

ỨNG DỤNG SIÊU ÂM TRONG PHẢN ỨNG GHEP CẶP CHÉO GIỮA TOSILAT ALKIL VÀ TÁC CHẤT GRIGNARD

Đoàn Ngọc Nhuận⁽¹⁾, Lê Ngọc Thạch⁽¹⁾, Đặng Chí Hiền⁽²⁾, Nguyễn Công Hào⁽²⁾

(1) Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

(2) Phân viện Hóa học các Hợp chất Thiên nhiên, Viện Khoa học Công nghệ Việt Nam
(Bài nhận ngày 16 tháng 09 năm 2006, hoàn chỉnh sửa chữa ngày 01 tháng 02 năm 2007)

TÓM TẮT: Một trong những phản ứng tạo nối carbon-carbon là phản ứng ghép cặp chéo giữa tosilat alkil (R-OTs) và tác chất Grignard với sự hiện diện của xúc tác tetraclorocuprat litium. Dưới sự hoạt hóa của siêu âm, phản ứng xảy ra rất tốt trong thời gian ngắn 30-45 phút và đạt hiệu suất cao (>90%). Đặc biệt phản ứng cũng thành công với tosilat alkil dây dài.

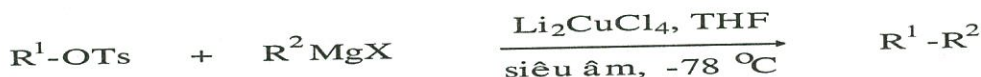
1. GIỚI THIỆU

Sự tạo nối carbon-carbon là một nhóm phản ứng rất quan trọng trong tổng hợp hữu cơ. Một trong những phản ứng đó là sự tạo nối carbon-carbon từ phản ứng ghép cặp chéo giữa tosilat alkil (R-OTs) với tác chất Grignard^[1]. Cho đến hiện nay, phản ứng này đã được ứng dụng rất nhiều trong các quy trình tổng hợp hữu cơ^[2-5].

Theo nghiên cứu của Fouquet và Schlosser^[1], phản ứng ghép cặp chéo xảy ra với sự hiện diện của xúc tác tetraclorocuprat litium (Li₂CuCl₄) trong dung môi tetrahydrofuran khan ở -78 °C với thời gian khuấy qua đêm, đây là một phản ứng tương đối khó. Gần đây, Moreira^[6] báo cáo đã thực hiện phản ứng ghép cặp chéo giữa tosilat 2,6-dimetil-1-dodecanil với bromur *n*-propilmagnesium nhưng không thành công. Mặc dù tác giả đã cố gắng thay đổi tỉ lệ mol tác chất, lượng xúc tác, nhiệt độ nhưng sản phẩm thu được không phải là sự tạo nối carbon-carbon mà là sản phẩm của phản ứng thế nhóm xuất tosilat bằng bromur. Những nghiên cứu trong những năm gần đây chứng tỏ siêu âm^[7,8,9] đã hoạt hóa rất tốt cho nhiều loại phản ứng khác nhau. Với những phản ứng ở nhiệt độ thấp không thể thực hiện với bồn siêu âm thì việc sử dụng thanh siêu âm sẽ khắc phục được nhược điểm này.

Trong báo cáo này, chúng tôi sử dụng siêu âm để hoạt hóa phản ứng ghép cặp chéo theo điều kiện giống như của Schlosser^[1]. Phản ứng được biểu diễn theo Sơ đồ 1.

Sơ đồ 1. Phản ứng ghép cặp chéo giữa tosilat alkil và tác chất Grignard



2. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trước hết chúng tôi khảo sát thời gian hoạt hóa phản ứng bằng siêu âm. Chất nền là tosilat 3,7-dimetil-6-octenil với tác chất Grignard bromur etilmagnesium tạo sản phẩm 2,6-dimetil-2-decen. Kết quả được ghi trong Bảng 1.

Bảng 1. Khảo sát phản ứng ghép cặp chéo hoạt hóa bằng siêu âm theo thời gian

STT	Thời gian (phút)	Hiệu suất (%) ^c
1	60	97
2	45	96
3	30	97
4	20	80

Ghi chú : °C Hiệu suất cô lập

Khi dừng phản ứng sau khi siêu âm 20 phút, chất nền tosilat vẫn còn. Sau 30 phút, tất cả tosilat chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm, phản ứng hoàn tất với hiệu suất 97%. Màu của dung dịch phản ứng chuyển từ xám đục sang nâu và cuối cùng nâu đen. Chúng tôi sử dụng điều kiện phản ứng này để thực hiện trên một số chất nền tosilat và tác chất Grignard khác. Kết quả ghi trong Bảng 2.

Bảng 2. Hiệu suất phản ứng ghép cặp chéo bằng siêu âm với thời gian 30 phút

STT	R ¹	R ²	Sản phẩm thu được	Hiệu suất (%)
1	3,7-Dimetil-6-octenil	Etil	2,6-Dimetil-2-decen	97
2	3,7-Dimetil-6-octenil	<i>n</i> -Butil	2,6-Dimetil-2-dodecen	95
3	3,7-Dimetil-6-octenil	<i>n</i> -Pentil	2,6-Dimetil-2-tridecen	94
4	4-Metil-1-decanil	2-Hexil	Bromur 4-metil-1-decanil	-
5	4-Metil-1-undecanil	2-Hexil	Bromur 4-metil-1-undecanil	-

Kết quả trong Bảng 2 cho thấy phản ứng xảy ra rất tốt trên chất nền tosilat 3,7-dimetil-6-octenil với hiệu suất phản ứng cao, đạt 94-97%. Theo nghiên cứu của Schlosser^[1], nếu dùng phương pháp khuấy từ, phản ứng được thực hiện qua đêm.

Kết quả của chúng tôi cho thấy rằng với sự hoạt hóa của siêu âm, phản ứng hoàn tất trong một thời gian rất ngắn (30 phút). Rõ ràng, siêu âm giúp rút ngắn đáng kể thời gian phản ứng (hơn 20 lần). Điều này làm đơn giản hóa quy trình thực hiện. Sự kích hoạt của siêu âm có thể được giải thích qua hiện tượng tạo “bọt” và vỡ “bọt” khi truyền qua một môi trường thể lỏng. Chính sự vỡ “bọt” cung cấp năng lượng để thực hiện phản ứng.

Tuy nhiên, với 2 chất nền tosilat có dây alkyl dài là 4-metil-1-decanil và 4-metil-1-undecanil phản ứng với bromur 2-hexilmagnesium, phản ứng ghép cặp chéo không xảy ra như mong muốn. Sản phẩm tạo thành do sự thay thế nhóm xuất tosilat bằng bromur. Kết quả này cũng lặp lại với nhiều thí nghiệm sau đó cả với phương pháp siêu âm và khuấy từ. Đây cũng là vấn đề mà tác giả Moreira^[6] gặp phải khi cố gắng điều chế 5,9-dimetilpentadecan từ tosilat 2,6-dimetil-1-dodecanil với bromur *n*-propilmagnesium. Cuối cùng, phản ứng cũng thành công (Bảng 3) khi chúng tôi thực hiện phản ứng với hai điểm cần lưu ý:

1. Loại bỏ cẩn thận cặn rắn trong dung dịch tác chất Grignard vừa điều chế.
2. Trong quá trình tăng nhiệt độ phản ứng lên nhiệt độ phòng, chúng tôi giữ phản ứng ở 0 °C thêm 15 phút, như vậy, thời gian phản ứng tổng cộng là 45 phút.

Bảng 3. Hiệu suất phản ứng ghép cặp chéo với tosilat alkyl dây dài

STT	R ¹	R ²	Sản phẩm thu được	Hiệu suất (%)
1	4-Metil-1-decanil	2-Hexil	5,9-Dimetilpentadecan	93
2	4-Metil-1-undecanil	2-Hexil	5,9-Dimetilhexadecan	91

Kết quả trong Bảng 3 cho thấy hiệu suất phản ứng đạt 91-93%. Phản ứng xảy ra rất tốt, tạo ra sản phẩm mong muốn và không có sản phẩm thế tạo thành. Tuy nhiên, những phản ứng này cần được nghiên cứu kỹ hơn nữa để hiểu rõ nguyên nhân nào, trong một số trường hợp, làm cho phản ứng ghép cặp chéo không xảy ra mà chỉ xảy ra phản ứng thế.

3. KẾT LUẬN

Phản ứng ghép cặp chéo xảy ra rất tốt dưới sự hoạt hóa của siêu âm. Thời gian phản ứng hoàn tất chỉ trong 30-45 phút so với thời gian khuấy qua đêm với phương pháp khuấy từ. Tất cả tosilat alkil đều được chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn nên sản phẩm rất dễ cô lập cho hiệu suất cao, đạt hơn 90%. Những yếu tố trên làm đơn giản hóa thao tác thí nghiệm. Phản ứng cũng rất tốt với tosilat alkil với alkil dây dài, mặc dù cần chú ý một vài thao tác khi thực hiện.

4. THỰC NGHIỆM

Hóa chất sử dụng từ Aldrich hoặc Merck, dung môi của Labscan. Thanh siêu âm Sonics GE130 được sử dụng. Phổ NMR ^1H và ^{13}C được ghi trong dung môi CDCl_3 với nội chuẩn là TMS ở tần số 300 MHz và 75 MHz tương ứng, trên máy Varian Mercury 300 NMR Spectrometer hoặc ở tần số 600 MHz và 150 MHz trên máy phổ Varian Inova 600 NMR. Sắc ký khí ghép khối phổ trên máy GG-MS Hewlett Packard 5890 Series II với đầu dò MS Hewlett Packard 5791A (cột: RTX-5MS, 30 m, 0.25 mm, 0.25 μm).

4.1. Qui trình chung thực hiện phản ứng ghép cặp chéo

Điều chế tác chất Grignard với số mol halogenur alkil và magnesium gấp 3 lần^[1] so với số mol của tosilat alkil với thời gian 30-60 phút trong bồn siêu âm ở nhiệt độ phòng. Cho dung dịch tác chất Grignard vừa điều chế vào dung dịch tosilat alkil trong THF ở -78°C rồi thêm xúc tác Li_2CuCl_4 0.1 M trong THF vào. Tiến hành phản ứng dưới sự hoạt hóa của siêu âm. Giữ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 10-15 phút, sau đó cho nhiệt độ tăng từ từ lên nhiệt độ phòng. Phản ứng hoàn tất sau khi siêu âm 30-45 phút. Thêm vào hỗn hợp sau phản ứng nước đá và dung dịch NH_4Cl bão hòa. Trích sản phẩm bằng dietil eter (3x50 mL). Lốp hữu cơ được rửa với dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước muối, và làm khan bằng Na_2SO_4 . Sau khi thu hồi dung môi qua hệ thống cô quay, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, dung môi giải ly *n*-hexan) thu được sản phẩm tinh khiết, cân và tính hiệu suất. Độ sạch của sản phẩm được xác định bằng sắc ký khí, cơ cấu được xác định bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR).

4.2. Điều chế 2,6-dimetil-2-decen:

Tác chất Grignard được điều chế từ bromoetan (9.81 g, 90 mmol), magnesium turnings (2.16g, 90 mmol), dietil eter khan (30 mL) trong 30 phút. Cho tác chất Grignard vào dung dịch tosilat 3,7-dimetil-6-octenil (9.3 g, 30 mmol) trong THF (25 mL), thêm 3 mL Li_2CuCl_4 0.1 M trong THF, siêu âm 30 phút. Sau khi tinh chế bằng sắc ký cột thu được 4.88 g sản phẩm (97%).

4.3. Số liệu phổ của 2,6-dimetil-2-decen:

MS (m/e): 168 (M^+ , 56), 140, 126, 111, 98, 83, 69 (100), 56, 41.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.85-0.89 (m, 6H), 1.06-1.38 (m, 9H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.91-2.01 (m, 2H), 5.08-5.14 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.18, 17.63, 19.64, 23.08, 25.63, 25.74, 29.34, 32.45, 36.71, 37.20, 125.15, 130.93.

4.4.Điều chế 2,6-dimetil-2-dodecen

1-Bromobutan (12.33 g, 90 mmol), magnesium turnings (2.16g, 90 mmol), dietyl eter khan (30 mL), tosilat 3,7-dimetil-6-octenil (9.3 g, 30 mmol), 3 mL Li_2CuCl_4 0.1 M trong THF. Sau khi tinh chế thu được 5.58 g 2,6-dimetil-2-dodecen (95%).

4.5.Số liệu phổ của 2,6-dimetil-2-dodecen:

MS (m/e): 196 (M^+ , 14), 126, 111, 98, 83, 69 (100), 56, 41.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.84-0.88 (m, 6H), 1.06-1.16 (m, 2H), 1.22-1.44 (m, 11H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 1.2$, 3H), 1.93-1.99 (m, 2H), 5.08-5.13 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.34, 17.83, 19.84, 22.94, 25.83, 25.93, 27.24, 29.93, 32.20, 32.66, 37.23, 37.40, 125.36, 131.13.

4.6.Điều chế 2,6-dimetil-2-tridecen

1-Bromopentan (9.06 g, 60 mmol), magnesium turnings (1.44 g, 60 mmol), dietyl eter khan (30 mL). Từ 6.20 g (20 mmol) tosilat 3,7-dimetil-6-octenil, chúng tôi thu được 3.95 g sản phẩm (94%).

4.7.Số liệu phổ của 2,6-dimetil-2-tridecen:

MS (m/e): 210 (M^+ , 36), 182, 140, 125, 111, 98, 83, 69 (100), 56, 41.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.85-0.91 (m, 6H), 1.05-1.16 (m, 2H), 1.26-1.42 (m, 13H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 1.2$, 3H), 1.88-2.04 (m, 2H), 5.04-5.14 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.14, 17.63, 19.64, 22.73, 25.63, 25.74, 27.09, 29.44, 32.03, 31.98, 32.47, 37.03, 37.19, 125.15, 130.92.

4.8.Điều chế 5,9-dimetilpentadecan

2-Bromohexan (4.80 g, 29 mmol), magnesium turnings (0.77 g, 32 mmol) trong 40 mL dietyl eter khan với sự hoạt hóa của bồn siêu âm. Dung dịch tác chất Grignard được loại bỏ cẩn bằng cách gạn thật kỹ trước khi thêm vào dung dịch tosilat 4-metil-1-decanil (3.10 g, 9.6 mmol) đã được làm lạnh ở -78°C . Trong quá trình tăng nhiệt độ phản ứng lên nhiệt độ phòng, chúng tôi giữ ở nhiệt độ 0°C thêm 15 phút nữa. Như vậy, thời gian phản ứng tổng cộng là 45 phút thay vì 30 phút như trong phương pháp chung thực hiện phản ứng ghép cặp chéo. Sau khi tinh chế thu được 2.15 g 5,9-dimetilpentadecan với hiệu suất 93%.

4.9.Số liệu phổ của 5,9-dimetilpentadecan:

MS (m/e): 240 (M^+ , 5), 225 (4), 211 (2), 197 (1), 183 (21), 155 (32), 127 (10), 112 (35), 99 (22), 85 (77), 71 (93), 57 (100), 43 (58).

$^1\text{H-NMR}$: (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.84 (dt, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 6H), 0.87-0.90 (m, 6H), 1.02-1.11 (m, 4H), 1.16-1.32 (m, 18H), 1.33-1.39 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$: (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.14, 14.19, 19.72, 19.78, 22.73, 23.09, 24.50, 27.09 (27.10)[¶], 29.38 (29.40)[¶], 29.74, 32.01, 32.77 (32.79)[¶], 32.80 (32.82)[¶], 36.79 (36.89)[¶], 37.12 (37.21)[¶], 37.43, 37.48.

4.10.Điều chế 5,9-dimetilhexadecan

Chúng tôi thu được 1.43 g 5,9-dimetilhexadecan từ 2.10 g tosilat 4-metil-1-undecanil với hiệu suất phản ứng đạt 91%.

4.11. Số liệu phổ của 5,9-dimetilhexadecan

MS (m/e): 254 (M⁺, 5), 239 (5), 211 (2), 197 (31), 169 (10), 155 (35), 126 (37), 99 (22), 85 (97), 71 (90), 57 (100), 43 (76).

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.87-0.91 (m, 6H), 1.02-1.11 (m, 4H), 1.16-1.39 (m, 22H).

¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.14, 14.19, 19.72, 19.78, 22.73, 23.08, 24.51, 27.13 (27.14)[¶], 29.38 (29.39)[¶], 29.44, 30.03, 31.98, 32.77 (32.79)[¶], 32.80 (32.82)[¶], 36.79 (36.89)[¶], 37.11 (37.20)[¶], 37.42, 37.48.

[¶] Các tín hiệu cộng hưởng được ghi trong ngoặc đơn là do nguyên tử carbon ở cùng vị trí trong các xuyên lập thể phân.

APPLICATION OF ULTRASOUND IN CROSS COUPLING REACTIONS OF ALKYL TOSYLATES AND GRIGNARD REAGENTS

Doan Ngoc Nhan⁽¹⁾, Le Ngoc Thach⁽¹⁾, Dang Chi Hieu⁽²⁾, Nguyen Cong Hao⁽²⁾

(1) University of Natural Sciences, VNU-HCM

(2) Institute of Natural Products Chemistry, VAST

ABSTRACT: One of reactions to create the link of carbon-carbon bond is cross-coupling reaction between alkyl tosylate and Grignard reagent in the presence of controlled copper catalysis at -78 °C. Under the activation of ultrasound irradiation, this coupling is taken place quickly in about 30-45 minutes to give product in good yield.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Fouquet C., Schlosser M., *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 83-85 (1974).
- [2]. Mori K., *Tetrahedron* 45, 3233-3298 (1989).
- [3]. Zarbin P. H. G., Wellington O. C., Ferreira J. T. B., *J. Braz. Chem. Soc.* 9(5), 511-513 (1998).
- [4]. Liang T., Kuwahara S., Hasegawa M., Kodama O., *Biosci. Biotech. Biochem.* 64, 2474-2477 (2000).
- [5]. Mori K., *Topics in Current Chemistry* 239, 1-50 (2004).
- [6]. Moreira J. A., Correa A. G., *Tetrahedron: Asym.* 14, 3787-3795 (2003).
- [7]. Mason T. J., Lorimer J. P., *Sonochemistry: Theory, Applications and Uses of Ultrasound in Chemistry*, Ellis Horwood, London (1998).
- [8]. Jean-Louis L. *Synthetic Organic Sonochemistry*, Plenum Press, New York (1998).
- [9]. Mason T. J., Lorimer J. P., *Applied Sonochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim (2002).