

Bài Tổng quan:

Phản ứng Michael chọn lọc lập thể của các enolat và ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ[†]

Ngô Thị Thuận^{1*}, Đặng Thanh Tuấn²

¹Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

²Khoa Hóa học hữu cơ, Viện Khoa học Hóa học Kỹ thuật

[†]Trong sự tưởng nhớ đến GS. TS. Từ Vọng Nghi

Đến Tòa soạn 30-5-2016; Chấp nhận đăng 25-10-2016

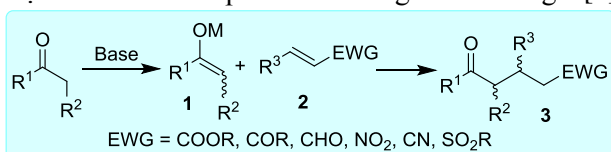
Abstract

Michael reaction of enolates is one of the most important C-C bond forming reactions in organic synthesis. Recent developments of chiral catalyst systems (metal catalysts and organocatalysts) allowed Michael reaction of enolates to be carried out under mild conditions giving desired addition products in high yield and enantioselectivity. In this review, several important aspects related to stereoselectivity and enantioselectivity are discussed in details. In addition, some practical applications of tandem Michael and asymmetric Michael reactions in the total synthesis of bioactive natural products, and pharmaceuticals were demonstrated.

Keywords. Asymmetric Michael reaction, tandem Michael reaction, conjugate addition, diastereoselectivity, enantioselectivity, stereoselectivity, enolates chemistry.

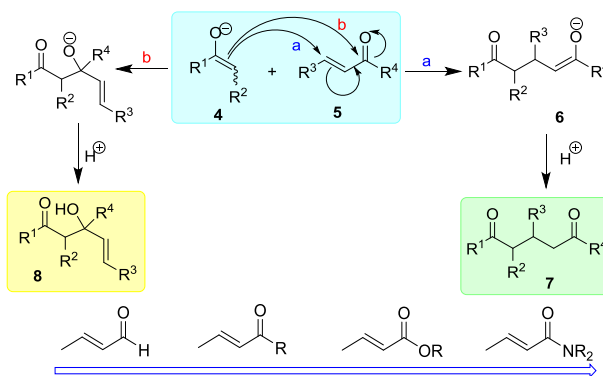
1. GIỚI THIỆU

Phản ứng Michael (hay phản ứng cộng Michael) là phản ứng cộng của một nucleophil với một hợp chất cacbonyl không bão hoà ở vị trí α,β . Phản ứng này thuộc nhóm các phản ứng cộng liên hợp. Kể từ khi Michael khám phá ra phản ứng này năm 1887 [1], phản ứng Michael đã trở thành một trong những phản ứng quan trọng trong việc tạo các liên kết C-C và đã được ứng dụng rộng rãi trong tổng hợp Hữu cơ cũng như trong công nghiệp Dược phẩm [2]. Trong mô hình phản ứng Michael tổng quát được trình bày bên dưới, enolat **1** phản ứng với một hợp chất cacbonyl **2** (este, andehit, amit, xeton hoặc các nhóm hút điện tử khác như nitro, cyano, sulfonyl,...) mang lại sản phẩm cộng liên hợp **3**. Nhóm hút điện tử (EWG) đóng vai trò hoạt hoá nối đôi C=C tạo điều kiện cho nucleophil dễ dàng tấn công [3].



Khi nhóm thế EWG là nhóm cacbonyl, sẽ có thể có sự cạnh tranh giữa phản ứng cộng liên hợp (cộng 1,4) và phản ứng aldol (cộng 1,2). Nếu phản ứng của enolat **4** với **5** xảy ra theo con đường a sẽ mang lại

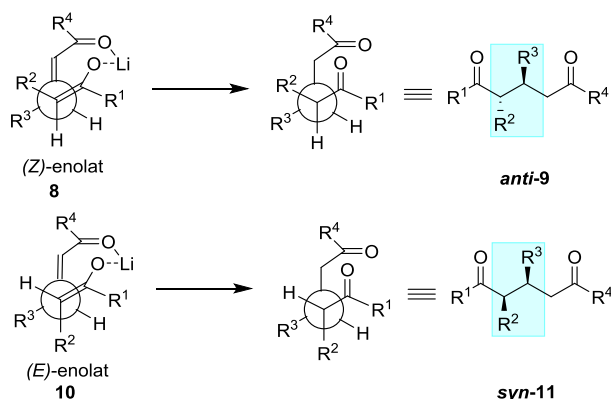
sản phẩm aldol **8**. Phản ứng aldol dễ xảy ra khi nhóm cacbonyl của **5** là các andehit (và có thể là xeton). Phản ứng cộng liên hợp (con đường a) xảy ra khi nhóm cacbonyl là các nhóm ít hoạt động hơn như este hoặc amit mang lại sản phẩm **7**. Mặt khác nếu sử dụng các nucleophil hoạt tính mạnh sẽ ưu tiên xảy ra phản ứng cộng 1,2 và ngược lại, các nucleophil hoạt tính trung bình và yếu sẽ tham gia phản ứng cộng 1,4 [3, 4]. Phản ứng cộng liên hợp được xem là kiểm soát về mặt nhiệt động và phản ứng cộng trực tiếp aldol được xem như là kiểm soát về mặt động học [3].



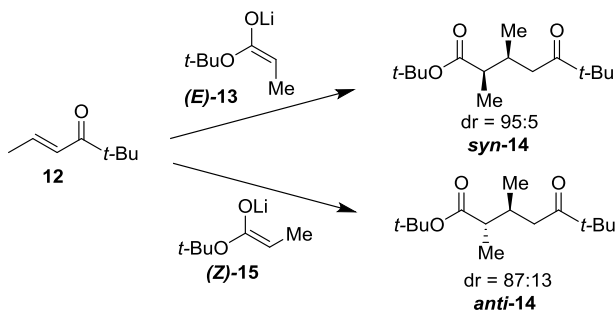
Chiều hướng tăng hoạt tính đối với cộng liên hợp và giảm hoạt tính của nhóm cacbonyl với các nucleophil

2. HÓA HỌC LẬP THỂ TRONG PHẢN ỨNG MICHAEL CỦA CÁC ENOLAT

Một số nghiên cứu về hoá học lập thể của phản ứng Michael chỉ ra rằng có một sự phụ thuộc về sự chọn lọc lập thể của sản phẩm với cấu hình (*E*)- và (*Z*)-enolat. Theo đó (*Z*)-enolat **8** tham gia phản ứng Michael mang lại sản phẩm *anti*-**9** và (*E*)-enolat **10** mang lại sản phẩm *syn*-**11**[4].



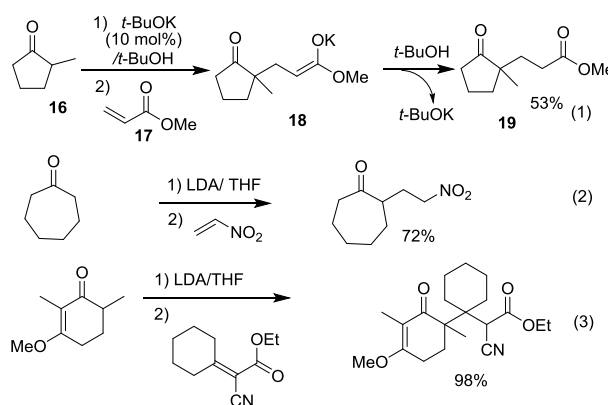
Một ví dụ rất rõ nét để minh chứng cho nhận xét này là phản ứng của (*E*)-**13** với **12** mang lại chọn lọc *syn*-**14** với tỉ lệ *syn:anti* khá cao (dr = 95:5). Trong khi đó phản ứng của (*Z*)-**15** với **12** mang lại chọn lọc *anti*-**14** với tỉ lệ *anti:syn* (dr = 87:13) [5].



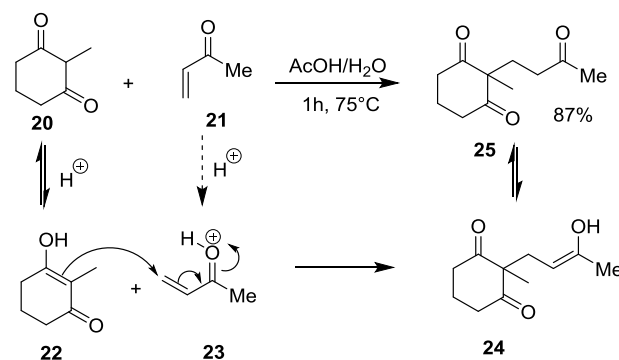
3. MỘT SỐ CHẤT XÚC TÁC CƠ BẢN CHO PHẢN ỨNG MICHAEL CỦA CÁC ENOLAT

Hình bên dưới là một số ví dụ về phản ứng Michael. Phản ứng (1) có thể xảy ra chỉ cần sử dụng một lượng xúc tác bazơ *t*-BuOK (10 mol%) thực hiện trong dung môi *t*-BuOH. Phản ứng xảy ra như sau: xeton **16** được chuyển hoá một phần thành enolat bởi một lượng nhỏ bazơ *t*-BuOK (10 mol%) và enolat này tham gia phản ứng với **17** mang lại trung gian enolat **18**. **18** nhanh chóng phản ứng với dung môi *t*-BuOH chuyển hoá thành sản phẩm **19** và tái hình thành một lượng xúc tác *t*-BuOK, và lượng xúc tác *t*-BuOK này tiếp tục tham gia vào việc chuyển hoá **16** thành enolat, cứ như vậy phản ứng tiếp tục xảy ra [6]. Phản ứng (2) của enolat với các

hợp chất nitroalken xảy ra rất dễ dàng vì nhóm nitro là nhóm hút điện tử mạnh và phản ứng này không có sự cạnh tranh với phản ứng cộng 1,2 vì enolat không tham gia phản ứng với nhóm nitro [109]. Khi có hai nhóm hút điện tử hoạt hoá liên kết đôi (phản ứng 3), phản ứng xảy ra nhanh hơn rất nhiều và thường mang lại hiệu suất rất cao[6].



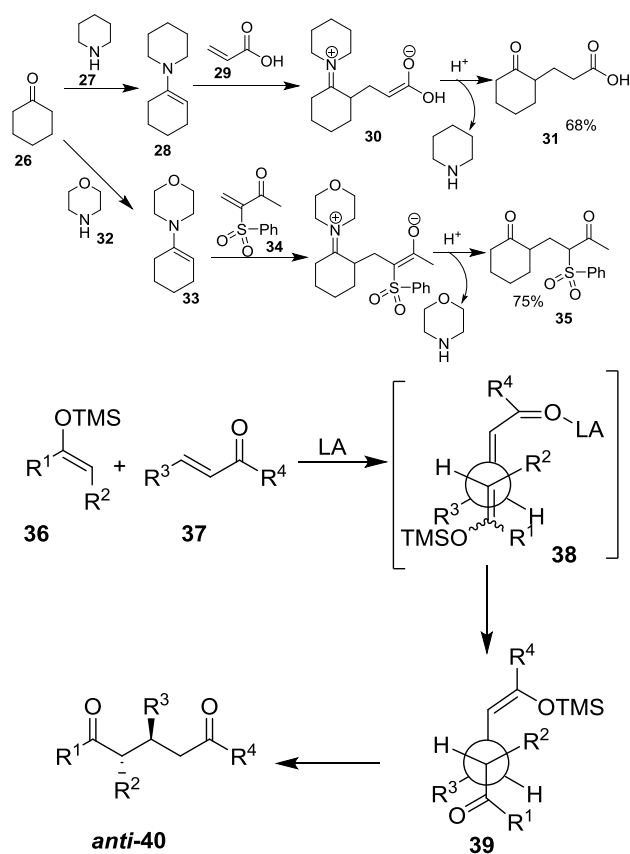
Phản ứng cộng liên hợp của các hợp chất dixeton có thể xảy ra khi sử dụng xúc tác axit. Cơ chế phản ứng được đề nghị như sau: trong sự có mặt của xúc tác axit, **20** được chuyển hoá thành dạng enol **22**, trong khi đó nhóm C=O của **21** được hoạt hoá bởi axit chuyển thành dạng **23**. Enol **22** dễ dàng tham gia phản ứng cộng 1,4 với **23** mang lại enol **24**, và **24** nhanh chóng tautome hoá thành dạng keto **25** bền vững hơn [3].



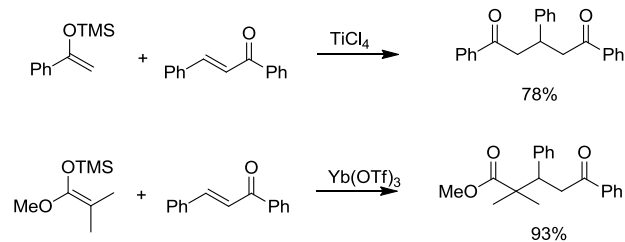
Một phương pháp hiệu quả khác để thực hiện phản ứng cộng liên hợp bằng cách chuyển hoá các xeton hoặc andehit thành dạng enamin (có tính nucleophil nhẹ). Các enamin này dễ dàng tham gia phản ứng cộng 1,4. Khi xử lý xiclohexanon với piperidin **27** mang lại enamin **28**, đặc biệt là **28** (là một nucleophil) có thể tham gia phản ứng cộng liên hợp với axit **29** mang lại iminium **30**. Khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được xử lý với dung dịch axit mang lại sản phẩm cộng liên hợp **31** với hiệu suất 68% và giải phóng piperidin. Tương tự như vậy, nếu xử lý xiclohexanon **26** với

morpholin **32** mang lại enamin và **33** phản ứng tiếp tục với **34** mang lại **35** với hiệu suất 75 % [3].

Phản ứng cộng liên hợp của các enolat trung tính như silyl enol ete **36** trong sự có mặt của chất xúc tác axit Lewis (LA) gọi là phản ứng Mukaiyama-Michael [3-6]. Các nghiên cứu về hoá học lập thể của Heathcock và cộng sự đề nghị rằng phản ứng Mukaiyama-Michael xảy ra qua trạng thái chuyển tiếp mở **38** mang lại sản phẩm chọn lọc *anti* và không phụ thuộc vào hình thể (*E*) hay (*Z*) của enolat [4, 7]. Silyl enol ete **36** phản ứng với **37** trong sự có mặt của xúc tác axit Lewis (LA) mang lại sản phẩm *anti*-**40**. Phản ứng được đề nghị qua trạng thái chuyển tiếp mở **38**. Một số chất xúc tác Lewis axit (LA) hay được sử dụng trong phản ứng này là TiCl_4 , $\text{Sn}(\text{OTf})_4$, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$,...[4].

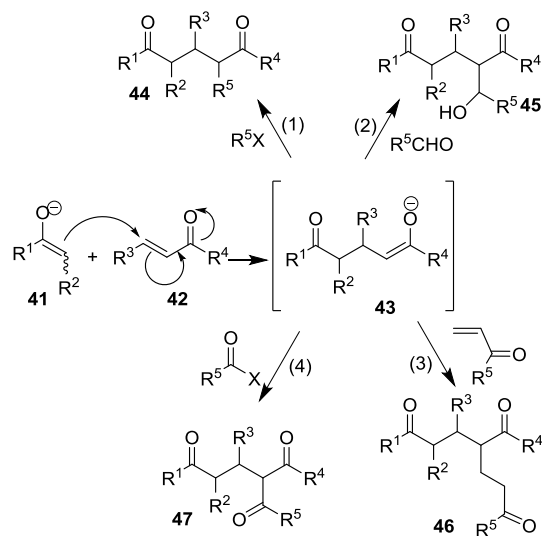


Dưới đây là một số ví dụ về phản ứng Mukaiyama-Michael trong sự có mặt của chất xúc tác axit Lewis (LA) [4].

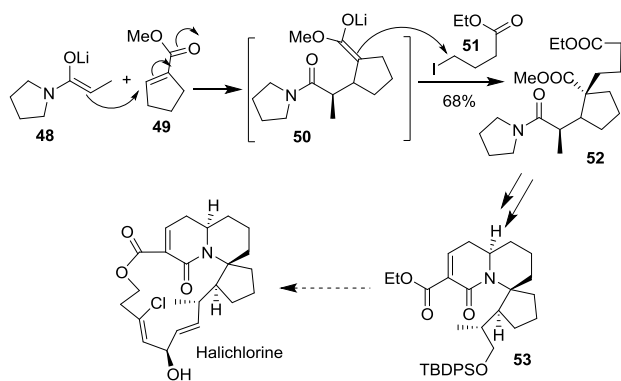


4. PHẢN ỨNG MICHAEL TANDEM

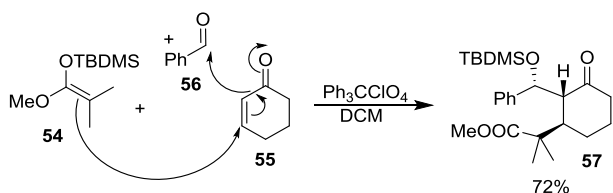
Phản ứng Michael tandem là một trong những công cụ hiệu quả trong việc tổng hợp các phân tử phức tạp bằng cách rút ngắn các thao tác thực hiện phản ứng. Về bản chất phản ứng tandem là phản ứng hai hoặc nhiều bước tiếp nối nhau. Khi enolat **41** phản ứng với **42** sẽ mang lại enolat mới là **43**. Nếu sau khi phản ứng Michael kết thúc, chúng ta thêm một tác nhân electrophil nào đó vào bình phản ứng, phản ứng thứ cấp giữa enolat mới hình thành **43** với electrophil này sẽ xảy ra [4, 6, 8]. Chú ý rằng dung môi sử dụng trong phản ứng Michael tandem phải là dung môi phi proton (ví dụ THF, EtOEt), vì nếu sử dụng dung môi chứa proton như EtOH, enolat **43** sẽ lấy proton của EtOH và phản ứng sẽ kết thúc ở bước này. Như trình bày trong hình vẽ bên dưới, nếu thêm một tác nhân electrophil như alkyl halogenua, andehit sẽ xảy ra các phản ứng thứ cấp như alkyl hoá, aldol mang lại sản phẩm **44** và **45** tương ứng. Đặc biệt, nếu thêm một hợp chất carbonyl không bão hoà ở vị trí α,β - vào hỗn hợp sau phản ứng, phản ứng thứ cấp sẽ là phản ứng Michael, và sản phẩm sẽ là **46**. Nếu thêm một axit clorua (hoặc este) vào thì phản ứng axyl hoá sẽ xảy ra, chúng ta sẽ nhận được sản phẩm axyl hoá là **47**.



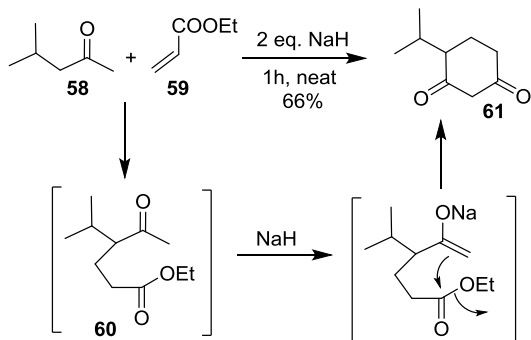
Một ứng dụng thành công của phản ứng Michael tandem trong việc tổng hợp khung cấu trúc **53** của hợp chất thiên nhiên *Halichlorine* [9]. Phản ứng Michael của enolat **48** với **49** mang lại enolat trung gian **50**. Dẫn xuất iot **51** được thêm vào hỗn hợp sau phản ứng và phản ứng alkyl hóa thứ cấp xảy ra mang lại **52** với hiệu suất 68 %. Từ **52** sau một số bước biến đổi sẽ thu được **53** là khung cơ sở của *Halichlorine*.



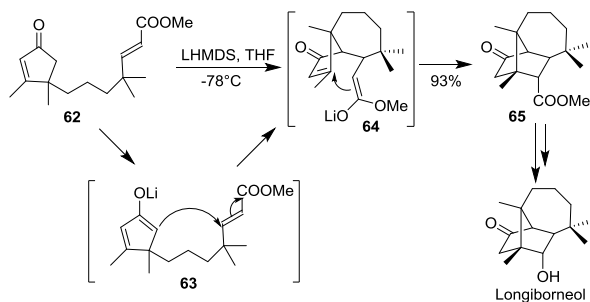
Tương tự như vậy sản phẩm của phản ứng tandem Michael-Aldol ba cấu tử giữa **54**, **55** và benzandehit là **56** mang lại sản phẩm **57** với hiệu suất 72 % [8].



Sản phẩm của phản ứng cộng Michael giữa xeton **58** với este **59** mang lại hợp chất vòng **61** với hiệu suất 66 %. Phản ứng qua trung gian là **60**, trong sự có mặt của lượng dư bazơ mạnh như NaH, phản ứng axyl hoá nội phân tử đóng vòng dễ dàng xảy ra mang lại sản phẩm mong đợi **61** [4].



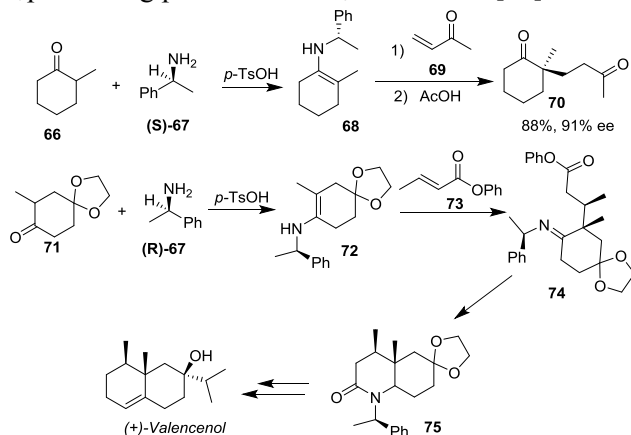
Phản ứng tandem nội phân tử Michel-Michael là một công cụ đặc biệt hữu ích trong việc tổng hợp các hợp chất thiên nhiên có cấu trúc phức tạp. Ihara và cộng sự đã sử dụng **62** cho phản ứng tandem, phản ứng Michael thứ nhất xảy ra qua trung gian là enolat **63**, và trung tâm nucleophil mới hình thành lại tiếp tục thực hiện phản ứng Michael thứ cấp nội phân tử mang lại khung cấu trúc **65** của hợp chất thiên nhiên *longiborneol* với hiệu suất 93 % [10].



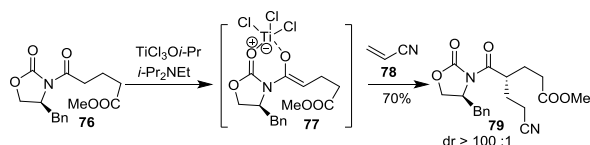
5. PHẢN ỨNG MICHAEL BẤT ĐỐI XỨNG

5.1. Phản ứng Michael bất đối sử dụng nhóm chiral phụ trợ

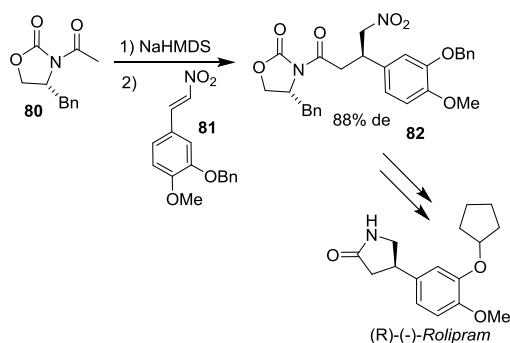
Tương tự như phản ứng alkyl hoá và aldol bất đối, phản ứng Michael bất đối có thể sử dụng các nhóm chiral phụ trợ. Ví dụ điển hình nhất là sử dụng các hợp chất chiral amin như (S)-**67**, (R)-**67**. D'Angelo và cộng sự thực hiện phản ứng xeton **66** với (S)-**67** với xúc tác *p*-TsOH mang lại chiral enamin **68**, enamin này do được gắn với một trung tâm chiral, nhóm phenyl cồng kềnh chặn hướng tấn công phía dưới của enamin nên phản ứng cộng Michael với **69** ưu tiên mang lại sản phẩm **70** với hiệu suất 88 % và dư lượng đối quang lên đến 91 % [11]. Tương tự như vậy, khi xử lý xeton **71** với (R)-**67** sẽ mang lại chiral enamin **72** và bước tiếp theo là phản ứng Michael với **73** mang lại **74**. Đây là một trung gian quan trọng trong tổng hợp toàn phần hợp chất thiên nhiên (+)-*Valencenol* với cả ba trung tâm lập thể trong phân tử đều được kiểm soát [12].



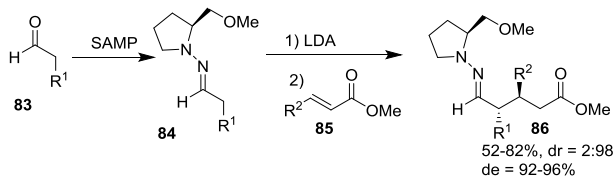
Hệ chiral oxazolidinon được phát triển bởi nhóm Evans được xem như hệ chiral phụ trợ đa năng nhất [4-8]. Phản ứng cộng liên hợp của titanium enolat **77** với acrylonitril **78** mang lại sản phẩm cộng liên hợp **79** với hiệu suất 70 % và độ chọn lọc lập thể rất cao của sản phẩm **79** với dr > 100:1 [13].



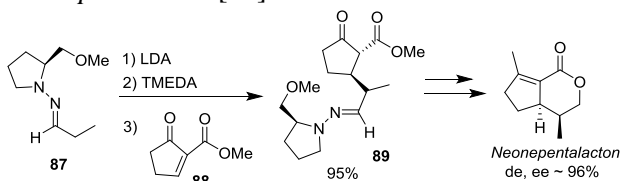
Mulzer và cộng sự đã sử dụng thành công phương pháp này trong tổng hợp hợp thuốc kháng viêm (R)-(-)-Rolipram[®] xuất phát từ hợp chất được gắn nhóm phụ trợ chiral **80**. Phản ứng Michael bất đối với **81** mang lại trung gian quan trọng **82** với độ chọn lọc lập thể (dư lượng đồng phân) *diastereome* (de) 88 % [14].



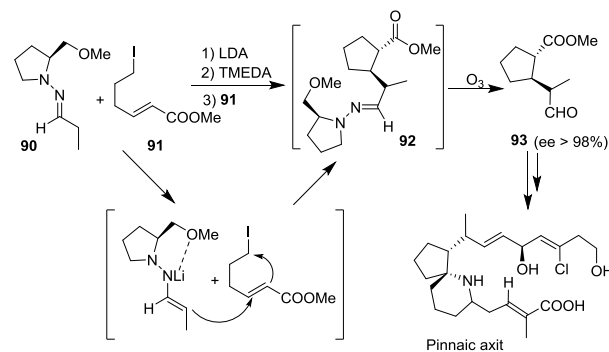
Một trong những hệ chiral phụ trợ quan trọng trong phản ứng Michael bất đối phải kể đến SAMP và RAMP hydrazone được phát minh bởi Enders và cộng sự [4-6]. Tuy các chiral phụ trợ SAMP, RAMP hydrazone không thực sự hiệu quả trong phản ứng aldol bất đối, nhưng các tác nhân phụ trợ chiral này đã được sử dụng khá phổ biến trong phản ứng Michael bất đối [8]. Phản ứng Michael của enolat của hydrazone **84** phản ứng với **85** mang lại sản phẩm **86** với hiệu suất từ 52-82% và dư lượng đồng phân *diastereome* (de) từ 92-96% [15].



Nhóm Enders đã sử dụng thành công phản ứng cộng liên hợp của SAMP-hydrazone **87** với **88** mang lại sản phẩm trung gian quan trọng **89** trong quy trình tổng hợp toàn phần hợp chất thiên nhiên *Neonepentalacton* [15].

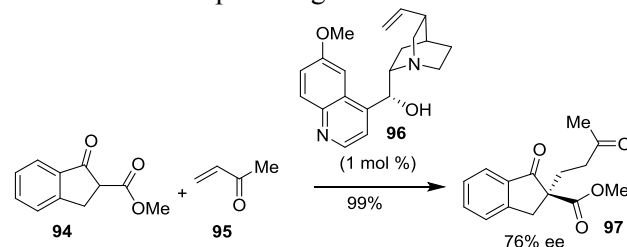


Một ví dụ khá thú vị khác là phản ứng tandem Michael-alkyl hoá bất đối của enolat đi từ hydrazone **90** với **91** mang lại sản phẩm trung gian **92**. Nhóm chiral phụ trợ được loại bỏ khi xử lý với ozon mang lại **93**, đây là một mảnh quan trọng trong tổng hợp toàn phần hợp chất thiên nhiên pinnaic axit của Uemura [16].

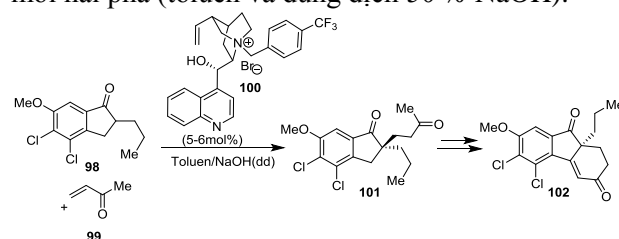


5.2. Phản ứng Michael bất đối sử dụng các xúc tác chiral

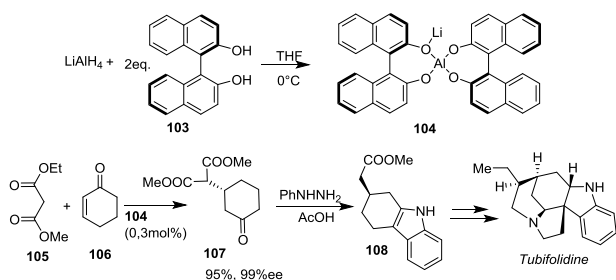
Từ những năm 70 của thế kỉ trước, Wynberg và cộng sự [17] đã công bố những nghiên cứu tiên phong về phản ứng Michael bất đối sử dụng xúc tác cinchona ankaloit tự nhiên. Phản ứng của Indanon **94** với **95** có sự tham gia của một lượng rất nhỏ xúc tác quinin **96** (1 mol%) đã mang lại sản phẩm **97** với hiệu suất rất cao 99 % và dư lượng đối quang là 76 % [18]. Đây có thể được xem như những nghiên cứu khởi đầu của các phản ứng xúc tác hữu cơ.



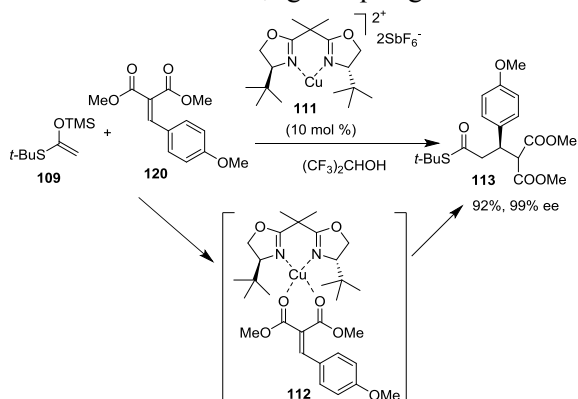
Năm 1986 các nghiên cứu viên của Công ty Dược phẩm Merck lần đầu tiên đã sử dụng thành công xúc tác chuyển pha **100** trong phản ứng Michael bất đối của **98** với **99** mang lại trung gian quan trọng **101** (với hiệu suất 95 % và dư lượng đối quang 80 % ee) trong quy trình tổng hợp hợp chất thuốc **102** [19]. Phản ứng được thực hiện trong dung môi hai pha (toluen và dung dịch 50 % NaOH).



Shibasaki sử dụng thành công chất xúc tác **104** (là phức phối trí chứa 2 tâm kim loại được tổng hợp đơn giản từ LiAlH_4 và (R)-BINOL **103**) trong các phản ứng Michael bất đối [20]. Đây là xúc tác lưỡng chức, trong vòng xúc tác có tham gia của cả hai chức năng xúc tác axit Lewis và bazơ Bronsted. Điểm đặc biệt là chỉ cần sử dụng một lượng rất nhỏ (0,3 mol %) của xúc tác lưỡng chức **104** trong phản ứng Michael bất đối của **105** với **10** có thể mang lại sản phẩm **107** với hiệu suất 95 % và độ chọn lọc đối quang gần như tuyệt đối (99 % ee). Phản ứng tổng hợp indol của Fisher xuất phát từ **107** mang lại **108**. Đây là một trung gian quan trọng trong tổng hợp toàn phần hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học *Tubifolidine* [21].

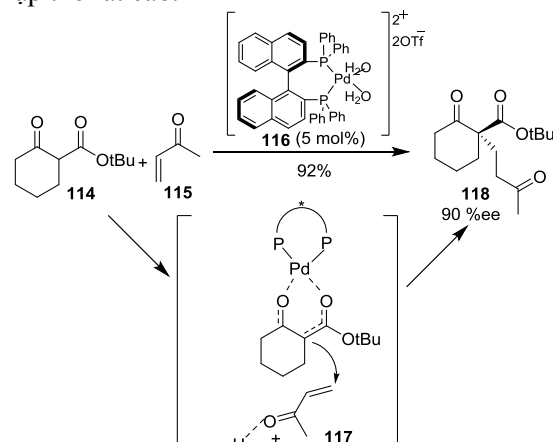


Một hệ xúc tác phức đáng chú ý khác là hệ xúc tác **111** là phức chất của đồng với ligand là chiral bis-oxazolin được phát triển bởi nhóm của Evans [22]. Phức Cu **111** xúc tác hiệu quả cho phản ứng Mukaiyama-Michael bất đối của **109** với hợp chất dicarbonyl **120**. Qua các kết quả thực nghiệm, Evans và cộng sự đã đề nghị vai trò của nguyên tử đồng trong phức **111** là hoạt hoá đồng thời cả hai nhóm carbonyl của **114** [23]. Hai nhóm chiral *t*-butyl sẽ che chắn hiệu quả mặt bên trên và nucleophil sẽ ưu tiên tấn công từ mặt phía dưới mang lại sản phẩm **113** với hiệu suất là 92 % và dư lượng đối quang là 99 %.

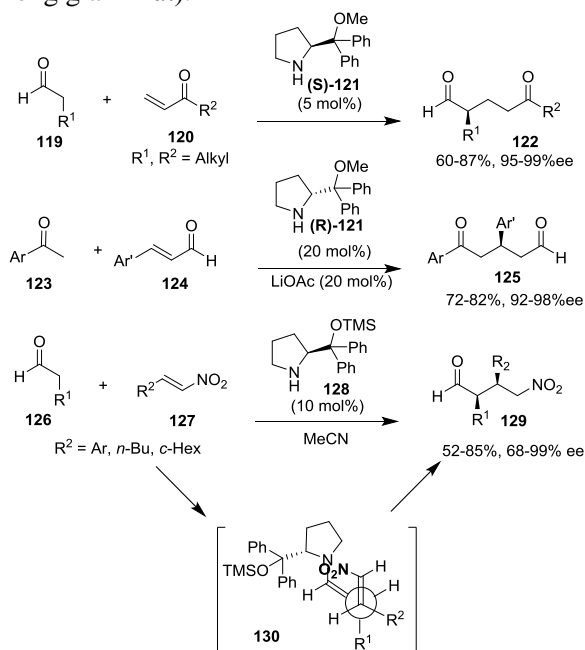


Năm 2002, Sodeoka và cộng sự [24] đã phát triển phản ứng Michael bất đối của các hợp chất 1,3-dicarbonyl **114** với các hợp chất enone **115** sử dụng chất xúc tác chiral Pd **116**. Mô hình hoạt hoá **117** của xúc tác chiral Pd với **114** được đề nghị như hình vẽ bên dưới. Phức chiral Pd lưỡng chức (chứa cả hai loại tâm axit và bazơ Bronsted) cho phép hoạt hoá

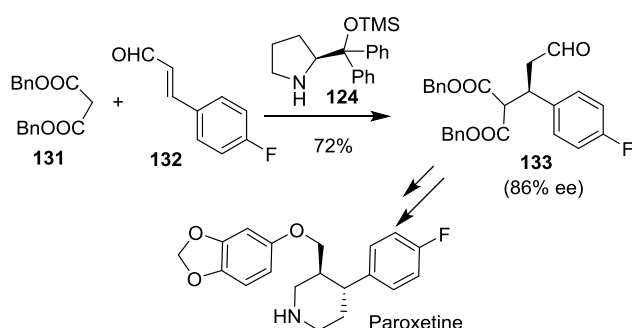
hợp chất carbonyl để mang lại enolate Pd chiral. Đồng thời, tâm axit của chất xúc tác hoạt hoá enone. Một loạt các sản phẩm cộng Michael khác được tác giả nghiên cứu chi tiết với hiệu suất và độ chọn lọc lập thể rất cao.



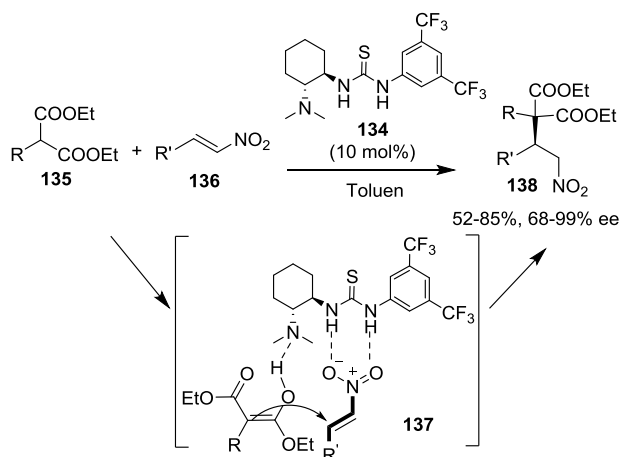
Gần đây trong xu hướng phát triển của hóa học xanh, việc nghiên cứu các quy trình phản ứng đem lại hiệu quả cao mà có thể giảm thiểu các tác nhân kim loại có thể gây ô nhiễm môi trường [25]. Do vậy các chất xúc tác hữu cơ dường như là lĩnh vực thu hút sự tập trung của nhiều nhóm nghiên cứu trên toàn thế giới. Các chất xúc tác chiral **121** và **128** là các dẫn xuất đi từ prolin đã được sử dụng thành công trong phản ứng Michael bất đối có thể mang lại hiệu suất tương đối cao và dư lượng đối quang lên đến 99 % [26]. Sự chọn lọc lập thể cao sản phẩm **122** và **125** được tin là do tính chất án ngữ không gian lập thể của các chất xúc tác chiral. Phản ứng được đề nghị qua mô hình trạng thái chuyển tiếp hoạt hoá enamin **130**, trong đó hai nhóm R^1 và R^2 được sắp xếp ở vị trí xa nhau (ít bị ảnh hưởng bởi án ngữ không gian nhất).



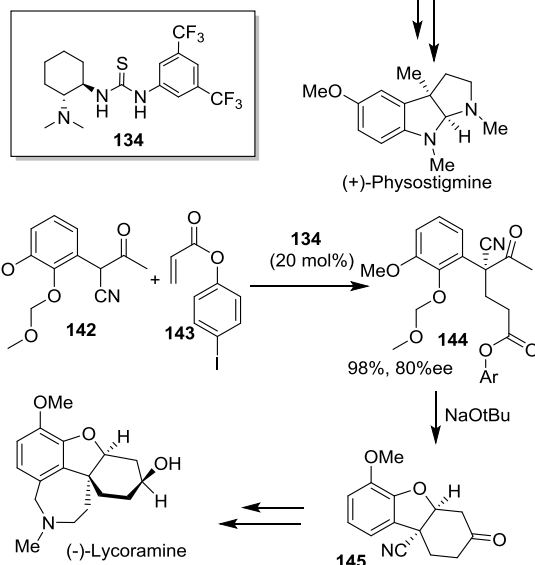
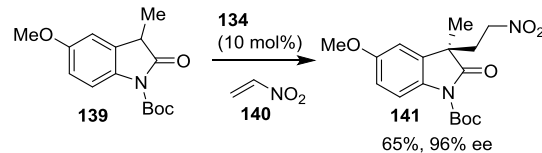
Chất xúc tác **124** được sử dụng hiệu quả trong phản ứng của **131** với nitroolefin **132** mang lại **133** với hiệu suất 72 % và dư lượng đối quang là 86 %, **427** là một trung gian quan trọng trong quy trình tổng hợp thuốc chống trầm cảm *Paroxetine*[®] [27].



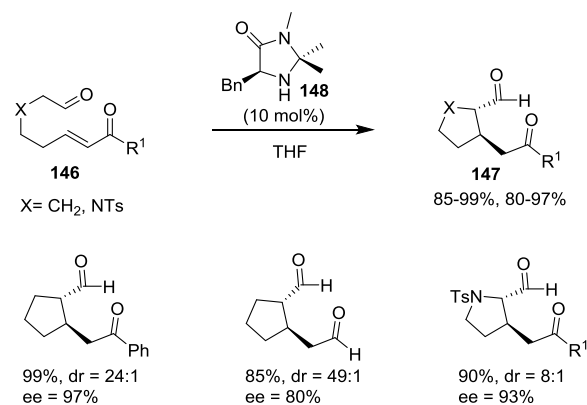
Năm 2005, Takemoto và cộng sự đã phát triển hệ xúc tác hữu cơ chiral thiure **134** lưỡng chức đáng chú ý cho phản ứng Michael bất đối của các hợp chất 1,3-dicarbonyl **135** và nitro olefin **136** [28]. Trong nghiên cứu của mình, các tác giả đã đề nghị mô hình hoạt hoá **137**, trong đó vai trò lưỡng chức của chất xúc tác **134** với nhóm amin hoạt hoá hợp chất dicarbonyl **135** và nhóm thioure hoạt hoá nhóm nitro của olefin **136**. Trong sự có mặt của chất xúc tác **134**, một loạt các sản phẩm cộng Michael được tổng hợp với độ chọn lọc lập thể lên đến 99 % ee.



Chất xúc tác chiral thiure **134** của Takemoto đã được Barbas và Fan sử dụng thành công trong tổng hợp toàn phần các hợp chất thiên nhiên quan trọng như (+)-*Physostigmine* [29] và (-)-*Lycoramine* [30].

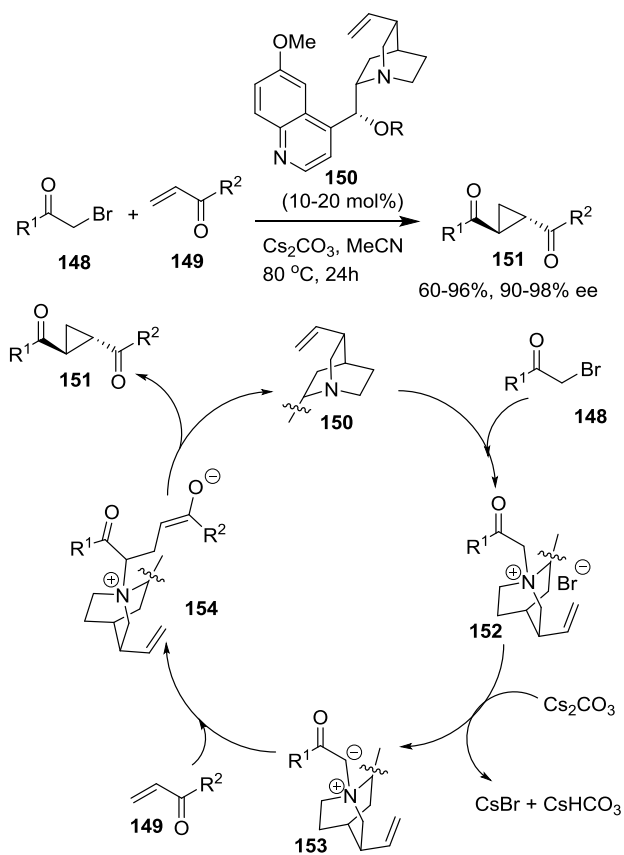


Năm 2004, List và cộng sự [31] đã công bố phản ứng Michael bất đối nội phân tử của **146** sử dụng xúc tác **148** của nhóm MacMillan. Đây là phản ứng có thể kiểm soát rất tốt cả hai trung tâm lập thể của sản phẩm vòng 5 cạnh **147** với hiệu suất từ 85-99 % và dư lượng đối quang (*ee*) từ 80-97 %.



Gaunt và cộng sự đã phát triển các nghiên cứu thú vị sử dụng các hợp chất chiral cinchona alkaloid biến tính trong các phản ứng tandem Michael lưỡng chức phân tử-alkyl hóa nội phân tử. Phản ứng Michael của dẫn xuất α -bromoxeton **148** với **149** trong sự có mặt của chất xúc tác **150** mang lại là các hợp chất xiclopropan **151** với hiệu suất và dư lượng đối quang rất cao [32]. Một số nghiên cứu về cơ chế phản ứng cũng đã được nhóm Gaunt thực hiện. Đầu tiên xúc tác chiral cinchona alkaloid **150** phản ứng với **148** tạo muối ammoni **152**. Hiệu ứng giảm *pKa* của muối

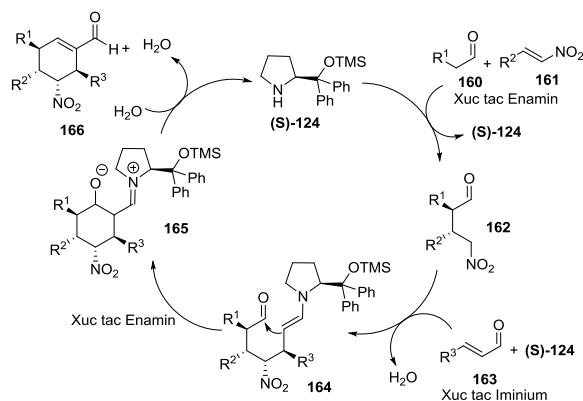
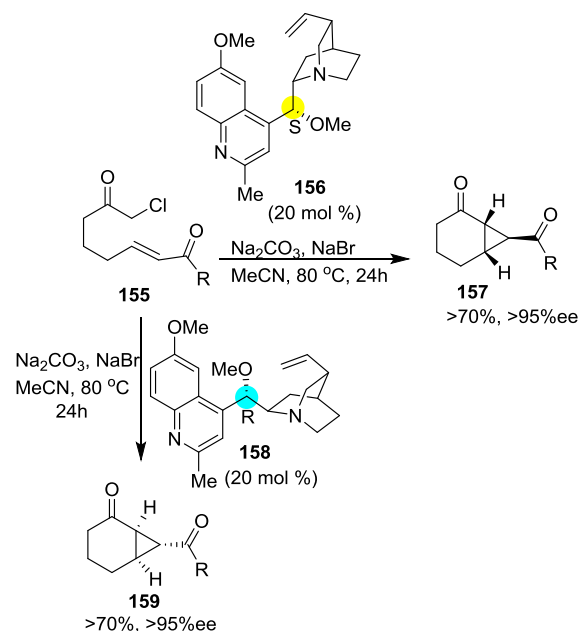
đã ảnh hưởng đến việc deproton hóa với một bazo yếu như Cs_2CO_3 để tạo ylide **153**. Ylide **153** mới tạo thành này sẽ tham gia phản ứng cộng liên hợp với **149** và alkyl hóa đóng vòng tạo vòng cyclopropan **151**. Vì hợp chất trung gian **154** gắn với một chiral amin, nên sản phẩm của phản ứng đóng vòng nội phân tử ưu tiên tạo thành một diastereome duy nhất với độ chọn lọc lập thể rất cao.



Năm 2006, Gaunt và cộng sự đã tiếp tục phát triển các nghiên cứu sử dụng các hợp chất chiral cinchona alkaloid biến tính trong phản ứng tandem Michael nội phân tử-alkyl hóa nội phân tử [33]. Phản ứng Michael của dẫn xuất α -chloroxeton **155** trong sự có mặt của chất xúc tác chiral **156** mang lại các hợp chất lưỡng vòng **151** với hiệu suất và dư lượng đối quang rất cao. Hiện nhiên khi sử dụng chất xúc tác đối quang **158**, sản phẩm **159** của phản ứng là đối quang của **157**.

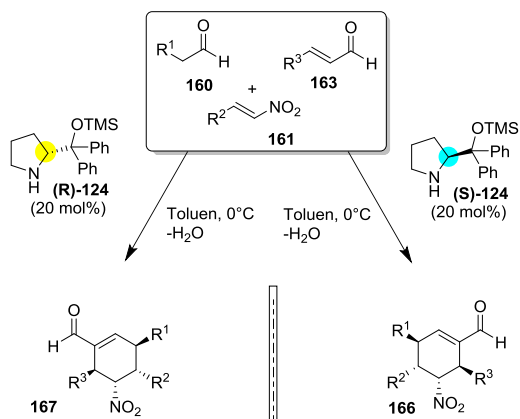
Enders và cộng sự [34] đã công bố phản ứng Michael cascade (tandem) khá thú vị, sản phẩm sau phản ứng là các dẫn xuất thế của xiclohexen với 4 trung tâm lập thể của các nhóm thế được kiểm soát. Đây là phản ứng bất đối ba cấu tử xảy ra theo trình tự Michael (1)→Michael (2)→aldol nội phân tử. Chất xúc tác (S)-**124** là xúc tác hữu hiệu cho phản ứng này, phản ứng là sự kết hợp của cả hai kiểu hoạt hóa iminium và enamin trong vòng xúc tác. Đầu tiên

là sự hoạt hóa kiểu enamin của andehit **160**, phản ứng bất đối của enamin này với nitroalken **161** sẽ mang lại trung gian **162**. Vì nitroalken **161** có hoạt tính electrophil cao hơn so với andehit **163** nên phản ứng ưu tiên xảy ra với andehit **161** trước. Phản ứng thủy phân sau đó sẽ giải phóng xúc tác (S)-**124**, và chất xúc này sẽ kết hợp với andehit không bão hòa (ở vị trí α,β) **163** tạo thành ion iminium. Iminium ion này sẽ phản ứng cộng liên hợp bất đối với trung gian **162**. Sự hoạt hóa enamin (trung gian **164**) và phản ứng aldol bất đối xảy ra tiếp sau đó qua trung gian iminium **165**. Phản ứng thủy phân của trung gian **165** này mang lại sản phẩm **166** và hoàn nguyên chất xúc tác (S)-**124** để tiếp tục tham gia vào vòng xúc tác mới. Phản ứng được thực hiện với khá đa dạng cơ chất mang lại sản phẩm **166** với hiệu suất trung bình nhưng dư lượng đối quang (*ee*) đều trên 99 %.

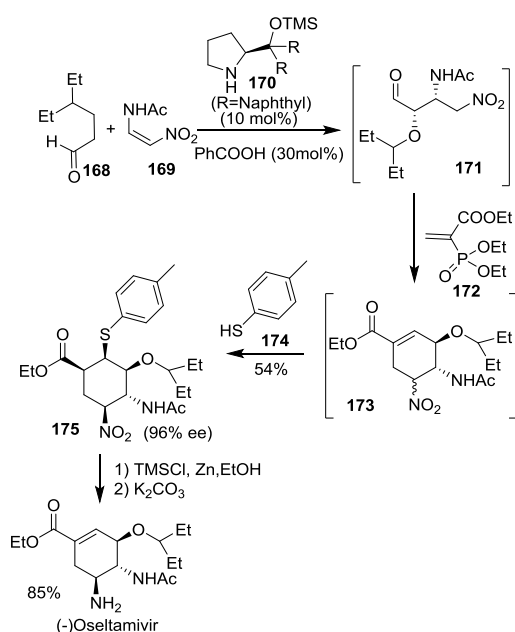


Hiện nhiên khi sử dụng xúc tác (R)-**124** sản phẩm nhận được sẽ là **167**, đây là đồng phân đối quang của sản phẩm **166**.

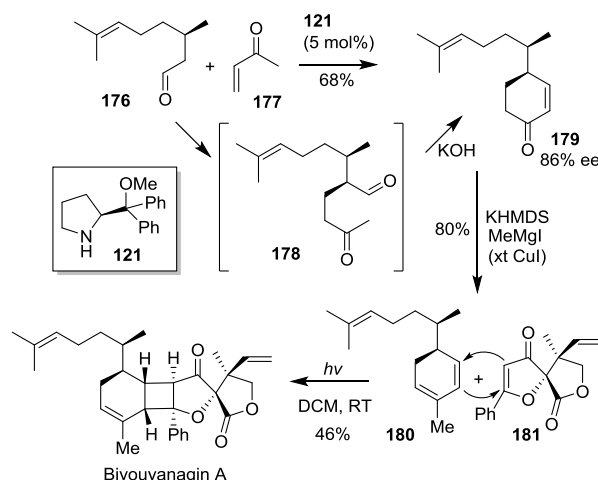
| R ¹ | R ² | R ³ | Hiệu suất (%) | Tỉ lệ diastereome | ee (%) |
|----------------|----------------|----------------|---------------|-------------------|--------|
| Me | Ph | Ph | 40 | 7,8:2,1 | 99 |
| Me | <i>o</i> -ClPh | Ph | 51 | 8,4:1,6 | 99 |
| Me | Ph | H | 50 | 8,6:1,4 | 99 |
| Bn | Ph | Ph | 38 | 8,9:1,1 | 99 |
| Et | Ph | Ph | 58 | 8,0:2,0 | 99 |



Năm 2009, Hayashi và cộng sự đã sử dụng một chiến thuật tương tự trong tổng hợp chọn lọc lập thể nhanh thuốc trị cúm gia cầm *Tamiflu* dựa trên chuỗi các phản ứng Micheal tandem bất đối [35]. Trong sự có mặt của chất xúc tác **170**, sản phẩm cộng Micheal của **168** với **169** mang lại trung gian **171**, trung gian này tiếp tục phản ứng Micheal thứ 2 với **172** mang lại hợp chất trung gian **173**. Hợp chất vòng **175** được tạo thành với hiệu suất 54 % với dư lượng đối quang 96 % (ee) dựa trên phản ứng thia-Micheal của **173** với **174**. (-)-*Oseltamivir* (*Tamiflu*) với ba trung tâm lập thể được tạo thành với hiệu suất 85 % từ **175**. Cho đến nay, đây là con đường ngắn nhất trong tổng hợp thuốc *Tamiflu* được công bố.



Một ví dụ thú vị khác trong tổng hợp toàn phần chọn lọc lập thể hợp chất thiên nhiên có cấu trúc khá phức tạp *Biyouyanagin A* của nhóm Nicolaou dựa trên phản ứng tandem Micheal-nung tụ aldol [36]. Phản ứng Michael bất đối sử dụng xúc tác **121** của andehit **176** với **177** mang lại sản phẩm trung gian **178**. Phản ứng nung tụ aldol nội phân tử của **178** trong môi trường kiềm mang lại sản phẩm **179** với hiệu suất 68 % (86 % ee). Hợp chất trung gian **179** được cho phản ứng với tác nhân Grignard MeMgI trong sự có mặt của chất xúc tác CuI mang lại **180**. *Biyouyanagin A* được tổng hợp toàn phần với hiệu suất 46% dựa trên phản ứng đóng vòng quang hoá giữa **180** và mảnh **181**.



6. KẾT LUẬN

Bài tổng quan này giới thiệu một số phát triển và các ứng dụng tổng hợp gần đây của phản ứng Michael của các hợp chất enolat. Một số vấn đề quan trọng liên quan đến hóa học lập thể của sản phẩm cộng Michael được thảo luận chi tiết. Các chất xúc tác hữu cơ chiral thường được sử dụng rộng rãi như những chất xúc tác hiệu quả cho phản ứng Michael bất đối. Phản ứng Michael của các enolat có khả năng ứng dụng rất lớn trong tổng hợp toàn phần các hợp chất thiên nhiên và các dược phẩm bởi giá thành của các tác nhân enolat khá rẻ và dễ dàng điều chế trong phòng thí nghiệm cũng như quy mô công nghiệp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. Michael. *Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren*, J. Prak. Chem., **35**, 349-356 (1887).
2. Y. Zhang, W. Wang. *Recent advances in organocatalytic asymmetric Michael reactions*, Catal. Sci. Technol., **2**, 42-53 (2012).

3. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, pp. 749 (2007).
4. F. A. Carey, R. J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reaction and Synthesis*, 5th Ed., Springer, p.p. 190 (2007).
5. S. Warren, P. Wyatt. *Organic Synthesis*, Wiley, p.p.140 (2007).
6. B. M. Smith, J. March. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 5th Ed., pp. 1108 (2001).
7. C. H. Heathcock, M. H. Norman, D. E. Uehling. *Acyclic stereoselection. 29. Stereoselection in the Michael addition reaction. 1. The Mukaiyama-Michael reaction*, J. Am. Chem. Soc., **107**, 2797-2799 (1985).
8. N. T. Bình, Đ. T. Tuấn. *Tổng hợp Hữu cơ*, Nxb. Khoa học và Kỹ thuật Hà Nội, tập 1, pp. 78 (2012).
9. A. L. De Sousa, R. A. Pilli. *A concise route to the azaspirodecane moiety of halichlorine and structurally related alkaloids*. Org. Lett., **7**, 1617-1620 (2005).
10. K. Takasu, S. Mizutani, M. Noguchi, K. Makita, M. Ihara. *Total Synthesis of (±)-Culmorin and (±)-Longiborneol: An Efficient Construction of Tricyco[6.3.0.03,8]undecan-10-one by Intramolecular Double Michael Addition*, J. Org. Chem., **65**, 4112-4118 (2000).
11. M. Pfau, G. Revial, A. Guingant, J. D'Angelo. *Enantioselective synthesis of quaternary carbon centers through Michael-type alkylation of chiral imines*, J. Am. Chem. Soc., **107**, 273-279 (1985).
12. G. Revial, I. Jabin, M. Redolfi, M. Pfau. *Enantioselective imine Michael reaction for the preparation of the (8'R,8a'S)-8,8a'-dimethyl-1',3',4',7',8',8a'-hexahydrospiro[1,3-dioxolane-2,2'(6'H)naphthalen]-6'-one building block. A formal synthesis of (+)-valencenol*, Tetrahedron: Asymm., **12**, 1683-1671 (2001).
13. D. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton. *Total synthesis of (+)-calyculin A*, J. Am. Chem. Soc., **114**, 9434 (1992).
14. R. Zuhse, R. Schmiechen, J. Mulzer. *Enantioselective Synthesis of the Antidepressant Rolipram by Michael Addition to a Nitroolefin*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **31**, 870-873 (1992).
15. D. Enders, A. Kaiser. *A Short Asymmetric Synthesis of (-)-Neonepetalactone*, Heterocycles, **46**, 631-636 (1997).
16. H. Arimoto, S. Asano, D. Uemura. *Synthesis of pinnaic acid; Asymmetric construction of spirocyclic core*, Tetrahedron Lett., **40**, 3583-3587 (1999).
17. H. Wynberg, R. Helder. *Asymmetric induction in the alkaloid-catalysed Michael reaction*, Tetrahedron Lett., **16**, 4057-4060 (1975).
18. K. Hermann, H. Wynberg. *Asymmetric induction in the Michael reaction*, J. Org. Chem., **44**, 2238-2243 (1979).
19. R. S. E. Conn, A. V. Lovell, S. Karady, L. M. Weinstock. *Chiral Michael addition: methyl vinyl ketone addition catalyzed by Cinchona alkaloid derivatives*, J. Org. Chem., **51**, 4710-4717 (1986).
20. M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai. *Asymmetric Catalysis with Heterobimetallic Compounds*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **36**, 1236-1241 (1997).
21. S. Shimizu, K. Otori, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki. *A Catalytic Asymmetric Synthesis of Tubifolidine*, J. Org. Chem., **63**, 7547-7552 (1998).
22. D. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow. *C2-Symmetric Cu(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Catalytic Enantioselective Michael Addition of Silylketene Acetals to Alkylidene Malonates*, J. Am. Chem. Soc., **121**, 1994-1998 (1999).
23. D. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, N. Downey, J. S. Tedrow. *Enantioselective Lewis Acid Catalyzed Michael Reactions of Alkylidene Malonates. Catalysis by C2-Symmetric Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes in the Synthesis of Chiral, Differentiated Glutarate Esters*, J. Am. Chem. Soc., **122**, 9134-9138 (2000).
24. Y. Hamashima, D. Hotta, M. Sodeoka. *Direct Generation of Nucleophilic Chiral Palladium Enolate from 1,3-Dicarbonyl Compounds: Catalytic Enantioselective Michael Reaction with Enones*, J. Am. Chem. Soc., **124**, 11240-11241 (2002).
25. P. T. S. Nam. *Hóa học xanh trong tổng hợp hữu cơ*, Nxb. ĐHQG Thành phố Hồ Chí Minh, tập 1, p.p. 15 (2008).
26. S. Brandau, A. Landa, J. Franzen, M. Marigo, K. A. Jørgensen. *Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to α,β -Unsaturated Aldehydes: Asymmetric Formal Synthesis of (-)-Paroxetine, Chiral Lactams, and Lactones*, Angew. Chem. Int. Ed., **45**, 4305-4309 (2006).
27. M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo. *Enantioselective organocatalysis*, Drug Dis. Today., **12**, 8-28 (2007).
28. Y. Takemoto, et al. *Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea*, J. Am. Chem. Soc., **127**, 119-125 (2005).
29. T. Bui, S. Syed, C. F. Barbas. *Thiourea-Catalyzed Highly Enantio- and Diastereoselective Additions of Oxindoles to Nitroolefins: Application to the Formal Synthesis of (+)-Physostigmine*, J. Am. Chem. Soc., **131**, 8758-8765 (2009).
30. C. A. Fan et al. *Asymmetric Synthesis of Bioactive Hydrodibenzofuran Alkaloids: (-)-Lycoramine, (-)-Galanthamine, and (+)-Lunarine*, Angew. Chem. Int. Ed., **50**, 8161-8165 (2011).
31. M. T. H. Fonseca, B. List. *Catalytic Asymmetric*

- Intramolecular Michael Reaction of Aldehydes*, Angew. Chem. Int. Ed., **43**, 3958-3961 (2004).
32. M. J. Gaunt et al. *Enantioselective Organocatalytic Cyclopropanation via Ammonium Ylides*, Angew. Chem. Int. Ed., **43**, 4741-4744 (2004).
33. M. J. Gaunt et al. *Enantioselective Catalytic Intramolecular Cyclopropanation using Modified Cinchona Alkaloid Organocatalysts*, Angew. Chem., Int. Ed., **45**, 6024-6028 (2006).
34. D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe. *Control of four stereocentres in a triple cascade organocatalytic reaction*, Nature, **441**, 861-863 (2006).
35. H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi. *High-yielding synthesis of the anti-influenza neuramidase inhibitor (-)-oseltamivir by three "one-pot" operations*, Angew. Chem. Int. Ed., **48**, 1304-1307 (2009).
36. K. C. Nicolaou, D. Sarlah, D. M. Shaw. *Total Synthesis of Biyouuyanagin A*, Angew. Chem. Int. Ed., **46**, 4708-4711 (2007).

Liên hệ: Ngô Thị Thuận

Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội
Số 19, Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam
E-mail: ntthuan.dhth@gmail.com; Điện thoại: 359717172.

