

α -Ankyl hóa các hợp chất ceton thông qua enolat, azaenolat hoặc enamín

α -Alkylation of ketones via enolates, azaenolates or enamines

Nguyễn Trọng Thiện^{a,*}, Lê Quang Phong^b
Trong Thien Nguyen, Quang Phong Le

^aTrung tâm Hóa học tiên tiến, Viện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ Cao, Đại Học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam
Center for Advanced Chemistry, Institute of Research and Development, Duy Tan University, Danang, Vietnam

^bĐại Học Quốc Tế, Đại học Quốc gia Hồ Chí Minh, Khu Phố 6, Phường Linh Trung,
Quận Thủ Đức, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

International University, VNU-HCM, Quarter 6, Linh Trung Ward, Thu Duc District, Ho Chi Minh City, Vietnam

(Ngày nhận bài: 14/11/2018, ngày phản biện xong: 20/12/2018, ngày chấp nhận đăng: 20/01/2019)

Tóm tắt

α -Ankyl hóa ceton là một chuyển hóa cơ bản trong tổng hợp hữu cơ. Các phương pháp truyền thống ankyl hóa thông qua trung gian enolat, azaenolat và enamín đã được phát triển trong suốt 60 năm và phiên bản ankyl hóa chọn lọc đối phân đã được công bố và được dùng để sinh ra các sản phẩm ankyl hóa với hiệu quả tốt và độ chọn lọc đối phân cao. Bài tổng quan này sẽ đề cập đến quá trình phát triển của phương pháp ankyl hóa truyền thống này.

Từ khóa: α -ankyl hóa ceton, enolat, azaenolat, enamín.

Abstract

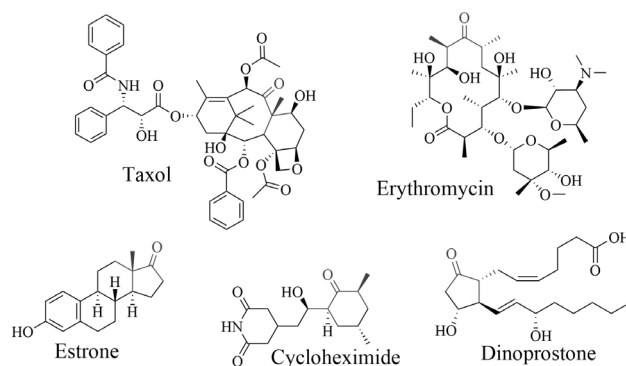
α -Alkylation of ketones is a fundamental organic reaction. The traditional methods of alkylation via enolates, azaenolates, and enamines have been developed over 60 years and their enantioselective versions have been employed for producing enantiomer-enriched alkylated products with high efficiency and selectivity. This review provides an overview of this type of α -alkylation.

Keywords: α -Alkylation of ketones, enolates, azaenolates, enamines

1. Giới thiệu

Nhiều hợp chất tự nhiên có hoạt tính sinh học như taxol, erythromycin, estrone, cycloheximide và dinoprostone chứa những nhóm ceton với các α -cacbon bất đối xứng (Hình 1). Để tổng hợp được các hợp chất tự nhiên này, rất nhiều các phương pháp α -ankyl hóa chọn lọc lập thể đã được phát triển trong sáu thập niên qua. α -Ankyl hóa các ceton thông qua sự hình thành enolat, azaenolat hoặc enamín thường được sử dụng kèm với các nhóm thế bất đối xứng để tạo nên hiệu quả chọn lọc lập thể. Bài tổng quan này được sắp xếp theo

tính chất chọn lọc lập thể thông qua sự hình thành các chất trung gian: enolat, enamín, azaenolat.



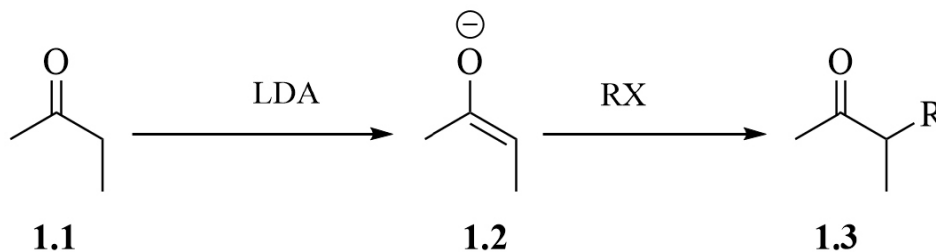
Hình 1. Các cấu trúc α -ankyl hóa của ceton trong các hợp chất tự nhiên

2. α -Ankyl hóa các hợp chất ceton

2.1. α -Ankyl hóa các ceton thông qua sự hình thành enolat

α -Ankyl hóa các ceton thông qua sự hình thành enolat là một chuyển hóa tổng hợp cơ bản (**1.1** \rightarrow **1.3**) [1 - 10]. Enolat (**1.2**) được sinh ra bằng sự khử proton của ceton bằng bazơ mạnh (thường là lithium diisopropyl amine (LDA)) và phản ứng

với ankyl halogenua hình thành nên liên kết C-C. Mặc dù được đề cập như một phương pháp hiệu quả trong các sách hóa học hữu cơ nhưng phương pháp enolat vẫn có nhiều giới hạn như di- hoặc polyankyl hóa, khó kiểm soát chọn lọc hóa học đối với các ceton bất đối xứng và các phản ứng phụ. Những vấn đề này thường được giải quyết bằng cách sử dụng enammin hoặc imin thay cho ceton.

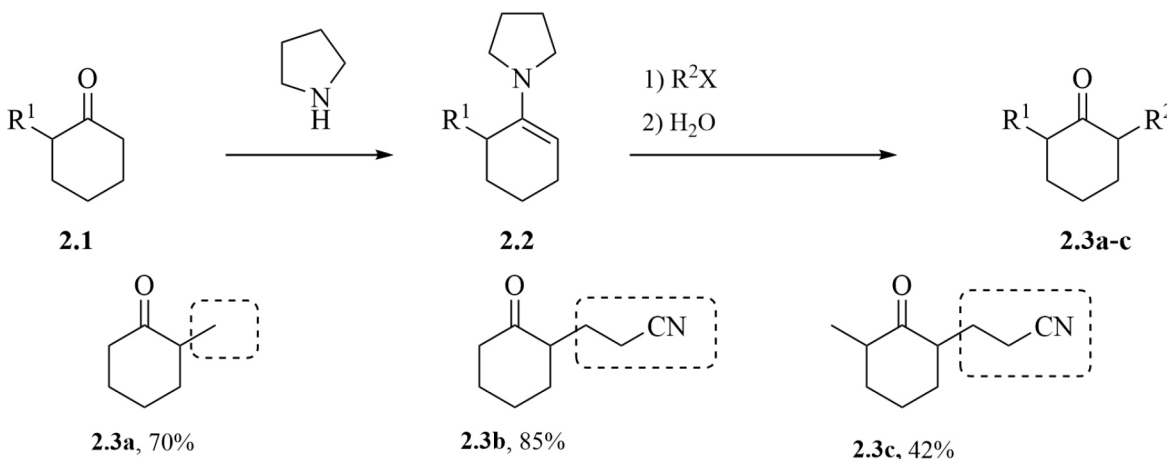


Sơ đồ 1. α -Ankyl ceton **1.1** thông qua enolat **1.2**

2.2. α -Ankyl hóa ceton thông qua enammin

Năm 1956, Stork và cộng sự công bố phản ứng ankyl hóa của enammin sinh ra sản phẩm mono-ankyl hóa ở α -carbon ít chướng ngại lập thể hơn với độ chọn lọc vị trí cao (**2.2** \rightarrow **2.3**) [11]. Phản ứng ngưng tụ của cycloankanon với pyrrolidin sinh ra enammin chọn lọc với ít nhóm thế (**2.1** \rightarrow **2.2**). Tiếp theo đó là phản ứng thế thân điện tử

của enammin (**2.2**) với ankyl halogenua hoặc phản ứng cộng thân hạch tương tự như cộng Michael sinh ra sản phẩm mono-ankyl hóa (**2.3**). Mặc dù tính chọn lọc vị trí tốt đạt được trong quá trình này, việc sử dụng các tác nhân ankyl hóa hoạt tính (ankyl halogenua hoặc tác nhân phản ứng cộng Michael) vẫn rất cần thiết do sự giảm hoạt tính thân hạch của enammin so với enolat.

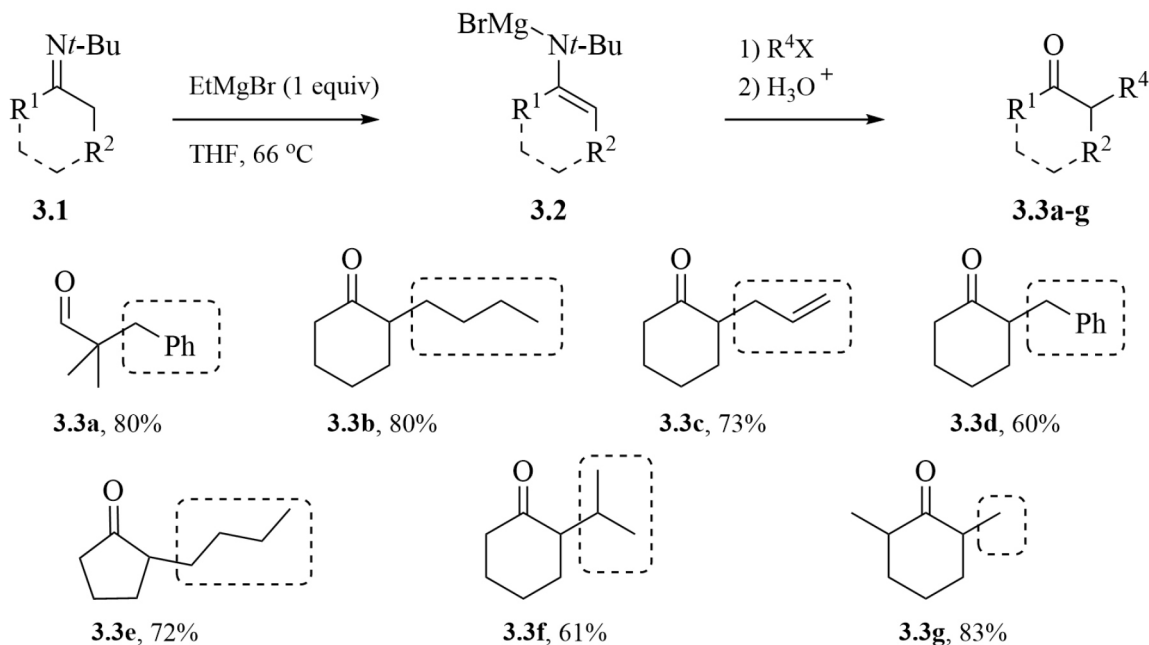


Sơ đồ 2. α -Ankyl hóa ceton thông qua enammin

2.3. α -Ankyl hóa ceton thông qua azaenolat

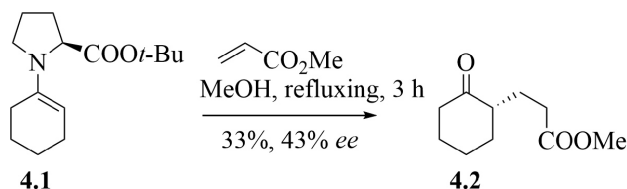
Năm 1963, Stork và cộng sự công bố phương pháp α -ankyl hóa các hợp chất cacbonyl thông qua azaenolat (**3.1** \rightarrow **3.2** \rightarrow **3.3**) [12]. Imin (**3.1**) phản ứng với ethyl magnesium bromua sinh ra azaenolat (**3.2**), tác nhân ankyl hóa có hoạt tính

mạnh hơn enammin rất nhiều. Phản ứng thế thân điện tử của **3.2** với ankyl halogenua tạo nên các sản phẩm ankyl hóa, sản phẩm này sau đó được thủy phân trong môi trường axit sinh ra các ceton **3.3**. Phương pháp này rất hiệu quả cho các ankyl halogenua bậc một hoặc bậc hai.

Sơ đồ 3. α -Ankyl hóa ceton thông qua azaenolat

2.4. α -Ankyl hóa chọn lọc đối phân của ceton thông qua enamin

Năm 1969, Yamada mô tả một nghiên cứu về amin có cấu hình lập thể tuyệt đối và ứng dụng của amin này để tạo nên enamin bất đối dùng trong phản ứng ankylation. Phản ứng cộng của enamin **4.1** với methyl acrylat hình thành nên imin và sự thủy phân các imin này sinh ra 2-alkylcyclohexanon với 43 % chọn lọc đối phân (*ee*) (**4.1** \rightarrow **4.2**) [13]. Tính chọn lọc đối phân xuất phát từ cấu hình tuyệt đối của enamin, được điều chế từ *L*-prolin. Mặc dù *ee* của phản ứng thấp nhưng chuyển hóa này là một trong những α -alkylation chọn lọc đối phân đầu tiên được công bố.

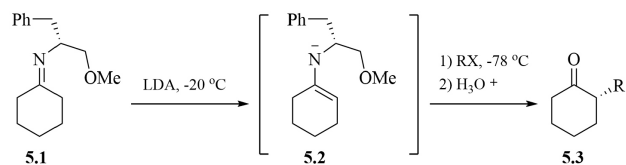


Sơ đồ 4. Ankylation chọn lọc đối phân thông qua enamin có cấu trúc tuyệt đối

2.5. α -Ankyl hóa chọn lọc đối phân của ceton thông qua azaenolat

Năm 1976, Meyers đăng tải phản ứng ankylation có tính chọn lọc đối phân cao (82% đến >95% *ee*) của ceton vòng [14 - 16]. Imin **5.1** có cấu trúc lập

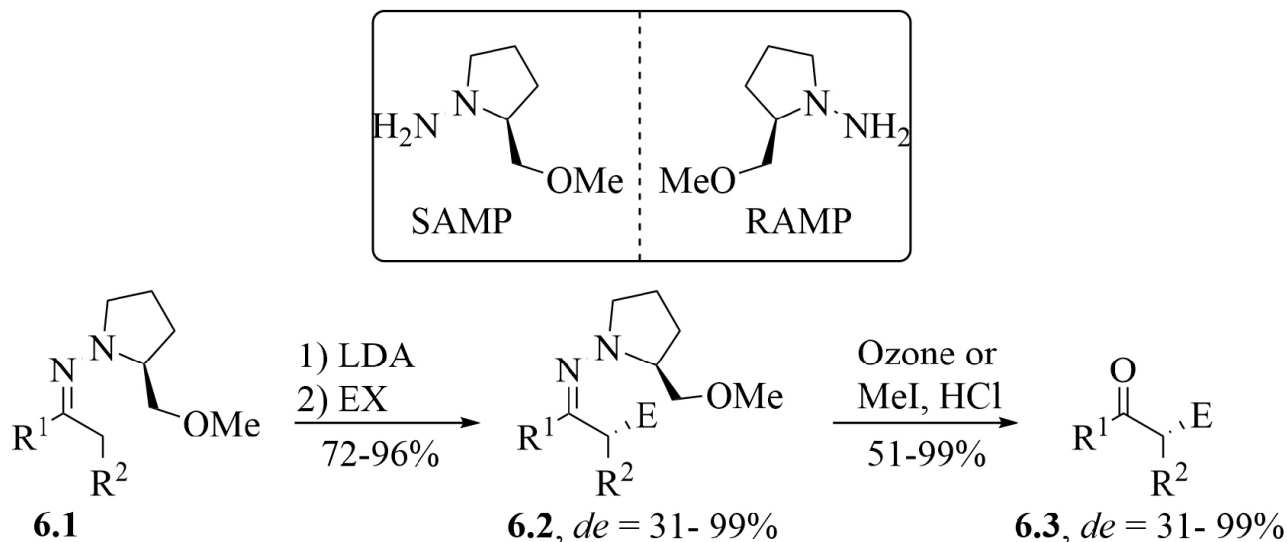
thể được điều chế từ cyclohexanon và amin tương ứng. Azaenolat **5.2** được hình thành từ phản ứng của imin với LDA và tham gia phản ứng thế với ankylation halogenua sinh ra sản phẩm ankylation **5.3** với độ chọn lọc đối phân cao. Liên kết phối trí giữa nhóm methoxy với lithium che chắn một phần không gian đối với tác nhân thân điện tử là nguyên nhân dẫn đến tính chọn lọc lập thể của phản ứng này.



R = Me: **5.3a**, 72%, 82% *ee*
 R = *n*-Pr: **5.3b**, 50%, >95% *ee*
 R = Allyl: **5.3c**, 80%, >90% *ee*

Sơ đồ 5. Ankylation chọn lọc đối phân thông qua đối phân azaenolat

Trong khi đó, các nhóm phụ trợ (*S*) and (*R*)-1-amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP and RAMP) được phát triển bởi Ender và cộng sự vào năm 1976 và rất hiệu quả trong việc ankylation chọn lọc đối phân của các hợp chất carbonyl [17]. Quá trình ankylation có thể được thực hiện trên các hệ thống mạch vòng và hở (**6.1** \rightarrow **6.3**). Tuy nhiên, những phản ứng dùng chất phụ trợ SAMP/RAMP phải được thực hiện ở nhiệt độ rất thấp (-110°C) và đây cũng là điểm không thuận lợi của phương pháp này.



E = Me, Et, *n*-Pr, Bn, allyl; X = Br, I

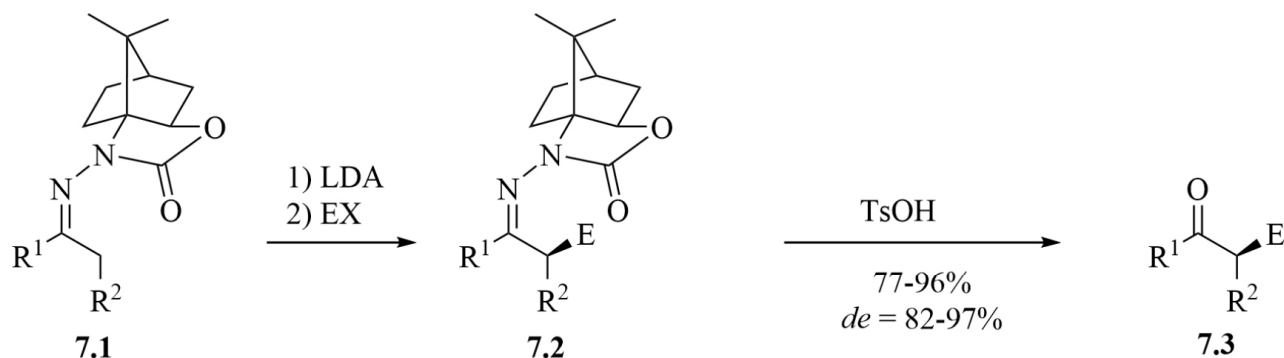
R¹ = H, Me, Et, *n*-Pr; R² = Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Hex, Ph

R¹, R² = -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-

Sơ đồ 6. Ankylation chọn lọc đối phân thông qua chất phụ trợ SAMP

Gần đây, nhóm nghiên cứu của Coltart công bố một chuyển hóa chọn lọc đối phân của các ceton bất đối xứng (7.1 → 7.2 → 7.3) bằng cách sử dụng chất phụ trợ *N*-amino cyclic carbamate (ACC) [18, 19]. Chất phụ trợ ACC này tương đối dễ gắn lên trên các hợp chất carbonyl bằng phản

ứng ngưng tụ hydrazone cũng như loại bỏ dễ dàng bằng phản ứng thủy phân trong môi trường axit. Đồng thời, chất phụ trợ này cho phép phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn (-78 °C) so với nhiệt độ dùng cho chất phụ trợ SAMP/RAMP.



E = Et, *n*-Pr, *i*-Pr, Bn, allyl; X = Br, I, OTs

R¹ = Et, *i*-Pr, Ph; R² = Me

R¹, R² = -(CH₂)₄-

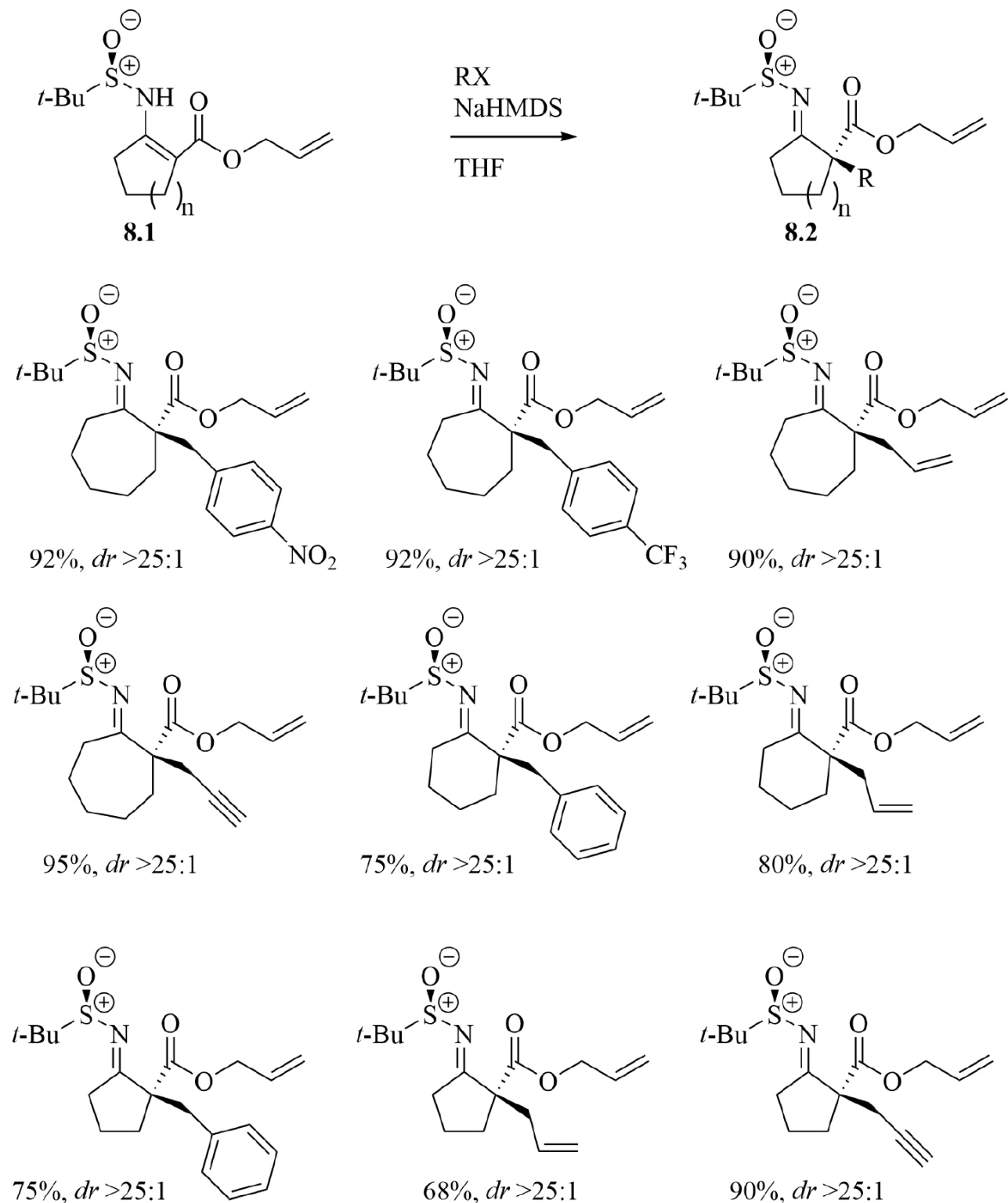
Sơ đồ 7. Ankylation chọn lọc đối phân thông qua chất phụ trợ ACC

Một nghiên cứu khác gần đây của Yang và cộng sự công bố phản ứng α -ankylation các sulfinimide nhằm tạo nên các carbon bậc bốn bất đối xứng [20]. Phản ứng này dùng nhóm thế rút

điện tử để định hướng ankylation và nhóm phụ trợ bất đối xứng *N*-*tert*-butyl sulfinamide để tạo nên các sản phẩm ankylation với tính chọn lọc vị trí và đồng phân lập thể cao (8.1 → 8.2). Trong

quá trình này sulfinamide **8.1** được cho phản ứng với ankyt halogenua với sự hiện diện của baz NaHMDS, đóng vai trò thúc đẩy quá trình ankyt hóa, để tạo nên **8.2**. Thuận lợi hơn nữa,

các nhóm thế rút điện tử và phụ trợ trong **8.2** lại dễ dàng được rời đi để tạo nên các sản phẩm tương ứng với tính chọn lọc lập thể vẫn được giữ nguyên.



Sơ đồ 8. α -Ankyt hóa chọn lọc đồng phân lập thể của sulfinamide vòng

3. Kết luận

Nhìn chung phương pháp ankylation thông qua enolat, enamine và azaenolat là một công cụ cơ bản và hữu ích trong tổng hợp hữu cơ nhằm tạo nên các liên kết C(sp³)-C(sp³) ở vị trí α -cacbonyl. Một số phương pháp ankylation sử dụng các chất phụ trợ bất đối xứng để tạo nên các sản phẩm ankylation với độ chọn lọc đối phân rất cao và hiệu suất tốt. Tuy các phương pháp này vẫn còn một số hạn chế như nhiệt độ rất thấp cho các quá trình ankylation và tính chọn lọc vị trí phản ứng đối với các nhóm cacbonyl bất đối xứng của một số phản ứng còn chưa tốt, nhưng với độ chọn lọc đối phân thu được tương đối cao và không sử dụng các kim loại nặng, các phương pháp này có khả năng ứng dụng hiệu quả trong nhiều quy trình tổng hợp các hợp chất tự nhiên có hoạt tính sinh học và dược liệu.

Tài liệu tham khảo

[1] Heathcock, C. H. "Modern synthetic methods" Vol. 6 (ed. Scheffold, R.) 1-102 *Helvetica Chimica Acta*, **1992**.

[2] Rizzacasa, M. A. & Perkins, M. "Stoichiometric asymmetric synthesis" *Sheffield Academic Press*, **2000**.

[3] Mekelburger, H. B.; Wilcox, C. S. "Comprehensive organic synthesis" Vol. 2 (eds Trost, B. M. & Fleming, I.) 99-131 Pergamon Press, **1991**.

[4] Evans, D. A. "Asymmetric synthesis" Vol. 3 (ed. Morrison, J. D.) 1-110 *Academic Press*, **1984**.

[5] McSweeney, C. M.; Foley, V. M.; McGlacken, G. P. "The asymmetric alkylation of dimethylhydrazones; intermolecular chirality transfer using sparteine as chiral ligand" *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14817-14819.

[6] Wengryniuk, S. E.; Lim, D.; Coltart, D. M. "Regioselective asymmetric α,α -bisalkylation of ketones via complex-induced *syn*-deprotonation of chiral *N*-amino cyclic carbamate hydrazone" *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8714-8720.

[7] Krenske, E. H.; Houk, K. N.; Lim, D.; Wengryniuk, S. E. & Coltart, D. M. "Origins of stereoselectivity in the α -alkylation of chiral hydrazones" *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8578-8584.

[8] Enders, D.; Eichenauer, H.; Baus, U.; Schubert, H. & Kremer, K. A. M. "Asymmetric syntheses via

metalated chiral hydrazones: overall enantioselective α -alkylation of acyclic ketones" *Tetrahedron* **1984**, 40, 1345-1359.

[9] Ender, D. "Asymmetric synthesis" 1st edn, Vol. 3 (ed. Morrison, J. D.) 275-339 *Academic Press*, **1984**.

[10] Cano, R.; Zakarian, A.; McGlacken, G. P. "Direct asymmetric alkylation of ketones: still unconquered" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 9278-9290.

[11] Stork, G.; Landesman, H. K. "A new alkylation of carbonyl compounds" *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 54128-5129.

[12] Stork, G.; Dowd, S. R. "A new method for the alkylation of ketones and aldehydes: the C-alkylation of the magnesium salts of *N*-substituted imines" *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2178-2180.

[13] Yamada, S.-i.; Hiroi, K.; Achiwa, K. "Asymmetric synthesis with amino acid I asymmetric induction in the alkylation of keto-enamine" *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 4233-4236.

[14] Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Druelinger, M. "Enantioselective alkylation of cyclohexanone via chiral lithio-chelated enamines" *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3032-3033.

[15] Meyers, A. I.; Williams, D. R. "Asymmetric alkylation of acyclic ketone via chiral metallo enamines. Effect of kinetic vs. thermodynamic metalations" *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3245-3247.

[16] Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Erickson, G. W.; White, S.; Druelinger, M. "Enantioselective alkylation of ketones via chiral, nonracemic lithioenamines. An asymmetric synthesis of α,α' -dialkyl cyclic ketone" *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3081-3087.

[17] Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. "The SAMP-/RAMP-Hydrazone Methodology in Asymmetric Synthesis" *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253-2329.

[18] Lim, D.; Coltart, D. M. "Simple and Efficient Asymmetric α -Alkylation and α,α -Bisalkylation of Acyclic Ketones by Using Chiral *N*-Amino Cyclic Carbamate Hydrazones" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5207-5210.

[19] Uddin, M. D.; Tarsis, E. M.; Wuc C.; Wu, J. I.; Coltart, D. M. "Mismatch-Free Double Asymmetric Induction Strategy for the Alkylation of Chiral Nonracemic Methyl Ketones" *Org. Lett.* **2018**, 20, 3723-3727.

[20] Qin S.; Liu, S.; Cao, Y.; Li, J.; Chong, C.; Liu, T.; Luo, Y.; Hu, J.; Jiang, S.; Zhou, H.; Yang, G.; Yang, C. " α -Alkylation of chiral sulfinimines for constructing quaternary chiral carbons by introducing removable directing groups" *Org. Lett.* **2018**, 20, 1350-1354.