

Tổng hợp trong một bước các ligand bisphosphin monoxid bằng phương pháp ôxy hóa với xúc tác PdI_2

Nguyễn Quý Hiền*

Bộ môn Hóa Hữu cơ, Khoa Dược, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh, 41 Đinh Tiên Hoàng, phường Bến Nghé, quận 1, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 4/4/2022; ngày chuyển phản biện 8/4/2022; ngày nhận phản biện 25/4/2022; ngày chấp nhận đăng 29/4/2022

Tóm tắt:

Bisphosphin monoxid là một phân họ ligand monophosphin mới đang được ứng dụng trong nhiều quy trình tổng hợp chọn lọc đồng phân quang học, đặc biệt là lĩnh vực chức hóa liên kết C-H bất đối xứng, nhưng quy trình tổng hợp ra chúng thường gồm nhiều bước và gây lãng phí. Nghiên cứu này trình bày một quy trình cải tiến từ quá trình mono-ôxy hóa của Grushin, biến các ligand bisphosphin đối quang thành bisphosphin monoxid đối quang, chứa các khung biphenyl và 1,1'-binaphthyl, nhờ thay đổi điều kiện phản ứng và theo dõi chặt chẽ tiến trình phản ứng bằng phổ NMR. Quy trình này cung cấp một hướng tổng hợp ngắn hơn để tạo ra phân họ ligand bisphosphin monoxid bất đối xứng trực, dùng để sàng lọc ligand trong các nghiên cứu phản ứng bất đối xứng mới.

Từ khóa: ligand bisphosphin monoxid, ligand đơn nha, xúc tác.

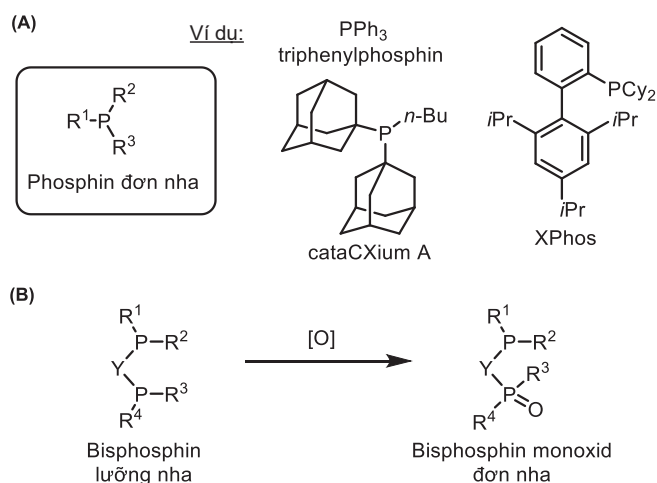
Chỉ số phân loại: 1.4

1. Đặt vấn đề

Hóa học hữu cơ hiện đại đã có một bước tiến rất dài trong 3 thập niên gần đây sau khi các nhà khoa học thành thực hơn trong việc áp dụng các xúc tác kim loại chuyển tiếp vào phản ứng hóa học hữu cơ nhằm thực hiện các phản ứng cặp đôi chéo (cross-coupling) và phản ứng chức hóa nối C-H để tạo các nối carbon-carbon và carbon-dị tố có độ khó cao [1, 2]. Từ đó, phân ngành nghiên cứu các phản ứng bất đối xứng đã được phát triển để tạo nên những cấu trúc 3 chiều phức tạp từ những nguyên liệu đầu vào đơn giản hơn [3, 4]. Bên cạnh tìm kiếm và lựa chọn xúc tác kim loại chuyển tiếp, việc thiết kế và tổng hợp nên ligand (phối tử) bất đối xứng tối ưu cũng là một vấn đề quyết định sự thành công của những phản ứng loại này [5].

Họ ligand chứa phosphor là một trong những họ được nghiên cứu kỹ lưỡng và có tính ứng dụng cao nhất trong tổng hợp bất đối xứng, vì chúng có thể được dễ dàng tinh chỉnh về các tính chất không gian và điện tử bằng cách thay thế các nhóm thế quanh nguyên tử phosphor [6]. Trong họ này, các phosphin đơn nha (monodentate phosphines - $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{P}$) (hình 1A) đã và đang cho thấy tính hiệu quả cao trong việc dùng làm xúc tác kết hợp với $\text{Pd}(0)$ trong các phản ứng chức hóa nối C-H. Cụ thể, trong những phản ứng xảy ra theo cơ chế kim loại hóa-deproton hóa đồng thời (Concerted metalation-deprotonation - CMD), các phosphin đơn nha chỉ tạo một liên kết phối trí với tâm Pd, do đó để ngỏ một vị trí phối trí trống, tạo điều kiện thuận lợi cho bước hoạt hóa nối C-H được diễn ra dễ dàng [7]. Một chiến lược mới, đang được áp dụng gần đây là biến các bisphosphin lưỡng nha ($\text{R}_1\text{R}_2\text{P}-\text{Y}-\text{PR}_3\text{R}_4$) thành các bisphosphin đơn nha bằng cách mono-ôxy hóa chọn lọc một nhóm chức phosphine trở

thành phosphin oxid, giảm ái lực lên tâm kim loại của nhóm chức này [6]. Những phosphin dạng này có thể được tập hợp vào một nhóm gọi là phân họ ligand bisphosphin monoxid, với cấu trúc chung là $\text{R}_1\text{R}_2\text{P}-\text{Y}-\text{P}(\text{O})\text{R}_3\text{R}_4$ (hình 1B) [8]. Các bisphosphin monoxid đơn nha này đã được nhiều nhóm nghiên cứu áp dụng thành công vào một số phản ứng chức hóa nối C-H [9-13].



Hình 1. Phosphin đơn nha và các ví dụ (A) và ôxy hóa ligand bisphosphin lưỡng nha trở thành bisphosphin monoxid đơn nha (B).

Năm 1999, V.V. Grushin [14] đưa ra quy trình mono-ôxy hóa một bước một số bisphosphin thành bisphosphin monoxid bằng xúc tác PdI_2 , trong điều kiện lưỡng pha, kiềm hóa. Theo quy trình của V.V. Grushin, BINAPO (**2a**) có thể được tổng hợp thành công từ nguyên liệu đầu vào là

*Email: nguyennquihien@ump.edu.vn

One-step synthesis of bisphosphine monoxide ligands via PdI_2 -catalysed oxidation

Qui Hien Nguyen*

Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy,
University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City,
41 Dinh Tien Hoang Street, Ben Nghe Ward, District 1, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 4 April 2022; revised 25 April 2022; accepted 29 April 2022

Abstract:

Bisphosphine monoxides are an emerging class of monophosphine ligands that have found their use in many enantioselective protocols, especially in the field of asymmetric C-H functionalization, yet their synthesis is usually multistep and chemically-wasteful. This report shows a one-step modified protocol based on Grushin's mono-oxidation of axially chiral bisphosphine ligands to form axially chiral bisphosphine monoxide ligands with biphenyl and 1,1'-binaphthyl scaffolds, by changing the reaction conditions as well as careful monitoring of the reaction progress by NMR spectroscopy. The modified protocol provides a quick way to prepare a series of chiral bisphosphine monoxide ligands for ligand screening in asymmetric methodological researches.

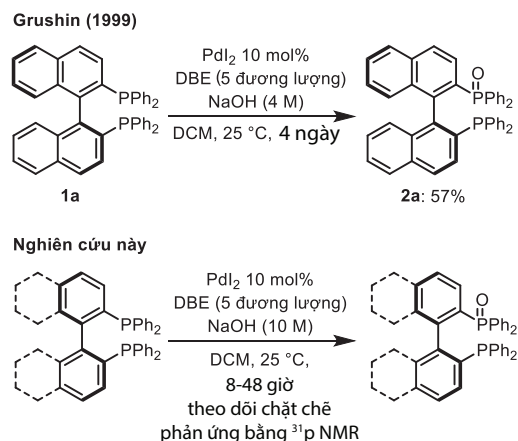
Keywords: bisphosphine monoxide ligands, catalysis, monodentate ligands.

Classification number: 1.4

ligand BINAP (**1a**) - một ligand đã được thương mại hóa (hình 2). BINAP (**1a**) là một ligand có trục bất đối xứng và có nhiều ứng dụng trong tổng hợp bất đối xứng [15], do đó BINAPO (**2a**) cũng là một ligand bất đối xứng tiềm năng. Tuy nhiên, phản ứng này đòi hỏi thời gian phản ứng quá lâu (4 ngày). Các bisphosphin có khung dẫn xuất từ biphenyl, hay 1,1'-binaphthyl tương tự BINAP phản ứng rất chậm trong điều kiện V.V. Grushin đưa ra. Nhiều nghiên cứu khác cũng đề ra các quy trình nhằm tổng hợp các ligand bisphosphin monoxid, nhưng đây đều là các quy trình nhiều bước và phức tạp, gây tốn kém rất nhiều về thời gian, hóa chất và dung môi [10-12].

Trong quá trình nghiên cứu các hệ phản ứng bất đối xứng nhằm chức hóa nhóm C-H, chọn lọc đồng phân quang học (enantioselectively functionalization of C-H bonds) dùng xúc tác $\text{Pd}(0)$, chúng tôi cần phát triển một phân họ ligand bisphosphin monoxid mang bộ khung biphenyl và 1,1'-binaphthyl [13]. Với mục đích muốn rút ngắn thời gian tổng hợp ra các ligand, giảm thiểu hóa chất, dung môi sử dụng, chúng tôi đã thực hiện cải tiến quy trình của Grushin,

bằng cách thay đổi điều kiện phản ứng, đồng thời theo dõi chặt chẽ tiến trình phản ứng bằng phương pháp phổ ^1H và ^{31}P NMR, tận dụng được ưu điểm phản ứng một bước của quy trình Grushin, nhanh chóng tạo ra nguồn ligand bất đối xứng có cấu trúc phức tạp đưa vào quy trình sàng lọc ligand cho các phản ứng bất đối xứng.



Hình 2. Tổng hợp ligand bisphosphin monoxid có khung biphenol và 1,1'-naphthyl (**2**) từ bisphosphin (**1**) theo quy trình Grushin và quy trình cải tiến của nghiên cứu này.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

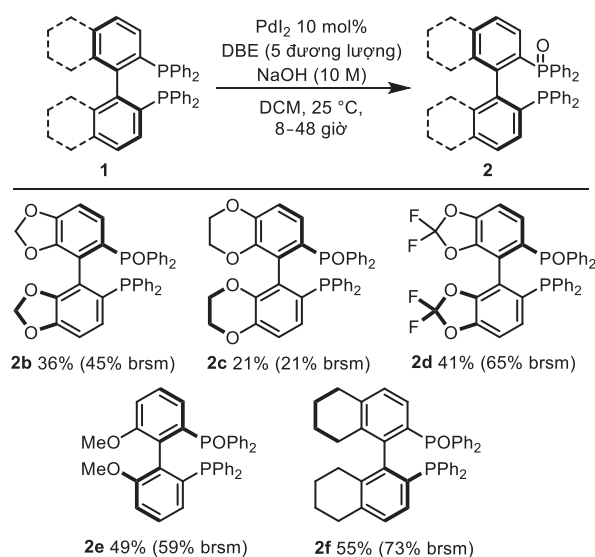
Đối tượng nghiên cứu là phản ứng tổng hợp các ligand bisphosphin monoxid thông qua con đường oxy hóa các ligand bisphosphin bằng xúc tác PdI_2 . Các ligand, hóa chất và dung môi được mua từ Hãng Takasago, Sigma-Aldrich, Merck, Acros và TCI. Các dung môi dicloromethan (DCM) và nước được loại oxy bằng cách cho sục mạnh khí N_2 khô trong ít nhất 30 phút. Sắc ký bản mỏng được thực hiện trên bản thủy tinh phủ 0,25 mm silica gel (E. Merck, Kieselgel 60 F254). Sắc ký cột được thực hiện với silica gel Silicycle 60 (0,040-0,063 μm). Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR và ^{31}P NMR được đo bằng máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker AVANCEIII-400 tại Viện Công nghệ Liên bang Thụy Sĩ tại Lausanne. Phổ IR được đo bằng máy Alpha-P Bruker FT-IR.

2.2. Quy trình oxy hóa bằng xúc tác PdI_2 ligand bisphosphin đối với (R)-SEGPPOS

Trong một bình cầu đáy tròn, dưới môi trường N_2 , hòa tan hỗn hợp gồm (R)-SEGPPOS (0,33 g, 0,54 mmol, 1,0 đương lượng) và PdI_2 (0,019 g, 0,054 mmol, 0,1 đương lượng) trong 1,2-dibromoethan (0,23 ml, 2,69 mmol, 5,0 đương lượng) và DCM (3 ml) đã được loại oxy. Sau đó, dung dịch NaOH 10 M (5 ml) (đã được loại oxy) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong môi trường N_2 . Phản ứng được theo dõi bằng ^1H , ^{31}P NMR và

được cho ngừng lại khi sự hình thành monoxid được đánh giá là diễn ra chậm hơn so với các biến đổi hóa học khác. Đối với sản phẩm (R)-SEGPHOSO, phản ứng được ngừng sau 48 giờ. Hỗn hợp sau đó được chiết bằng DCM (3×15 ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 khan và cô đặc ở áp suất thấp. Dung dịch sản phẩm thô được khuấy với 0,2 đương lượng 1,2-bis(diphenylphosphino)ethan trong 15 phút để tạo phức với Pd(II). Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu lại nguyên liệu đầu chưa phản ứng (pentan/Et₂O 10/1) và sản phẩm tinh khiết (pentan/EtOAc 6/4).

3. Kết quả



Hình 3. Kết quả tổng hợp các ligand bisphosphin monoxid bằng xúc tác PdI_2 .

(R)-SEGPHOSO (2b): resin không màu. Thời gian phản ứng: 48 giờ. Hiệu suất: 36%, 45% brsm (0,12 g, 0,19 mmol). R_f 0,35 (pentan/EtOAc 5/5). ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,69 (ddt, $J=11,7, 6,9, 1,4$ Hz, 2H), 7,61 (ddt, $J=12,0, 6,9, 1,4$ Hz, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 4H), 7,29-7,19 (m, 10H), 6,98 (dd, $J=14,1, 8,1$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J=8,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J=8,0, 3,5$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 5,66 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J=1,5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, Cloroform-*d*) δ 150,0-107,5 (36 C, carbon thơm, quan sát thấy có sự chệch tín hiệu phức tạp do tương tác C-P), 101,5 (s), 101,1 (s). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, Cloroform-*d*) δ 26,91-14,87. HRMS (ESI/QTOF): tính cho $[\text{C}_{38}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{P}_2+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 627,1485; tìm thấy: 627,1496. IR (ATR): $\tilde{\nu}=3053, 3007, 2962, 2896, 1437, 1244, 1176, 1114, 1056, 745, 715, 695, 529$ cm⁻¹. $[\alpha]_D^{20}$: +51,5 (c=1,0, CHCl₃).

Các ligand khác tổng hợp tương tự quy trình đối với (R)-SEGPHOSO.

(R)-SYNPHOSO (2c): bột trắng. Thời gian phản ứng: 8 giờ. Hiệu suất: 21%, 21% brsm (15 mg, 0,023 mmol). R_f 0,25 (pentan/EtOAc 5/1). ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,62 (ddd, $J=11,9, 8,3, 1,4$ Hz, 2H), 7,54-7,25 (m, 13H), 7,24-7,12 (m, 5H), 6,78 (ddd, $J=26,3, 8,4, 5,1$ Hz, 3H), 6,59 (dd, $J=8,4, 3,5$ Hz, 1H), 4,04 (dtd, $J=11,3, 6,6, 2,4$ Hz, 2H), 3,83 (ddd, $J=11,3, 5,2, 2,3$ Hz, 1H), 3,78-3,65 (m, 3H), 3,44 (ddd, $J=11,4, 6,7, 2,3$ Hz, 1H), 3,12 (ddd, $J=11,7, 7,1, 2,2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, Cloroform-*d*) δ 146,2-115,8 (36 C, carbon thơm, quan sát thấy có sự chệch tín hiệu phức tạp do tương tác C-P), 64,0 (s), 63,9 (s), 63,5 (s), 60,4 (s). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, Cloroform-*d*) δ 28,32 (s), -15,98 (s). HRMS (ESI): tính cho $[\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{P}_2]^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 655,1798; tìm thấy: 655,1807. IR (ATR): $\tilde{\nu}=3052, 2926, 2357, 1588, 1470, 1435, 1290, 1194, 1154, 1090, 876, 783, 748, 712$ cm⁻¹. $[\alpha]_D^{20}$: -53,2 (c=1,0, CHCl₃).

(R)-DIFLUORPHOSO (2d): bột trắng. Thời gian phản ứng: 19 giờ. Hiệu suất: 41%, 65% brsm (0,08 g, 0,11 mmol). R_f 0,35 (pentan/EtOAc 4/1). ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,59-7,53 (m, 2H), 7,53-7,26 (m, 12H), 7,25-7,02 (m, 8H), 6,96 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J=8,2, 3,1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, Cloroform-*d*) δ 145,6-109,1 (38 C, quan sát thấy có sự chệch tín hiệu phức tạp do tương tác C-P và C-F). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, Cloroform-*d*) δ 27,83 (s), -15,03 (s). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (377 MHz, Cloroform-*d*) δ -48,2 (d, $J_{\text{F-F}}=94,1$ Hz, 1F), -49,2 (d, $J_{\text{F-F}}=90,0$ Hz, 1F), -49,6 (d, $J_{\text{F-F}}=90,4$ Hz, 1F), -50,1 (d, $J_{\text{F-F}}=94,1$ Hz, 1F). HRMS (ESI/QTOF): tính cho $[\text{C}_{38}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{O}_5\text{P}_2+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 699,1108; tìm thấy: 699,1118. IR (ATR): $\tilde{\nu}=3055, 2974, 2926, 1453, 1436, 1237, 1197, 1169, 1119, 1035, 746, 722, 695, 536$ cm⁻¹. $[\alpha]_D^{20}$: -1,2 (c=1,0, CHCl₃). Mp: 219,5-220,5°C.

(R)-MeO-BIPHEPO (2e): bột trắng. Thời gian phản ứng: 42 giờ. Hiệu suất: 49%, 59% brsm (0,08 g, 0,13 mmol). R_f 0,35 (pentan/EtOAc 1/1). ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 7,56 (tdt, $J=10,2, 6,9, 1,4$ Hz, 4H), 7,42 (tdt, $J=7,0, 5,1, 1,5$ Hz, 2H), 7,38-7,27 (m, 7H), 7,26-7,19 (m, 8H), 7,16 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,95 (ddd, $J=13,3, 7,7, 1,0$ Hz, 1H), 6,88 (dt, $J=8,3, 1,0$ Hz, 1H), 6,73 (ddd, $J=7,7, 3,4, 0,9$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J=8,3, 1,0$ Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,04 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Cloroform-*d*) δ 158,2-110,3 (36 C, carbon thơm, quan sát thấy có sự chệch tín hiệu phức tạp do tương tác C-P), 54,8 (s), 54,6 (s). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, Cloroform-*d*) δ 27,63 (s), -15,31 (s). HRMS (ESI): calculated for $[\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{P}_2]^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 599,1899; tìm thấy:

599,1910. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ =3052, 2933, 2364, 1566, 1434, 1258, 1191, 1114, 1049, 998, 860, 697 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$: -87,0 ($c=1,0$, CHCl_3).

(R)-H₈-BINAPO (2f): bột trắng. Thời gian phản ứng: 14 giờ. Hiệu suất: 55%, 73% brsm (0,11g, 0,17 mmol). ^1H NMR (400 MHz, *Cloroform-d*) δ 7,71-7,54 (m, 4H), 7,49-7,20 (m, 13H), 7,20-7,08 (m, 4H), 7,06-6,93 (m, 3H), 2,76-2,61 (m, 4H), 1,90-1,66 (m, 3H), 1,54-1,06 (m, 8H), 0,80-0,67 (m, 1H). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, *Cloroform-d*) δ 26,70 (s), -16,15 (s). Hợp chất đã được biết đến từ trước, các dữ liệu trùng với tài liệu khoa học đã công bố [12].

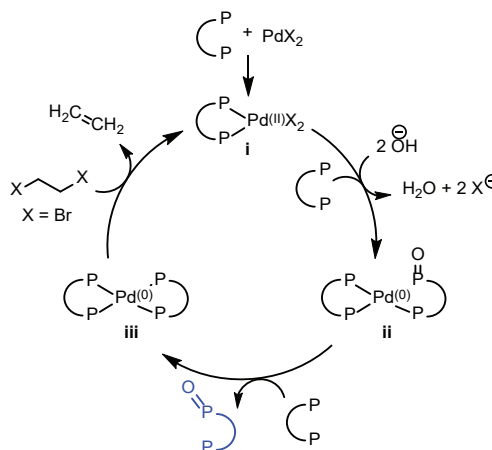
4. Bàn luận

Bằng cách cẩn thận loại O_2 trong dung môi, sử dụng môi trường phản ứng là khí N_2 và dung dịch kiềm đậm đặc 10 M, đồng thời với đó là theo dõi chặt chẽ tiến trình phản ứng bằng phương pháp phổ ^1H và ^{31}P NMR, chúng tôi đã có thể đẩy nhanh tốc độ của phản ứng mono-ôxy hóa. Các phản ứng đều diễn ra trong thời gian ngắn hơn nhiều (8-48 giờ) nếu so với quy trình Grushin (4 ngày cho BINAPO **2a**), và hầu hết đều có hiệu suất tính theo khối lượng thu hồi của nguyên liệu ban đầu (brsm) tương đối tốt.

Sở dĩ các thí nghiệm không được cho phản ứng đến khi hoàn thành là vì có phản ứng dioxy hóa diễn ra cạnh tranh (quan sát được bằng phổ NRM); thí nghiệm cần được ngừng tại thời điểm thích hợp (ví dụ: sự tạo thành phosphin dioxid bắt đầu xảy ra nhanh hơn sự tạo thành monoxid) để có thể thu hồi nguyên liệu bisphosphin ban đầu, tránh việc ôxy hóa quá mức các nguyên liệu đắt tiền này. Trong số các ligand được tổng hợp, (R)-SYNPHOSO (**2c**) là sản phẩm duy nhất được tạo ra với hiệu suất thấp (21%), vì quá trình mono-ôxy hóa của ligand đầu vào (R)-SYNPHOS không chọn lọc. Đỉnh tín hiệu của phosphin (PR_3) trên phổ ^{31}P NMR thường nằm trong khoảng dịch chuyển hóa học từ +50 đến -50 ppm. Khi phosphin bị ôxy hóa trở thành phosphin oxid (POR_3), tín hiệu NMR của nguyên tử P bị giải che chắn bởi nguyên tử O có độ âm điện cao, dẫn đến độ dịch chuyển hóa học của nó tăng lên [16]. Vì thế, sử dụng phổ ^{31}P NMR, có thể dễ dàng theo dõi tiến trình phản ứng ôxy hóa này, phổ ^1H được sử dụng song song để hỗ trợ cho việc xác định thêm thông tin cấu trúc.

Để hiểu rõ hơn sự tác động của điều kiện phản ứng lên từng tác chất và trung gian phản ứng, chu trình cơ chế xúc tác của phản ứng ôxy hóa này đã được đề xuất như ở hình 4 [8, 14]. Xúc tác PdX_2 đầu tiên được phối trí bởi bisphosphin lưỡng nha tạo phức chelate dạng $[(\eta^2\text{-P-P})_2\text{Pd}]\text{X}_2$ (**i**). Phức Pd(II)/Pd(III) này thực hiện một phản ứng ôxy hóa-khử nội phân tử, xúc tiến bởi base, xảy ra ở mặt phân cách của 2 pha vô cơ/hữu cơ (nước/DCM) để tạo thành phức Pd(0)/P(V) (**ii**),

chứa một ligand bisphosphin monoxid. Sau đó, nhiều khả năng ligand bisphosphin monoxid đơn nha này được trao đổi bằng một ligand bisphosphin lưỡng nha khác trong hệ, do ái lực của ligand lưỡng nha với tâm kim loại mạnh hơn, tạo một phức Pd(0) mới (**iii**) phối trí với 4 nhóm chức phosphin. Phức (**iii**) này được dễ dàng ôxy hóa trở lại thành Pd(II) bởi dibromoethan đóng lại chu trình xúc tác. Tác chất ôxy hóa dibromoethan được lựa chọn vì có khả năng dễ dàng thực hiện bước cộng ôxy hóa vào các phức chất dạng $[(\eta^2\text{-P-P})_2\text{Pd}]$.

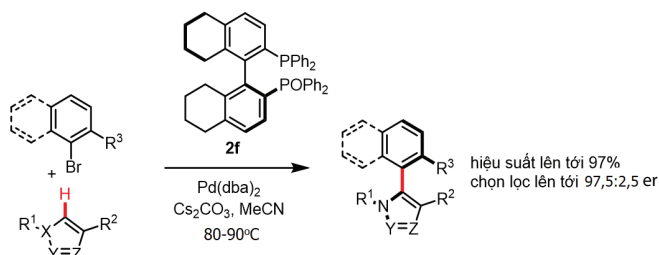


Hình 4. Cơ chế đề xuất cho phản ứng tạo bisphosphin monoxid, xúc tác PdI_2 .

Bước quan trọng nhất của chu trình trên là sự ôxy hóa-khử nội phân tử của phức (**i**) để tạo ra sản phẩm chính (bisphosphin monoxid). Bước này được cho là xảy ra ở mặt phân cách 2 pha vô cơ/hữu cơ và được xúc tiến bởi môi trường kiềm. Để bước ôxy hóa-khử này xảy ra dễ dàng, cần đảm bảo nồng độ OH^- cao để dễ dàng khuếch tán vào pha hữu cơ, đồng thời sự khuấy trộn hỗn hợp phải nhanh và mạnh vì dung dịch NaOH 10 M có độ nhớt lớn. Bên cạnh đó, phản ứng được tiến hành trong môi trường N_2 , để hạn chế tối đa việc sản phẩm bisphosphin monoxid bị ôxy hóa quá mức, trở thành phosphin dioxid.

5 ligand bisphosphin monoxid bất đối xứng **2b-f** mới nêu trên được tổng hợp theo quy trình cải tiến, cùng với ligand BINAPO (**2a**) tổng hợp bằng quy trình Grushin cũ đã được ứng dụng vào phản ứng aryl hóa liên kết C-H của các dị vòng thơm, chọn lọc atropisomer, với hệ xúc tác $\text{Pd}(\text{dba})_2$. Trong đó, ligand H₈-BINAPO (**2f**) là ligand cho tỷ lệ chọn lọc 2 đồng phân đối quang atropisomer tối ưu (lên tới 97,5:2,5% er) (hình 5) [13]. Quy trình tổng hợp ligand bisphosphin monoxid này vẫn đang được cải tiến thêm nữa để có thể áp dụng cho nhiều khung cấu trúc bisphosphin, hay thậm chí phosphin đa nha, nhằm tạo ra một ngân hàng ligand phosphin lớn, nhanh chóng, góp phần rút ngắn thời

gian cho bước sàng lọc ligand trong việc phát triển các hệ phản ứng bất đối xứng sử dụng xúc tác Pd nói riêng và các xúc tác kim loại chuyển tiếp khác, kinh tế hơn và thân thiện với môi trường hơn nói chung.



Hình 5. Ứng dụng của ligand **2f** trong một phản ứng aryl hóa nối C-H của dị vòng thơm đã được công bố [13].

5. Kết luận

Nghiên cứu đã thành công trong việc cải tiến quy trình mono-ôxy hóa ligand bisphosphin của Grushin, thiết lập được một quy trình nhanh chóng và tiết kiệm hơn để tổng hợp được một phân họ ligand bisphosphin monoxid chứa khung biphenyl và 1,1'-binaphthyl bất đối xứng, với hiệu suất từ khá đến cao. Đây là những ligand bất đối xứng mới có cấu trúc phức tạp, nếu đi theo con đường tổng hợp khác thì cần trải qua nhiều bước, gây tốn kém về thời gian và hóa chất. Các ligand này có tiềm năng ứng dụng trong các hệ phản ứng xúc tác Pd bất đối xứng để chọn lọc đồng phân đối quang. Song song với đó, quy trình phản ứng này vẫn đang tiếp tục được cải tiến nhằm tạo ra một thư viện ligand bisphosphin monoxid bất đối xứng lớn hơn nữa, có nhiều ứng dụng hơn nữa trong tương lai.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được thực hiện ở Phòng Thí nghiệm tổng hợp và xúc tác bất đối xứng, với sự hướng dẫn và hỗ trợ của GS.TS Nicolai Cramer - Viện Công nghệ Liên bang Thụy Sĩ ở Lausanne (EPFL), cùng với sự cộng tác vô cùng quý giá của GS.TS Olivier Baudoin và TS Shu-Min Guo (Đại học Basel, Thụy Sĩ). Nghiên cứu được tài trợ bởi Quỹ Khoa học Quốc gia Thụy Sĩ (SNF). Tác giả xin chân thành cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] A.D. Meijere, S. Bräse, M. Oestreich (2014), *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, **1-3**, John Wiley & Sons, 1576pp.
- [2] S.K. Sinha, S. Guin, S. Maiti, et al. (2022), "Toolbox for distal C-H bond functionalizations in organic molecules", *Chem. Rev.*, **122**(6), pp.5682-5841, DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00220.
- [3] C.G. Newton, S.G. Wang, C.C. Oliveira, et al. (2017), "Catalytic enantioselective transformations involving C-H bond cleavage by transition-metal complexes", *Chem. Rev.*, **117**(13), pp.8908-8976, DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00692.

- [4] M. Li, J. Wang (2021), "Recent advances on transition-metal-catalyzed asymmetric C-H arylation reactions", *Synthesis*, **54**(21), pp.4734-4752, DOI: 10.1055/a-1677-5870; Art ID: ss-2021-g0577-st.

- [5] K.M. Engle, J.Q. Yu (2013), "Developing ligands for palladium(II)-catalyzed C-H functionalization: Intimate dialogue between ligand and substrate", *J. Org. Chem.*, **78**(18), pp.8927-8955, DOI: 10.1021/jo400159y.

- [6] O. Vyhivskiy, A. Kudashev, T. Miyakoshi, et al. (2021), "Chiral catalysts for Pd⁰-catalyzed enantioselective C-H activation", *Chem. Eur. J.*, **27**(4), pp.1231-1257, DOI: 10.1002/chem.202003225.

- [7] D. Lapointe, K. Fagnou (2010), "Overview of the mechanistic work on the concerted metallation-deprotonation pathway", *Chem. Lett.*, **39**(11), pp.1118-1126, DOI: 10.1246/cl.2010.1118.

- [8] V.V. Grushin (2004), "Mixed phosphine-phosphine oxide ligands", *Chem. Rev.*, **104**(3), pp.1629-1662, DOI: 10.1021/cr030026j.

- [9] Y. Ji, et al. (2015), "Mono-oxidation of bidentate bis-phosphines in catalyst activation: Kinetic and mechanistic studies of a Pd/xantphos-catalyzed C-H functionalization", *J. Am. Chem. Soc.*, **137**(41), pp.13272-13281, DOI: 10.1021/jacs.5b01913.

- [10] C.L. Ladd, A.B. Charette (2016), "Access to cyclopropyl-fused azacycles via a palladium-catalyzed direct alkenylation strategy", *Org. Lett.*, **18**(23), pp.6046-6049, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02982.

- [11] C. Mayer, C.L. Ladd, A.B. Charette (2019), "Utilization of BozPhos as an effective ligand in enantioselective C-H functionalization of cyclopropanes: Synthesis of dihydroisoquinolones and dihydroquinolones", *Org. Lett.*, **21**(8), pp.2639-2644, DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00627.

- [12] M. Batuecas, J. Luo, I. Gergelitsová, et al. (2019), "Catalytic asymmetric C-H arylation of (η^6 -arene) chromium complexes: Facile access to planar chiral phosphines", *ACS Catal.*, **9**(6), pp.5268-5278, DOI: 10.1021/acscatal.9b00918.

- [13] Q.H. Nguyen, S.M. Guo, T. Royal, et al. (2020), "Intermolecular palladium(0)-catalyzed atropo-enantioselective C-H arylation of heteroarenes", *J. Am. Chem. Soc.*, **142**(5), pp.2161-2167, DOI: 10.1021/jacs.9b12299.

- [14] V.V. Grushin (1999), "Catalysis for catalysis: Synthesis of mixed phosphine-phosphine oxide ligands via highly selective, Pd-catalyzed monooxidation of bidentate phosphines", *J. Am. Chem. Soc.*, **121**(24), pp.5831-5832, DOI: 10.1021/ja990841+.

- [15] P. Kočovský, Š. Vyskočil, M. Smrčina (2003), "Non-symmetrically substituted 1,1'-binaphthyls in enantioselective catalysis", *Chem. Rev.*, **103**(8), pp.3213-3246, DOI: 10.1021/cr9900230.

- [16] D.G. Gorenstein (1983), "Nonbiological aspects of phosphorus-31 NMR spectroscopy", *Progress in NMR Spectroscopy*, **16**, pp.1-98, DOI: 10.1016/0079-6565(84)80002-3.