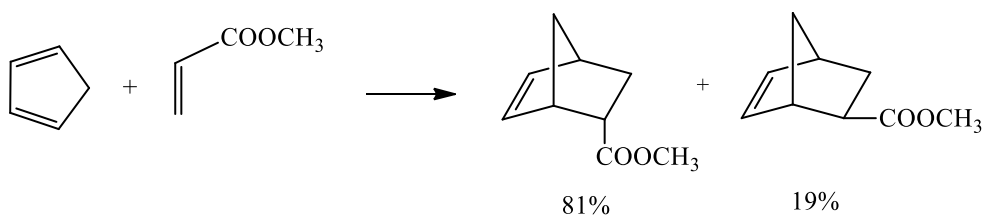
Ví dụ: Phản ứng Diels-Alder của butadiene với đồng phân *cis*-2-butenoic acid và *trans*-2-butenoic acid thu được sản phẩm lần lượt là hỗn hợp các đồng phân *cis* và *trans* tương ứng:



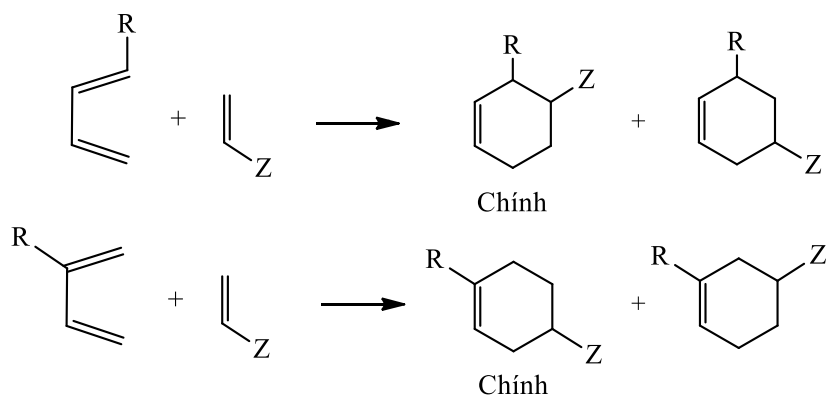
Sản phẩm của phản ứng Diels-Alder giữa alkyne có nhóm thế hút điện tử với diene là hợp chất vòng có hai liên kết đôi C=C và nếu sản phẩm có một hay hai nguyên tử carbon bất đối xứng thì sản phẩm sẽ là hỗn hợp racemic của đôi đối quang tương ứng (50% đồng phân *R* và 50% đồng phân *S*):



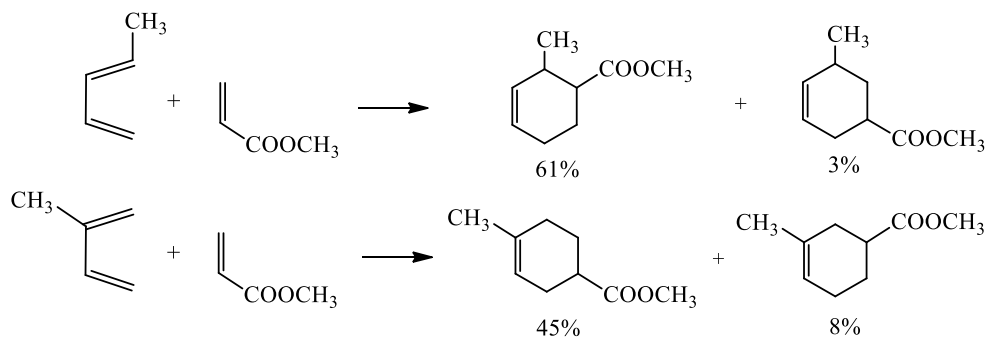
Một tính chất lập thể khác của phản ứng Diels-Alder là dienophile có nhóm thế không no thì phản ứng ưu tiên tạo thành sản phẩm *endo* (sản phẩm *endo* có nhóm thế gần liên kết đôi), còn sản phẩm *exo* (sản phẩm *exo* có nhóm thế xa liên kết đôi) thì không ưu tiên hình thành:



Khi diene và dienophile không đối xứng thì phản ứng Diels-Alder có thể xảy ra theo hai hướng với sự tạo thành hỗn hợp các sản phẩm cộng là đồng phân, trong đó có một sản phẩm chính:

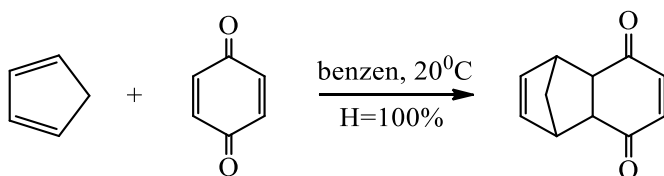


Ví dụ: Sự tạo thành hỗn hợp sản phẩm đồng phân, trong đó có một sản phẩm chính theo phản ứng Diels-Alder giữa 1-methylbuta-1,3-diene, 2-methylbuta-1,3-diene với methyl acrylate không đối xứng:

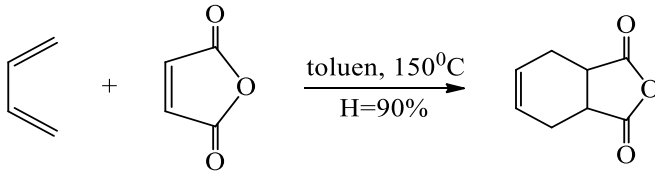


Phản ứng Diels-Alder được sử dụng phổ biến trong tổng hợp hữu cơ. Một số ứng dụng của phản ứng Diels-Alder:

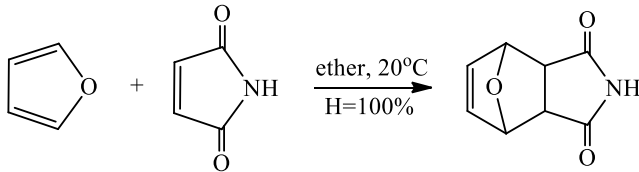
- Phản ứng đầu tiên được nghiên cứu năm 1928, là phản ứng đóng vòng giữa cyclopentadiene và benzoquinone:



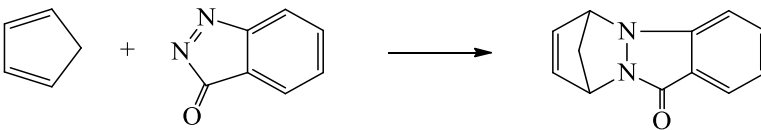
- Phản ứng Diels-Alder giữa butadiene với maleic anhydride hình thành tetrahydrophthalic anhydride:



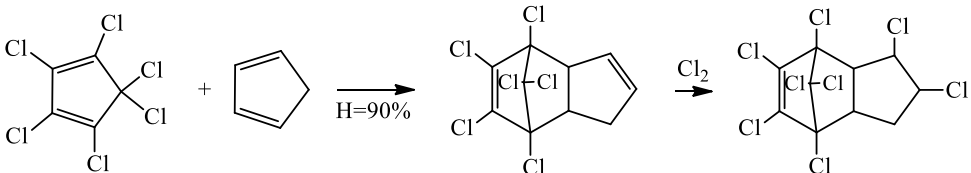
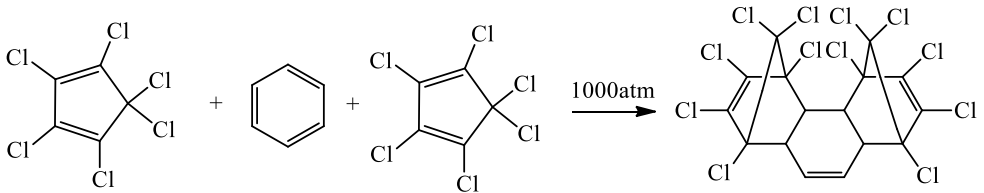
- Furan thực hiện phản ứng Diels-Alder với maleimide tạo ra hợp chất dị vòng:



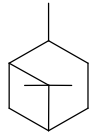
- Các dẫn xuất azo đóng vai trò như một dienophile khi phản ứng với cyclopentadiene trong phản ứng Diels-Alder:



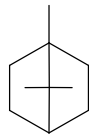
- Phản ứng giữa hexachlorocyclopentadiene với benzene, cyclopentadiene tạo thành các hợp chất chứa nhiều chlorine (hóa chất bảo vệ thực vật) tương ứng:



Ngoài ra, trong lĩnh vực hóa học của hợp chất terpenoid, phản ứng Diels-Alder còn được dùng để tổng hợp nhiều hợp chất hữu cơ khác nhau có giá trị với bộ khung cơ bản của pinane, camphan.



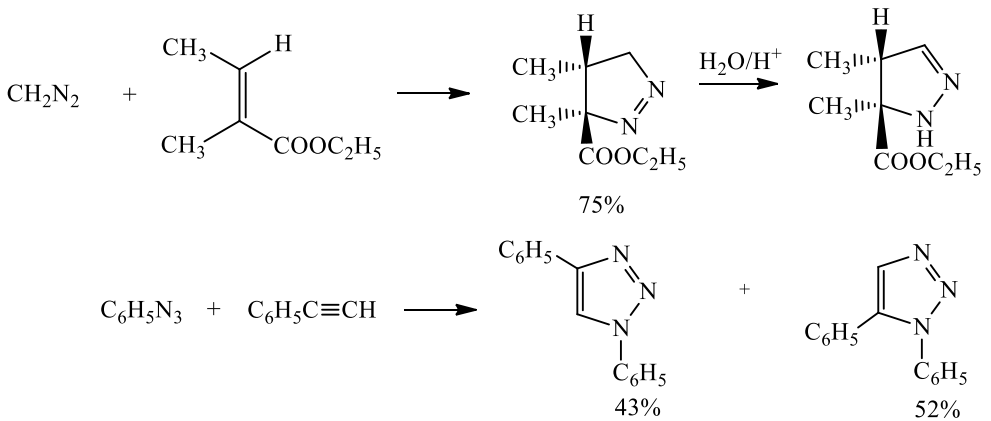
Pinane



Camphan

4.1.2.2. Cộng hợp vòng 1,3-lưỡng cực

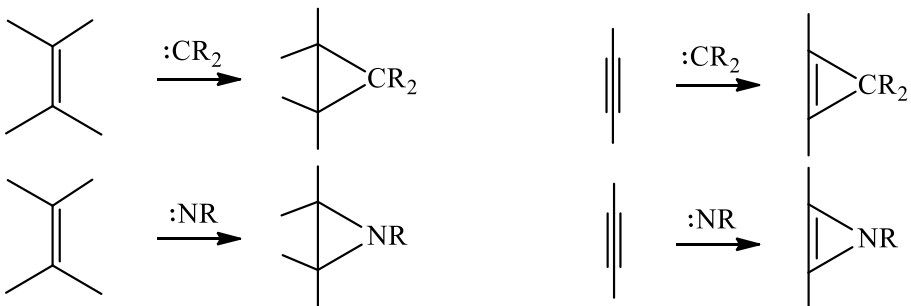
Cộng hợp vòng 1,3-lưỡng cực là quá trình $4e_{\pi}$ của 1,3-lưỡng cực ($4e_{\pi}$ được phân bố trên ba nguyên tử) tương tác với $2e_{\pi}$ của dienophile hình thành hợp chất vòng. Các 1,3-lưỡng cực phổ biến nhất là các diazoalkane và các azide:



Phản ứng cộng hợp vòng 1,3-lưỡng cực cũng mang đặc trưng lập thể rõ rệt và cấu hình của chất đầu được bảo toàn trong sản phẩm.

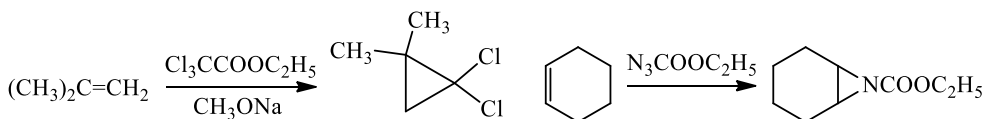
4.1.2.3. Cộng hợp của carbene, nitrene vào alkene và alkyne

Cộng hợp carbene ($\text{R}_2\text{C}:$), nitrene ($\text{RN}:$) vào alkene hoặc alkyne sẽ hình thành hợp chất vòng ba cạnh:



Cơ chế của sự cộng hợp phụ thuộc vào sự phân bố các electron không liên kết trong carbene hay nitrene. Nếu hai electron nằm trên cùng một orbital còn orbital kia tự do thì sự cộng hợp được xem như cộng hợp vòng [2+2]. Nếu cả hai electron được phân bố trên các orbital khác nhau thì sự cộng hợp xảy ra theo cơ chế gốc.

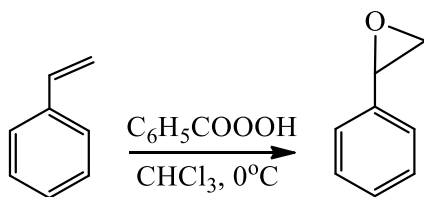
Ví dụ: Sự tạo ra các hợp chất vòng tương ứng khi cho carbene vào isobutylene và nitrene vào cyclohexene:



4.1.2.4. Phản ứng epoxy hóa

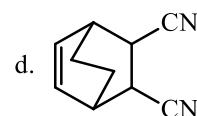
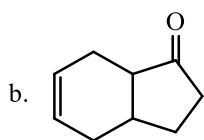
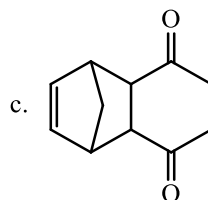
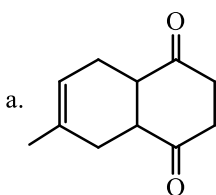
Phản ứng epoxy hóa alkene bằng tác nhân peracid (peroxy acid) hình thành epoxide, một ether vòng ba cạnh.

Ví dụ: Phản ứng epoxy hóa styrene với tác nhân perbenzoic acid tạo thành styrene oxide:

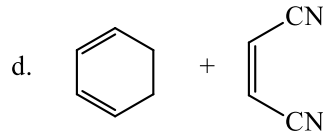
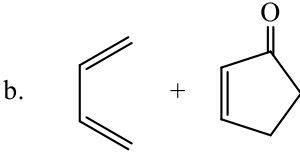
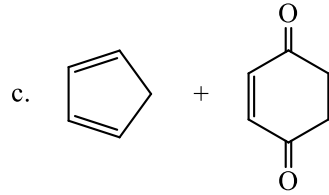
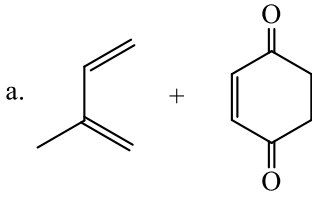


Bài tập vận dụng 1

Xác định cấu tạo dien và dienophile tạo thành các sản phẩm a, b, c, d:

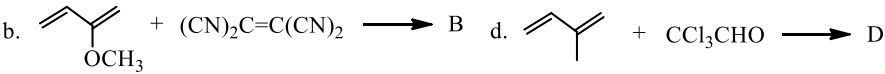
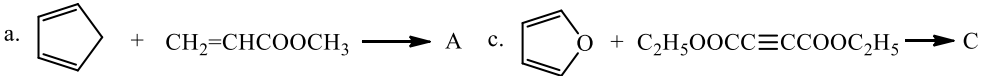


Hướng dẫn: Cấu tạo dien và dienophile hình thành các sản phẩm a, b, c, d:

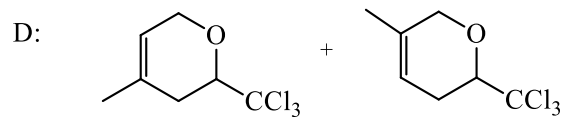
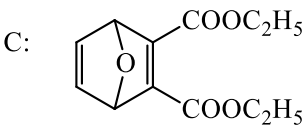
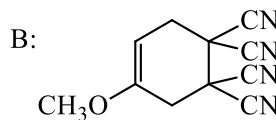
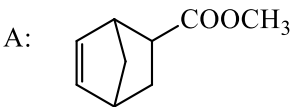


Bài tập vận dụng 2

Xác định công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất A, B, C, D trong các phản ứng:

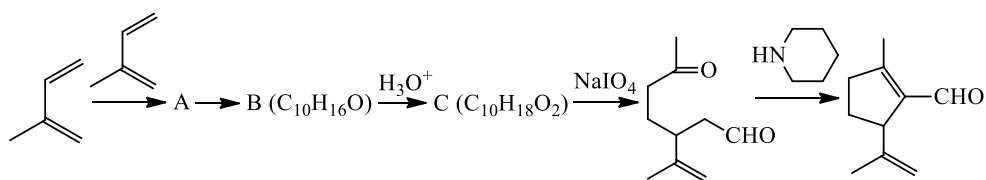


Hướng dẫn: Công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất hữu cơ A, B, C, D được xác định:

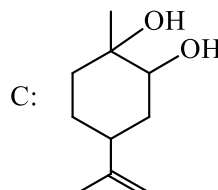
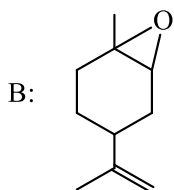
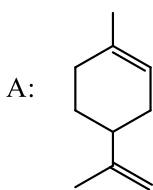


Bài tập vận dụng 3

Xác định công thức cấu tạo thu gọn của hợp chất A, B, C trong sơ đồ chuyển hóa:

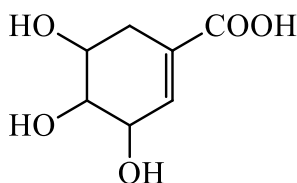


Hướng dẫn: Công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất A, B, C được xác định:

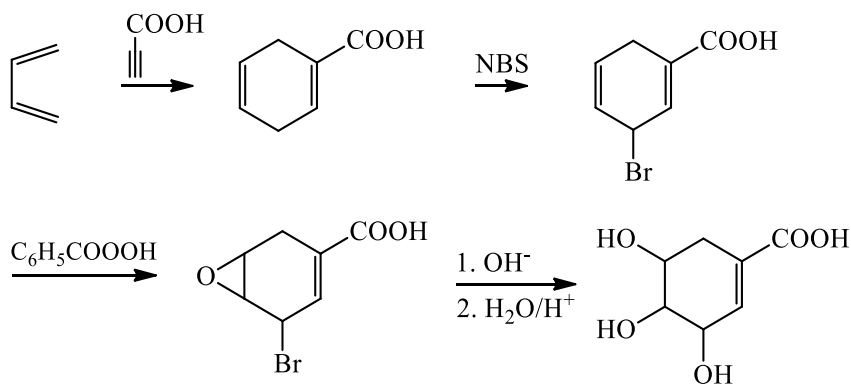


Bài tập vận dụng 4

Từ hợp chất hữu cơ có không quá bốn nguyên tử carbon trong phân tử và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, xây dựng quy trình tổng hợp hợp chất:

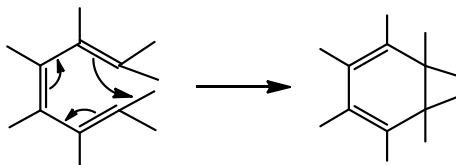


Hướng dẫn: Quy trình tổng hợp hợp chất được trình bày trên sơ đồ phản ứng:

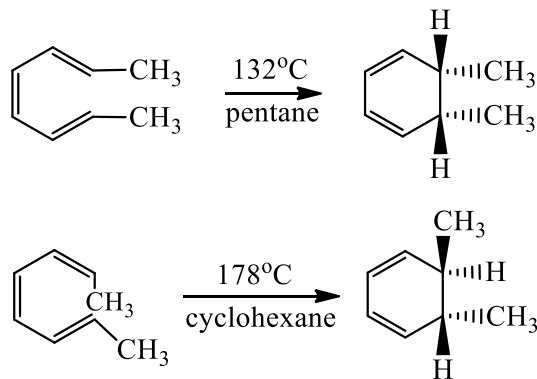


4.1.3. Phương pháp vòng hóa vòng electron

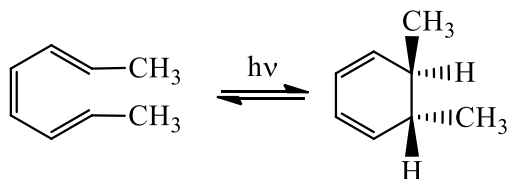
Phản ứng vòng hóa vòng electron (hay còn gọi là đồng phân hóa liên kết hóa trị) là quá trình $6e_{\pi}$ được phân bố trong cùng một phân tử:



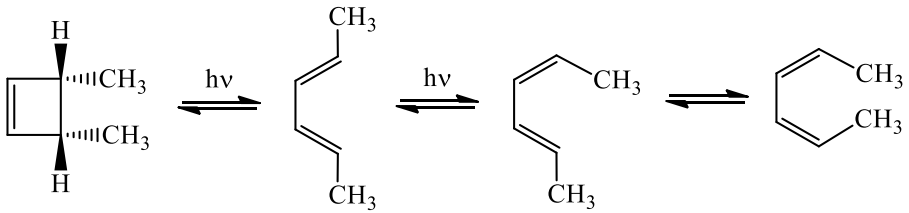
Phản ứng vòng hóa vòng electron dưới tác dụng của nhiệt mang đặc tính lập thể tương tự phản ứng Diels-Alder hay phản ứng cộng hợp vòng 1,3-lưỡng cực, đồng thời cấu hình của chất đầu được bảo toàn trong sản phẩm:



Ngoài ra, phản ứng vòng hóa vòng electron có thể thực hiện bằng con đường quang hóa, tuy nhiên lập thể của sản phẩm khác với sản phẩm thu được khi thực hiện vòng hóa electron dưới tác dụng của nhiệt:

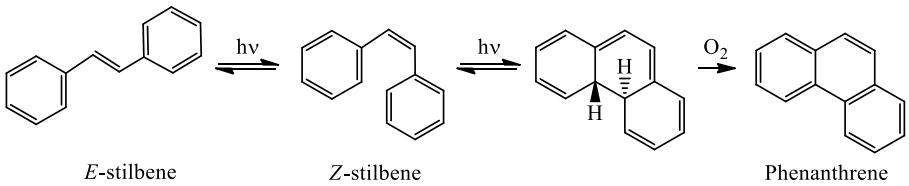


Cùng với sự chiếu sáng, alkene sẽ xảy ra sự chuyển hóa tương hỗ giữa đồng phân *Z* và *E* nên diene hay triene mà cấu hình của liên kết đôi không cố định thì có thể ngoài sự vòng hóa sẽ thực hiện sự đồng phân hóa:



Sự đồng phân hóa từ *E* thành *Z* được ứng dụng trong quá trình quang vòng hóa các diarylethene. Khi chiếu sáng riêng biệt bất kỳ đồng phân nào hoặc hỗn hợp hai đồng phân thì đều dẫn tới sự tạo thành dihydrophenanthrene, khi có mặt không khí thì xảy ra phản ứng dehydro hóa tạo thành phenanthrene.

Ví dụ: Sự đồng phân hóa *E*-stilbene dưới tác động của ánh sáng được thể hiện trên sơ đồ:

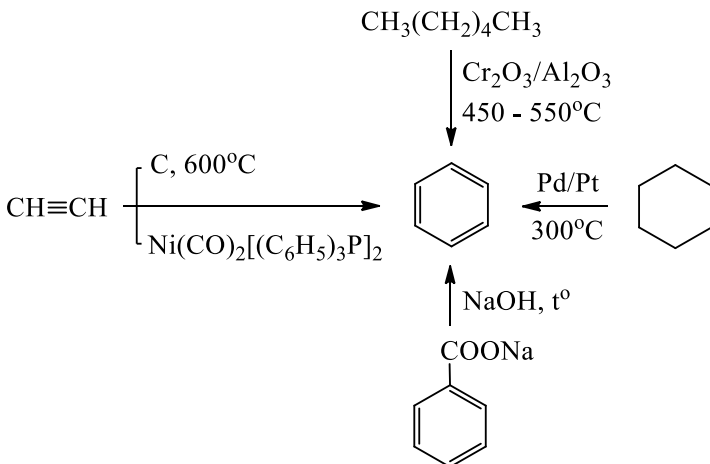


4.1.4. Phương pháp tạo vòng thơm

4.1.4.1. Benzene và dẫn xuất của benzene

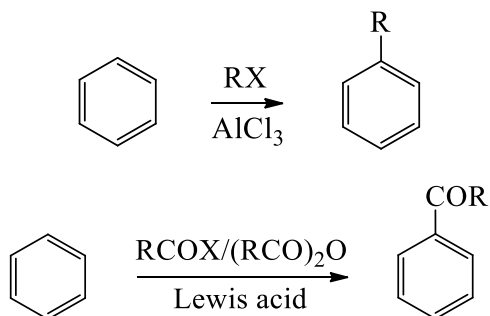
a) Benzene

Các phản ứng tổng hợp benzene được tóm tắt ở sơ đồ:

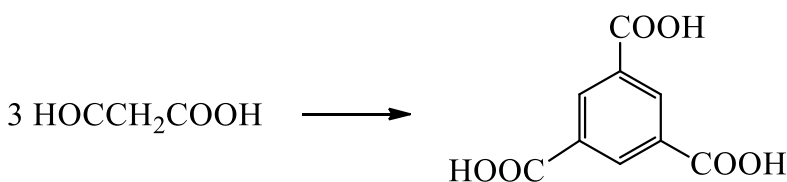


b) Dẫn xuất của benzene

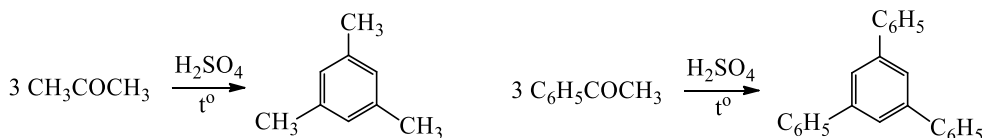
Alkyl benzene và acyl benzene được hình thành bằng phản ứng alkyl hóa và acyl hóa benzene theo Friedel-Crafts:



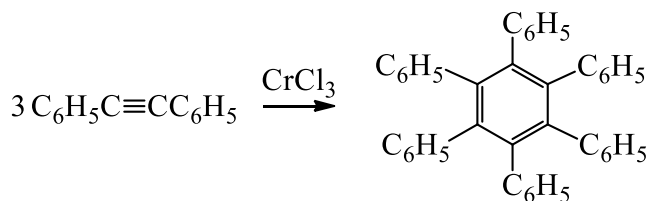
Phản ứng tạo ra dẫn xuất của benzene từ hợp chất aldehyde có nhóm methylene linh động:



Đun nóng RCOCH₃ như CH₃COCH₃ hay C₆H₅COCH₃ với xúc tác sulfuric acid sẽ thu được dẫn xuất của benzene:



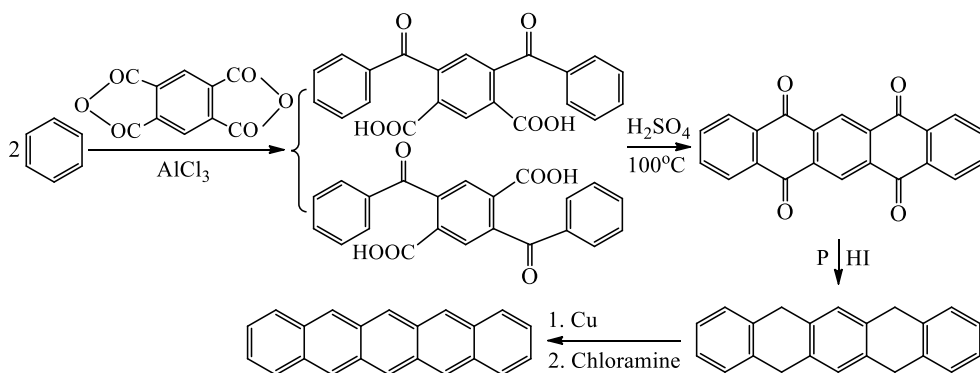
Ngoài ra, dẫn xuất của benzene như hexaphenylbenzene thu được từ phản ứng của dẫn xuất acetylene như diphenylacetylene trong xúc tác CrCl₃:



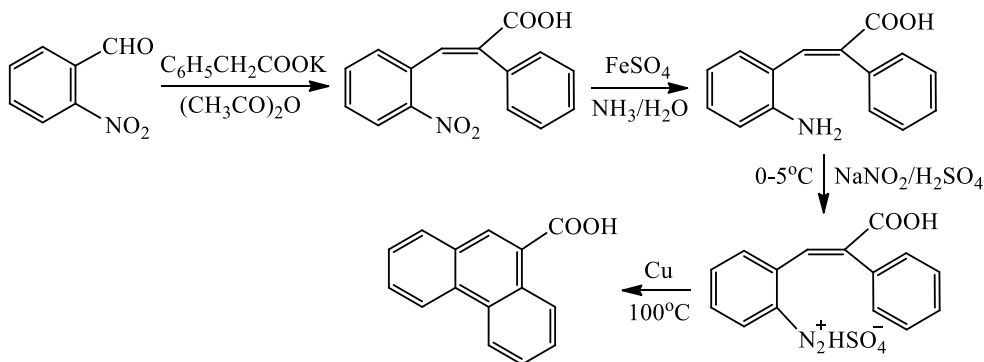
4.1.4.2. Hợp chất đa vòng thơm ngưng tụ

Hợp chất đa vòng thơm ngưng tụ thường được tổng hợp từ dẫn xuất của benzene và naphthalene, đồng thời cũng thường sử dụng phản ứng Friedel-Crafts hay phản ứng aryl hóa để đóng vòng.

Ví dụ 1: Sơ đồ tổng hợp pentacene từ benzene:



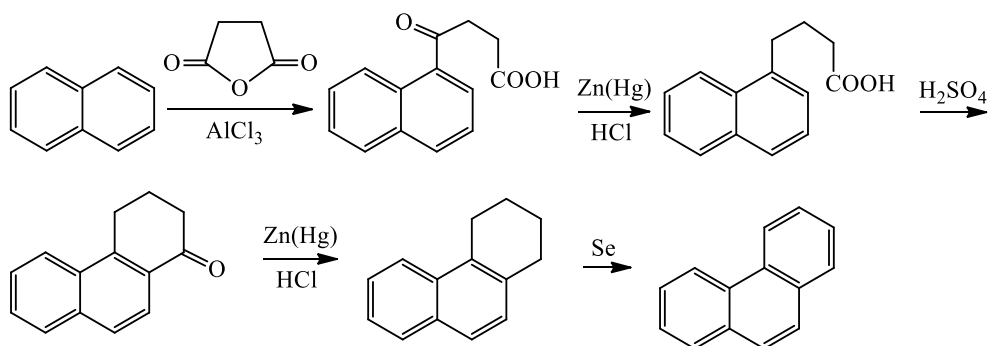
Ví dụ 2: Sự hình thành hợp chất đa vòng thơm ngưng tụ khi sử dụng phản ứng aryl hóa nội phân tử từ *o*-nitrobenzaldehyde:



Bài tập vận dụng 1

Từ naphthalene, succinic anhydride và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, xây dựng quy trình tổng hợp phenanthrene.

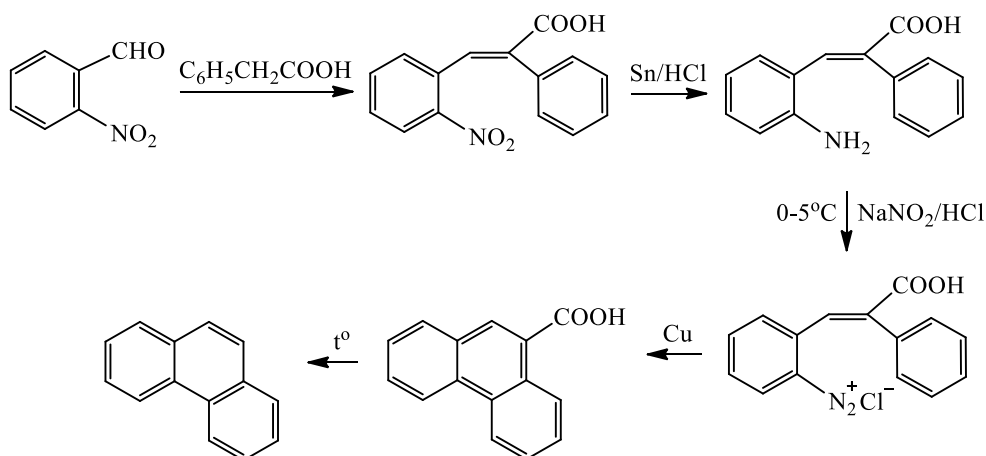
Hướng dẫn: Sơ đồ tổng hợp phenanthrene từ naphthalene, succinic anhydride và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ:



Bài tập vận dụng 2

Lập sơ đồ tổng hợp phenanthrene từ *o*-nitrobenzaldehyde, phenylacetic acid và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

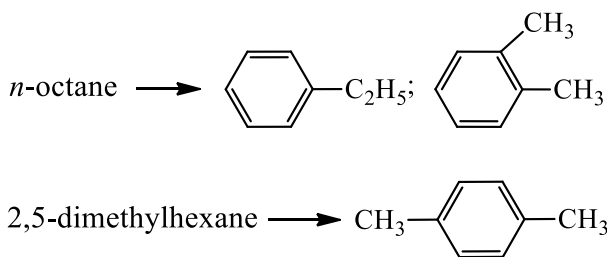
Hướng dẫn: Quy trình tổng hợp phenanthrene từ *o*-nitrobenzaldehyde, phenylacetic acid và hóa chất cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ:



Bài tập vận dụng 3

Hình thành các hydrocarbon thơm ở dạng công thức cấu tạo thu gọn khi dehydro hóa đóng vòng *n*-octane và 2,5-dimethylhexane.

Hướng dẫn: Sự tạo ra các hydrocarbon thơm tương ứng khi thực hiện phản ứng dehydro hóa đóng vòng *n*-octane và 2,5-dimethylhexane:

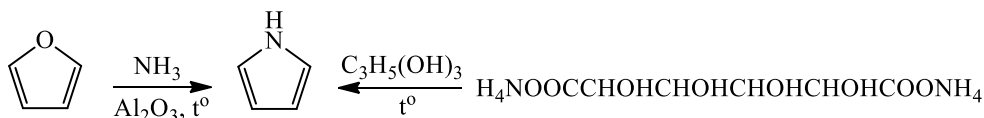


4.1.5. Phương pháp tạo dị vòng thơm đơn giản

4.1.5.1. Hợp chất dị vòng thơm nằm cạnh một dị tố

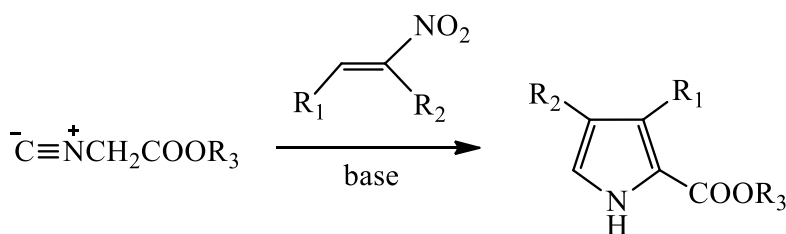
a) Pyrrole và dẫn xuất

Pyrrole: Phản ứng tổng hợp pyrrole từ furan; ammonium mucate:



Dẫn xuất của pyrrole

Phương pháp Barton-Zard: Phản ứng giữa nitroalkene với alkyl α -isocyanoacetate trong xúc tác base và dung môi thường sử dụng là tetrahydrofuran (THF), các alcohol mạch ngắn, hay hỗn hợp của hai loại dung môi này ở nhiệt độ thường hoặc nhiệt độ sôi của dung môi hình thành dẫn xuất của pyrrole:



$R_1 = \text{H, alkyl, aryl}$

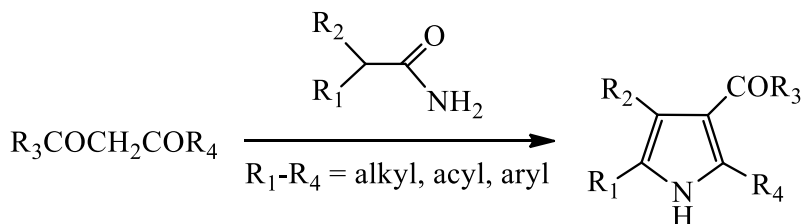
$R_2 = \text{H, alkyl}$

$R_3 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, (\text{CH}_3)_3\text{C}$

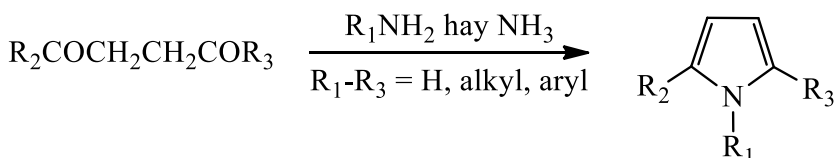
Base = $(\text{CH}_3)_3\text{COK}$, guanidine base

Phương pháp Knorr và Paal-Knorr: Phương pháp tổng quát để tổng hợp dẫn xuất của pyrrole, đều thực hiện phản ứng ngưng tụ giữa nhóm amine và carbonyl.

Phương pháp Knorr: Phản ứng giữa hợp chất α -amino ketone với hợp chất ketone có nhóm α -methylene linh động:

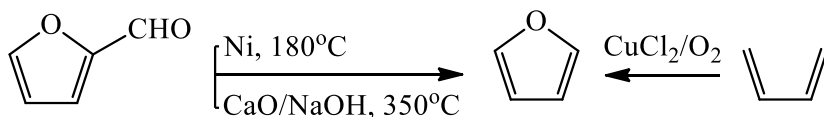


Phương pháp Paal-Knorr: Phản ứng giữa hợp chất amine bậc một hay ammonia với hợp chất 1,4-diketone hay 1,4-dialdehyde:



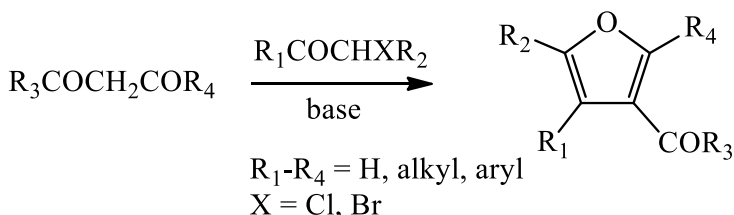
b) Furan và dẫn xuất

Furan: Phản ứng tổng hợp furan từ furfural; butadiene đã được minh họa trên sơ đồ phản ứng:

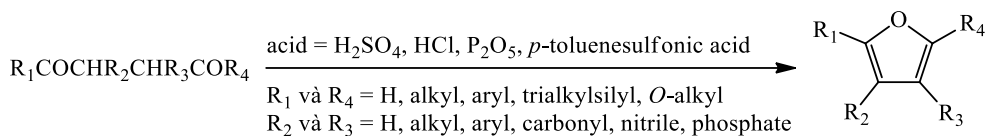


Dẫn xuất của furan

Phương pháp Feist-Benary: Phản ứng giữa α -halocarbonyl với β -dicarbonyl trong xúc tác base hình thành dẫn xuất của furan:

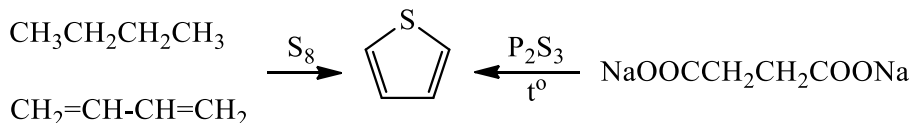


Phương pháp Paal-Knorr: Phương pháp tổng quát để tổng hợp dẫn xuất của furan khi tiến hành phản ứng của 1,4-dicarbonyl trong xúc tác acid:



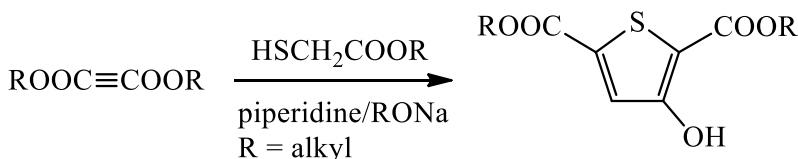
c) Thiophene và dẫn xuất

Thiophene: Phản ứng tổng hợp thiophene từ butane hoặc butadiene; disodium succinate:

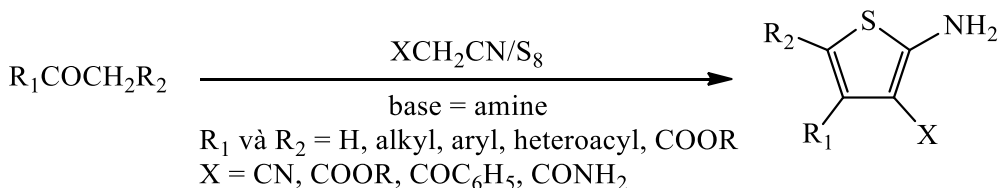


Dẫn xuất của thiophene

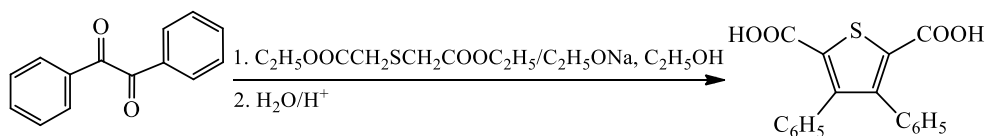
Phương pháp Fiesselmann: Phản ứng ngưng tụ giữa α , β -acetylenic ester với thioglycolic acid hay dẫn xuất của acid này như methyl thioglycolate trong xúc tác base hình thành dẫn xuất của thiophene:



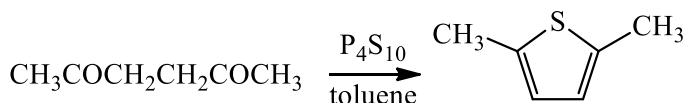
Phương pháp Gewald: Phản ứng ngưng tụ giữa aldehyde, ketone hay 1,3-dicarbonyl với nitrile có nhóm methylene hoạt động và sulfur trong xúc tác base tạo ra sản phẩm 2-aminothiophene tương ứng:



Phương pháp Hinsberg: Phản ứng ngưng tụ giữa α -diketone và dialkyl thiodiglycolate trong xúc tác base mạnh như $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa/C}_2\text{H}_5\text{OH}$ hình thành dẫn xuất của thiophene có hai nhóm $-\text{COOH}$ ở vị trí C(2) và C(5) cùng hai nhóm thế tương ứng ở vị trí C(3) và C(4):

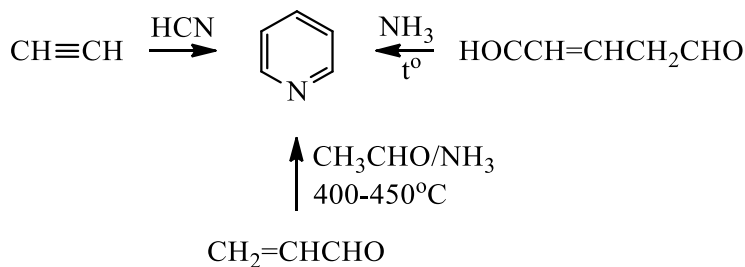


Phương pháp Paal: Phản ứng giữa nguyên tử sulfur, thường ở dạng phosphorus pentasulfide (P_4S_{10}) với 1,4-dicarbonyl, sau đó tách một phân tử nước tạo ra dẫn xuất thiophene có hai nhóm thế ở vị trí C(2) và C(5):



4.1.5.2. Hợp chất dị vòng thơm sáu cạnh một dị tố

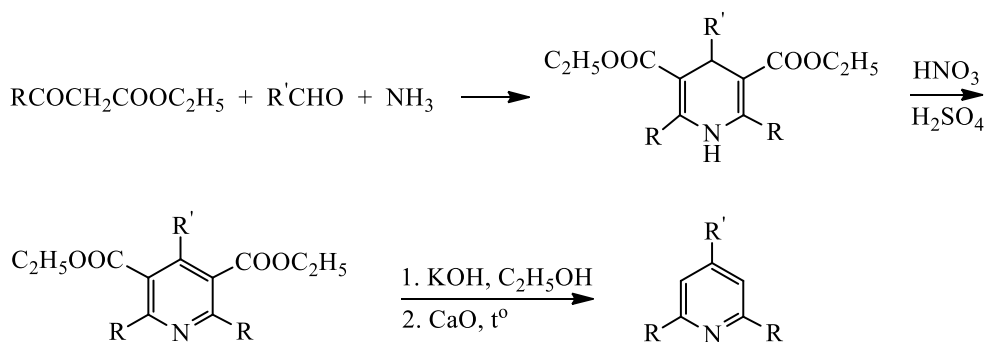
a) **Pyridine:** Phản ứng tổng hợp pyridine từ acetylene; prop-2-enal; pent-2-enedial:



b) **Dẫn xuất của pyridine**

Từ phản ứng ngưng tụ

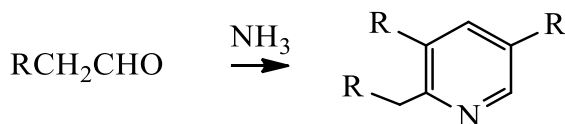
Phương pháp Hantzsch: Phản ứng ngưng tụ giữa ba thành phần, trong đó bao gồm hai mol β -dicarbonyl, một mol aldehyde và một mol ammonia sẽ hình thành sản phẩm 1,4-dihydropyridine. Dẫn xuất pyridine có hai nhóm ester ở vị trí C(3) và C(5) tạo ra khi tiến hành oxi hóa 1,4-dihydropyridine. Thủy phân các ester, tách loại $-COOH$ bằng CaO ở nhiệt độ cao thu được dẫn xuất pyridine có ba nhóm thế tương ứng ở các vị trí C(2), C(4) và C(6):



Phương pháp Guareschi-Thorpe: Phản ứng ngưng tụ giữa acetoacetic ester với cyanoacetic ester trong ammonia tạo thành dẫn xuất pyridine có hai nhóm -OH ở vị trí C(2) và C(6) cùng với nhóm -CN ở vị trí C(3):

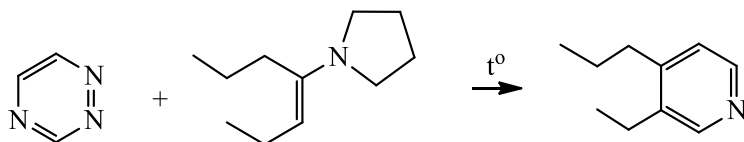


Phương pháp Chichibabin: Phản ứng được thực hiện ở pha hơi, trong đó hơi của aldehyde mạch hở và ammonia được dẫn qua xúc tác alumina ở nhiệt độ trong khoảng 300-400°C hình thành dẫn xuất pyridine có ba nhóm thế tương ứng ở các vị trí C(3), C(5) và C(6):

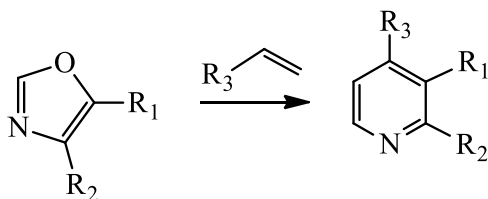


Từ phản ứng cộng hợp đóng vòng

Phương pháp Boger: Phản ứng cộng hợp kiểu hetero-Diels-Alder giữa triazine với alkene có nhóm thế dạng enamine sẽ hình thành dẫn xuất pyridine có các nhóm thế tương ứng:

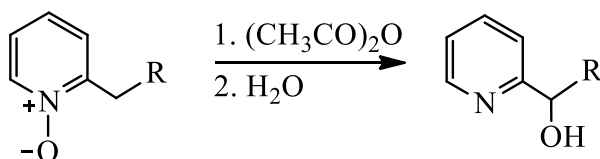


Phương pháp Kondrat'eva: Phản ứng cộng hợp đóng vòng tương tự như phản ứng Diels-Alder giữa các dẫn xuất oxazole có nhóm thế với alkene hình thành dẫn xuất pyridine có các nhóm thế tương ứng:

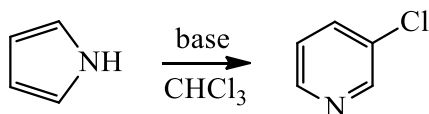


Từ phản ứng chuyển vị

Phương pháp Boekelheide: Phản ứng chuyển vị pyridine *N*-oxide trong tác nhân acetyl hóa như acetic anhydride, sau đó thủy phân tạo thành dẫn xuất pyridine chứa nhóm thế có nhóm -OH tại vị trí C(2):



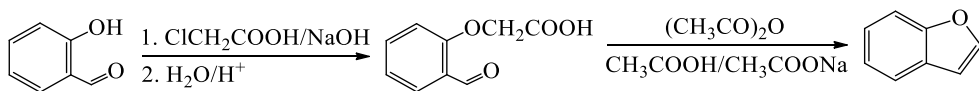
Phương pháp Ciamician-Dennstedt: Phản ứng giữa pyrrole và dẫn xuất của carbene (được tạo ra từ hỗn hợp base và chloroform) hình thành dẫn xuất pyridine có nhóm thế -Cl ở vị trí C(3):



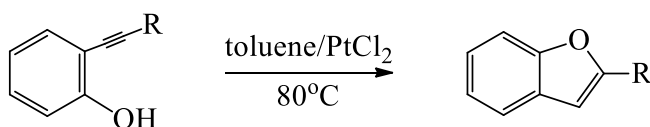
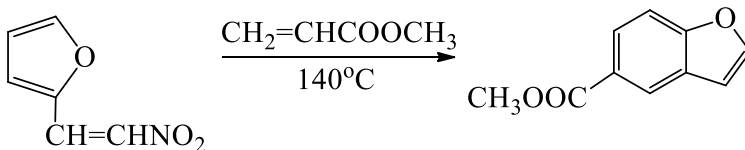
4.1.5.3. Hợp chất dị vòng thơm đơn giản gắn liền với vòng benzene

a) Benzofuran và dẫn xuất

Benzofuran: Phản ứng *O*-alkyl hóa xảy ra giữa salicylaldehyde và chloroacetic acid hình thành ether, sau đó ether phản ứng với acetic anhydride tạo thành benzofuran, được thể hiện ở sơ đồ:

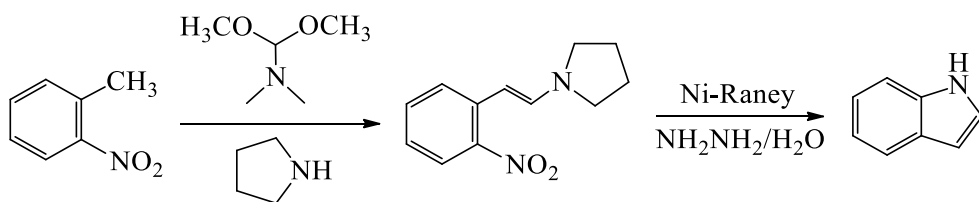


Dẫn xuất của benzofuran: Các phản ứng tổng hợp dẫn xuất của benzofuran được minh họa trên sơ đồ:

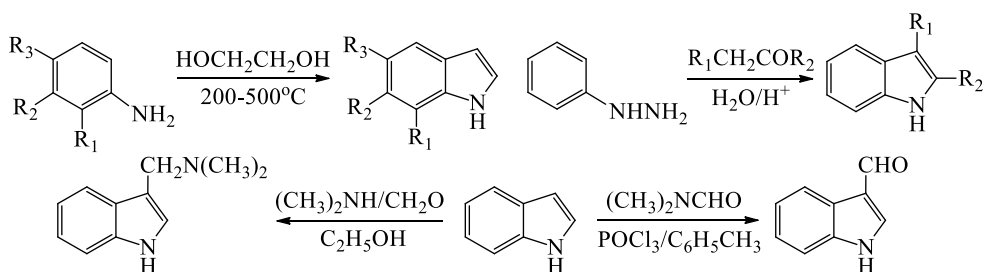


b) Indole và dẫn xuất

Indole: Phản ứng giữa *o*-nitrotoluene với *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal và pyrrolidine hình thành enamine, sau đó khử enamine bằng Ni-Raney và hydrazine sẽ thu được indole:

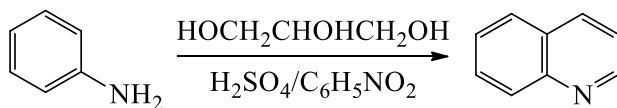


Dẫn xuất của indole: Các phản ứng tổng hợp dẫn xuất của indole:

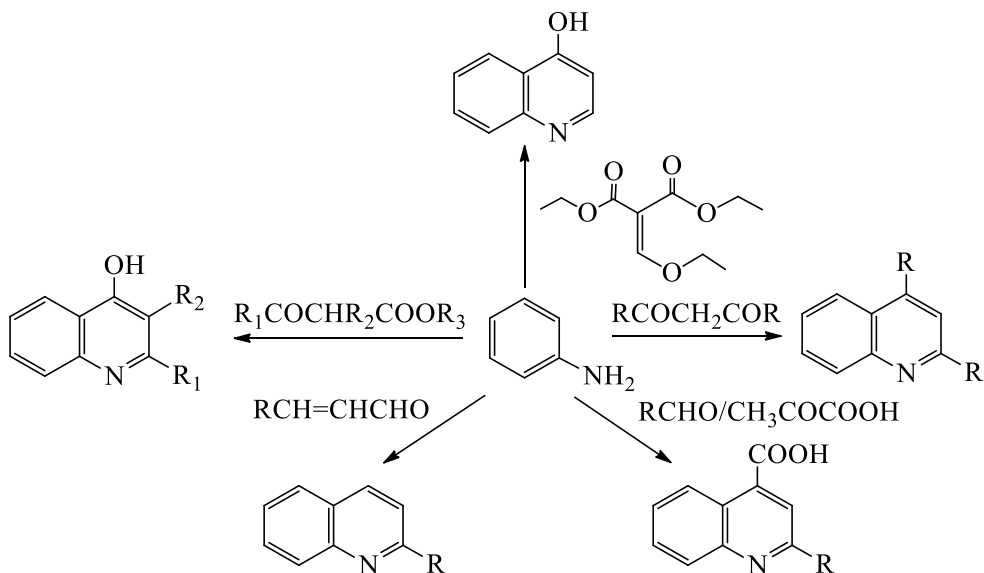


c) Quinoline và dẫn xuất

Quinoline: Đun nóng aniline với sulfuric acid, glycerol và tác nhân oxy hóa như nitrobenzene hình thành quinoline:



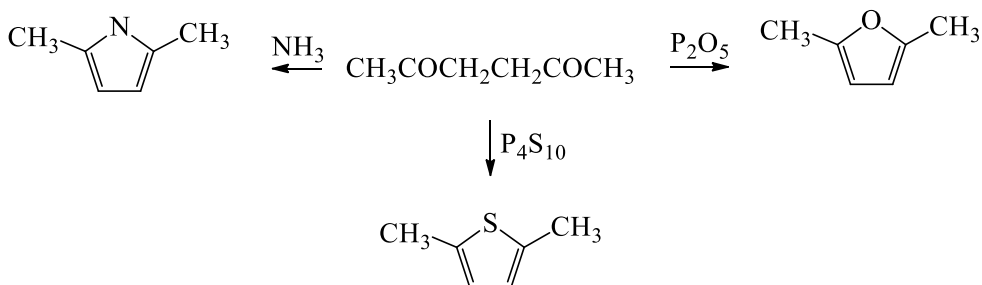
Dẫn xuất của quinoline: Các phản ứng tổng hợp dẫn xuất của quinoline từ aniline được tóm tắt ở sơ đồ:



Bài tập vận dụng 1

Tổng hợp 2,5-dimethylfuran; 2,5-dimethylthiophene cùng 2,5-dimethylpyrrole từ hexane-2,5-dione và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

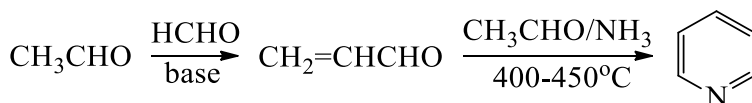
Hướng dẫn: Các phản ứng tổng hợp 2,5-dimethylfuran; 2,5-dimethylthiophene và 2,5-dimethylpyrrole từ hexane-2,5-dione, hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ:



Bài tập vận dụng 2

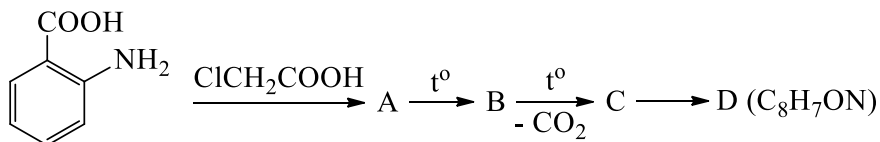
Đề xuất quy trình tổng hợp pyridine từ formaldehyde, acetaldehyde và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

Hướng dẫn: Sơ đồ tổng hợp pyridine từ formaldehyde, acetaldehyde, hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ:

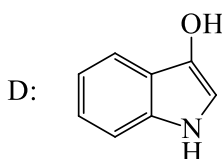
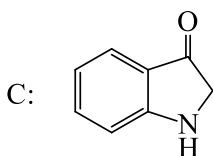
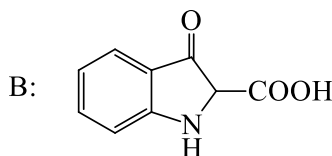
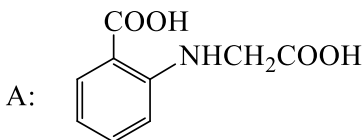


Bài tập vận dụng 3

Xác định công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất A, B, C, D trong sơ đồ chuyển hóa:



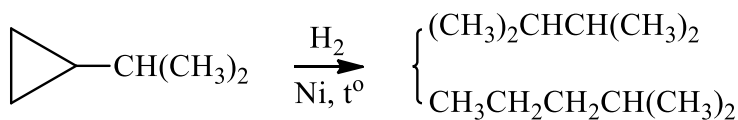
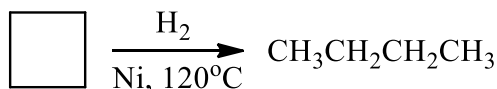
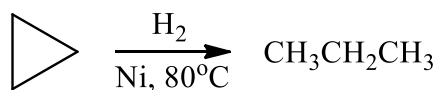
Hướng dẫn: Công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất hữu cơ A, B, C, D được xác định:



4.2. Phương pháp mở vòng

4.2.1. Bằng phản ứng khử hóa

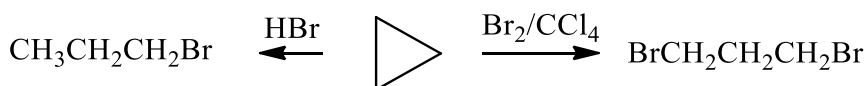
Một số phản ứng khử hóa mở vòng cycloalkane khi sử dụng tác nhân khử H_2 với xúc tác Ni, đun nóng:



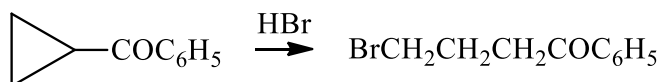
4.2.2. Bằng phản ứng cộng hợp

4.2.2.1. Theo cơ chế electrophile

Phản ứng mở vòng của cyclopropane với các tác nhân electrophile xảy ra theo quy tắc cộng Markonikov:

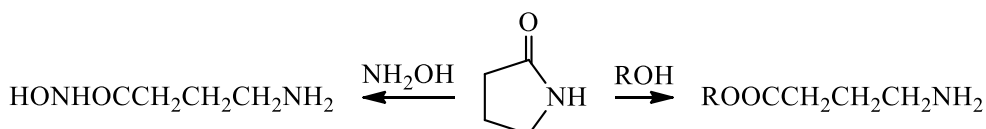
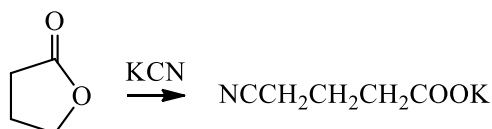


Sự tồn tại của các nhóm thế ái điện tử như $-\text{COOH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}-$,... liên kết với vòng sẽ thực hiện mở vòng theo quy tắc trái với Markonikov và đã được minh họa trên sơ đồ:



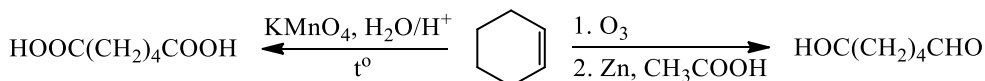
4.2.2.2. Theo cơ chế nucleophile

Sự mở vòng theo cơ chế nucleophile xảy ra chủ yếu đối với các hợp chất vòng lactone, lactame:

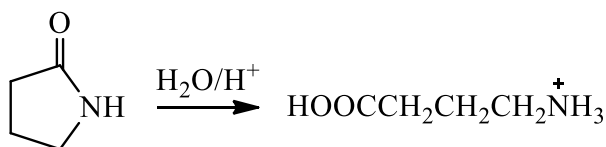
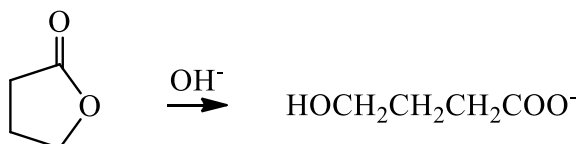


4.2.3. Bằng một số tác nhân khác

Phản ứng mở vòng bằng tác nhân oxi hóa: Oxi hóa cyclohexene bằng tác nhân O_3/Zn , CH_3COOH và $KMnO_4$, H_2O/H^+ , t° sẽ hình thành các sản phẩm tương ứng:

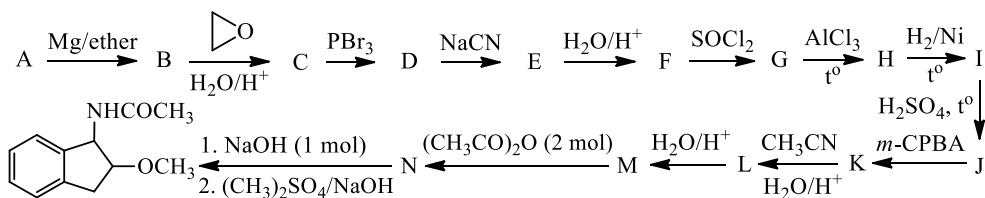


Phản ứng thủy phân: Một số hợp chất vòng tham gia phản ứng thủy phân trong môi trường acid hoặc môi trường base sẽ mở vòng tạo thành các sản phẩm tương ứng:

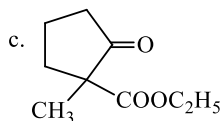
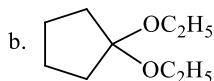


NỘI DUNG ÔN TẬP

- 4.1. Trình bày các phương pháp đóng vòng trong tổng hợp hữu cơ.
- 4.2. Trình bày các phương pháp mở vòng trong tổng hợp hữu cơ.
- 4.3. Xác định công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất từ A đến N trong sơ đồ chuyển hóa (*m*-CPBA: *meta*-chloroperoxybenzoic acid).



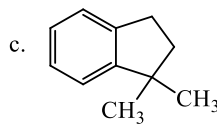
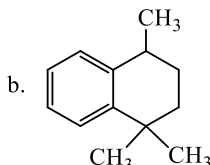
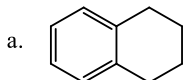
- 4.4. Từ Al_4C_3 và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, xây dựng quy trình tổng hợp các hợp chất.



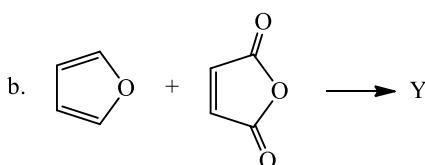
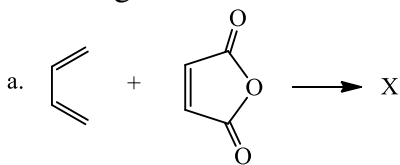
4.5. Hoàn thành sơ đồ chuyển hóa *o*-xylene với các hợp chất A₁, A₂, A₃ được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn.



4.6. Từ benzene và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, đề xuất quy trình tổng hợp các hợp chất.

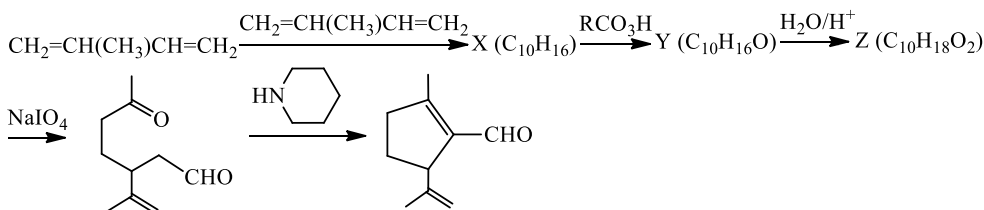


4.7. Xác định công thức cấu tạo sản phẩm X, Y tạo thành từ các phản ứng.

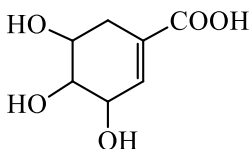


4.8. Xây dựng quy trình tổng hợp menthol, thành phần chính của tinh dầu bạc hà từ hợp chất hữu cơ có số nguyên tử carbon không quá năm và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

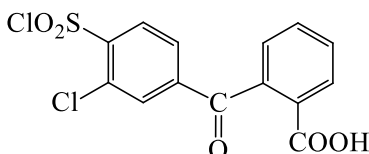
4.9. Xác định công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất X, Y và Z trong sơ đồ chuyển hóa.



4.10. Từ hợp chất hữu cơ có số nguyên tử carbon không quá bốn cùng hóa chất vô cơ cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ, đề nghị quy trình tổng hợp hợp chất.



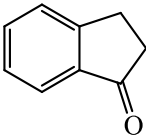
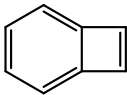
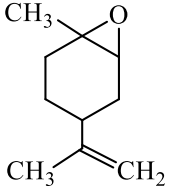
4.11. Đề xuất sơ đồ tổng hợp chlorthalidone, một loại thuốc lợi tiểu từ hợp chất vô cơ cần thiết, điều kiện phản ứng đầy đủ cùng hợp chất hữu cơ.



4.12. Từ acetylene, hóa chất vô cơ cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ, lập sơ đồ tổng hợp 2-butylpyridine.

Hướng dẫn:

- Sử dụng phần mềm ISIS Draw hoặc ChemDraw để vẽ công thức cấu tạo hợp chất hóa học và sử dụng trang web <https://www.nist.gov/> để tra cứu thuật ngữ, danh pháp, tìm hiểu tính chất của hợp chất hữu cơ ở nội dung ôn tập 4.6, 4.8, 4.10 đến 4.12.
- Tham khảo tài liệu 12 để thực hiện nội dung ôn tập 4.11 và tài liệu 5 để hoàn thành nội dung ôn tập 4.12.
- Gợi ý: Công thức cấu tạo thu gọn của H (4.3), A₃ (4.5) và Y (4.9).

4.3	4.5	4.9
<p style="text-align: center;">H</p> 	<p style="text-align: center;">A₃</p> 	<p style="text-align: center;">Y</p> 

PHƯƠNG PHÁP BẢO VỆ NHÓM CHỨC

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, người học thực hiện được:

- 1. Sự bảo vệ các liên kết C-H của hợp chất thơm, alk-1-yne và hợp chất béo trong tổng hợp các hợp chất hữu cơ.*
- 2. Sự bảo vệ nhóm chức alcohol trong tổng hợp các hợp chất hữu cơ.*
- 3. Sự bảo vệ nhóm chức carbonyl trong tổng hợp các hợp chất hữu cơ.*
- 4. Sự bảo vệ nhóm chức carboxyl trong tổng hợp các hợp chất hữu cơ.*
- 5. Sự bảo vệ nhóm chức amine trong tổng hợp các hợp chất hữu cơ.*

5.1. Giới thiệu

Bảo vệ nhóm chức trong tổng hợp hữu cơ được thực hiện với mục đích loại bỏ những chuyển hóa không cần thiết trong quá trình tổng hợp, nhằm tạo ra các sản phẩm theo yêu cầu với chất lượng tốt, bằng cách chuyển hóa tạm thời các nhóm chức cần bảo vệ thành các nhóm chức khác mà nhóm chức tạo thành này không bị biến đổi trong suốt quá trình chuyển hóa nhóm chức cần thiết.

Peptide, carbohydrate và polyketide là một trong những nhóm hợp chất hữu cơ phổ biến khi tổng hợp cần sử dụng phương pháp bảo vệ nhóm chức nhằm đạt được mục đích của quá trình tổng hợp.

Một số yêu cầu cơ bản khi thực hiện sự bảo vệ nhóm chức trong tổng hợp các hợp chất hữu cơ:

- Nhóm chức được bảo vệ dễ dàng chuyển hóa thành nhóm chức khác bằng nhóm bảo vệ chọn lọc, thích hợp trong điều kiện nhẹ nhàng. Nhóm chức mới hình thành phải ổn định và không tham gia vào quá trình chuyển hóa của nhóm chức cần chuyển hóa.

- Sau quá trình chuyển hóa nhóm chức cần thiết, nhóm bảo vệ được loại bỏ dễ dàng và chuyển hóa lại thành nhóm chức được bảo vệ ban đầu ở điều kiện nhẹ nhàng.

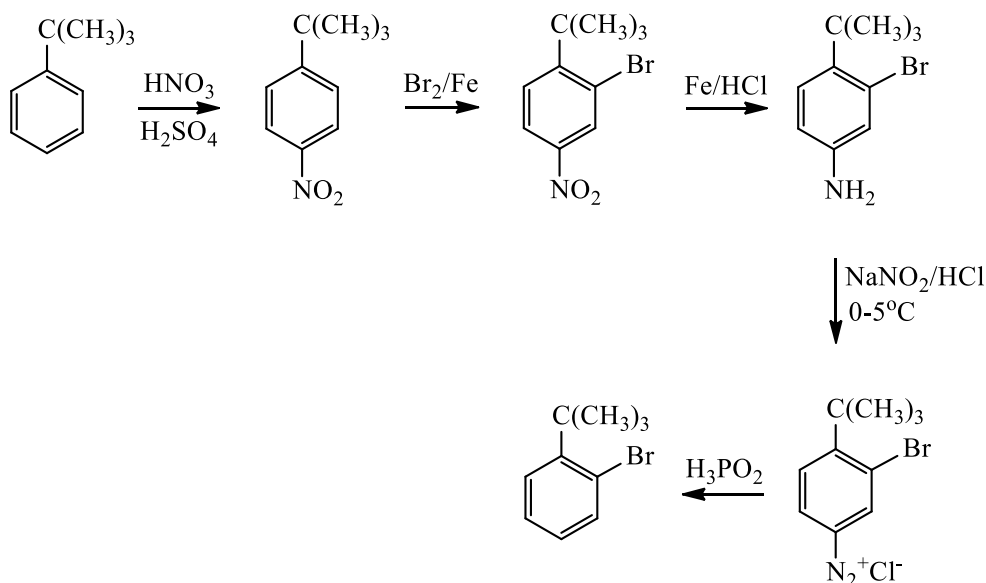
Chương này trình bày phương pháp bảo vệ nhóm chức tập trung ở liên kết C-H của hợp chất thơm, alk-1-yne và hợp chất béo; nhóm chức alcohol, nhóm chức carbonyl, nhóm chức carboxyl và nhóm chức amine.

5.2. Bảo vệ các liên kết C-H

5.2.1. Bảo vệ liên kết C-H của hợp chất thơm

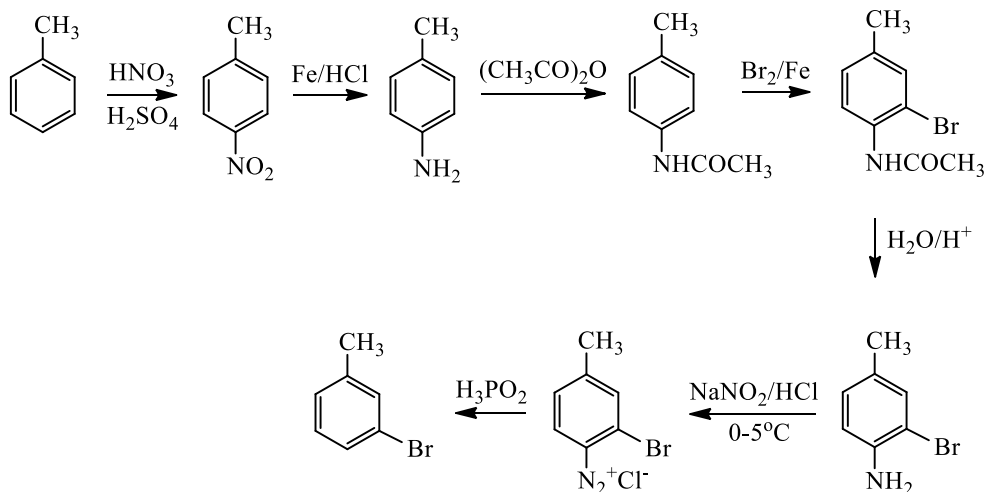
Bảo vệ liên kết C-H ở vị trí *para*- và định hướng thế vào vị trí *ortho*- đối với hợp chất thơm thường sử dụng các nhóm bảo vệ $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$.

Ví dụ: Quy trình tổng hợp 2-bromo-1-*tert*-butylbenzene từ *tert*-butylbenzene được thể hiện trên sơ đồ phản ứng:



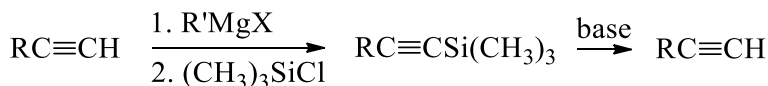
Bảo vệ liên kết C-H ở vị trí *para*- và định hướng thế vào vị trí *meta*- đối với hợp chất thơm thường dùng các nhóm bảo vệ $-\text{NO}_2$, -halogen, $-\text{SH}$.

Ví dụ: Sơ đồ phản ứng minh họa quy trình tổng hợp *m*-bromotoluene từ toluene:

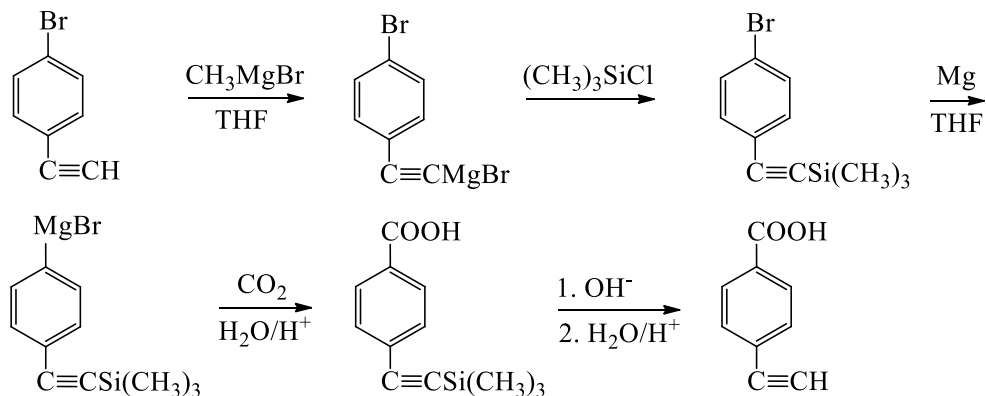


5.2.2. Bảo vệ liên kết C-H của alk-1-yne

Bảo vệ liên kết C-H của hợp chất alk-1-yne thường dùng nhóm bảo vệ trialkylsilyl như trimethylchlorosilane và mở khóa nhóm bảo vệ này trong môi trường base:



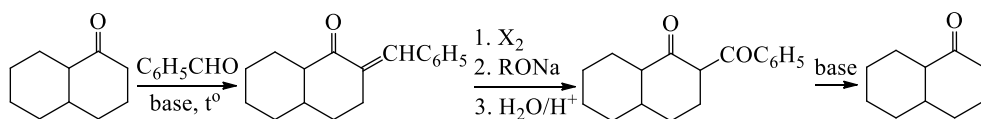
Ví dụ: Sơ đồ minh họa quá trình chuyển hóa 1-bromo-4-ethynylbenzene thành 4-ethynylbenzoic acid:



Bên cạnh đó, để bảo vệ liên kết C-H của hợp chất alk-1-yne còn sử dụng các nhóm bảo vệ -COOH, -OH và mở khóa lần lượt dưới tác dụng của nhiệt độ, NiO₂ tương ứng.

5.2.3. Bảo vệ liên kết C-H của hợp chất béo

Bảo vệ liên kết C-H của hợp chất béo khi nguyên tử hydrogen ở vị trí α đối với nhóm chức carbonyl (nhóm methylene hoạt động) thì thực hiện chuyển hóa -CH₂- thành -C(=CHC₆H₅)- hoặc -CH(CHO)-:

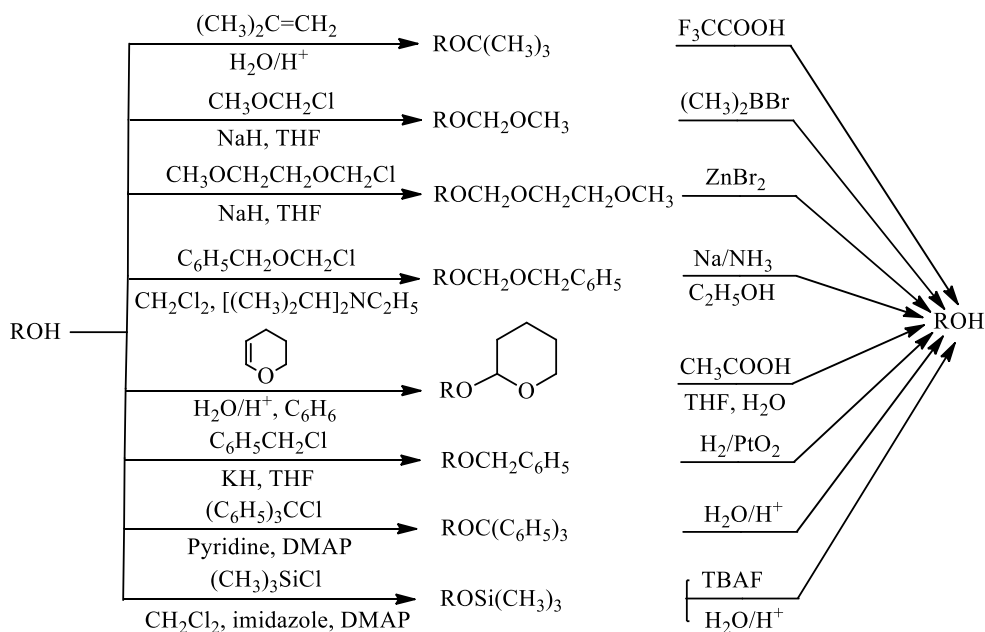


5.3. Bảo vệ nhóm chức alcohol

5.3.1. Alcohol đơn chức

5.3.1.1. Phương pháp ether hóa

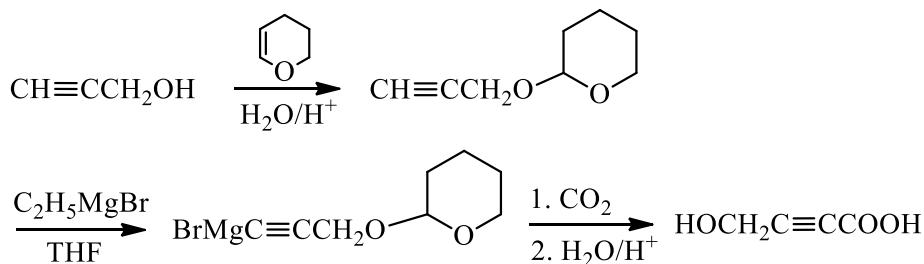
Bảo vệ nhóm chức alcohol ở hợp chất alcohol đơn chức bằng các nhóm bảo vệ theo phương pháp ether hóa và mở khóa các nhóm bảo vệ tương ứng được tóm tắt trên sơ đồ:



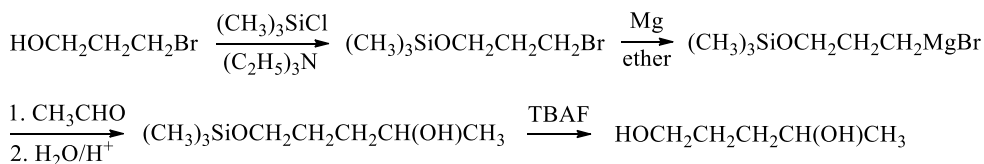
DMAP: 4-dimethylaminopyridine

TBAF: Tetra-*n*-butylammonium fluoride

Ví dụ 1: Bảo vệ nhóm chức alcohol khi tổng hợp 4-hydroxybut-2-ynoic acid từ prop-2-yn-1-ol:

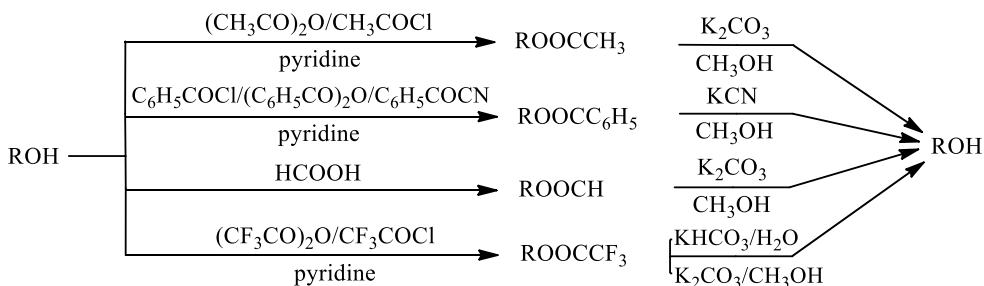


Ví dụ 2: Sự tổng hợp pentane-1,4-diol từ 3-bromopropan-1-ol được minh họa ở sơ đồ phản ứng:

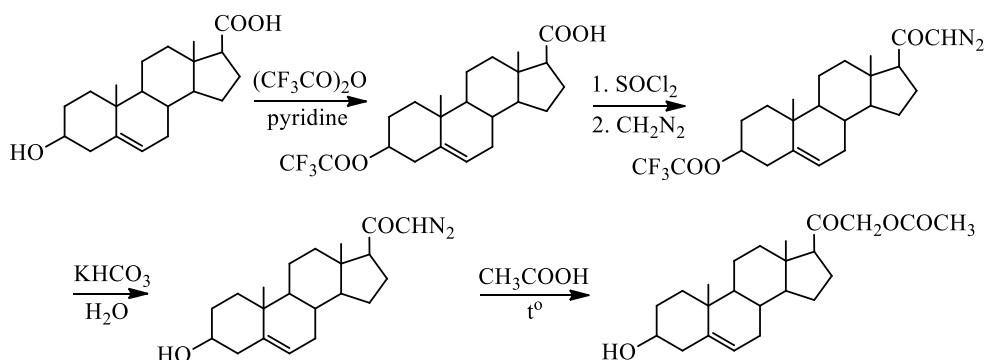


5.3.1.2. Phương pháp ester hóa

Bảo vệ nhóm chức alcohol ở hợp chất alcohol đơn chức bằng các nhóm bảo vệ theo phương pháp ester hóa và mở khóa các nhóm bảo vệ tương ứng được tóm tắt trên sơ đồ:



Ví dụ: Bảo vệ nhóm chức alcohol sử dụng nhóm bảo vệ (CF₃CO)₂O/pyridine trong sơ đồ chuyển hóa:

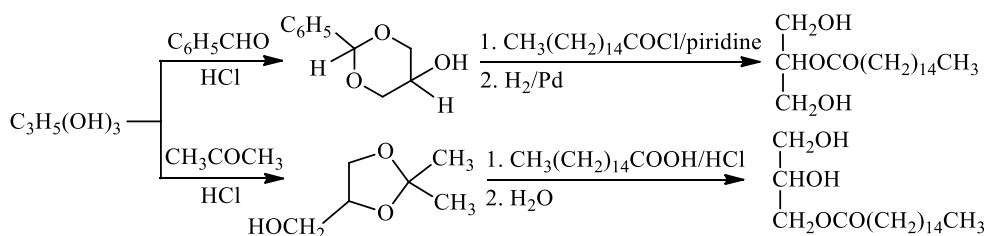


5.3.2. 1,2-diol và 1,3-diol

5.3.2.1. Phương pháp acetal và ketal hóa

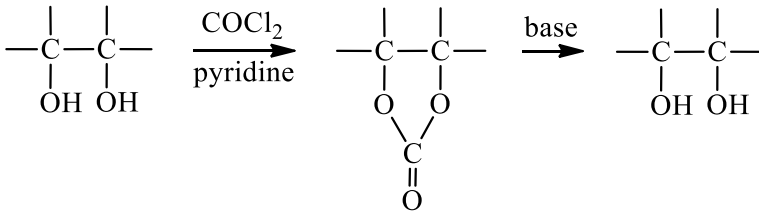
Phương pháp acetal và ketal hóa thường sử dụng acetone hay benzaldehyde để bảo vệ 1,2-diol và 1,3-diol. Acetone phản ứng với 1,2-diol trong môi trường acid còn benzaldehyde phản ứng với 1,3-diol khi có sự tồn tại của zinc chloride. Các diol được tái tạo lại khi dùng acid loãng phân hủy các acetal và ketal hoặc sử dụng phản ứng hydro phân. Các acetal và ketal thường bền trong môi trường trung tính và base nên được dùng để bảo vệ các diol trong quá trình alkyl hóa, acyl hóa, oxi hóa và khử hóa khi các phản ứng này thực hiện trong môi trường base.

Ví dụ: Quá trình chuyển hóa glycerol sử dụng nhóm bảo vệ benzaldehyde và acetone trong môi trường chlorhydric acid:

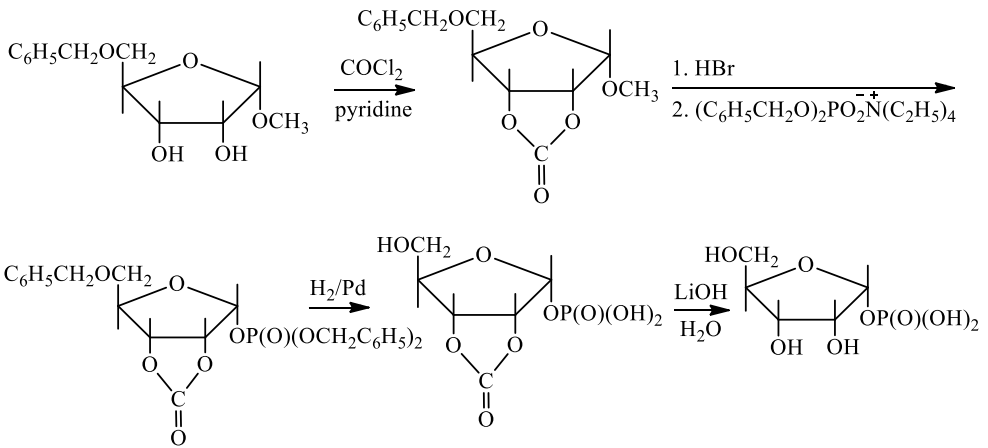


5.3.2.2. Phương pháp carbonate hóa

Phương pháp carbonate hóa dùng phosgene trong pyridine để bảo vệ 1,2-diol, hình thành dẫn xuất carbonate vòng ổn định trong môi trường trung tính hay acid yếu. Dưới tác dụng của base, dẫn xuất carbonate vòng phân hủy và tái tạo lại 1,2-diol:

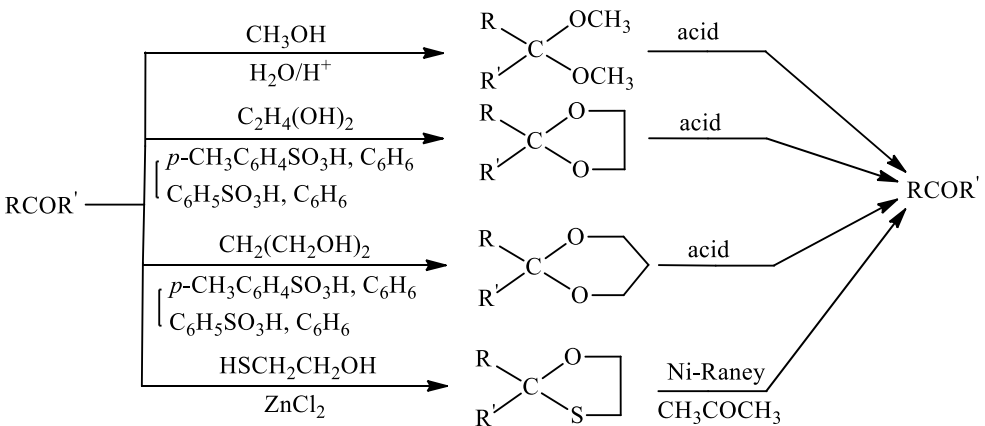


Ví dụ: Phản ứng carbonate hóa bảo vệ 1,2-diol của dẫn xuất phân tử đường:

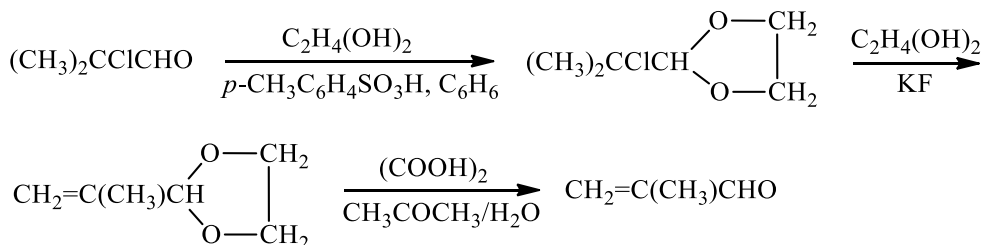


5.4. Bảo vệ nhóm chức carbonyl

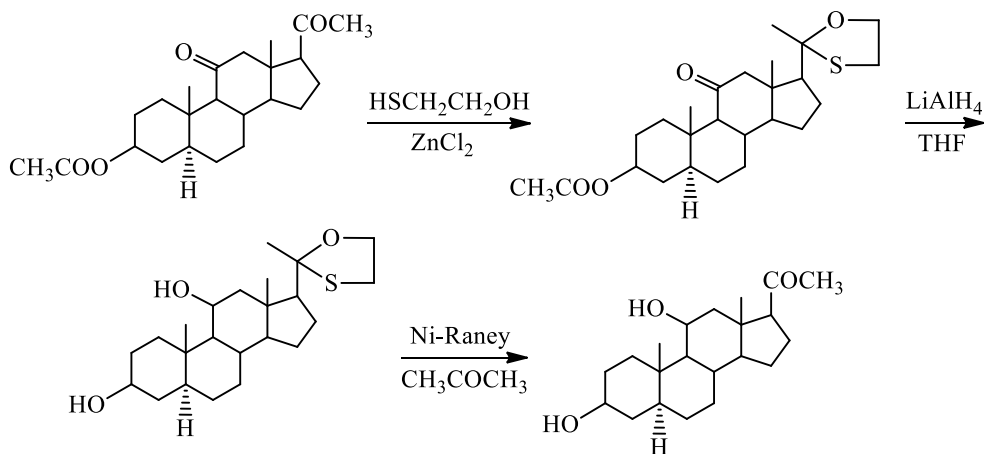
Nhóm chức carbonyl được bảo vệ tốt nhất bằng cách tạo thành acetal và ketal ổn định trong môi trường trung tính hoặc base, với các nhóm bảo vệ và mở khóa các nhóm bảo vệ tương ứng được tóm tắt trên sơ đồ:



Ví dụ 1: Sự chuyển hóa 2-chloro-2-methylpropanal thành methacrolein sử dụng nhóm bảo vệ ethylene glycol:

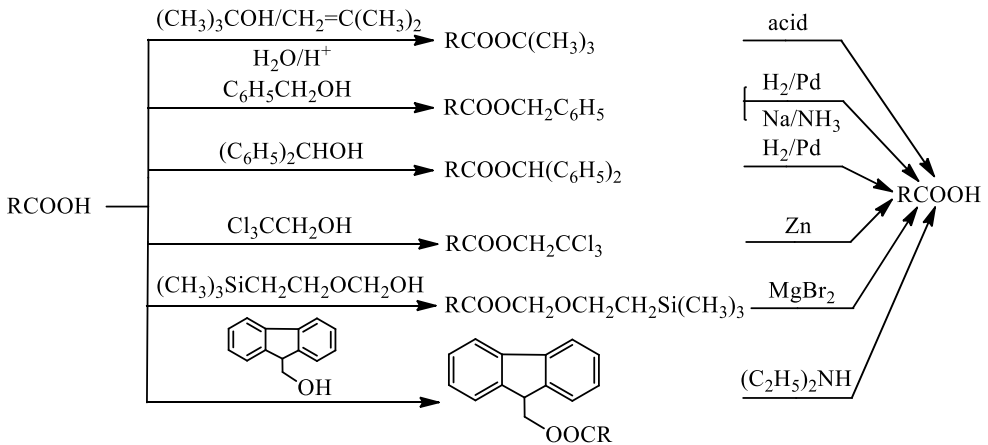


Ví dụ 2: Sơ đồ chuyển hóa sử dụng nhóm bảo vệ 2-mercaptoethanol với xúc tác ZnCl_2 :



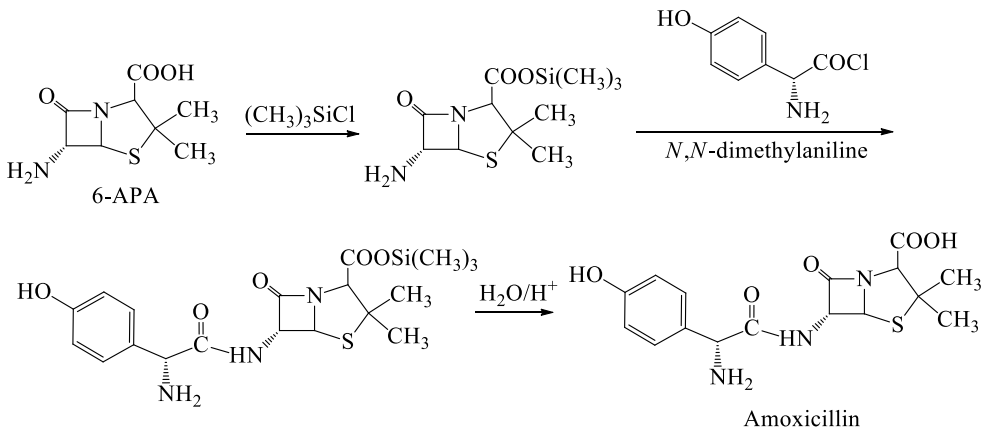
5.5. Bảo vệ nhóm chức carboxyl

Nhóm chức carboxyl được bảo vệ bằng cách chuyển hóa thành ester với các nhóm bảo vệ và mở khóa các nhóm bảo vệ tương ứng được tóm tắt trên sơ đồ:



Ngoài ra, nhóm chức carboxyl còn được bảo vệ khi sử dụng nhóm bảo vệ trimethylsilyl chloride và mở khóa nhóm bảo vệ trong môi trường acid hoặc TBAF.

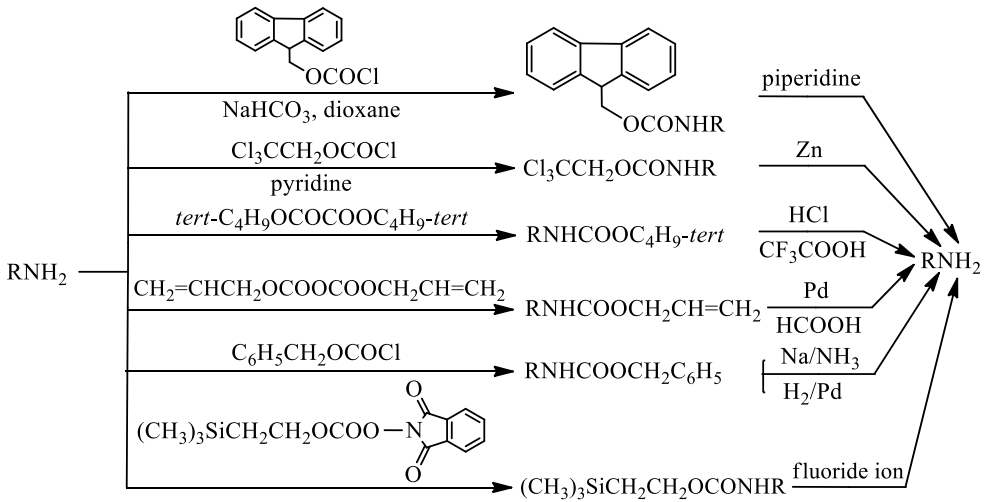
Ví dụ: Quy trình bán tổng hợp amoxicillin sử dụng trimethylsilyl chloride để bảo vệ nhóm chức carboxyl của 6-aminopenicillanic acid (6-APA), được thể hiện trên sơ đồ phản ứng:



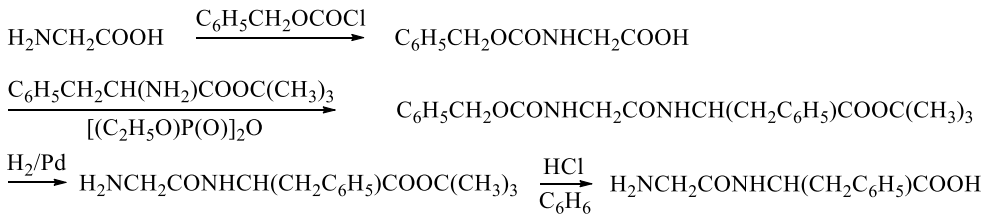
5.6. Bảo vệ nhóm chức amine

5.6.1. Phương pháp carbamate hóa

Nhóm chức amine được bảo vệ bằng các nhóm bảo vệ theo phương pháp carbamate hóa và mở khóa các nhóm bảo vệ tương ứng được tóm tắt ở sơ đồ:

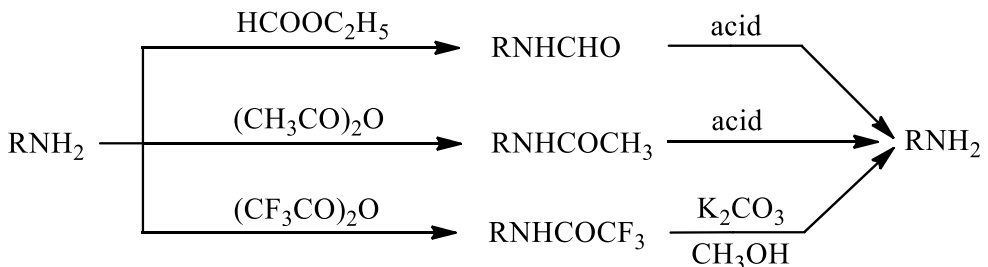


Ví dụ: Bảo vệ nhóm chức amine của glycine được minh họa trên sơ đồ tổng hợp dipetide:

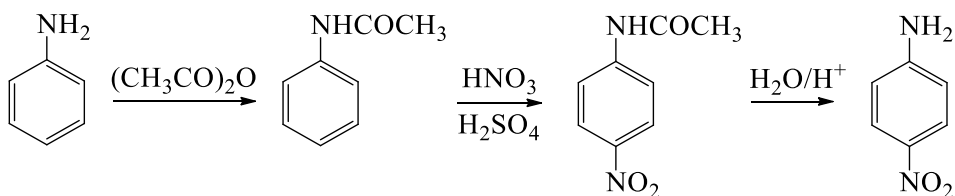


5.6.2. Phương pháp amide hóa

Phương pháp amide hóa được sử dụng để bảo vệ nhóm chức amine với các nhóm bảo vệ và mở khóa nhóm bảo vệ tương ứng được tóm tắt trên sơ đồ:

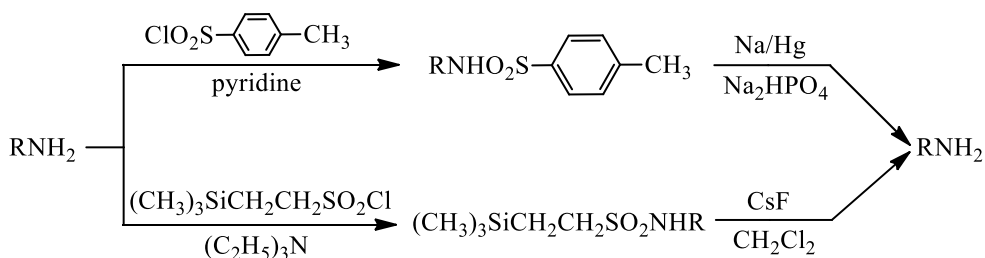


Ví dụ: Quy trình tổng hợp *p*-nitroaniline với sự bảo vệ nhóm chức amine từ aniline:



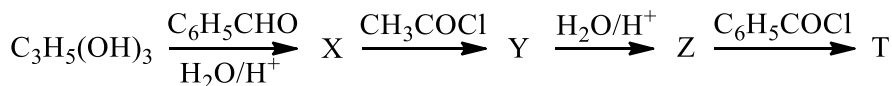
5.6.3. Phương pháp sulfonamide hóa

Bảo vệ nhóm chức amine bằng phương pháp sulfonamide hóa với các nhóm bảo vệ và mở khóa nhóm bảo vệ tương ứng được tóm tắt ở sơ đồ:

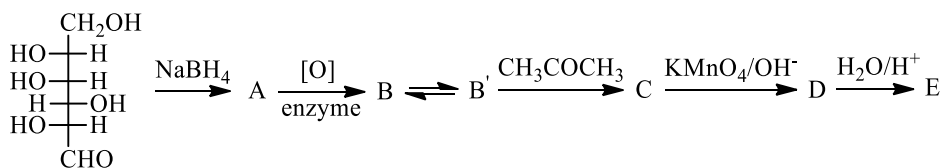


NỘI DUNG ÔN TẬP

- Trình bày phương pháp bảo vệ các liên kết C-H của hợp chất thơm, alk-1-yne và hợp chất béo trong tổng hợp hữu cơ.
- Trình bày phương pháp bảo vệ các nhóm chức alcohol, nhóm chức carbonyl, nhóm chức carboxyl và nhóm chức amine trong tổng hợp hữu cơ.
- Xác định công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất từ X đến T trong sơ đồ chuyển hóa.

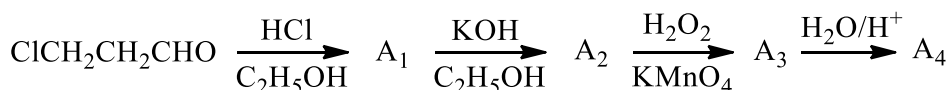


- Lập quy trình tổng hợp glyceraldehyde từ glycerol và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.
- Hoàn thành sơ đồ chuyển hóa với các hợp chất từ A đến E được biểu diễn ở dạng công thức cấu tạo thu gọn.



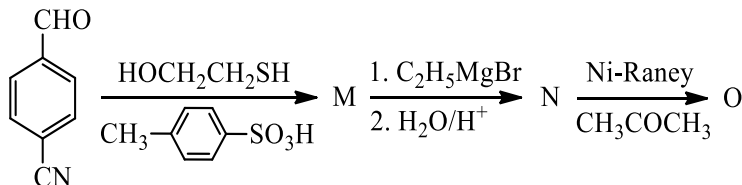
5.6. Tổng hợp $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ từ $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

5.7. Xác định công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất từ A_1 đến A_4 trong sơ đồ chuyển hóa.



5.8. Tổng hợp dipetide Gly-Ala từ các α -amino acid tương ứng cùng hóa chất vô cơ cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ.

5.9. Hoàn thành sơ đồ chuyển hóa với các hợp chất từ M đến O được biểu diễn ở dạng công thức cấu tạo thu gọn.



5.10. Tổng hợp tripetide Gly-Ala-Val từ các α -amino acid tương ứng, hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

5.11. Từ CH_3COCH_3 , hóa chất vô cơ cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ, đề nghị quy trình tổng hợp $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

5.12. Tổng hợp $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ từ $\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ cùng hóa chất vô cơ cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ.

5.13. Xây dựng quy trình tổng hợp $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ từ $(\text{CH}_3)_2\text{CBrCHO}$ và hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

5.14. Tổng hợp ester ethyl của dipeptide Ala-Gly từ các α -amino acid tương ứng cùng hóa chất vô cơ cần thiết và điều kiện phản ứng đầy đủ.

5.15. Từ benzene, hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, đề xuất quy trình tổng hợp *p*-nitroaniline.

Hướng dẫn:

- Sử dụng phần mềm ISIS Draw hoặc ChemDraw để vẽ công thức cấu tạo các hợp chất hóa học ở nội dung ôn tập 5.3, 5.5, 5.7 và 5.9.
- Sử dụng trang web <https://www.nist.gov/> để tra cứu thuật ngữ, danh pháp và tìm hiểu tính chất của hợp chất hữu cơ ở nội dung ôn tập 5.4, 5.6, 5.8, 5.10 đến 5.15.
- Tham khảo tài liệu 9 để thực hiện nội dung ôn tập 5.4, 5.6, 5.8, 5.10 đến 5.15; tài liệu 5 để thực hiện nội dung ôn tập 5.5, 5.6, 5.7 và 5.9.
- *Gợi ý:* Công thức cấu tạo thu gọn của T (5.3), B (5.5), A₄ (5.7) và O (5.9).

5.3	5.5
<p>T</p> $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{—OOC C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH—OOC CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{—OOC C}_6\text{H}_5 \end{array}$	<p>B</p> $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{=O} \\ \text{HO— —H} \\ \\ \text{H— —OH} \\ \\ \text{HO— —H} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$
5.7	5.9
<p>A₄</p> $\text{CH}_2\text{OHCH(OH)CHO}$	<p>O</p> $p\text{-CH}_3\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_4\text{CHO}$

PHẢN ỨNG OXI HÓA VÀ KHỬ HÓA TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, người học ứng dụng được:

1. Các phản ứng oxi hóa hydrocarbon và dẫn xuất hydrocarbon để tổng hợp các hợp chất hữu cơ.
2. Các phản ứng khử hóa hydrocarbon và dẫn xuất hydrocarbon để tổng hợp các hợp chất hữu cơ.

6.1. Phản ứng oxi hóa trong tổng hợp hữu cơ

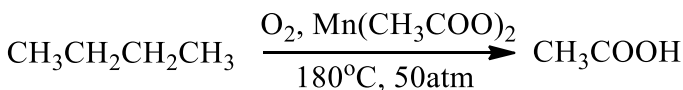
6.1.1. Oxi hóa hydrocarbon

6.1.1.1. Oxi hóa hydrocarbon no

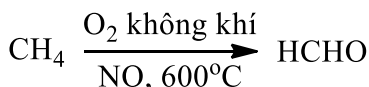
a) Oxi hóa alkane

Ở nhiệt độ thường, alkane trơ với các tác nhân oxi hóa như KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$,... Phản ứng oxi hóa alkane ở nhiệt độ cao khi có các tác nhân oxi hóa cùng với xúc tác thích hợp sẽ hình thành các sản phẩm hữu cơ chứa oxygen. Sự oxi hóa xảy ra có thể kèm theo sự cắt mạch carbon.

Phản ứng oxi hóa alkane thường không có giá trị trong phòng thí nghiệm bởi vì tính chọn lọc thấp. Trong công nghiệp, phản ứng oxi hóa alkane có thể được sử dụng như phản ứng oxi hóa *n*-butane để sản xuất acetic acid khi dùng xúc tác $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ở nhiệt độ 180°C và áp suất 50atm:



Quá trình oxi hóa các alkane có một carbon đến bốn carbon trong phân tử thường thu được các hợp chất hữu cơ như formaldehyde, acetaldehyde, acetic acid,...



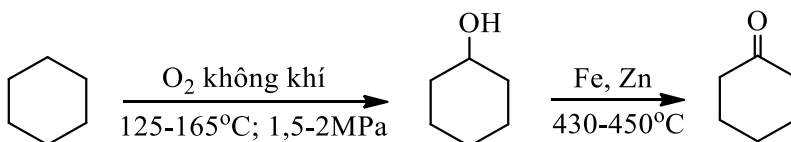
Phản ứng oxi hóa hoàn toàn alkane là phản ứng oxi hóa có tầm quan trọng rất lớn trong công nghiệp và trong đời sống hàng ngày nhờ lượng nhiệt tỏa ra từ sự đốt cháy alkane như methane, butane, octane,... trong điều kiện nhiệt độ cao và lượng oxygen đầy đủ, sẽ được sử dụng làm nhiên liệu cho các động cơ:



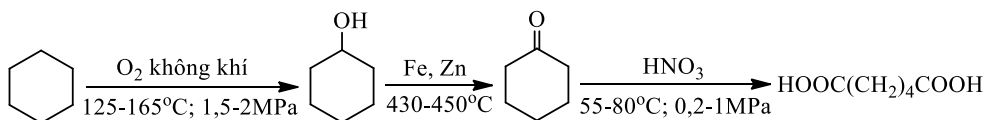
b) Oxi hóa cycloalkane

Oxi hóa cycloalkane được thực hiện trong các điều kiện tương tự như oxi hóa alkane và hình thành các sản phẩm hữu cơ như phenol, cyclohexanol, cyclohexanone, dicarboxylic acid béo.

Ví dụ 1: Sơ đồ tổng hợp cyclohexanol và cyclohexanone từ quá trình oxi hóa cyclohexane với tác nhân oxi hóa là oxygen không khí:



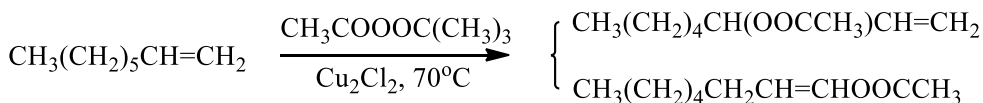
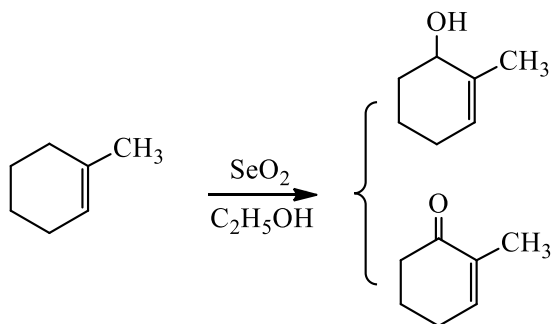
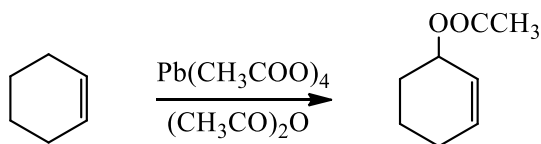
Ví dụ 2: Adipic acid thu được từ sự oxi hóa cyclohexane qua hai giai đoạn với các tác nhân oxi hóa lần lượt là oxygen không khí và nitric acid:



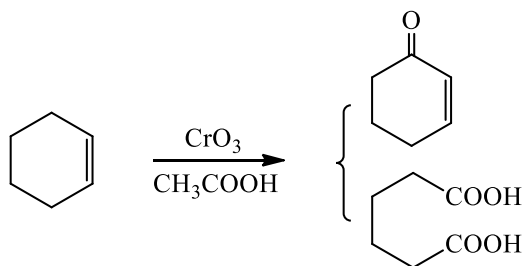
c) Oxi hóa nhóm allyl

Sự oxi hóa nhóm allyl với tác nhân oxi hóa thích hợp sẽ hình thành alcohol hay carbonyl không no.

Tác nhân oxi hóa nhóm allyl thành alcohol trong điều kiện bảo vệ nối đôi thường sử dụng là SeO_2 , $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ hay ester của peroxy acid:

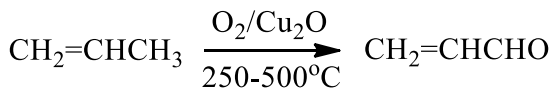


Tác nhân oxi hóa mạnh như CrO_3 , KMnO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$,... có thể vừa oxi hóa nhóm allyl, vừa oxi hóa nối đôi của alkene và phá vỡ liên kết:

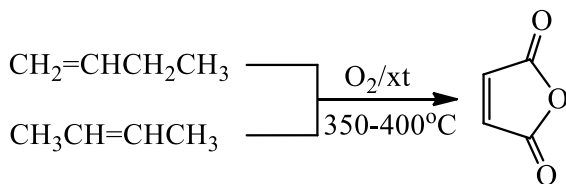


Ngoài ra, quá trình oxi hóa nhóm allyl sẽ dẫn tới sự hình thành các hợp chất carbonyl không no.

Ví dụ 1: Acrolein được tổng hợp từ quá trình oxi hóa propylene bởi oxygen với xúc tác Cu_2O :



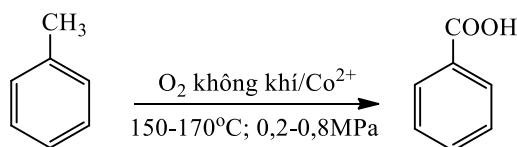
Ví dụ 2: Maleic anhydride được tạo thành từ sự oxi hóa butene bởi oxygen không khí với xúc tác là hỗn hợp Co_3O_4 và Mo_3O_4 hay Fe_2O_3 và MoO_3 :



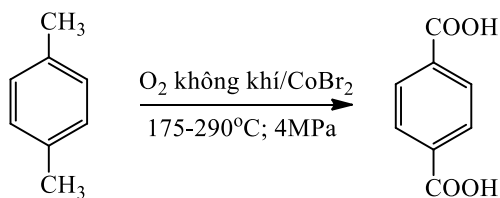
d) Oxi hóa nhóm C-benzyl

Sự oxi hóa nhóm C-benzyl xảy ra dễ dàng hơn so với nhóm methylene hay methyl của alkane với các tác nhân oxi hóa mạnh như O_2 , KMnO_4 , H_2CrO_4 , CrO_3 , K_2CrO_4 , $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4, \dots$

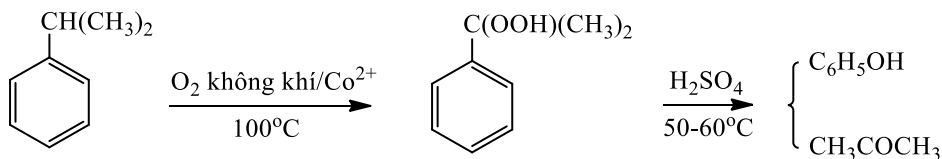
Ví dụ 1: Benzoic acid được tổng hợp từ quá trình oxi hóa toluene với oxygen không khí là tác nhân oxi hóa:



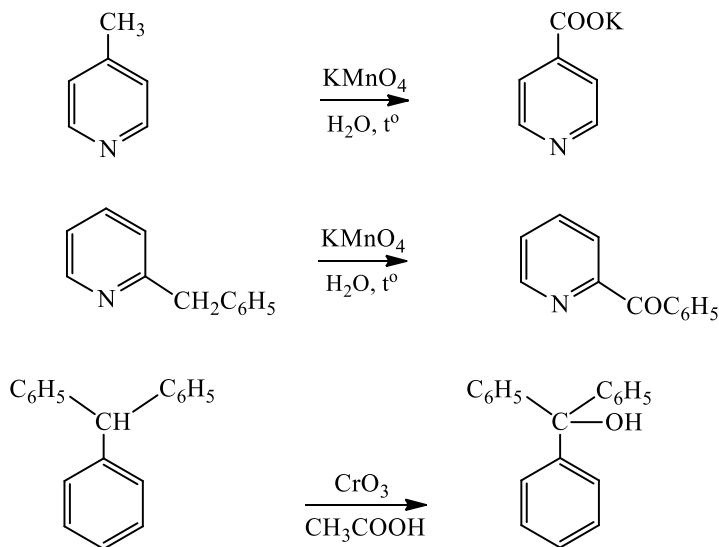
Ví dụ 2: Quá trình oxi hóa *p*-xylene bởi oxygen không khí với xúc tác cobalt (II) bromide hay magnesi bromide trong dung môi acetic acid sẽ hình thành terephthalic acid:



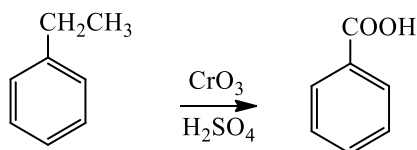
Ví dụ 3: Sơ đồ hình thành phenol từ quá trình oxi hóa và thủy phân cumene (isopropylbenzene):



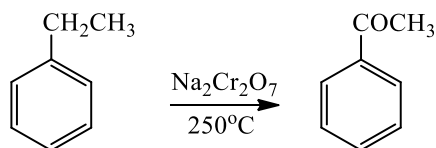
Ví dụ 4: Sơ đồ phản ứng minh họa sự hình thành một số sản phẩm từ sự oxi hóa C-benzyl:



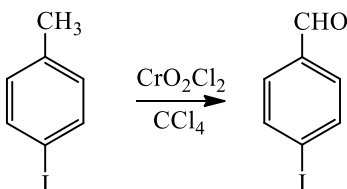
Khi mạch carbon của alkyl liên kết trực tiếp với nhân thơm có nhiều carbon thì cũng chỉ xảy ra sự oxi hóa cắt mạch ở C-benzyl:



Sự oxi hóa xảy ra nhưng không thực hiện cắt mạch carbon thì sẽ hình thành ketone khi sử dụng $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ làm tác nhân oxi hóa:



Oxi hóa nhóm methyl liên kết trực tiếp nhân thơm với tác nhân CrO_2Cl_2 hay $\text{CrO}_2(\text{OOCCH}_3)_2$ sẽ thu được aldehyde thơm, tuy nhiên hiệu suất tổng hợp thấp:



6.1.1.2. Oxi hóa hydrocarbon không no

a) Oxi hóa alkene

- Chuyển hóa alkene thành alkyne thông qua phản ứng cộng-tách

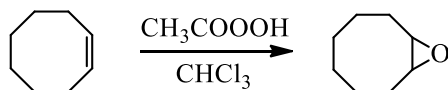
Quá trình được thực hiện thông qua phản ứng cộng Br₂ vào nối đôi của alkene, sau đó tách loại hydro bromide hình thành alkyne:



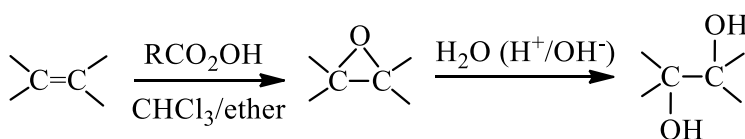
- Cộng hợp oxi hóa nối đôi của alkene

+ Oxi hóa bằng tác nhân peracid

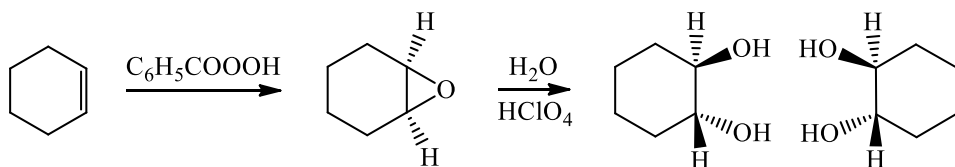
Các peracid có khả năng oxi hóa nối đôi của alkene trong dung môi không có proton như chloroform hay ether sẽ tạo thành hợp chất vòng ba cạnh chứa oxygen và gọi là epoxy. Hợp chất epoxy chỉ bền khi trong dung dịch không có tác nhân ái nhân:



Hợp chất epoxy tham gia phản ứng thủy phân với H₂O, phản ứng xảy ra nhanh khi có xúc tác acid hay base, hình thành sản phẩm *trans*-diol:

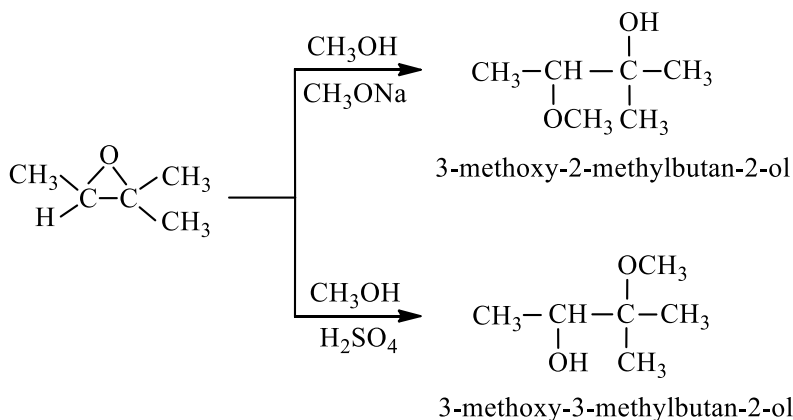


Ví dụ: Phản ứng oxi hóa cyclohexene bằng tác nhân perbenzoic acid hình thành 1,2-epoxycyclohexane. Thủy phân 1,2-epoxycyclohexane trong môi trường acid sẽ tạo sản phẩm là đôi đối quang của *trans*-1,2-cyclohexanediol:



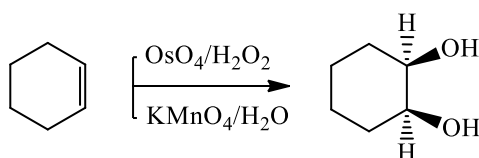
Ngoài phản ứng thủy phân, hợp chất epoxy còn tham gia phản ứng mở vòng với các tác nhân ái nhân do vòng epoxy không bền.

Ví dụ: Hợp chất 2,2,3-trimethyloxirane mở vòng epoxy với tác nhân methanol trong môi trường base hình thành sản phẩm 3-methoxy-2-methylbutan-2-ol và trong môi trường acid thu được sản phẩm 3-methoxy-3-methylbutan-2-ol, được thể hiện trên sơ đồ phản ứng:

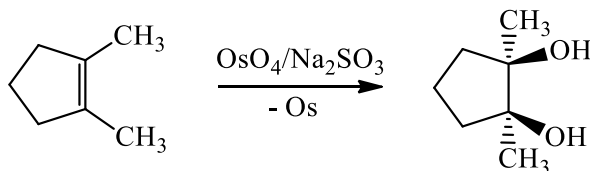


+ Oxi hóa bằng tác nhân KMnO_4 loãng hoặc OsO_4 ở nhiệt độ thấp

Dưới tác dụng của tác nhân KMnO_4 loãng ở nhiệt độ thấp hoặc tác nhân OsO_4 kết hợp với H_2O_2 , alkene có thể chuyển hóa tạo thành *cis*-diol. Để hạn chế sự oxi hóa *cis*-diol dẫn tới sự cắt mạch carbon thì cần tiến hành phản ứng ở nhiệt độ phòng hoặc thấp hơn và sử dụng dung dịch KMnO_4 loãng trong môi trường base. Phản ứng oxi hóa alkene bằng dung dịch KMnO_4 loãng ở nhiệt độ thấp vẫn xảy ra trong môi trường trung tính tuy tốc độ phản ứng chậm hơn. OsO_4 rất đắt nên thường chỉ sử dụng đối với thí nghiệm lượng nhỏ và chính xác trong phòng thí nghiệm. Khi dùng tác nhân oxi hóa OsO_4 để oxi hóa alkene thì OsO_4 được tái sinh trong quá trình phản ứng, do đó chỉ cần dùng một lượng nhỏ OsO_4 cho quá trình oxi hóa này. Ngược lại, khi sử dụng tác nhân oxi hóa KMnO_4 loãng thì KMnO_4 không được tái sinh trong quá trình phản ứng:

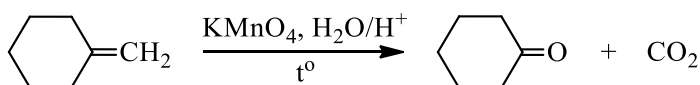


Phản ứng oxi hóa bằng tác nhân OsO_4 có thể tiến hành kết hợp với tác nhân khử nhẹ nhàng như dung dịch NaHSO_3 hay dung dịch Na_2SO_3 , tuy nhiên OsO_4 không được tái sinh trong quá trình phản ứng mà lại thu được osmium (Os):

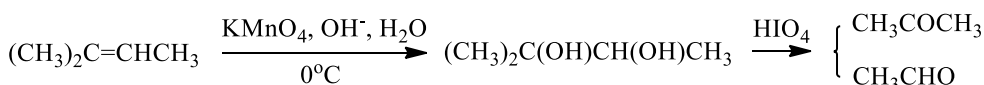


+ Oxi hóa bằng tác nhân KMnO_4 đậm đặc ở nhiệt độ cao

Khi thực hiện phản ứng oxi hóa alkene bằng tác nhân KMnO_4 đậm đặc trong môi trường acid hoặc base ở nhiệt độ cao thì phản ứng oxi hóa alkene xảy ra kèm theo quá trình cắt mạch carbon, sản phẩm thu được sẽ là carboxylic acid, muối carboxylate hoặc ketone. Alkene có nối đôi đầu mạch sẽ cho sản phẩm oxi hóa là CO_2 khi oxi hóa trong môi trường acid, thường không tách được sản phẩm trung gian HCOOH trong trường hợp này:



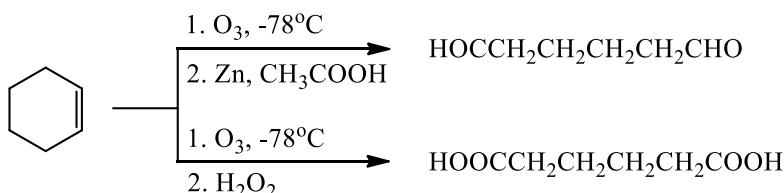
Khi thực hiện sự oxi hóa cắt mạch sản phẩm diol của phản ứng oxi hóa alkene với dung dịch KMnO_4 loãng trong môi trường base ở nhiệt độ thấp hoặc OsO_4 bằng tác nhân oxi hóa periodic acid (HIO_4) sẽ thu được aldehyde hoặc ketone:



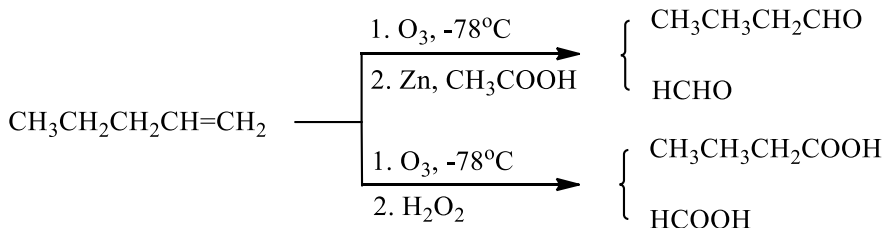
+ Oxi hóa bằng tác nhân ozone

Dưới tác dụng của ozone trong dung môi trơ như CCl_4 ở nhiệt độ thấp (-78°C) thì ozone sẽ tấn công vào nối đôi của alkene hình thành sản phẩm vòng trung gian molozonide không bền, sau đó sản phẩm này nhanh chóng chuyển thành hợp chất vòng ozonide bền hơn. Trong dung dịch, hợp chất ozonide thường bị thủy phân thành các hợp chất carbonyl. Phản ứng thủy phân ozonide với các tác nhân có tính khử như Zn trong môi trường acid (acetic acid, hydrochloric acid) hoặc

hydrogen trên xúc tác platinum hay $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ thì sẽ thu được các hợp chất aldehyde hoặc ketone. Phản ứng thủy phân ozonide xảy ra trong môi trường acid, đầu tiên vẫn hình thành các sản phẩm aldehyde hoặc ketone. Sản phẩm phụ của quá trình thủy phân trong acid là H_2O_2 , hoặc trong trường hợp có các tác nhân oxi hóa trong dung dịch phản ứng thì các aldehyde sẽ tiếp tục bị oxi hóa thành các carboxylic acid tương ứng và thường không tách được các sản phẩm aldehyde trung gian. Do đó, muốn thu được sản phẩm aldehyde, cần phải dùng các tác nhân khử trong quá trình thủy phân:

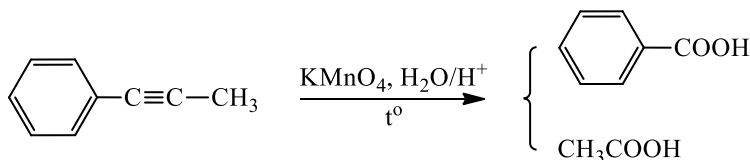


Khi thực hiện phản ứng ozone hóa các alkene có nối đôi đầu mạch và sau đó thủy phân trong tác nhân oxi hóa như H_2O_2 thì thu được formic acid, còn thủy phân trong tác nhân có tính khử thì hình thành formaldehyde:

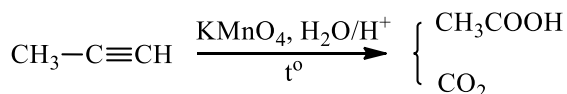


b) Oxi hóa alkyne

Alkyne thường không bền với các tác nhân oxi hóa như ozone hoặc KMnO_4 trong môi trường acid và xảy ra sự oxi hóa cắt mạch carbon tại liên kết ba, hình thành sản phẩm là các carboxylic acid:



Đối với các alkyne có liên kết ba đầu mạch thì sản phẩm thu được gồm một carboxylic acid và CO₂ khi oxi hóa với tác nhân KMnO₄ trong môi trường acid:



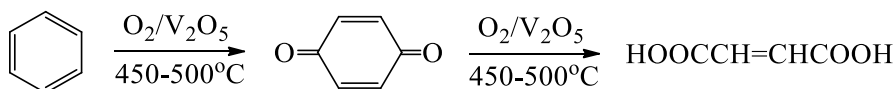
Sự oxi hóa alkyne thường không có ý nghĩa nhiều về phương diện tổng hợp do sản phẩm của quá trình này thường là hỗn hợp nhiều chất, khó phân lập và tinh chế để thu được sản phẩm tinh khiết.

6.1.1.3. Oxi hóa hydrocarbon thơm và dị vòng thơm đơn giản

- Oxi hóa hydrocarbon thơm

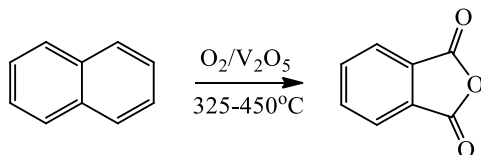
Ở điều kiện thường, benzene trơ với các tác nhân oxi hóa như phản ứng oxi hóa benzene với dung dịch KMnO₄ loãng ở nhiệt độ thấp không xảy ra. Trong điều kiện nghiệm ngặt thì xảy ra phản ứng oxi hóa cắt mạch carbon.

Ví dụ 1: Benzene bị oxi hóa cắt mạch carbon trong oxygen không khí dùng xúc tác vanadium pentaoxide (V₂O₅) ở nhiệt độ 450-500°C, được minh họa trên sơ đồ phản ứng:

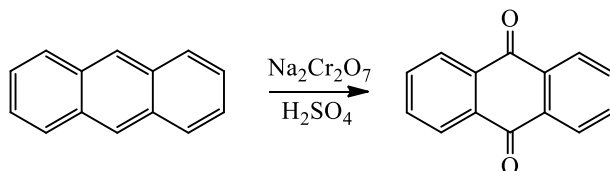


Sự oxi hóa hydrocarbon thơm thường sử dụng tác nhân oxygen không khí do tác nhân này phong phú và rẻ tiền với xúc tác vanadium pentaoxide (V₂O₅) hình thành hợp chất hữu cơ có giá trị.

Ví dụ 2: Phthalic anhydride được tổng hợp từ sự oxi hóa naphthalene bởi oxygen không khí với xúc tác vanadium pentaoxide:



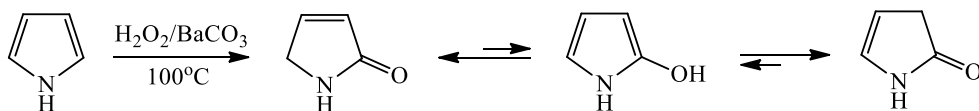
Ví dụ 3: Sự oxi hóa anthracene với tác nhân oxi hóa sodium dichromate trong sulfuric acid hình thành anthraquinone, nguyên liệu để sản xuất phẩm nhuộm cũng như dược phẩm:



- Oxi hóa dị vòng thơm đơn giản

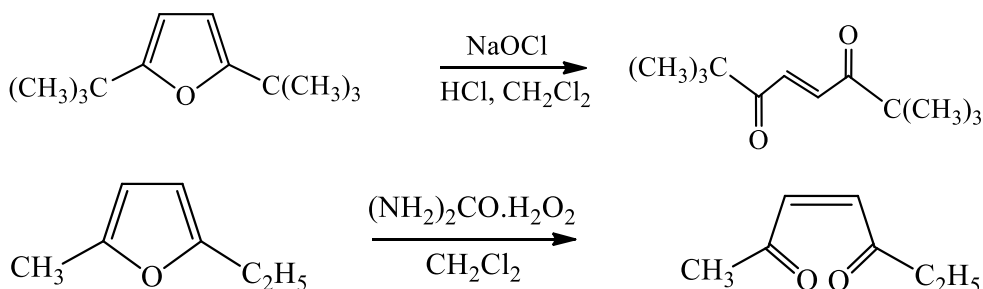
Các hợp chất pyrrole và furan bị oxi hóa bởi nhiều tác nhân oxi hóa khác nhau ở các điều kiện thích hợp. Những tác nhân oxi hóa mạnh thường phá vỡ cấu trúc của vòng pyrrole và furan.

Ví dụ: Sự oxi hóa hợp chất pyrrole với tác nhân hydrogen peroxide trong barium carbonate sẽ hình thành hỗn hợp hai sản phẩm bao gồm 3-pyrroline-2-one và 4-pyrroline-2-one, trong đó 3-pyrroline-2-one là sản phẩm chính và có sự tautomer hóa giữa hai sản phẩm này thông qua giai đoạn hình thành 2-hydroxypyrrole, thể hiện trên sơ đồ:

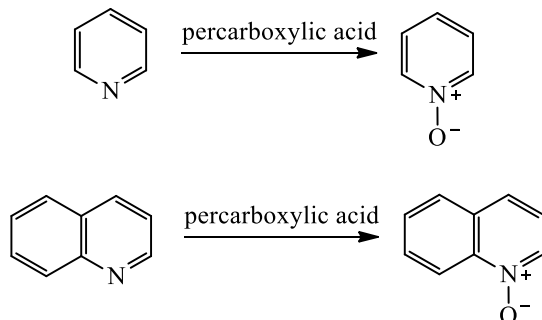


Furan và dẫn xuất thường không bền với các tác nhân oxi hóa, đặc biệt dẫn xuất furan chứa nhóm thế đẩy electron có độ bền với tác nhân oxi hóa thấp hơn dẫn xuất furan chứa nhóm thế hút electron.

Quá trình oxi hóa furan thường xảy ra sự mở vòng và hình thành 1,4-dione không no. Tùy thuộc vào tác nhân oxi hóa sử dụng mà thu được sản phẩm có cấu hình (*E*) hay (*Z*):

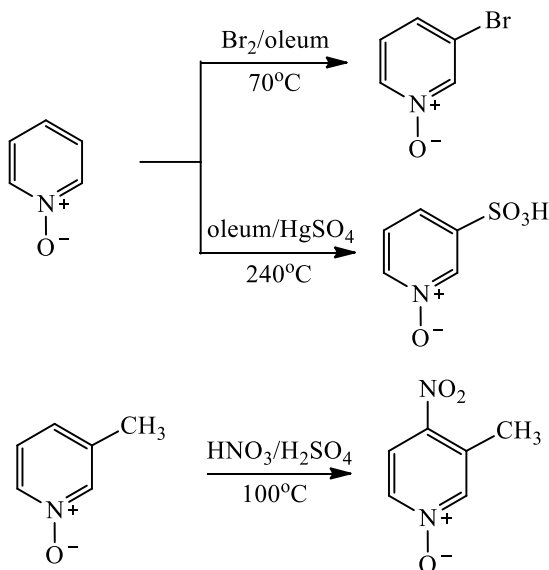


Các hợp chất dị vòng thơm sáu cạnh chứa nitrogen như pyridine, quinoline hay isoquinoline dễ tham gia phản ứng oxi hóa tại nguyên tử nitrogen với tác nhân oxi hóa là percarboxylic acid để hình thành sản phẩm pyridine *N*-oxide tương ứng, minh họa trên sơ đồ:



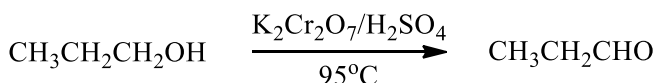
Bên cạnh đó, sản phẩm *N*-oxide của pyridine và dẫn xuất được sử dụng trong nhiều quá trình tổng hợp các hợp chất hữu cơ khác nhau, có giá trị và được dùng trong nhiều ngành công nghiệp.

Sản phẩm *N*-oxide của pyridine và dẫn xuất có khả năng tham gia phản ứng halogen hóa, phản ứng sulfo hóa, phản ứng nitro hóa và nhiều phản ứng hóa học khác, thể hiện ở sơ đồ:



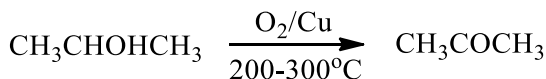
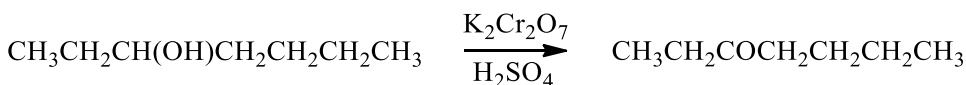
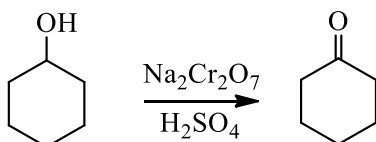
Bên cạnh đó, khi oxi hóa alcohol bậc một, muốn dừng ở sản phẩm aldehyde thì cần áp dụng các biện pháp kỹ thuật phù hợp như tính toán tỷ lệ thích hợp giữa alcohol bậc một và tác nhân oxi hóa, tách ngay sản phẩm aldehyde ra khỏi hỗn hợp phản ứng nếu aldehyde có nhiệt độ sôi thấp, không chế nghiêm ngặt cả thời gian phản ứng và nhiệt độ phản ứng.

Ví dụ: Cắt lấy sản phẩm propanal ra khỏi hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ sôi của propanal (49°C) khi oxi hóa propan-1-ol với tác nhân $K_2Cr_2O_7$ trong H_2SO_4 :



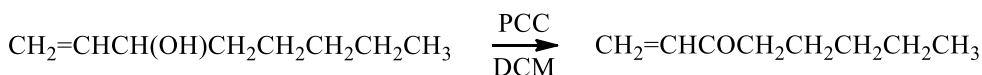
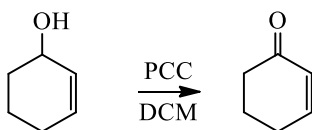
b) Oxi hóa alcohol bậc hai

Alcohol bậc hai bị oxi hóa bởi các tác nhân oxi hóa thường hay sử dụng là $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$, CrO_3 , $Na_2Cr_2O_7$,... trong môi trường acid như H_2SO_4 hình thành ketone tương ứng hoặc cho hơi alcohol bậc hai đi qua xúc tác copper ở nhiệt độ cao trong điều kiện thiếu oxygen không khí sẽ thu được ketone:



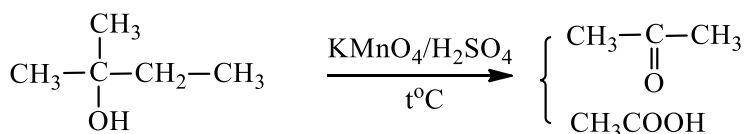
Ketone thu được bền với các chất oxi hóa dùng trong quá trình này. Tuy nhiên, khi tiếp xúc lâu dài với các chất oxi hóa mạnh thì ketone sẽ bị oxi hóa cắt mạch carbon hình thành hỗn hợp carboxylic acid có mạch carbon ngắn hơn alcohol bậc hai ban đầu.

Khi cần bảo vệ liên kết đôi $C=C$ trong phân tử alcohol bậc hai thì cũng sử dụng tác nhân oxi hóa là PCC hay PDC trong DCM:



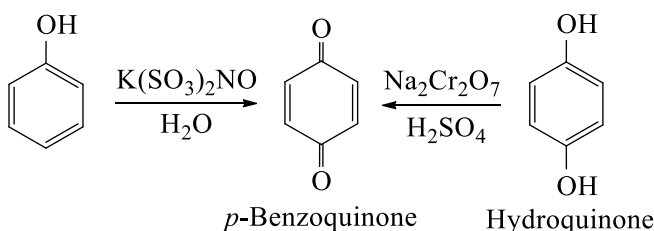
c) Oxi hóa alcohol bậc ba

Alcohol bậc ba không tham gia phản ứng oxi hóa cả trong môi trường base và môi trường trung tính. Khi thực hiện phản ứng oxi hóa trong môi trường acid, alcohol bậc ba tham gia phản ứng tách nước hình thành alkene tương ứng. Alkene thu được tham gia phản ứng oxi hóa kèm theo sự cắt mạch carbon, hình thành ketone và carboxylic acid có mạch carbon ngắn hơn alcohol bậc ba ban đầu:

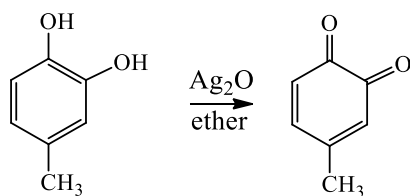


6.1.2.2. Oxi hóa phenol

Phenol có thể tham gia phản ứng oxi hóa với các tác nhân khác nhau. Phản ứng oxi hóa phenol với chất oxi hóa mạnh như $\text{K}(\text{SO}_3)_2\text{NO}$ (potassium nitrososulfonate, còn gọi là muối Fremy) hình thành sản phẩm *p*-benzoquinone (gọi tắt là benzoquinone). Thực tế, benzoquinone được tạo thành từ phản ứng oxi hóa hydroquinone bằng tác nhân $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ trong môi trường acid, được minh họa ở sơ đồ phản ứng:



Ví dụ: Sự oxi hóa 4-methyl pyrocatechol với tác nhân Ag_2O trong ether khan sẽ hình thành 4-methyl-1,2-benzoquinone:

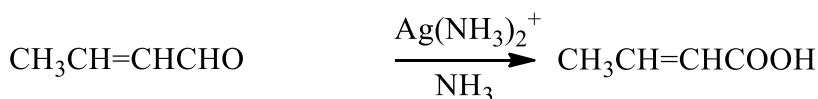
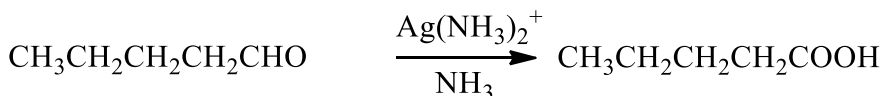
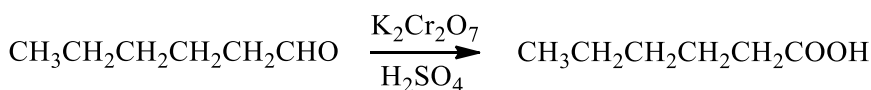


6.1.2.3. Oxi hóa aldehyde và ketone

a) Oxi hóa aldehyde và ketone hình thành carboxylic acid

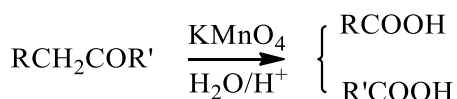
- Oxi hóa aldehyde

Aldehyde bị oxi hóa thành carboxylic acid tương ứng bởi các tác nhân như KMnO_4 trong môi trường acid, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ trong môi trường acid, O_2 với xúc tác Mn^{2+} , $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$ trong NH_3 . Phản ứng oxi hóa aldehyde thành carboxylic acid có giá trị trong tổng hợp hữu cơ, đặc biệt là trong trường hợp hình thành các acid không no từ aldehyde không no tương ứng. Trong trường hợp này, cần phải sử dụng tác nhân Tollens ($\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+/\text{NH}_3$) do tác nhân này không có khả năng phản ứng với liên kết đôi $\text{C}=\text{C}$:

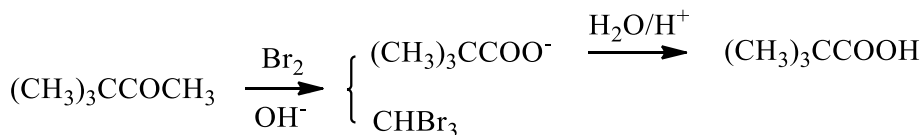


- Oxi hóa ketone

Ketone thường bền với các tác nhân oxi hóa và phản ứng oxi hóa ketone ít có giá trị trong tổng hợp hữu cơ. Trong điều kiện thích hợp, phản ứng cắt mạch carbon của ketone xảy ra, hình thành carboxylic acid tương ứng:

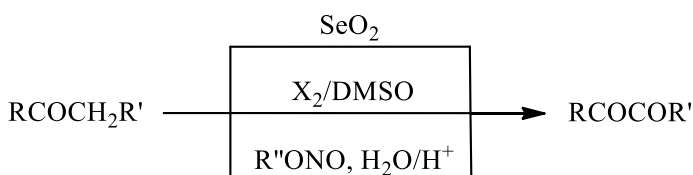


Hợp chất methyl ketone bị oxi hóa nhẹ nhàng trong điều kiện của phản ứng haloform hình thành carboxylic acid:



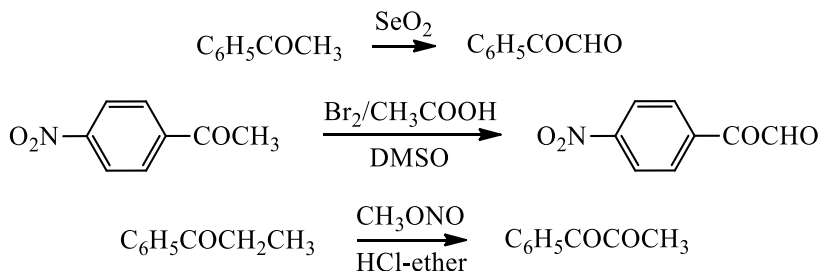
b) Oxi hóa aldehyde và ketone hình thành 1,2-dicarbonyl

Sự oxi hóa aldehyde và ketone xảy ra ở nhóm methylene hoạt động với tác nhân oxi hóa thích hợp hình thành 1,2-dicarbonyl:



X₂: halogen, DMSO: dimethyl sulfoxide

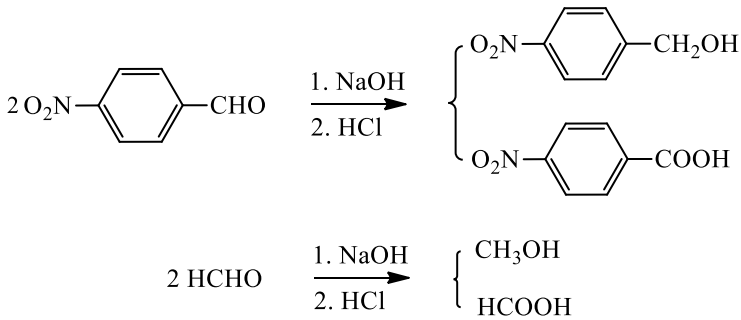
Ví dụ: Sự hình thành 1,2-dicarbonyl tương ứng khi oxi hóa lần lượt acetophenone với selenium dioxide, *p*-nitroacetophenone với Br₂/acetic acid trong dimethyl sulfoxide, propiophenone trong methyl nitrite/hydrochloric acid-ether:



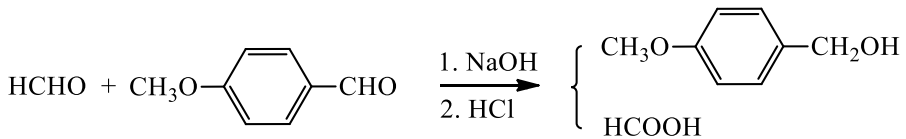
c) Phản ứng tự oxi hóa khử

- Phản ứng Cannizzaro

Các hợp chất aldehyde không có nguyên tử hydrogen α có khả năng tham gia phản ứng tự oxi hóa khử trong môi trường base mạnh hình thành hỗn hợp alcohol và carboxylic acid tương ứng:



Khi hỗn hợp hai aldehyde khác nhau tham gia phản ứng Cannizzaro thì tạo ra bốn sản phẩm, trong đó có hai sản phẩm alcohol do quá trình khử và hai sản phẩm carboxylic acid do quá trình oxi hóa. Tuy nhiên, nếu một trong hai aldehyde ban đầu là formaldehyde thì luôn xảy ra phản ứng oxi hóa formaldehyde tạo thành formic acid, aldehyde còn lại xảy ra quá trình khử hình thành alcohol tương ứng:



- Phản ứng Tishchenko

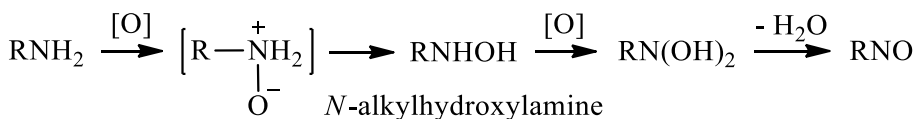
Phản ứng tự oxi hóa khử giữa hai aldehyde béo có hydrogen α trong môi trường base yếu hình thành ester gọi là phản ứng Tishchenko:



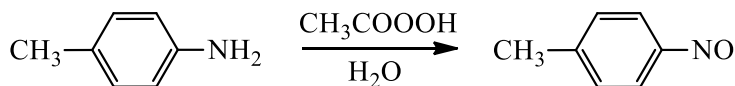
6.1.2.4. Oxi hóa amine

a) Oxi hóa amine bậc một

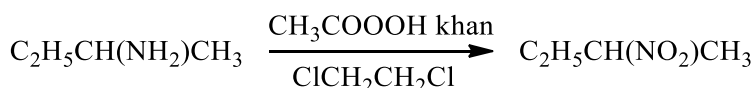
Phản ứng oxi hóa amine bậc một hình thành *N*-alkylhydroxylamine thông qua hợp chất trung gian oxide của amine. Trong nhiều trường hợp, *N*-alkylhydroxylamine tiếp tục bị oxi hóa tạo thành hợp chất nitroso tương ứng:



Ví dụ: Sự hình thành *p*-nitrosotoluene khi oxi hóa *p*-toluidine với tác nhân peracetic acid:

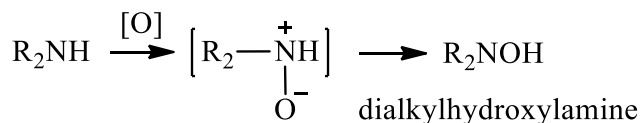


Khi sử dụng trifluoroperacetic acid hay peracetic acid khan nước thì sẽ xảy ra sự oxi hóa hợp chất nitroso tạo thành hợp chất nitro và đã được minh họa trên sơ đồ phản ứng:

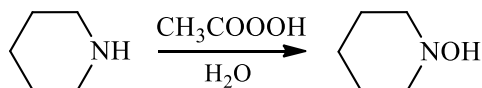


b) Oxi hóa amine bậc hai

Phản ứng oxi hóa amine bậc hai hình thành dialkylhydroxylamine thông qua hợp chất trung gian oxide của amine:

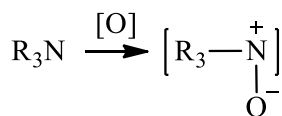


Ví dụ: Sự hình thành *N*-hydroxypiperidine khi oxi hóa piperidine với tác nhân peracetic acid:

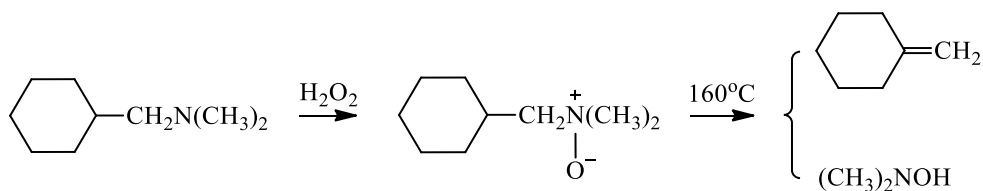


c) Oxi hóa amine bậc ba

Phản ứng oxi hóa amine bậc ba hình thành amine oxide dưới tác dụng của các tác nhân oxi hóa có thể dùng là H_2O_2 hay RCOOOH . Khi đun nóng ở nhiệt độ khoảng $150\text{-}200^\circ\text{C}$, amine oxide tham gia phản ứng tách loại tạo thành alkene và dẫn xuất tương ứng của hydroxylamine:



Ví dụ: Sự hình thành methylenecyclohexane và *N,N*-dimethylhydroxylamine khi oxi hóa 1-cyclohexyltrimethylamine với tác nhân hydro peroxide, đun nóng, được thể hiện ở sơ đồ phản ứng:



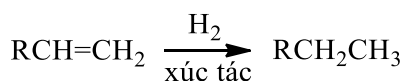
6.2. Phản ứng khử hóa trong tổng hợp hữu cơ

6.2.1. Khử hóa hydrocarbon

6.2.1.1. Khử hóa hydrocarbon không no

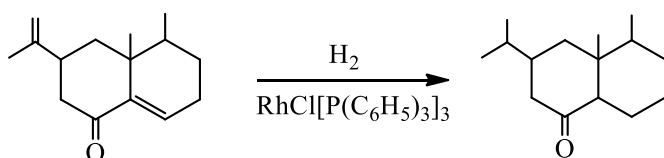
a) Khử hóa alkene

Alkene bị khử bởi hydrogen theo phản ứng cộng hợp kiểu *cis*-trong xúc tác thích hợp hình thành alkane tương ứng. Xúc tác thường sử dụng là Ni, Pt, Pd, Rh ở dạng hạt có kích thước nhỏ (hạt mịn) hoặc phân tán trên chất mang than hoạt tính:



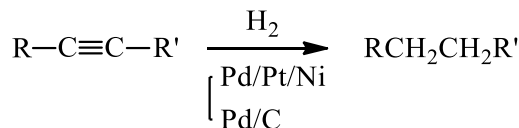
Phản ứng hydro hóa alkene với xúc tác dị thể đôi khi kèm theo sự chuyển vị trên bề mặt xúc tác tạo thành sản phẩm là hỗn hợp các đồng phân *cis*- và *trans*-, hoặc cắt mạch carbon. Ngày nay, để hạn chế quá trình chuyển vị hay cắt mạch carbon khi hydro hóa alkene thì có thể sử dụng các xúc tác phức của kim loại chuyển tiếp như Rh hay Ir. Xúc tác được sử dụng nhiều nhất là xúc tác Wilkinson, dạng phức của Rh với triphenylphosphine, có công thức $\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3$ và tan trong dung dịch phản ứng nên phản ứng xảy ra đồng thể.

Khi muốn khử hóa chọn lọc chỉ liên kết đôi $\text{C}=\text{C}$ của alkene mà vẫn bảo toàn liên kết đôi $\text{C}=\text{O}$ của ester, aldehyde, ketone thì cần sử dụng xúc tác đồng thể như $\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3, \dots$:

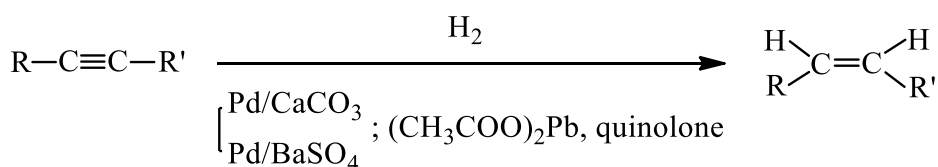


b) Khử hóa alkyne

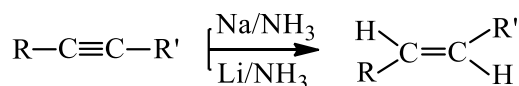
Alkyne bị khử bởi hydrogen với xúc tác Pt, Pd, Ni,... ở dạng mịn hoặc phân tán trên chất mang than hoạt tính hình thành alkane tương ứng:



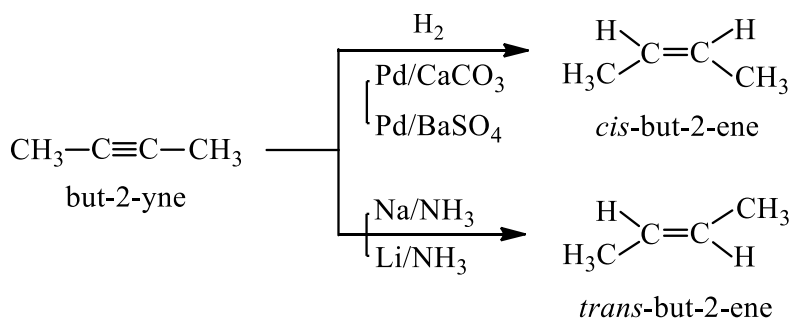
Phản ứng hydro hóa alkyne có khả năng dừng lại ở giai đoạn tạo alkene khi dùng xúc tác đã được giảm hoạt tính một phần. Xúc tác được sử dụng nhiều nhất trong trường hợp này là xúc tác Lindlar, được điều chế bằng cách tạo kết tủa palladium trên chất mang rắn CaCO_3 hoặc BaSO_4 , sau đó xử lý với $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$ và quinolone thì phản ứng hydro hóa alkyne dừng lại ở giai đoạn tạo alkene (chủ yếu là *cis*-alkene):



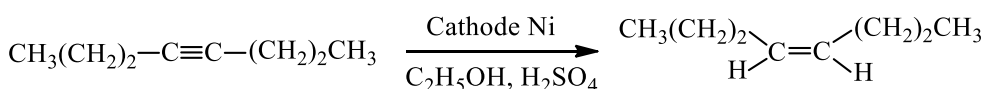
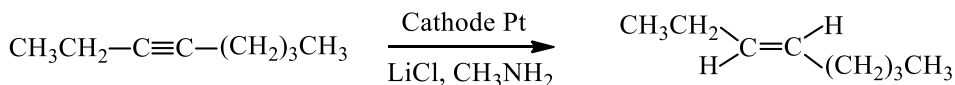
Một phương pháp khác được sử dụng để chuyển hóa alkyne thành alkene là dùng Na hoặc Li trong NH_3 lỏng. Trong trường hợp alkyne có liên kết ba giữa mạch thì sản phẩm thu được là *trans*-alkene:



Như vậy, phản ứng hydro hóa cùng nguyên liệu alkyne, tùy xúc tác phản ứng sẽ thu được hai sản phẩm alkene khác nhau:



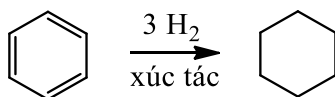
Ngoài ra, khi khử hóa alkyne bằng phương pháp điện hóa, nếu sử dụng cathode Pt thì thu được *trans*-alkene, còn sử dụng cathode Ni sẽ hình thành *cis*-alkene:



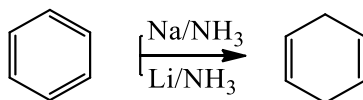
6.2.1.2. Khử hóa hydrocarbon thơm và dị vòng thơm đơn giản

a) Khử hóa hydrocarbon thơm

Phản ứng hydro hóa benzene với xúc tác Ni-Raney, Ni/Al₂O₃ hoặc Pt/Al₂O₃ hay Rh/Al₂O₃ ở nhiệt độ không quá 232°C hình thành cyclohexane:

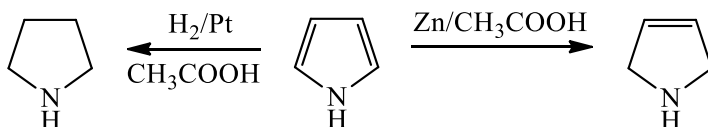


Ngoài ra, phản ứng khử hóa benzene với tác nhân khử là Li/NH₃ lỏng hay Na/NH₃ lỏng sẽ hình thành cyclohexa-1,4-diene:

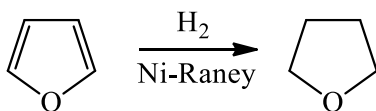


b) Khử hóa dị vòng thơm đơn giản

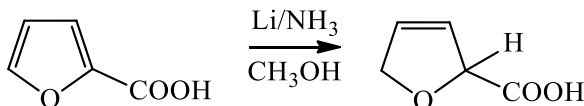
Pyrrole và dẫn xuất thường không tham gia phản ứng với các tác nhân khử như kim loại kiềm trong ethanol, kim loại kiềm trong ammonia lỏng,... Tuy nhiên, pyrrole và dẫn xuất có thể bị khử trong môi trường acid:



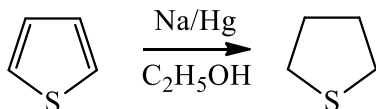
Furan và dẫn xuất bị khử bởi hydrogen trong xúc tác Ni-Raney hình thành tetrahydrofuran:



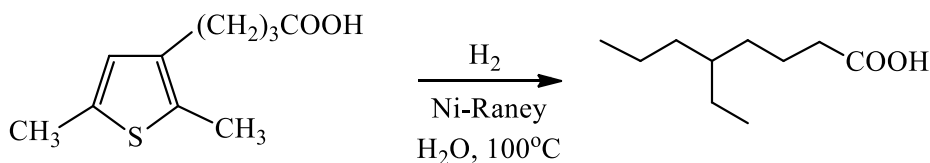
Phần lớn furan và dẫn xuất không tham gia phản ứng khử với tác nhân kim loại kiềm trong ammonia lỏng. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy furoic acid có thể bị khử bởi Li/NH₃ lỏng hay Na/NH₃ lỏng tạo thành 2,5-dihydrofuran-2-carboxylic acid tương ứng:



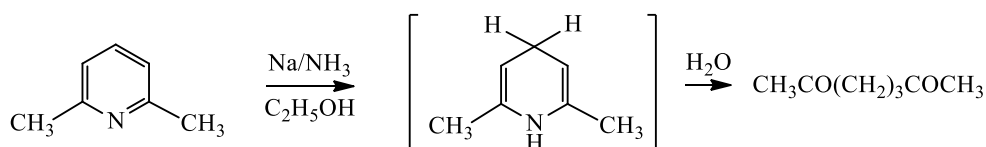
Thiophene và dẫn xuất bị khử trong tác nhân Na/C₂H₅OH hay Na/NH₃ lỏng hình thành tetrahydrothiophene:



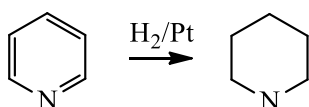
Ngoài ra, thiophene và dẫn xuất thường có tính chất đầu độc xúc tác, đặc biệt là các xúc tác kim loại chuyển tiếp sẽ sử dụng trong phản ứng hydro hóa. Bên cạnh đó, phản ứng khử tách loại sulfur cũng có khả năng xảy ra ngay trong quá trình hydro hóa. Do đó, phản ứng khử thiophene thường phức tạp hơn so với phản ứng khử pyrrole và furan. Phản ứng tách loại sulfur từ dẫn xuất thiophene bằng quá trình hydro hóa trên xúc tác Ni-Raney xảy ra tương đối dễ dàng, được sử dụng để tổng hợp các hợp chất hữu cơ không chứa sulfur từ nguyên liệu thiophene và dẫn xuất, đã được ứng dụng nhiều trong công nghiệp:



Pyridine và dẫn xuất bị khử trong tác nhân Na/NH₃ lỏng hay Na/C₂H₅OH sẽ hình thành 1,4-dihydropyridine, sau đó tiếp tục sự khử hóa mở vòng, được thể hiện ở sơ đồ phản ứng:



Ngoài ra, pyridine và dẫn xuất bị khử bởi hydrogen với xúc tác Pt, Pd, Ni,... hình thành piperidine và dẫn xuất tương ứng:

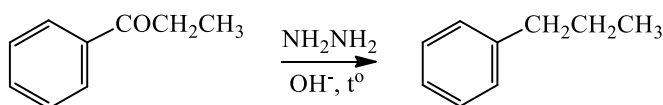


6.2.2. Khử hóa dẫn xuất hydrocarbon

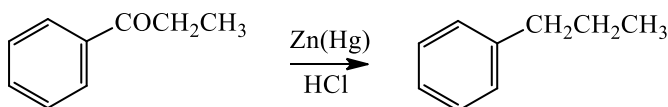
6.2.2.1. Khử hóa aldehyde và ketone

a) Khử hóa aldehyde và ketone thành hydrocarbon

Phương pháp khử Wolff-Kishner: Đun nóng aldehyde hoặc ketone với hỗn hợp hydrazine (NH_2NH_2) và base hình thành hydrocarbon tương ứng:



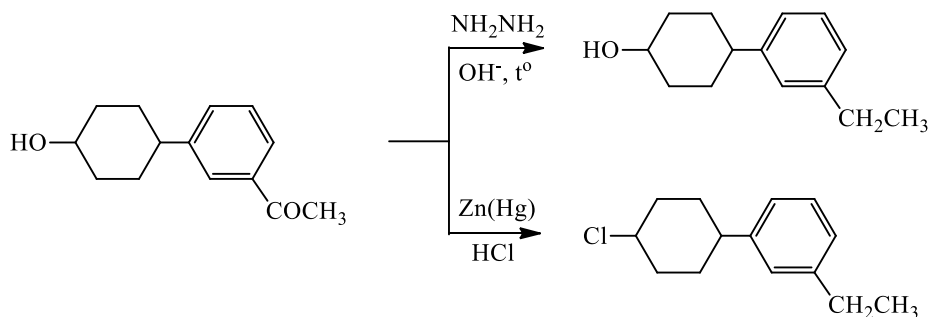
Phương pháp khử Clemmensen: Khử aldehyde hoặc ketone với tác nhân Zn(Hg) trong HCl hình thành hydrocarbon tương ứng:



Khi trong phân tử aldehyde và ketone có nhóm thế không bền trong môi trường base thì sử dụng phương pháp khử Clemmensen.

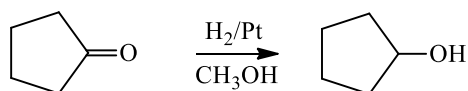
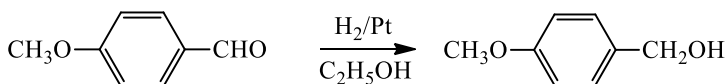
Ngược lại, trong phân tử aldehyde và ketone có nhóm thế không bền trong môi trường acid thì sử dụng phương pháp khử Wolff-Kishner.

Ví dụ: Khử ketone thành hydrocarbon sử dụng phương pháp khử Wolff-Kishner và Clemmensen:

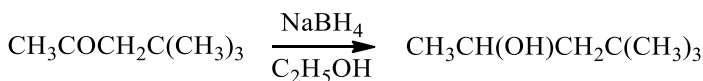
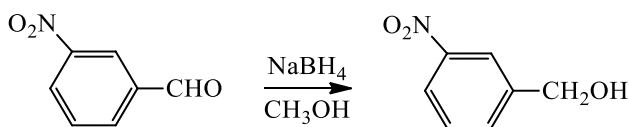


b) Khử hóa aldehyde và ketone thành alcohol

Phản ứng khử aldehyde hoặc ketone với tác nhân LiAlH_4 hay NaBH_4 hoặc H_2/Pt , Pd , Ni , Ru ,... hình thành alcohol bậc một và alcohol bậc hai tương ứng:

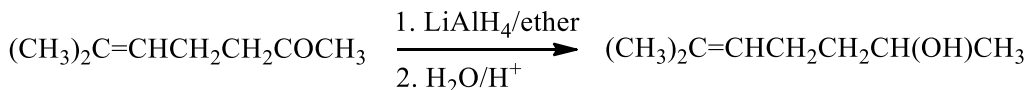


Trong phòng thí nghiệm, tác nhân LiAlH_4 và NaBH_4 được sử dụng nhiều nhất. Trong đó, NaBH_4 mặc dù có hoạt tính kém hơn LiAlH_4 nhưng an toàn và dễ sử dụng hơn. Phản ứng khử aldehyde hoặc ketone với NaBH_4 có thể sử dụng trong dung môi alcohol hoặc nước:

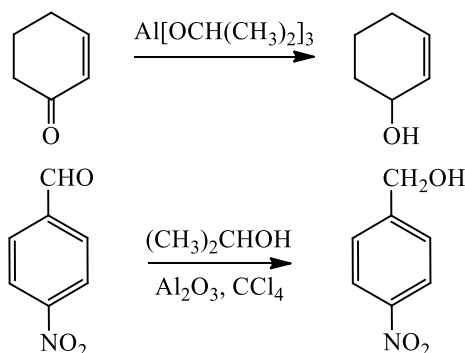


LiAlH_4 có hoạt tính mạnh hơn NaBH_4 , tuy nhiên khó sử dụng và nguy hiểm hơn do phản ứng mạnh với nước hoặc alcohol và phân hủy gây nổ khi được đun nóng đến nhiệt độ khoảng 120°C . Thông thường, phản ứng khử aldehyde hoặc ketone bằng LiAlH_4 được thực hiện trong dung môi ether khan hoặc tetrahydrofuran, sau đó đến giai đoạn thủy phân trong môi trường acid để thu được alcohol tương ứng. Ngoài ra,

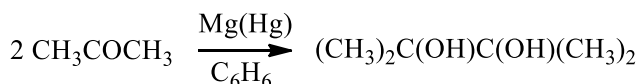
hai tác nhân khử LiAlH_4 và NaBH_4 đều không có khả năng khử liên kết đôi $\text{C}=\text{C}$ nên được sử dụng khi cần tổng hợp alcohol không no:



Phương pháp khử Meerwein-Ponndorf-Verley: Khử aldehyde hoặc ketone với tác nhân $\text{Al}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_3$ ($(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}/\text{Al}_2\text{O}_3$, CCl_4) hình thành alcohol bậc một và alcohol bậc hai tương ứng:



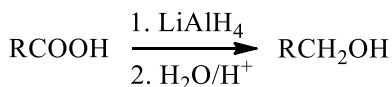
Bên cạnh đó, sự khử hóa lưỡng phân tử hay sự khử hóa ketone với tác nhân $\text{Mg}(\text{Hg})$ hay $\text{Zn}(\text{Hg})$ hoặc $\text{Al}(\text{Hg})$ trong môi trường không có chất cho proton sẽ tạo hợp chất 1,2-diol:



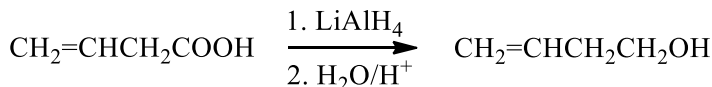
6.2.2.2. Khử hóa carboxylic acid và dẫn xuất

a) Khử hóa carboxylic acid

Carboxylic acid tương đối trơ với nhiều tác nhân khử, chỉ có thể bị khử thành alcohol bậc một tương ứng khi sử dụng tác nhân khử mạnh LiAlH_4 . Các tác nhân khử như NaBH_4 , Na trong alcohol hoặc hydrogen có xúc tác cũng không thể khử carboxylic acid thành alcohol bậc một tương ứng:



Tác nhân khử LiAlH_4 có khả năng khử hầu hết các nhóm chức có chứa liên kết đôi hoặc liên kết ba, trừ alkene và alkyne. Phản ứng khử carboxylic acid không no thành alcohol không no bậc một bằng LiAlH_4 sẽ bảo toàn các liên kết $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$:



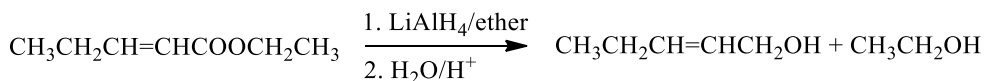
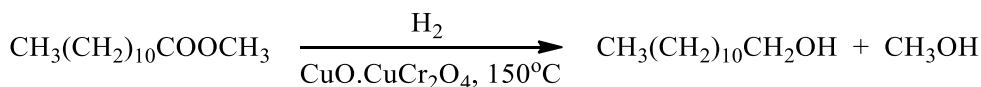
LiAlH_4 có độ chọn lọc cao nên thường được sử dụng trong phòng thí nghiệm làm tác nhân khử carboxylic acid thành alcohol bậc một tương ứng cũng như dùng làm tác nhân khử cho nhiều hợp chất hữu cơ khác. Tuy nhiên, giá thành của tác nhân LiAlH_4 khá cao nên chỉ được dùng hạn chế trong công nghiệp như khử một lượng nhỏ tác chất khan hiếm trong công nghiệp dược phẩm.

Ngoài ra, carboxylic acid có thể chuyển hóa thành alcohol tương ứng bằng cách chuyển hóa carboxylic acid thành ester và sau đó khử hóa ester thành alcohol.

b) Khử hóa dẫn xuất của carboxylic acid

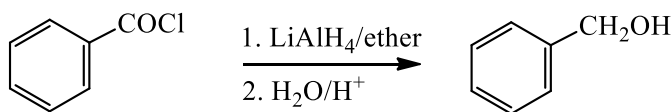
- Khử hóa ester

Ester có thể bị khử bởi hydrogen với xúc tác thích hợp, tác nhân khử như LiAlH_4 hoặc Na trong alcohol tạo ra một alcohol bậc một từ gốc acid và một alcohol từ gốc alcohol trong ester ban đầu. Trong công nghiệp, thường sử dụng xúc tác là một hỗn hợp các oxide $\text{CuO}.\text{CuCr}_2\text{O}_4$ và phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ cao và áp suất cao:



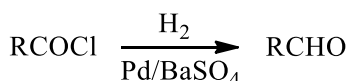
- Khử hóa acid chloride

Khử hóa acid chloride thành alcohol bậc một tương ứng với tác nhân khử mạnh LiAlH_4 :

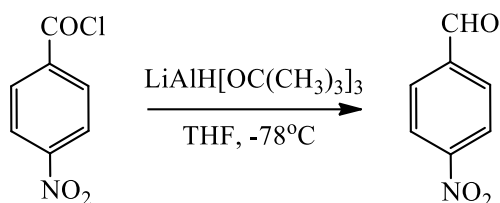


Phản ứng khử acid chloride với tác nhân LiAlH_4 ít được sử dụng trong thực tế do có thể sử dụng quá trình khử trực tiếp từ nguyên liệu có giá thành thấp hơn là carboxylic acid thành alcohol bậc một với tác nhân khử LiAlH_4 .

Acid chloride có thể bị khử thành aldehyde tương ứng bằng hydro hóa xúc tác theo phương pháp khử Rosenmund:

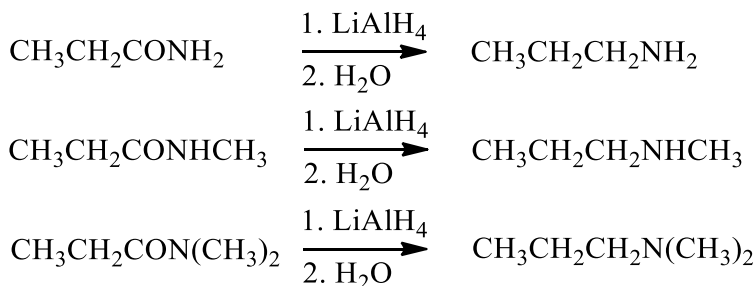


Lithium tri-*tert*-butoxyaluminum hydride $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$ là tác nhân khử chọn lọc để khử acid chloride thành aldehyde tương ứng, được minh họa trên sơ đồ phản ứng:



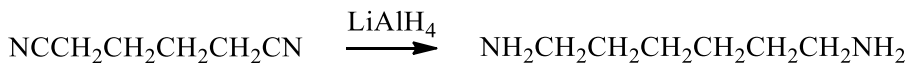
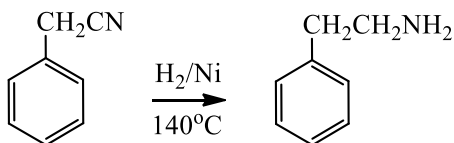
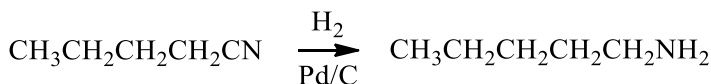
- Khử hóa amide

Amide bị khử bởi tác nhân khử mạnh LiAlH_4 sẽ hình thành amine tương ứng. Các tác nhân khử như NaBH_4 , hydrogen có xúc tác kim loại chuyển tiếp không khử được amide:

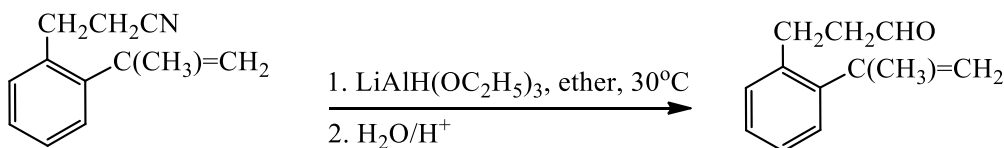


- Khử hóa nitrile

Nitrile bị khử bởi tác nhân khử hydrogen với các xúc tác kim loại chuyển tiếp Ni, Pd, Pt,... hoặc LiAlH_4 hình thành amine bậc một tương ứng:



Nitrile bị khử hóa bước đầu hình thành imine trung gian, sau đó bị thủy phân ngay lập tức sẽ thu được aldehyde tương ứng:

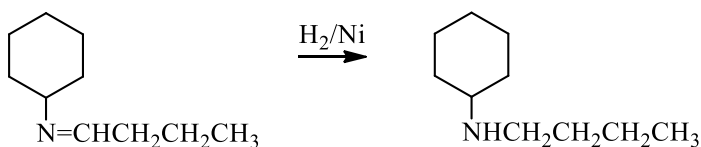
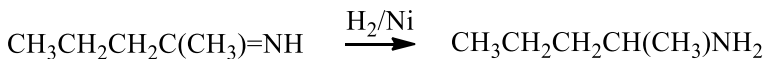


6.2.2.3. Khử hóa dẫn xuất chứa nitrogen

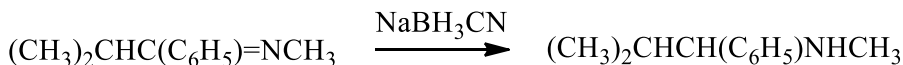
a) Khử hóa imine và oxime

- Khử hóa imine

Imine bị khử bởi hydrogen với các xúc tác kim loại chuyển tiếp Pt, Ni, Pd,... hình thành amine tương ứng:

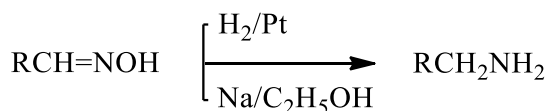


Sự khử imine bằng tác nhân hydride kim loại như sodium cyanoborohydride NaBH_3CN trong môi trường trung tính hay acid yếu hình thành amine tương ứng:

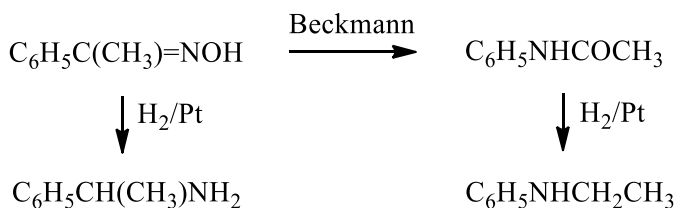


- Khử hóa oxime

Oxime bị khử thành amine tương ứng bởi tác nhân hydrogen với các xúc tác như Pt trong CH_3COOH hoặc Na trong $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$:

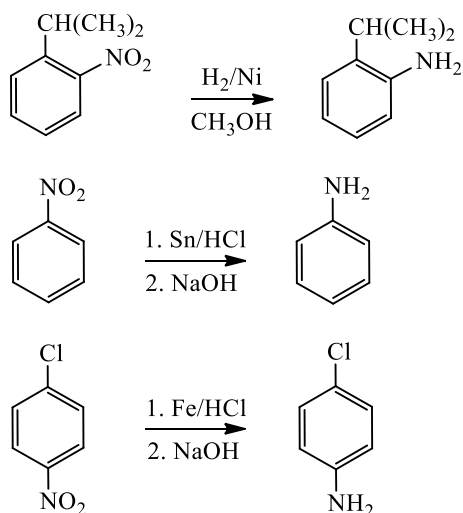


Ngoài ra, sử dụng LiAlH_4 để khử hóa oxime béo thì thu được amine bậc một tinh khiết. Khi khử hóa arylketoxime thì hình thành một lượng đáng kể amine bậc hai do oxime này tham gia phản ứng chuyển vị Beckmann:



b) Khử hóa nitro

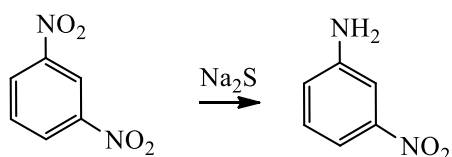
Nitro bị khử thành amine tương ứng bằng các tác nhân khử thích hợp như hydrogen với xúc tác kim loại chuyển tiếp Ni, Pt, Pd hoặc kim loại trong môi trường acid (Fe/HCl , Sn/HCl , Zn/HCl) hay Na_2S , $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ hoặc hỗn hợp NH_3 và H_2S trong $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Đây là phương pháp khử hóa có ý nghĩa trong tổng hợp amine thơm (aniline và dẫn xuất) từ nitro thơm tương ứng:



Khi trong phân tử nitro có các nhóm chức dễ bị hydro hóa như C=C hay C=O thì không sử dụng tác nhân khử hydrogen với xúc tác kim loại chuyển tiếp Ni, Pt, Pd.

Khi sử dụng tác nhân khử Fe/HCl thì lượng HCl cần dùng ít hơn lý thuyết vì HCl sẽ được tái sinh trong quá trình khử.

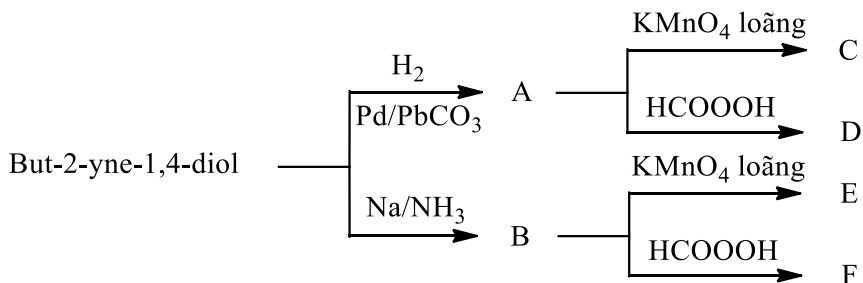
Ngoài ra, các tác nhân Na_2S , $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ hoặc hỗn hợp NH_3 và H_2S trong $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ có tính khử yếu nhưng độ chọn lọc cao. Khi trong phân tử có nhiều nhóm nitro, nếu dùng một lượng vừa đủ các tác nhân khử này thì chỉ có một nhóm nitro bị khử thành amine:



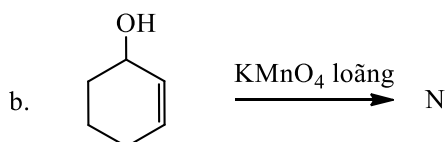
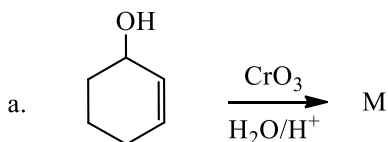
NỘI DUNG ÔN TẬP

- 6.1. Hình thành sản phẩm hữu cơ tương ứng khi lần lượt styrene, toluene, *o*-xylene, cumene, *n*-propylbenzene tác dụng với dung dịch KMnO_4 .
- 6.2. Xác định cấu trúc hóa học của alkene biết rằng ozone phân alkene thu được một sản phẩm hữu cơ duy nhất là acetaldehyde.

6.3. Hoàn thành sơ đồ chuyển hóa but-2-yne-1,4-diol với các hợp chất từ A đến F được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn.



6.4. Xác định sản phẩm hữu cơ M và N của các phản ứng.



6.5. Đề xuất quy trình tổng hợp nylon 66 từ adiponitrile $\text{NC}(\text{CH}_2)_4\text{CN}$, hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

6.6. Hợp chất hữu cơ A (C_7H_{14}) làm mất màu Br_2 trong CCl_4 . Phản ứng của A với $\text{Hg}(\text{OOCCH}_3)_2$ trong $\text{THF-H}_2\text{O}$, sau đó khử với NaBH_4 thu được hợp chất hữu cơ B có khả năng hòa tan trong nước. Ozone phân A hình thành sản phẩm giống sản phẩm C khi oxi hóa hexan-3-ol bởi KMnO_4 . Xác định cấu trúc hóa học của A, B, C và viết các phương trình phản ứng đã xảy ra.

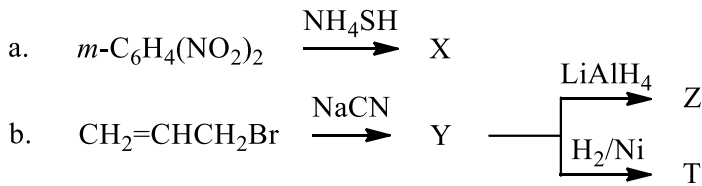
6.7. Dự đoán sản phẩm tạo thành khi sử dụng HIO_4 hay $\text{Pb}(\text{OOCCH}_3)_4$ oxi hóa các hợp chất hữu cơ.

- $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$
- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$
- $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

6.8. Dự đoán sản phẩm tạo thành khi đốt nóng các hợp chất hữu cơ với hỗn hợp $\text{Zn}(\text{Hg})$ trong HCl .

- a. C_6H_5CHO
- b. $C_6H_5CO(CH_2)_3CH_3$
- c. CH_3COCH_2COOH
- d. $CH_3CH_2CH=CHCHO$

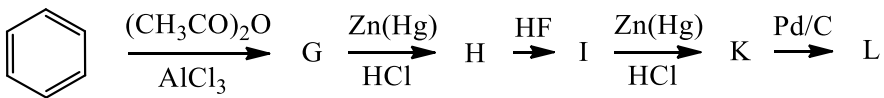
6.9. Xác định công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất từ X đến T trong các sơ đồ chuyển hóa.



6.10. Thực hiện sự chuyển hóa $C_6H_5CH=CHCOCH_3$ thành các hợp chất.

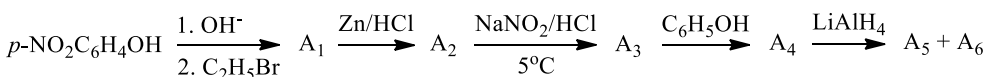
- a. $C_6H_5CH=CHCOOH$
- b. $C_6H_5CH=CHCH(OH)CH_3$
- c. $C_6H_5CH_2CH_2COCH_3$
- d. $C_6H_5CH=CHCH_2CH_3$

6.11. Hoàn thành sơ đồ chuyển hóa benzene với hợp chất từ G đến L được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn.



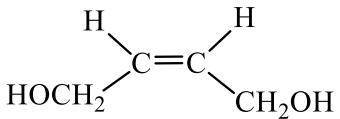
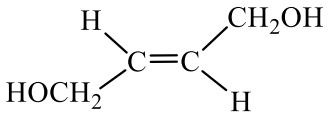
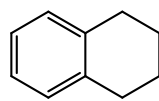
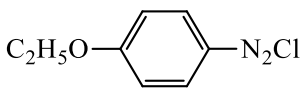
6.12. Xây dựng sơ đồ tổng hợp adipic acid từ benzene, hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ.

6.13. Hoàn thành sơ đồ chuyển hóa *p*-nitrophenol với các hợp chất từ A₁ đến A₆ được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn.



Hướng dẫn:

- Sử dụng phần mềm ISIS Draw hoặc ChemDraw để vẽ công thức cấu tạo các hợp chất hóa học ở nội dung ôn tập 6.3, 6.9, 6.11 và 6.13.
- Sử dụng trang web <https://www.nist.gov/> để tra cứu thuật ngữ, danh pháp và tìm hiểu tính chất của các hợp chất hữu cơ ở nội dung ôn tập 6.5 và 6.12.
- Tham khảo tài liệu 3, 6 để thực hiện nội dung ôn tập 6.1, 6.2, 6.4, 6.6, 6.7, 6.8, 6.10 và tài liệu 5 để thực hiện nội dung ôn tập 6.13.
- Gợi ý: Công thức cấu tạo thu gọn của A, B (6.3), H (6.11) và A₃ (6.13).

6.3	
<p>A</p> 	<p>B</p> 
6.11	6.13
<p>H</p> 	<p>A₃</p> 

Chương 7

SỰ CHUYỂN VỊ

MỤC TIÊU

Sau khi học xong chương này, người học vận dụng được:

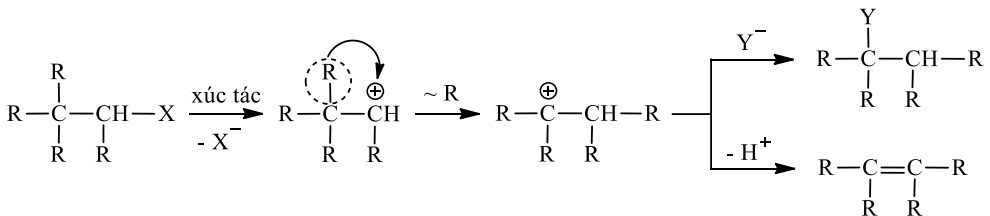
1. Các chuyển vị đến nguyên tử carbon, chuyển vị đến nguyên tử nitrogen, chuyển vị đến nguyên tử oxygen thuộc chuyển vị 1,2 nucleophile để tổng hợp các hợp chất hữu cơ.
2. Các chuyển vị 1,2 electrophile trong tổng hợp các hợp chất hữu cơ.
3. Các chuyển vị đồng ly trong tổng hợp các hợp chất hữu cơ.
4. Các chuyển vị từ nguyên tử oxygen vào vòng thơm trong tổng hợp hữu cơ.
5. Các chuyển vị từ nguyên tử nitrogen vào vòng thơm trong tổng hợp hữu cơ.

7.1. Chuyển vị 1,2 nucleophile

7.1.1. Chuyển vị đến nguyên tử carbon

7.1.1.1. Chuyển vị Wagner-Meerwein

Sự sắp xếp lại carbocation 1,2 trong đó hydrogen, alkyl và aryl sẽ di chuyển từ nguyên tử carbon đến nguyên tử carbon bên cạnh để hình thành sản phẩm tách hoặc sản phẩm thế gọi là chuyển vị Wagner-Meerwein:

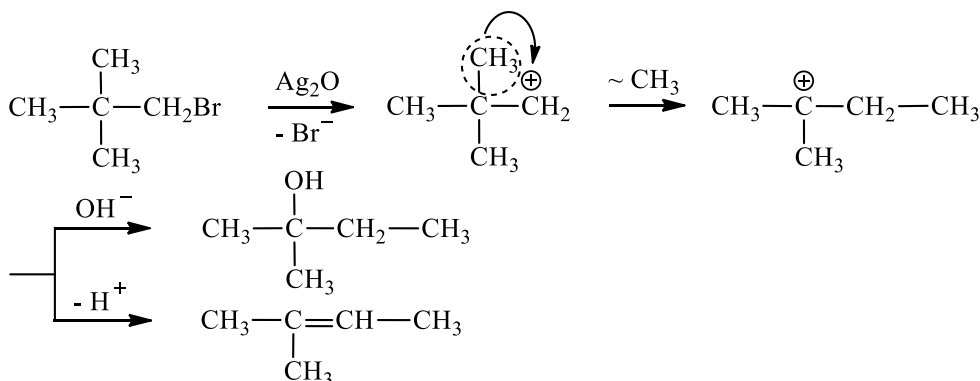


Với X = OH thì sử dụng xúc tác acid, X = halogen thì sử dụng xúc tác Ag₂O và X = NH₂ thì dùng xúc tác HNO₂.

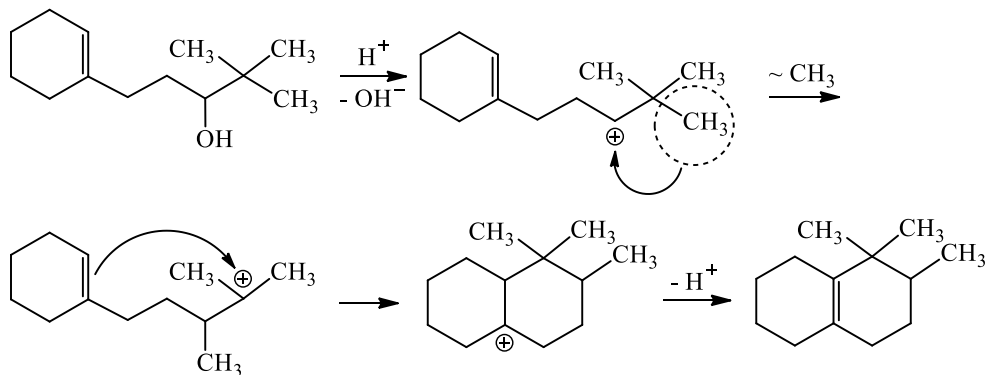
Trong chuyển vị Wagner-Meerwein, carbocation tạo thành phải bền hơn carbocation ban đầu. Độ bền của carbocation được sắp xếp theo thứ tự: carbocation bậc ba > carbocation bậc hai > carbocation bậc một.

Đối với sự chuyển vị Wagner-Meerwein đóng vòng thì sự hình thành hợp chất hữu cơ vòng năm cạnh, sáu cạnh là bền vững hơn cả. Chuyển vị Wagner-Meerwein được sử dụng để mở rộng hoặc thu nhỏ các hợp chất vòng trong tổng hợp các hợp chất hữu cơ mạch vòng.

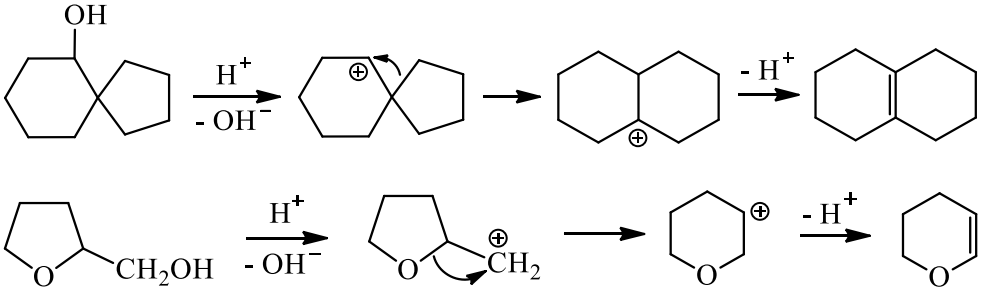
Ví dụ 1: Quá trình tạo thành sản phẩm thế 2-methylbutan-2-ol và sản phẩm tách 2-methylbut-2-ene của sự chuyển vị Wagner-Meerwein hợp chất neopentyl bromide được trình bày trên sơ đồ:



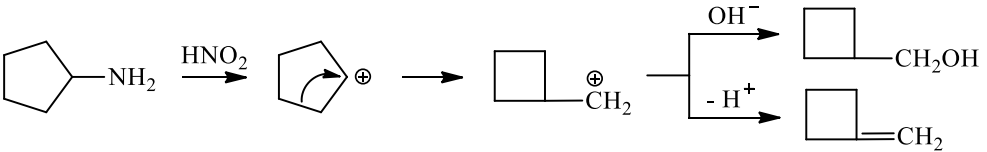
Ví dụ 2: Sơ đồ hình thành sản phẩm vòng sáu cạnh từ quá trình chuyển vị Wagner-Meerwein:



Ví dụ 3: Sơ đồ chuyển vị Wagner-Meerwein tạo thành sản phẩm vòng sáu cạnh từ hợp chất vòng năm cạnh:

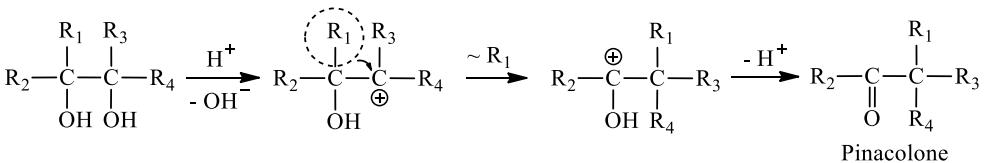


Ví dụ 4: Sự thu nhỏ hợp chất vòng năm cạnh tạo thành sản phẩm vòng bốn cạnh từ quá trình chuyển vị Wagner-Meerwein:

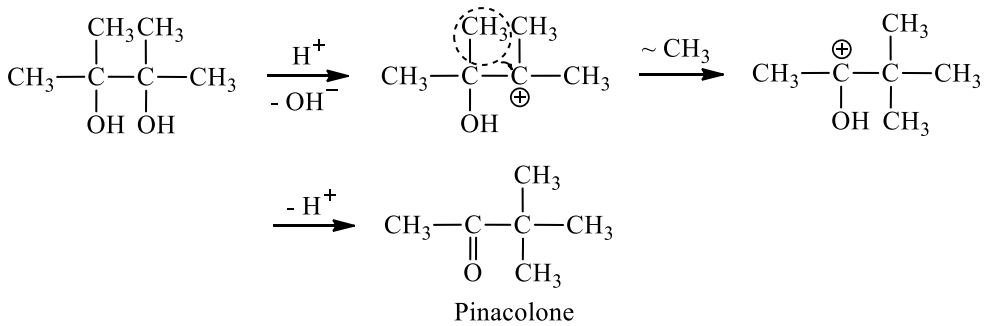


7.1.1.2. Chuyển vị pinacol

Hợp chất 1,2-diol dưới tác dụng của xúc tác acid sẽ loại đi một phân tử nước, đồng thời một nhóm alkyl di chuyển sang carbon bên cạnh tạo thành hợp chất carbonyl được gọi là chuyển vị pinacol:



Ví dụ 1: Sự hình thành pinacolone từ pinacol (2,3-dimethylbutane-2,3-diol) trong môi trường sulfuric acid được Wilhelm Rudolph Fittig mô tả lần đầu tiên vào năm 1860, được trình bày trên sơ đồ:

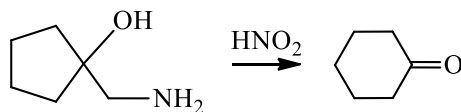


Trong chuyển vị pinacol, nhóm -OH được tách ra phải hình thành carbocation liên kết với nhiều nhóm thế có tác dụng ổn định nhất. Khả năng tác dụng ổn định của các nhóm thế được sắp xếp theo thứ tự tăng dần: H < alkyl < aryl. Trong đó, tác dụng ổn định carbocation có hai nhóm alkyl lớn hơn một aryl và một hydrogen nhưng lại yếu hơn một nhóm alkyl và một nhóm aryl. Và nhóm -OH dễ dàng tách ra nhất trong trường hợp nhóm -OH gắn vào carbon có chứa hai nhóm aryl.

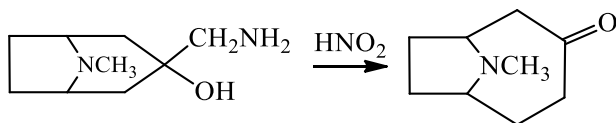
Ngoài ra, chuyển vị bán pinacol xảy ra đối với các hợp chất α,β -iodine alcohol với xúc tác mercury (II) oxide (HgO) và hợp chất α,β -amino alcohol với xúc tác nitrous acid (HNO₂).

Phản ứng chuyển vị của hợp chất α,β -amino alcohol với xúc tác nitrous acid (HNO₂) được Tiffeneau-Demjanov mở rộng đối với các hợp chất hữu cơ mạch vòng và hợp chất dị vòng để tạo thành sản phẩm nói rộng vòng. Hiệu suất đạt được của chuyển vị Tiffeneau cao hơn chuyển vị Demjanov khi thực hiện các phản ứng trong cùng điều kiện.

Ví dụ 2: Sự hình thành sản phẩm vòng cycloketone được mở rộng từ hợp chất 1-aminomethylcycloalkanol với nitrous acid:

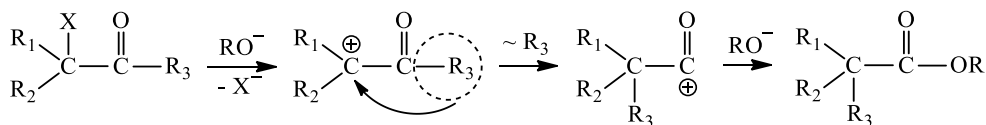


Ví dụ 3: Sự hình thành sản phẩm mở rộng vòng của hợp chất dị vòng trong nitrous acid:



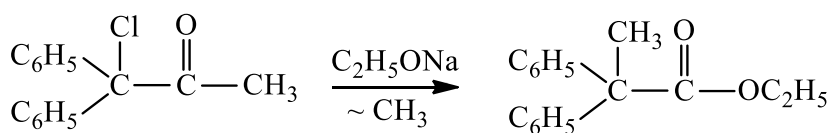
7.1.1.3. Chuyển vị Favorskii

Hợp chất α -halo ketone dưới tác dụng của base mạnh hình thành sản phẩm ester hoặc các dẫn xuất của carboxylic acid tương ứng được gọi là chuyển vị Favorskii, được mô tả ở sơ đồ:

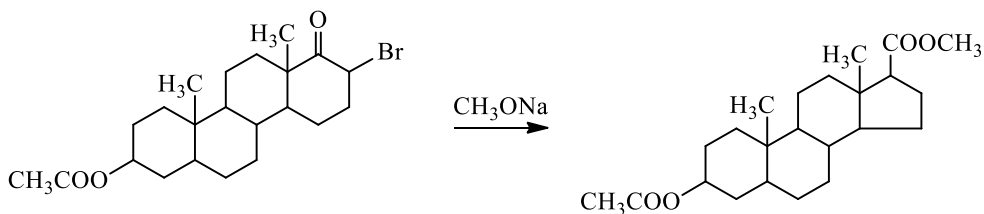


Các base sử dụng trong phản ứng chuyển vị này thường là sodium alkoxide, ngoài ra sử dụng cả sodium amide hoặc sodium hydroxide. Trong các trường hợp này, sản phẩm thu được là amide hoặc carboxylic acid tương ứng.

Ví dụ: Sự chuyển hóa 1-chloro-1,1-diphenylacetone trong sodium ethoxide ở nhiệt độ phòng hình thành ethyl 2,2-diphenylpropionate, được minh họa trên sơ đồ phản ứng:

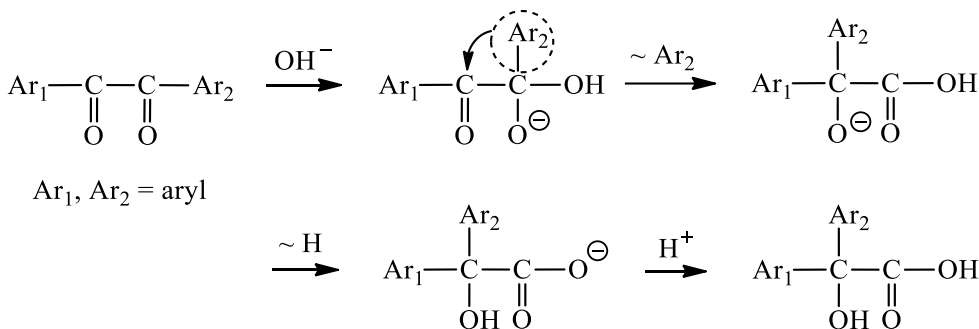


Ngoài ra, sự chuyển vị Favorskii đặc biệt được sử dụng để thu hẹp các hợp chất ketone vòng. Phản ứng này được dùng hiệu quả trong lĩnh vực các hợp chất terpene và steroid:

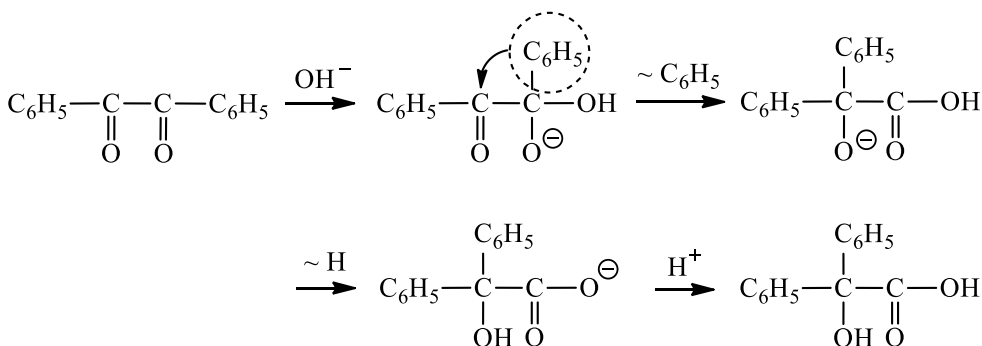


7.1.1.4. Chuyển vị benzylic

Sự chuyển hóa 1,2-diketone trong môi trường base hình thành α -hydroxy acid được gọi là chuyển vị benzylic:



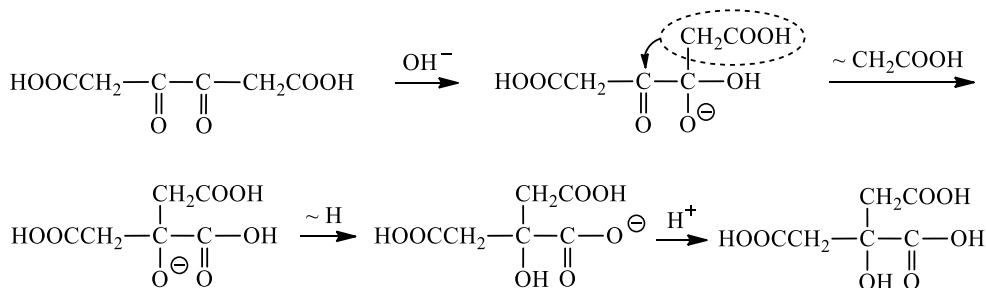
Sự chuyển vị benzylic được thực hiện lần đầu tiên bởi Justus von Liebig vào năm 1838 khi $\text{Ar}_1 = \text{Ar}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$, được mô tả ở sơ đồ:



Sự chuyển vị benzylic thường xảy ra đối với các hợp chất 1,2-diketone thơm, bán thơm, béo và dị vòng.

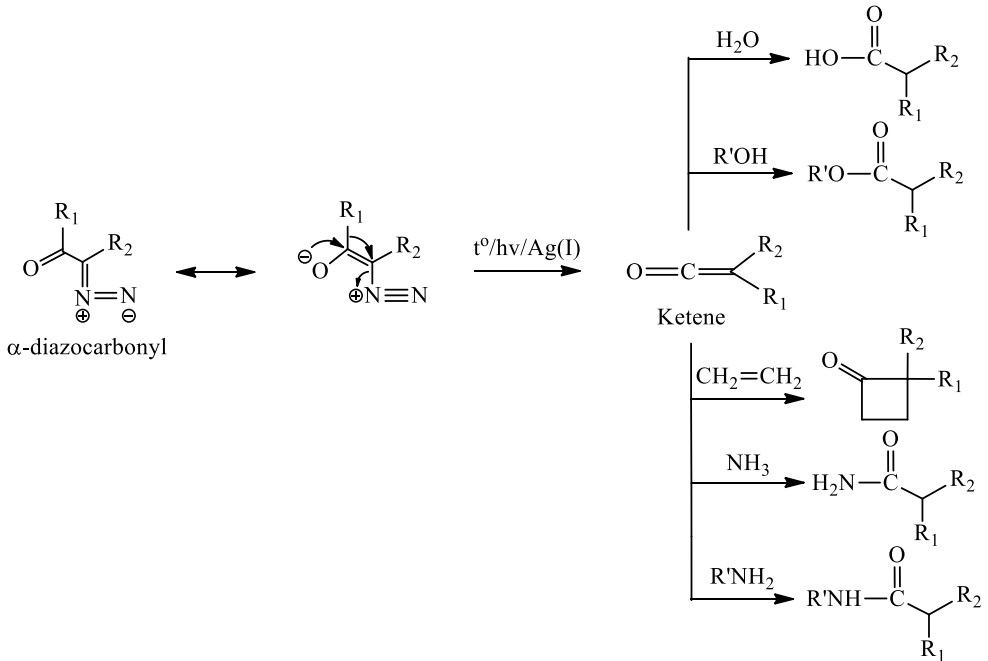
Trong chuyển vị benzylic, nhóm aryl di chuyển dễ dàng hơn nhóm alkyl và nhóm aryl liên kết với nhóm hút điện tử sẽ di chuyển nhanh nhất.

Ví dụ: Sơ đồ sự chuyển vị benzylic hợp chất hexane-3,4-dione-1,6-dioic acid trong môi trường base hình thành citric acid:

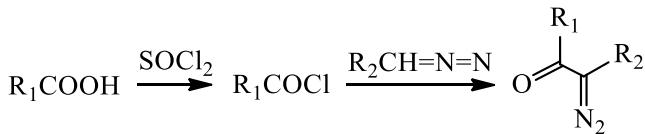


7.1.1.5. Chuyển vị Wolff

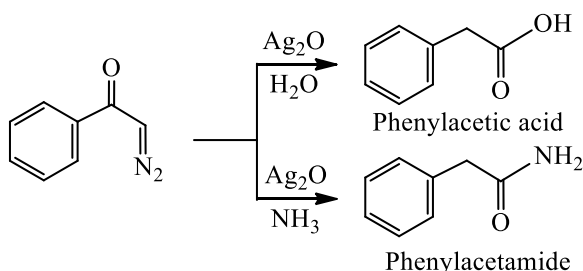
Sự chuyển hóa α -diazocarbonyl thành ketene dưới tác dụng của nhiệt phân, quang phân hoặc xúc tác kim loại chuyển tiếp, silver (I) oxide, hợp chất silver (I) khác. Sau đó ketene tác dụng với các tác nhân nucleophile như nước hoặc alcohol thu được acid hoặc ester, ethylene thu được ketone vòng, ammonia hoặc amine thu được amide gọi là chuyển vị Wolff:



Với sự hình thành α -diazocarbonyl từ carboxylic acid:



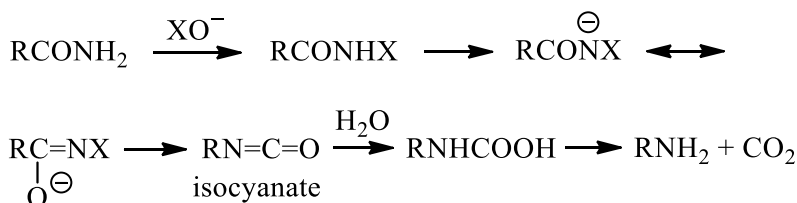
Ví dụ: Sự hình thành phenylacetic acid và phenylacetamide khi lần lượt xử lý diazoacetophenone với silver (I) oxide và nước; diazoacetophenone với silver (I) oxide và ammonia:



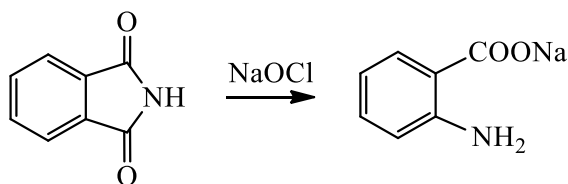
7.1.2. Chuyển vị đến nguyên tử nitrogen

7.1.2.1. Chuyển vị Hoffmann

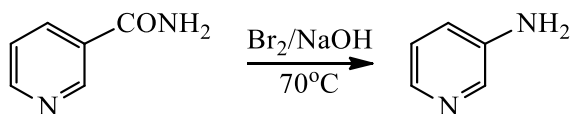
Dưới tác dụng của hypohalite được tạo ra từ phản ứng của halogen với hydroxide kim loại kiềm đã chuyển hóa amide thành isocyanate trung gian. Hợp chất này tiếp tục bị thủy phân (hoặc còn phân hay amine phân) để tạo thành amine bậc một có số nguyên tử carbon giảm đi một so với amide tương ứng được gọi là chuyển vị Hoffmann:

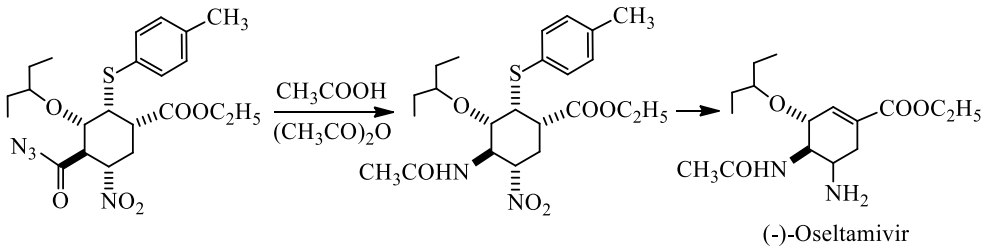


Ví dụ 1: Sự hình thành anthranilic acid từ phthalimide dưới tác dụng của sodium hypochlorite:

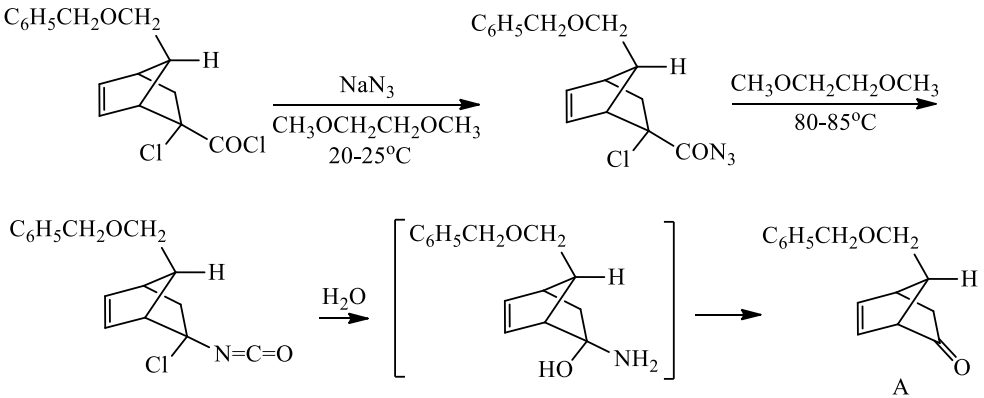


Ví dụ 2: Dưới tác dụng của sodium hypobromite được tạo ra từ phản ứng của Br_2 với sodium hydroxide, nicotinamide chuyển hóa thành 3-aminopyridine ở nhiệt độ 70°C :



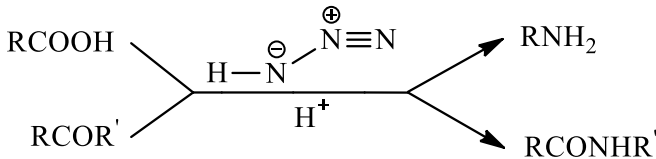


Ví dụ 2: Quy trình tổng hợp hợp chất A với chuyển vị Curtius được minh họa trên sơ đồ:

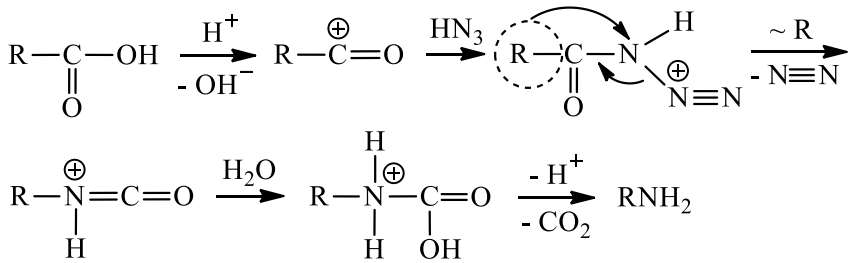


7.1.2.3. Chuyển vị Schmidt

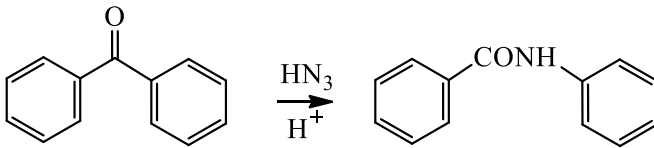
Sự hình thành amide hoặc amine tương ứng với sự loại bỏ khí nitrogen khi hydrogen azide tác dụng với nhóm carbonyl của aldehyde, ketone hoặc carboxylic acid trong môi trường acid được gọi là chuyển vị Schmidt:



Với cơ chế chuyển vị Schmidt:

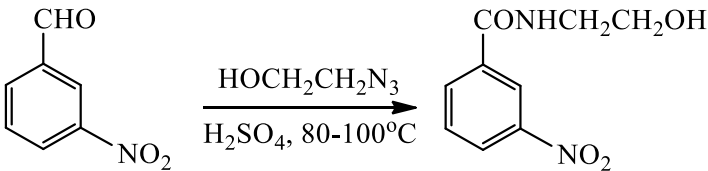


Ví dụ 1: Sự hình thành benzanilide khi thực hiện phản ứng giữa benzophenone với hydrogen azide trong môi trường acid:



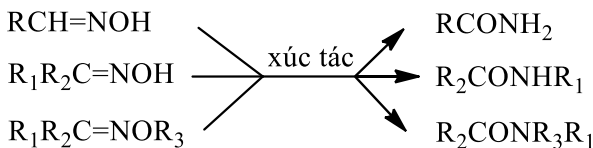
Phạm vi của sự chuyển vị Schmidt đã được mở rộng với các alkyl azide RN_3 . Sự mở rộng này lần đầu tiên được báo cáo bởi J.H. Boyer vào năm 1955.

Ví dụ 2: Sự hình thành sản phẩm của phản ứng giữa *m*-nitrobenzaldehyde với β -azidoethanol trong môi trường acid ở nhiệt độ 80-100°C:



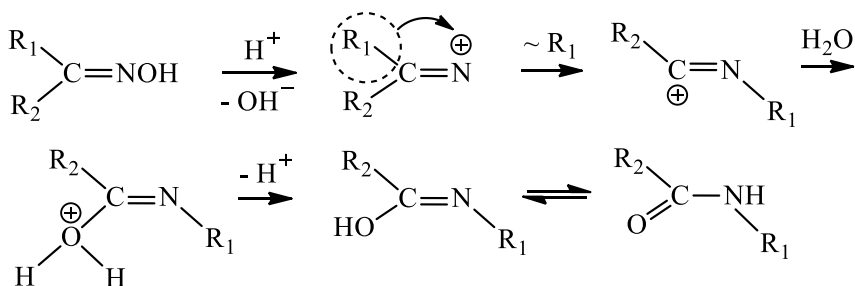
7.1.2.4. Chuyển vị Beckmann

Chuyển vị Beckmann là sự chuyển hóa oxime (aldoxime, ketoxime) hoặc nitrone với xúc tác acid tạo thành amide:

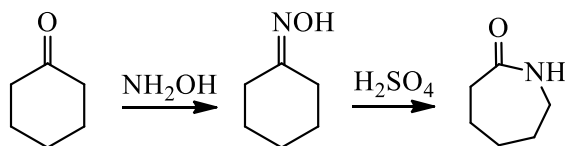


Bên cạnh xúc tác phổ biến được dùng là acid thì các hợp chất tosyl chloride, thionyl chloride, phosphorus pentachloride, phosphorus pentoxide, triethylamine, sodium hydroxide, trimethylsilyl iodide cũng được sử dụng làm chất xúc tác trong chuyển vị Beckmann.

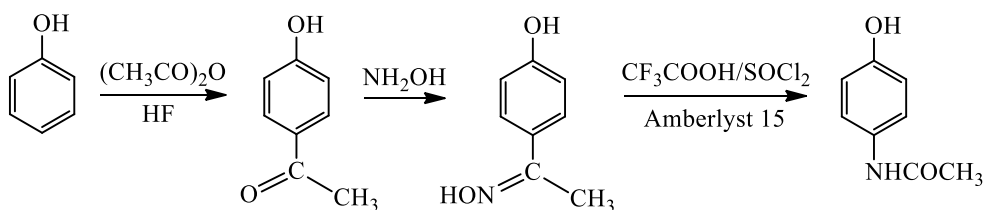
Cơ chế chuyển vị Beckmann:



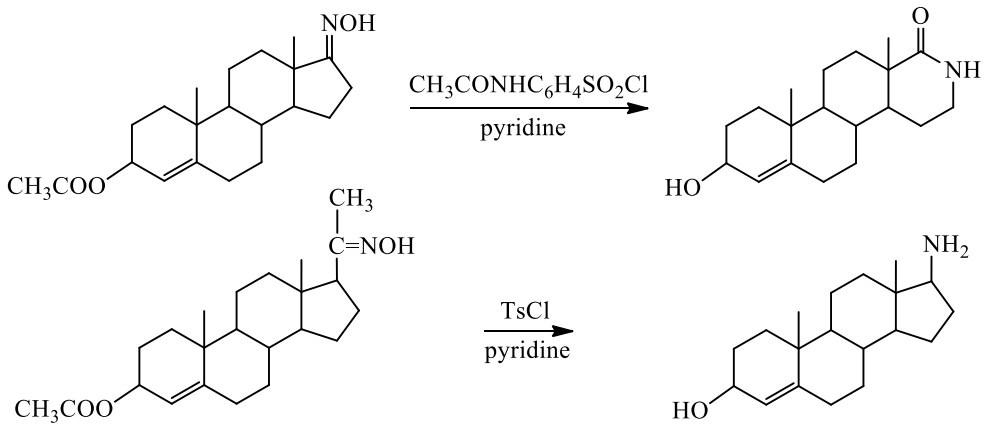
Ví dụ 1: Sự hình thành caprolactam, nguyên liệu được sử dụng để sản xuất nylon 6 từ cyclohexanone thông qua oxime:



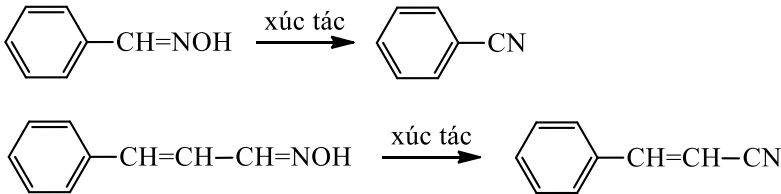
Ví dụ 2: Quy trình tổng hợp paracetamol trong công nghiệp được phát triển bởi Hoechst-Celanese với sự tham gia của chuyển vị Beckmann:



Chuyển vị Beckmann có ý nghĩa quan trọng trong lĩnh vực hóa học hợp chất steroid, đặc biệt trong sự hình thành nguyên liệu cho tổng hợp các azasteroid:



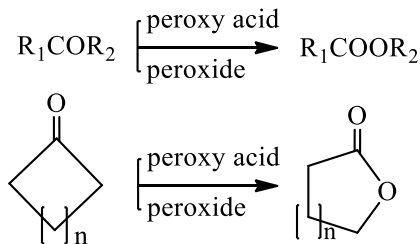
Trong một số trường hợp, chuyển vị Beckmann không thu được sản phẩm amide mà hình thành nitrile:



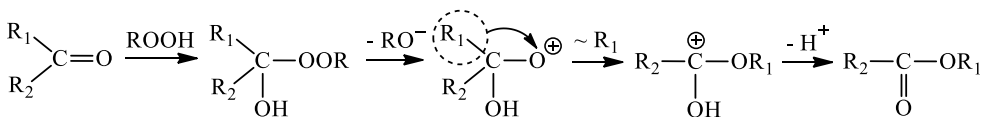
7.1.3. Chuyển vị đến nguyên tử oxygen

7.1.3.1. Chuyển vị Baeyer-Villiger

Sự chuyển hóa ketone mạch hở thành ester mạch hở hoặc ketone vòng thành lactone sử dụng peroxy acid hoặc peroxide làm chất oxi hóa được gọi là chuyển vị Baeyer-Villiger:



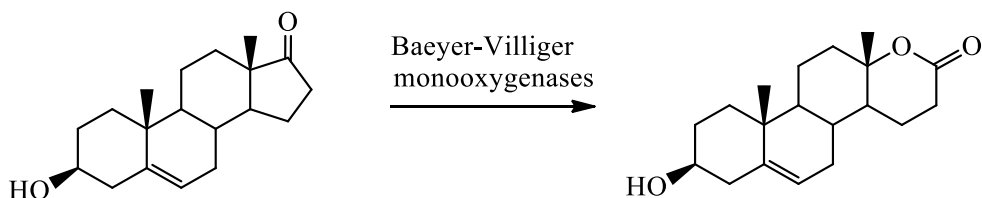
Với cơ chế chuyển vị Baeyer-Villiger:



Chuyển vị Baeyer-Villiger cho hiệu suất khả quan đối với ketone mạch hở khi tối thiểu có nhóm R₁ là alkyl bậc hai. Sự chuyển vị càng dễ xảy ra khi càng có nhiều carbon có sự phân nhánh liên kết trực tiếp với carbon của -CO-.

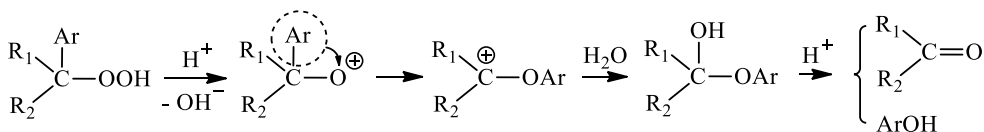
Chuyển vị Baeyer-Villiger cho hiệu suất tốt và tính chọn lọc cao nên ở quy mô công nghiệp đã sử dụng chuyển vị này để điều chế các hợp chất thiên nhiên.

Ví dụ: Sự chuyển hóa hợp chất steroid dehydroepiandrosterone thành hợp chất chống ung thư testolactone bằng cách sử dụng chuyển vị Baeyer-Villiger do nấm Baeyer-Villiger monooxygenases gây ra:

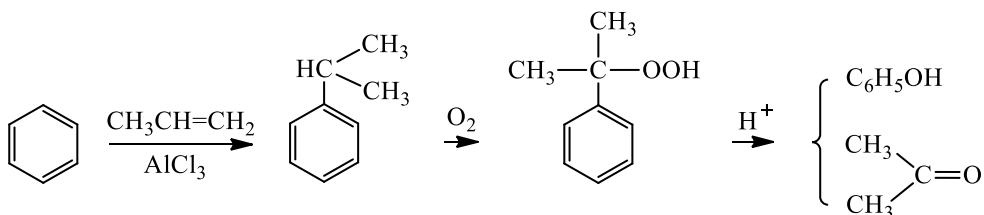


7.1.3.2. Chuyển vị hydrogen peroxide

Dưới tác dụng của xúc tác acid, hợp chất hydrogen peroxide của alcohol bậc ba trong phân tử có tối thiểu một nhóm aryl (-Ar) sẽ chuyển vị thành *O*-aryl của hemiacetal, sau đó hình thành ketone và phenol:



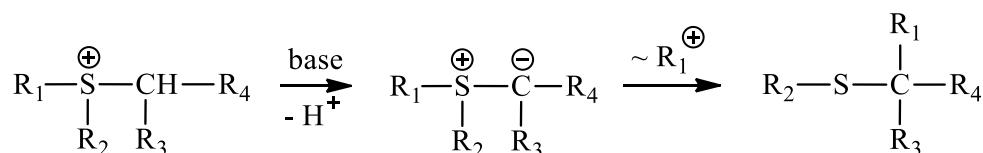
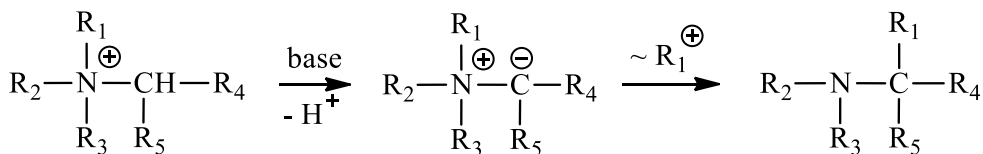
Ví dụ: Sơ đồ tổng hợp phenol và acetone từ benzene, propene với sự tham gia của chuyển vị hydrogen peroxide:



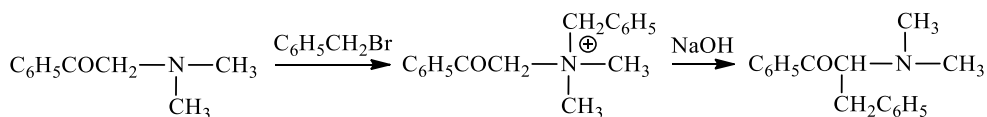
7.2. Chuyển vị 1,2 electrophile

7.2.1. Chuyển vị Stevens

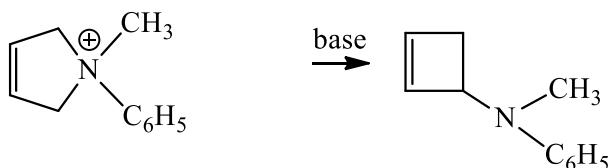
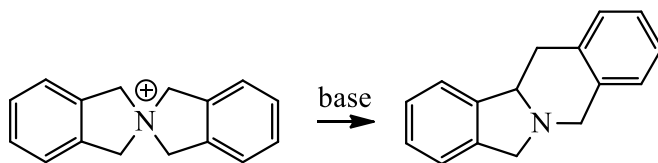
Sự chuyển hóa muối ammonium bậc bốn và muối sulfonium thành amine và sulfide tương ứng dưới tác dụng của xúc tác base mạnh được gọi là chuyển vị Stevens, được mô tả ở sơ đồ:



Ví dụ: Quá trình chuyển vị Stevens sản phẩm muối ammonium được tạo ra từ phản ứng giữa 1-phenyl-2-(*N,N*-dimethylamino)ethanone với benzyl bromide trong xúc tác sodium hydroxide sẽ hình thành amine bậc ba, được minh họa ở trên sơ đồ phản ứng:

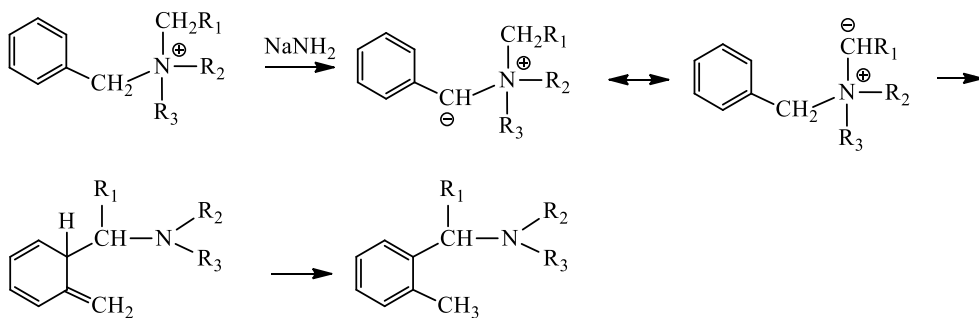


Sự chuyển vị Stevens còn được sử dụng để mở rộng và thu hẹp vòng của các hợp chất hữu cơ mạch vòng:

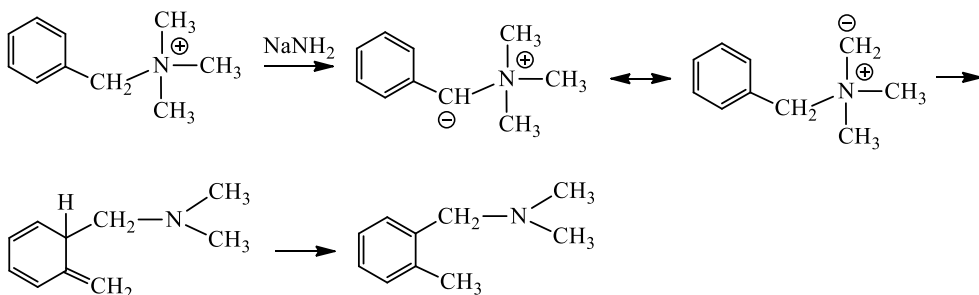


7.2.2. Chuyển vị Sommelet-Hauser

Chuyển vị Sommelet-Hauser là sự chuyển hóa muối benzyl ammonium bậc bốn thành hợp chất thơm *N,N*-dialkylbenzylamine có một nhóm alkyl mới ở vị trí *ortho*- dưới tác dụng của xúc tác sodium amide hoặc amide kim loại kiềm khác, được mô tả ở sơ đồ:

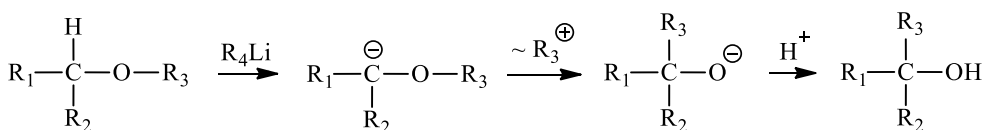


Ví dụ: Sự hình thành *o*-methyl của *N,N*-dimethylbenzylamine từ sự chuyển vị Sommelet-Hauser muối benzyltrimethylammonium trong sodium amide, được thể hiện ở sơ đồ:

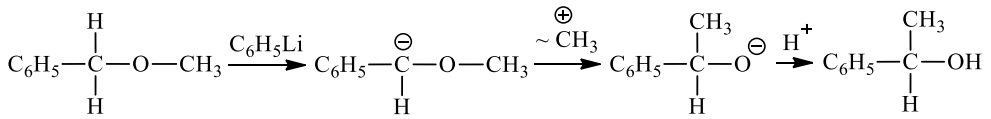


7.2.3. Chuyển vị Wittig

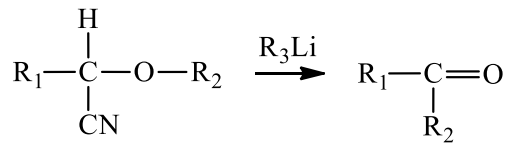
Sự chuyển hóa ether thành alcohol dưới tác dụng của alkyl lithium hay aryllithium được gọi là chuyển vị Wittig:



Ví dụ: Sự hình thành 1-phenylethanol do chuyển vị Wittig benzyl methyl ether trong phenyllithium:



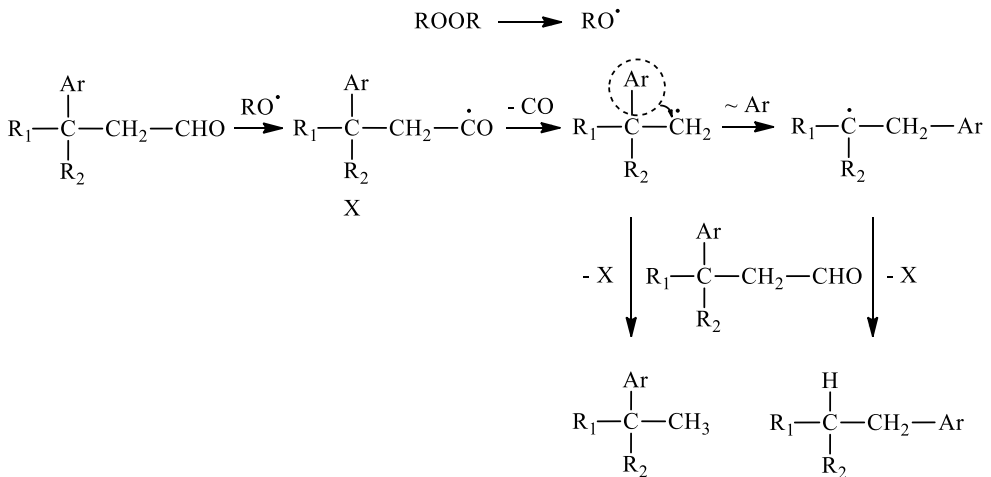
Khi R₂ là nhóm hút electron như nhóm cyanide (-CN) thì sự chuyển vị Wittig xảy ra sẽ hình thành ketone tương ứng:



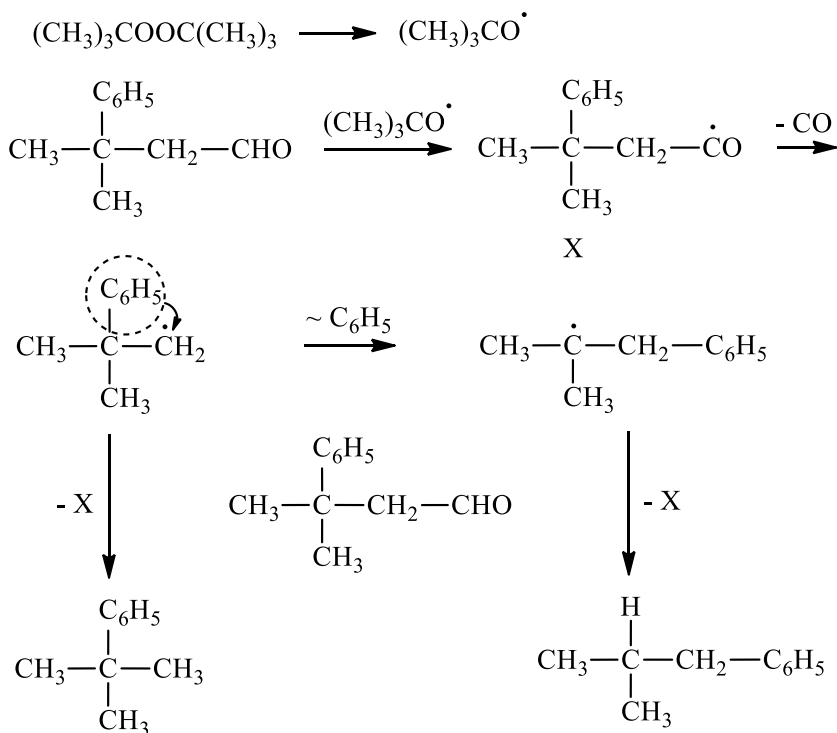
7.3. Chuyển vị 1,2 đồng ly

7.3.1. Chuyển vị aryl 1,2

Khi có xúc tác peroxide làm chất khơi mào thì nhóm aryl (-Ar) sẽ chuyển vị từ nguyên tử carbon đến nguyên tử carbon bên cạnh với hướng chuyển vị tạo ra gốc tự do trung gian bền vững:

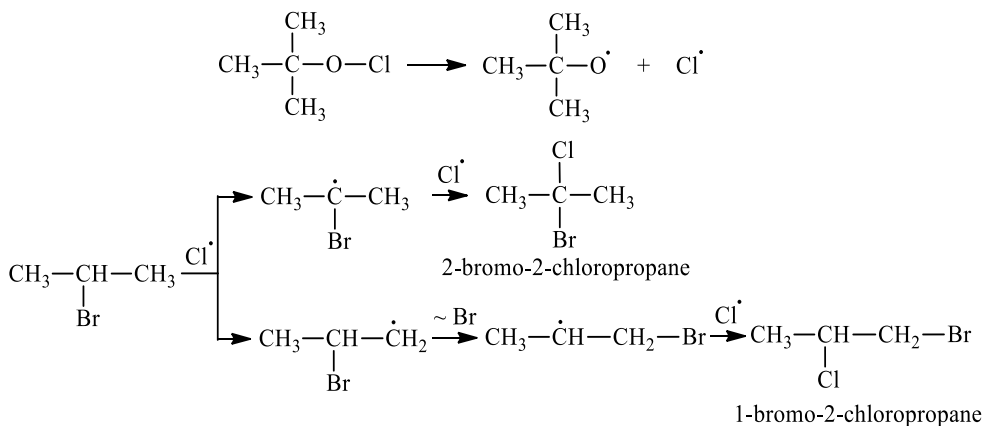


Ví dụ: Quá trình chuyển vị của hợp chất 3-methyl-3-phenylbutanal với tác dụng của di-*tert*-butyl peroxide:



7.3.2. Chuyển vị halogen 1,2

Chlorine hóa 2-bromopropane với xúc tác *tert*-butyl hypochlorite sẽ tạo thành hỗn hợp sản phẩm gồm 2-bromo-2-chloropropane (60%) và 1-bromo-2-chloropropane (15%), trong đó 1-bromo-2-chloropropane (15%) được hình thành từ sự chuyển vị halogen 1,2:

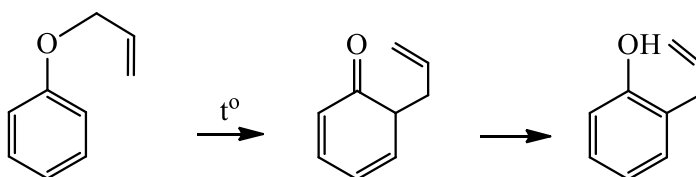


Hướng tạo sản phẩm chính của chuyển vị halogen 1,2 là hình thành gốc tự do trung gian bền vững hơn nên sản phẩm 2-bromo-2-chloropropane chiếm tỷ lệ cao hơn 1-bromo-2-chloropropane.

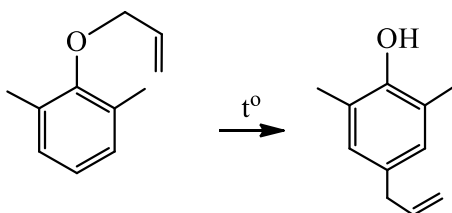
7.4. Chuyển vị từ nguyên tử oxygen vào vòng thơm

7.4.1. Chuyển vị Claisen

Chuyển vị Claisen hình thành liên kết giữa carbon và carbon, được tìm ra bởi Rainer Ludwig Claisen. Khi đun nóng allyl phenyl ether sẽ thu được *o*-allyl phenol:

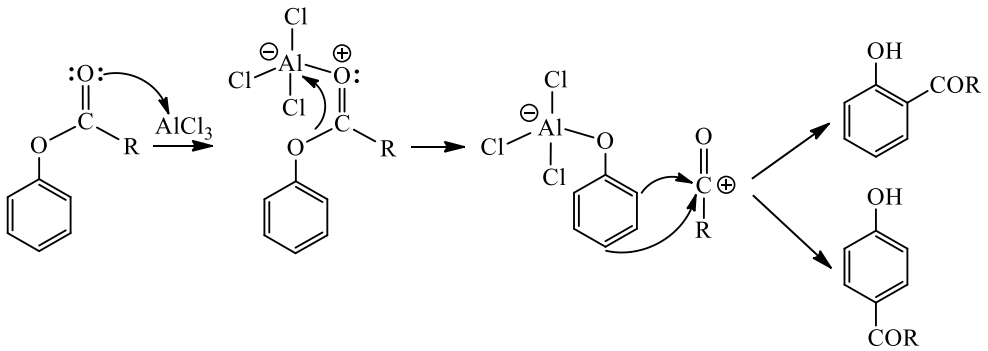


Khi trong phân tử allyl phenyl ether có các nhóm thế hút electron ở vị trí *meta*- thì sự chuyển vị Claisen ưu tiên hình thành sản phẩm chuyển vị là *ortho*- còn nhóm thế đẩy electron ở vị trí *meta*- thì sản phẩm *para*- sẽ chiếm ưu thế. Ngoài ra, với sự tồn tại của nhóm thế ở vị trí *ortho*- trong phân tử allyl phenyl ether, khi đun nóng chủ yếu hình thành sản phẩm *para*-:

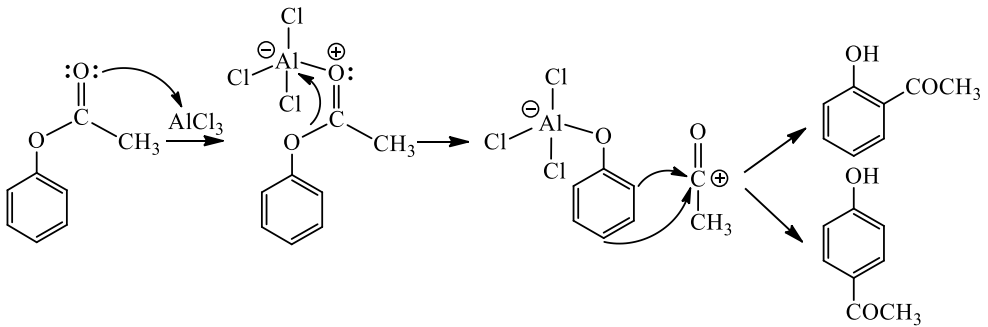


7.4.2. Chuyển vị Fries

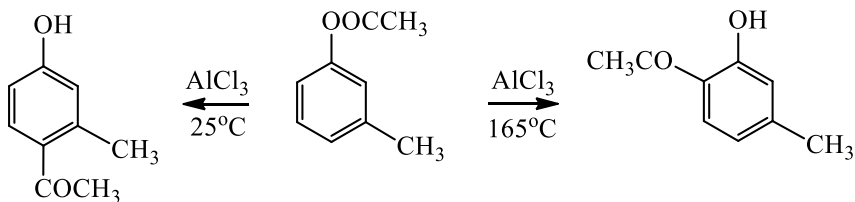
Sự chuyển hóa ester của phenol thành hydroxyl aryl ketone khi nhóm acyl chuyển vị vào các vị trí *ortho*- và *para*- của nhân thơm dưới tác dụng của xúc tác Lewis acid như AlCl_3 , ZnCl_2 , FeCl_3 ,... được gọi là chuyển vị Fries:



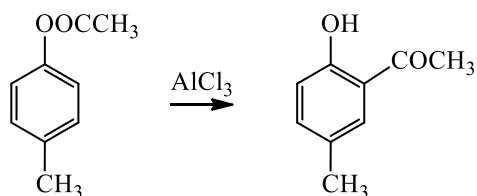
Ví dụ: Dưới tác dụng của xúc tác AlCl_3 , phenyl acetate thực hiện sự chuyển vị Fries hình thành hỗn hợp *o*-hydroxyacetophenone (16%) và *p*-hydroxyacetophenone (74%):



Sự chuyển vị Fries sẽ hình thành hỗn hợp hai sản phẩm đồng phân, trong đó nếu ở nhiệt độ cao thì sản phẩm *ortho*- sẽ chiếm ưu thế còn ở nhiệt độ thấp thì ưu tiên sự hình thành sản phẩm *para*-. Sự tạo thành sản phẩm *ortho*- chiếm tỷ lệ cao trong dung môi không phân cực và khi độ phân cực của dung môi tăng lên thì tỷ lệ sản phẩm *para*- cũng tăng lên:



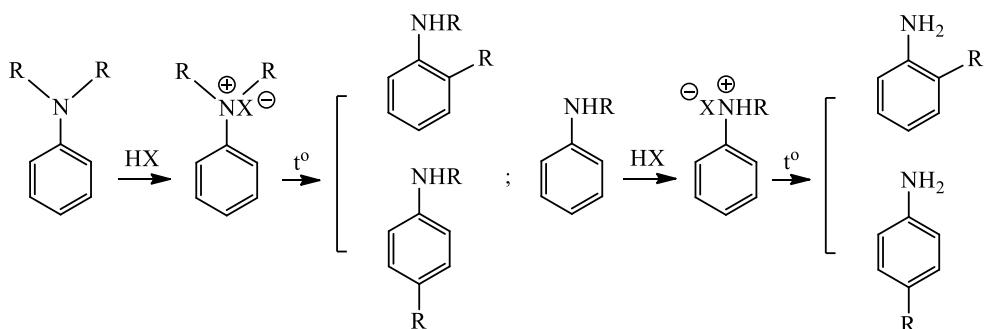
Khi trong phân tử phenolic ester đã có nhóm thế ở vị trí *para*- thì sự chuyển vị Fries sẽ hình thành sản phẩm *ortho*-:



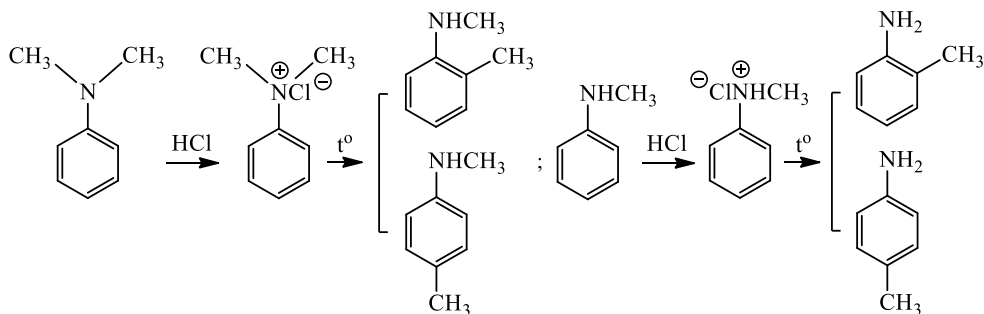
7.5. Chuyển vị từ nguyên tử nitrogen vào vòng thơm

7.5.1. Chuyển vị nhóm alkyl

Khi đun nóng muối halogen của aryl alkyl amine thì nhóm alkyl sẽ chuyển vị đến vị trí *ortho*- hoặc *para*- của nhân thơm:



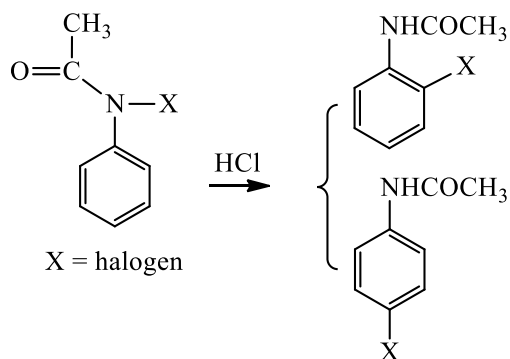
Ví dụ: Đun nóng *N,N*-dimethylaniline hydrochloride và *N*-methylaniline hydrochloride sẽ hình thành các sản phẩm tương ứng của chuyển vị nhóm methyl, được thể hiện ở sơ đồ:



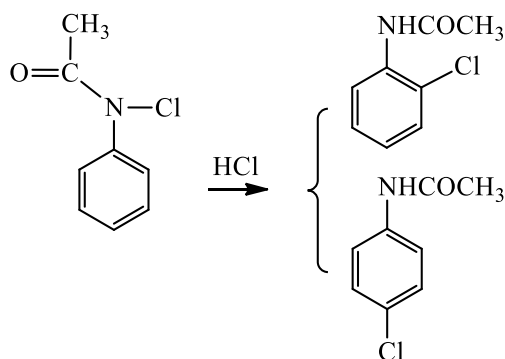
7.5.2. Chuyển vị nguyên tử halogen

Sự chuyển vị nguyên tử halogen từ nguyên tử nitrogen vào nhân thơm còn được gọi là chuyển vị Orton. Dưới tác dụng của hydrochloric acid, nguyên tử halogen trong phân tử *N*-haloacetanilide thực hiện sự di chuyển từ nguyên tử nitrogen vào vị trí *ortho*- và *para*- của nhân

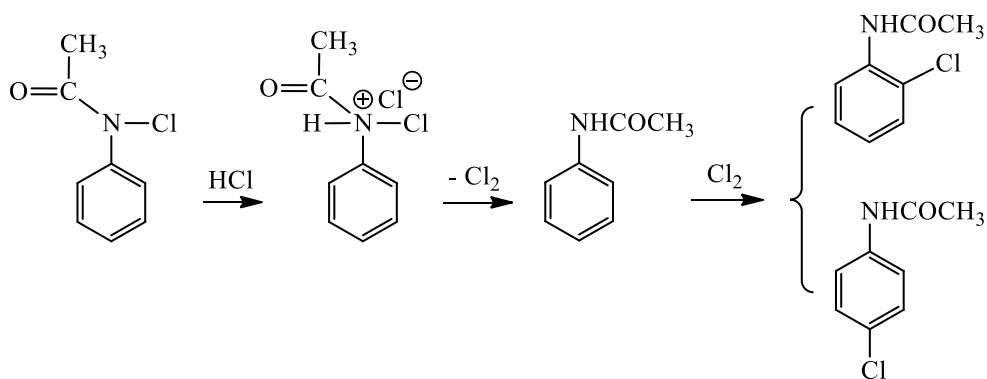
thơm tạo thành hỗn hợp hai sản phẩm đồng phân, trong đó sản phẩm *para*- chiếm ưu thế. Sự chuyển vị Orton rất hiếm khi xảy ra đối với hợp chất *N*-iodoacetanilide:



Ví dụ: Sự hình thành hỗn hợp *o*-chloroacetanilide và *p*-chloroacetanilide khi đun *N*-chloroacetanilide với hydrochloric acid:

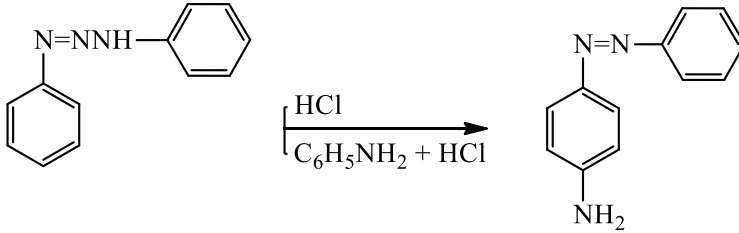


Với sơ đồ chuyển vị Orton:

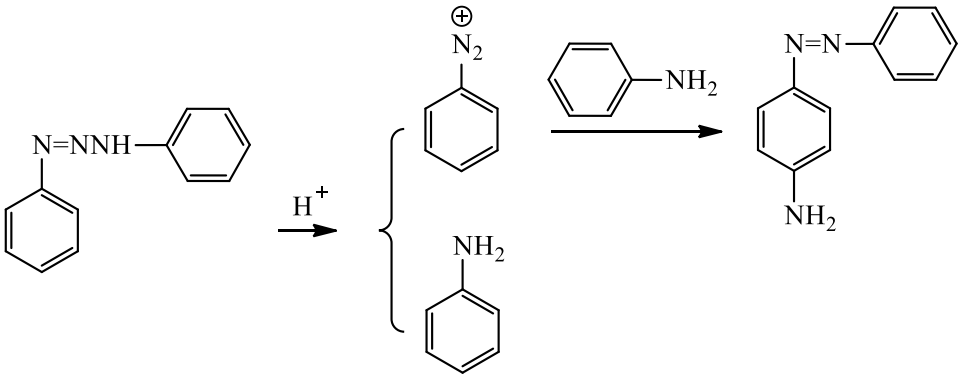


7.5.3. Chuyển vị nhóm arylazo

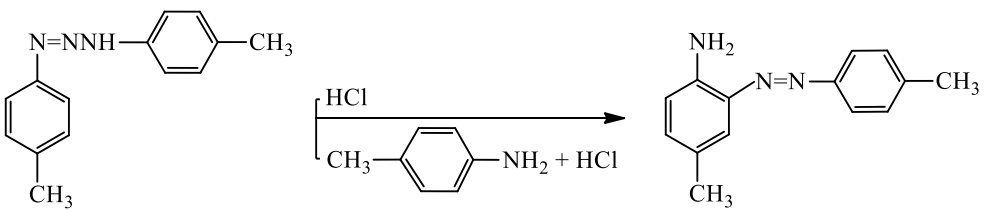
Sự chuyển hóa diazoaminobenzene tạo thành *p*-aminoazobenzene là phản ứng tiêu biểu của chuyển vị nhóm arylazo:



Với sơ đồ chuyển vị nhóm arylazo:

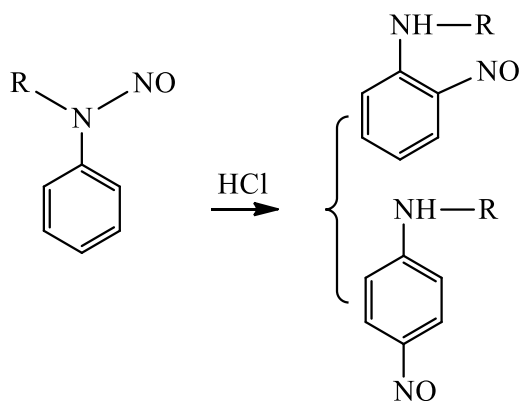


Khi trên nhân thơm của diazoaminobenzene đã có nhóm thế ở vị trí *para*- thì nhóm arylazo sẽ chuyển vị đến vị trí *ortho*-:

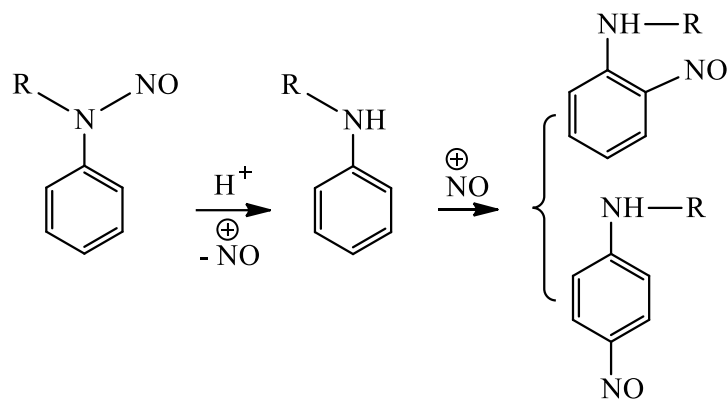


7.5.4. Chuyển vị nhóm nitroso

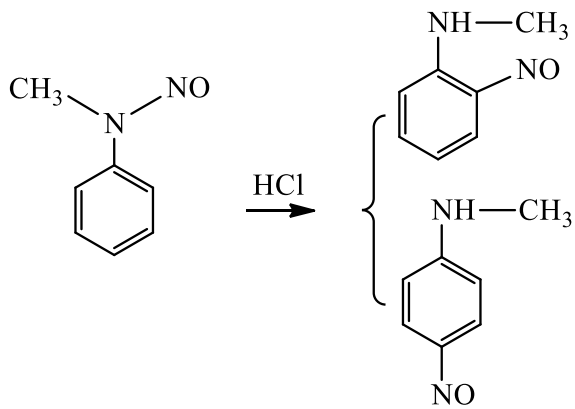
Sự chuyển vị nhóm nitroso từ nguyên tử nitrogen vào nhân thơm còn được gọi là chuyển vị Fischer-Hepp. Dưới tác dụng của hydrochloric acid, nhóm nitroso thực hiện sự di chuyển từ nguyên tử nitrogen vào vị trí *ortho*- và *para*- của nhân thơm tạo thành hỗn hợp hai sản phẩm đồng phân, trong đó sản phẩm *para*- chiếm ưu thế, được mô tả ở sơ đồ:



Với sơ đồ chuyển vị Fischer-Hepp:

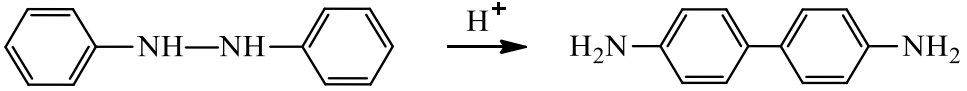


Ví dụ: Hỗn hợp *o*-nitroso-*N*-methylaniline và *p*-nitroso-*N*-methylaniline được hình thành khi đun *N*-methyl-*N*-nitrosoaniline với hydrochloric acid, được thể hiện ở sơ đồ:

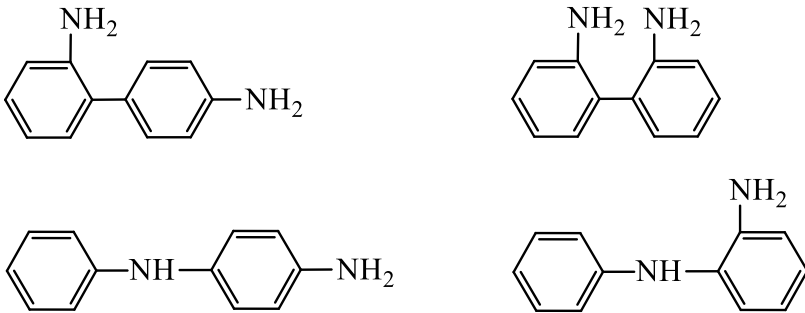


7.5.5. Chuyển vị benzidine

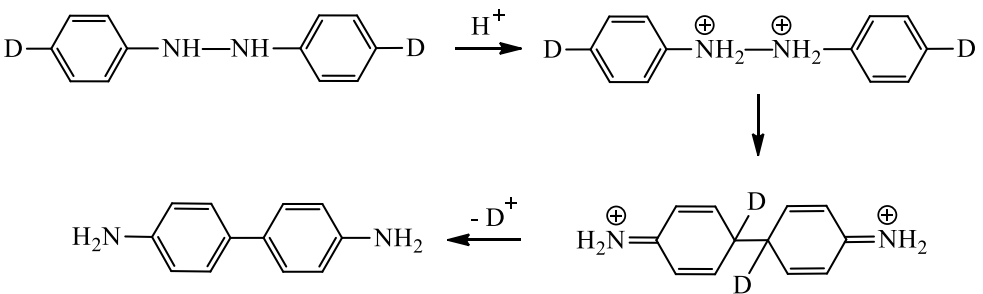
Dưới tác dụng của acid mạnh, hydrazobenzene xảy ra sự chuyển vị làm đứt gãy liên kết N-N và hình thành liên kết C-C, tạo ra benzidine (chiếm khoảng 70%):



Trong phản ứng chuyển vị của hydrazobenzene với xúc tác acid mạnh, ngoài benzidine là sản phẩm hình thành của sự tổ hợp *para-para* thì còn thu được sản phẩm của sự tổ hợp *ortho-para* (chiếm khoảng 30%) và lượng rất nhỏ các sản phẩm tổ hợp khác:

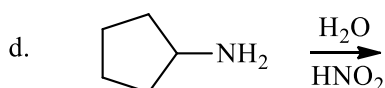
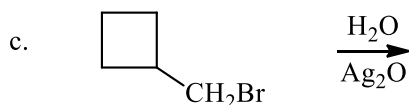
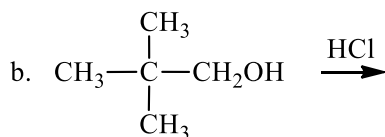
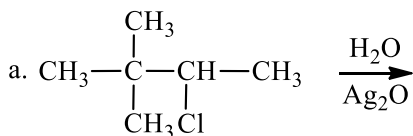


Khi thay hydrogen ở vị trí *para*- của hydrazobenzene bằng deuteri (D) thì tốc độ phản ứng hầu như không thay đổi và cơ chế chuyển vị benzidine được đề xuất:



NỘI DUNG ÔN TẬP

7.1. Xác định sản phẩm thế và sản phẩm tách của các phản ứng.



7.2. Giải thích sự hình thành sản phẩm của các phản ứng.

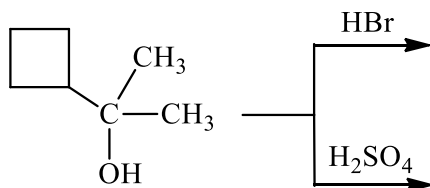
a. Hợp chất 3-methylbut-1-ene tác dụng với hydrochloric acid thu được một hỗn hợp gồm hai sản phẩm, trong đó sản phẩm A là 2-chloro-3-methylbutane và sản phẩm B là 2-chloro-2-methylbutane.

b. Hợp chất but-3-en-2-ol tác dụng với hydrobromic acid tạo hỗn hợp hai sản phẩm, trong đó sản phẩm C là 3-bromobut-1-ene và sản phẩm D là 1-bromobut-2-ene.

c. Hợp chất 3-phenylbut-1-ene trong sulfuric acid loãng không thể thu được sản phẩm 3-phenylbutan-2-ol mà thu được 2-phenylbutan-2-ol.

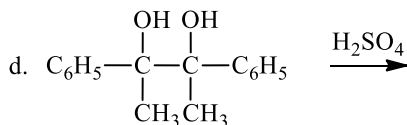
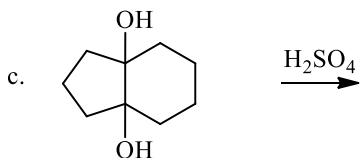
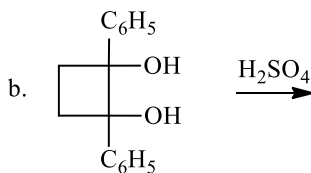
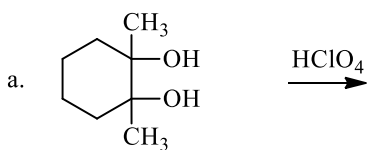
d. Hợp chất vinylcyclobutane trong sulfuric acid loãng.

7.3. Hình thành sản phẩm của sự chuyển hóa.

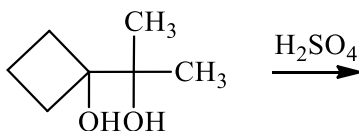


7.4. Từ α -pinene, hóa chất vô cơ cần thiết cùng điều kiện phản ứng đầy đủ, xây dựng quy trình tổng hợp camphene, một trong những monoterpene phổ biến được sử dụng để tạo hương vị trong sản xuất nước hoa và phụ gia thực phẩm.

7.5. Xác định sản phẩm của các phản ứng.

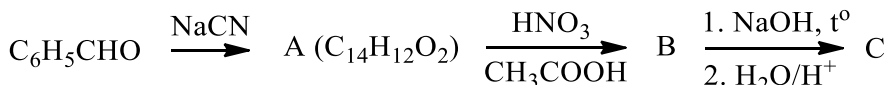


7.6. Dự đoán và giải thích sự hình thành sản phẩm của phản ứng.

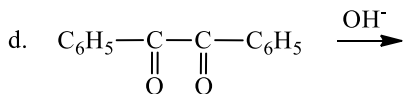
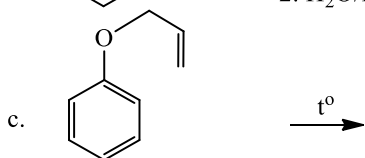
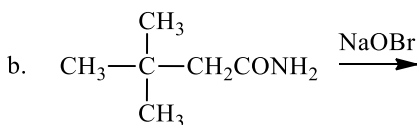
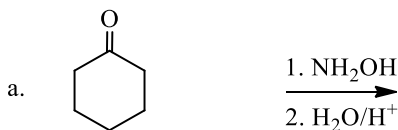


7.7. Giải thích quá trình chuyển vị Beckmann của cyclohexanone oxime với xúc tác sulfuric acid.

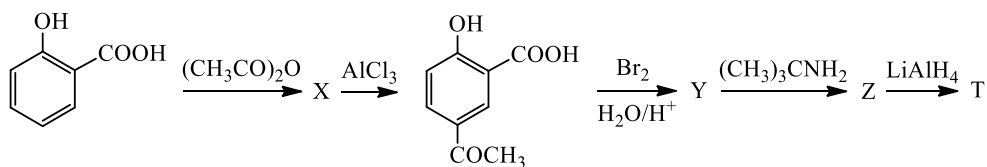
7.8. Xác định công thức cấu tạo thu gọn của các hợp chất A, B và C trong sơ đồ chuyển hóa.



7.9. Xác định sự chuyển vị và sản phẩm hình thành trong các phản ứng.



7.10. Hoàn thành sơ đồ chuyển hóa với hợp chất từ X đến T được biểu diễn dưới dạng công thức cấu tạo thu gọn.



Hướng dẫn:

- Sử dụng phần mềm ISIS Draw hoặc ChemDraw để vẽ công thức cấu tạo các hợp chất hóa học ở nội dung ôn tập 7.1 đến 7.10.
- Tham khảo tài liệu 1 để thực hiện nội dung ôn tập 7.1 đến 7.6 và 7.9.
- *Gợi ý:* Công thức cấu tạo thu gọn của A (7.8) và Z (7.10).

7.8	7.10
<p style="text-align: center;">A</p>	<p style="text-align: center;">Z</p>

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phan Đình Châu (2007), *Các quá trình cơ bản tổng hợp hóa được hữu cơ*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội.
2. Nguyễn Hiền, Nguyễn Thanh Bình (2016), *Tổng hợp hữu cơ*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội.
3. Phan Thanh Sơn Nam, Trần Thị Việt Hoa (2011), *Giáo trình hóa hữu cơ*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh.
4. Nguyễn Minh Thảo (2009), *Tổng hợp hữu cơ*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội.
5. Ngô Thị Thuận (1999), *Hóa học hữu cơ-Phần bài tập*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội.
6. Dale L. Boger (1999), *Modern Organic Synthesis*, TSRI Press. La Jolla, CA.
7. Jonathan Clayden, Nick Greeves, and Stuart Warren (2012), *Organic chemistry*, Oxford University Press.
8. J. A. Gewert (2000), *Organic Synthesis Workbook*, John Wiley & Sons, Inc.
9. Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts (1999), *Protective Groups in Organic Synthesis - 3rd Edition*, John Wiley & Sons, Inc.
10. Michael B. Smith (2001), *Compendium of Organic Synthetic Methods - Volume 9*, John Wiley & Sons, Inc.
11. Michael B. Smith (2017), *Organic Synthesis - 4th Edition*, Elsevier Inc.
12. Marcus Vinícius Nora de Souza (2020), *Exericises in Organic Synthesis Based on Synthetic Drugs*, Bentham Science Publishers Pte, Inc.

13. Douglass F. Taber (2006), *Organic Synthesis: State of the Art 2003-2005*, John Wiley & Sons, Inc.
14. Stuart Warren (2010), *Organic Synthesis: The Disconnection Approach 1st Edition*, John Wiley & Sons, Inc.
15. Paul Wyatt and Stuart Warren (2007), *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons, Inc.

Giáo trình Tổng hợp hữu cơ

Đỗ Thị Thúy Vân (Chủ biên), Trần Đức Mạnh
Trường Đại học Sư phạm - Đại học Đà Nẵng

NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC QUỐC GIA THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Phòng 501, Nhà Điều hành ĐHQG-HCM, P. Linh Trung, TP Thủ Đức,
TP.HCM.

ĐT: 028 62726361

E-mail: vnuhp@vnuhcm.edu.vn

Website: vnuhcmexpress.edu.vn

Chịu trách nhiệm xuất bản và nội dung

PGS.TS NGUYỄN MINH TÂM

Biên tập

TRẦN THỊ ĐỨC LINH

Sửa bản in

ÁI NHẬT

Trình bày bì

NGOC TRẦN

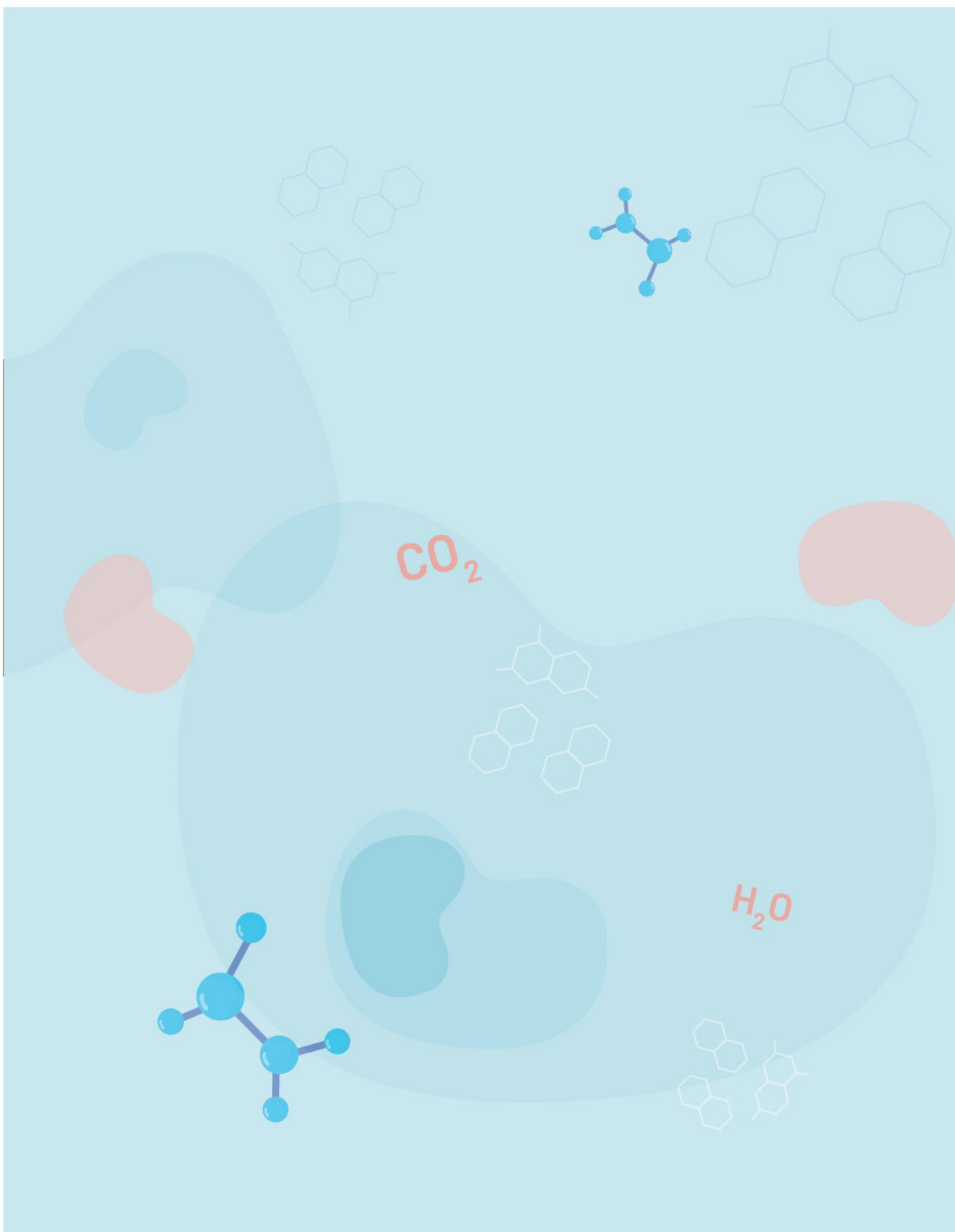
Đối tác liên kết

TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM - ĐẠI HỌC ĐÀ NẴNG

Xuất bản lần thứ 1. Dung lượng: 17.40 MB, khổ 16 x 24 cm. Số XNĐKXB:
2009-2024/CXBIPH/7-20/ĐHQGTPHCM. QĐXB số: 103/QĐ-NXB-ĐT
cấp ngày 17/6/2024. Đăng tải tại: www.vnuhcmexpress.edu.vn. Nộp lưu
chiều: Năm 2024. ISBN: 978-604-479-650-5.

Bản quyền tác phẩm đã được bảo hộ bởi Luật Xuất bản và Luật Sở hữu trí
tuệ Việt Nam. Nghiêm cấm mọi hình thức xuất bản, sao chụp, phát tán nội
dung khi chưa có sự đồng ý của tác giả và Nhà xuất bản.

ĐỂ CÓ SÁCH HAY, CẦN CHUNG TAY BẢO VỆ TÁC QUYỀN!



ĐẠI HỌC ĐÀ NẴNG
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM

ISBN: 978-604-479-650-5



NXB ĐHQG HCM
9 786044 796505
Giá: 115.000 đ