

PHẢN ỨNG KUMADA: NHỮNG PHÁT TRIỂN GẦN ĐÂY 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

²Organic Chemistry, Institute of Chemical and Engineering Sciences

[†]Trong sự tưởng nhớ đến GS. TSKH. Hoàng Trọng Yêm

Đến Tòa soạn 7-5-2015; Chấp nhận đăng 26-8-2015

Abstract

Kumada reaction (or Kumada-Tamao-Corriu reaction) is one of the most important C-C cross-coupling reactions. Recent developments of palladium (and nickel) catalyst systems allowed Kumada reaction to be carried out under mild conditions with the tolerance of functional groups. Organomagnesium reagents, the highly reactive nucleophiles for carbon-carbon bond forming reactions, were employed in many cross-coupling reactions, but have only recently been reported for highly efficient and (stereo)selective coupling reactions. This review highlighted the recent developments of Pd-(and Ni)-based catalyst systems with bulky phosphine, phosphonate or carbene ligands and new metal-halogen exchange procedures for the preparation of functionalized Grignard reagents. In addition, some practical applications of Kumada reaction in the total synthesis of bioactive natural products, pharmaceuticals and organic materials were reported.

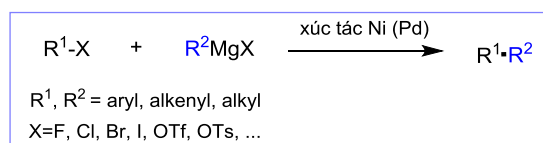
Keywords. Kumada reaction, palladium, nickel catalysis, Grignard reagents, cross-coupling reactions.

1. GIỚI THIỆU

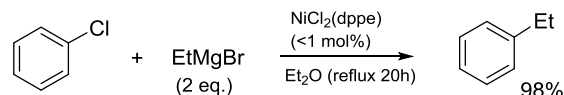
Phát triển từ các nghiên cứu ban đầu của Tamura và Kochi; năm 1972 [1] nhóm nghiên cứu của Kumada [2] (và Tamao) cùng với nhóm của Corriu [3] (và Masse) cùng độc lập công bố phản ứng ghép cặp sử dụng xúc tác Ni của các alkenyl và aryl halogenua với các tác nhân Grignard (ArMgX). Đây thực sự là khám phá đặc biệt quan trọng, có thể coi là bước khởi đầu truyền cảm hứng cho các nghiên cứu về các phản ứng ghép cặp khác như phản ứng Negishi, Suzuki-Miyara, Sonogashira trong các năm tiếp theo. Tiếp sau đó vào năm 1975, Murahashi và các cộng sự công bố một biến thể của phản ứng Kumada-Tamao-Corriu (gọi tắt là phản ứng Kumada) sử dụng xúc tác Pd [4]. Đây là ví dụ đầu tiên mô tả phản ứng ghép cặp hiệu quả của vinyl halogenua với các tác nhân Grignard (AlkylMgX, VinylMgX và ArylMgX). Mô hình cơ chế với bước cộng oxi hóa kiểm soát lập thể của các alkenyl electrophil với xúc tác Pd được các tác giả đề nghị.

Cơ chế của phản ứng Kumada xúc tác Pd (hoặc Ni) được mô tả như hình 2 đã được chấp nhận một cách rộng rãi [5]. Cơ chế này cũng bắt đầu bằng bước cộng oxi hóa của xúc tác Pd với hợp chất halogenua R¹X mang lại phức cơ kim Pd(II). Bước chuyển kim loại của phức này với một tác nhân Grignard R²MgX

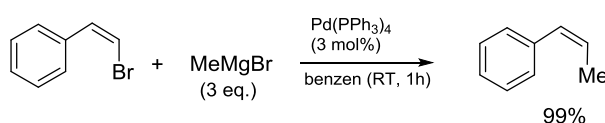
tạo thành phức Pd trung gian A. Tiếp theo đó, bước đồng phân hóa *trans/cis* mang lại trung gian B và trung gian này tiếp tục thực hiện quá trình tách khử để tạo thành sản phẩm ghép cặp mong đợi và tái sinh chất xúc tác Pd(0) ban đầu để tham gia vào một vòng xúc tác mới. Nói chung, cơ chế phản ứng Kumada trong trường hợp sử dụng xúc tác Ni cũng tương tự với xúc tác Pd. Đến nay hiểu biết cụ thể về cơ chế của xúc tác Ni vẫn còn bị hạn chế. Trong một số trường hợp, phản ứng xúc tác Ni có thể xảy ra theo các cơ chế khác tùy thuộc vào điều kiện phản ứng, ligand, và bản chất của các cơ chất [5].



Kumada và Tamao

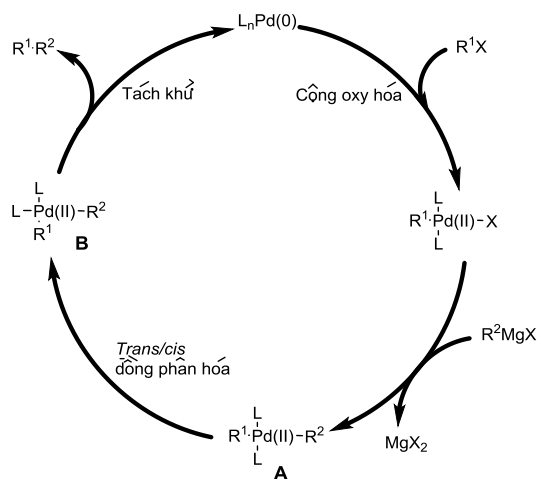


Murahashi *et al.*



Hình 1: Một số ví dụ về phản ứng Kumada

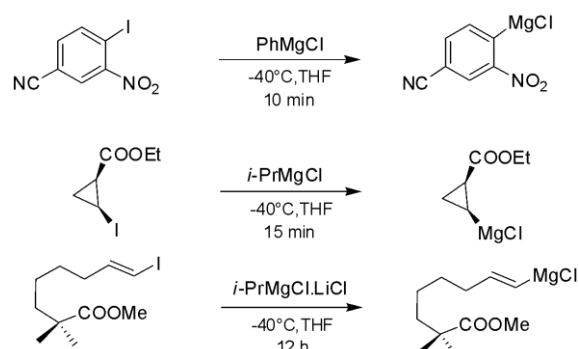
Một số sản phẩm phụ không mong muốn của phản ứng Kumada có thể tạo thành là R^1-R^1 và R^2-R^2 , chúng là sản phẩm của các quá trình dime oxi hóa của các hợp chất cơ kim (với O_2 trong không khí là tác nhân oxi hóa) hoặc bởi phản ứng dime khử hóa (phản ứng Wurtz). Dưới điều kiện không ligand hoặc liên kết giữa ligand và Pd yếu, các sản phẩm phụ có thể được hình thành với lượng lớn [5].



Hình 2: Vòng xúc tác của phản ứng Kumada xúc tác Pd

Phản ứng Kumada có khả năng ứng dụng rất lớn trong công nghiệp hóa chất cũng như dược phẩm bởi giá thành của các tác nhân Grignard khá rẻ và dễ dàng chuẩn bị trong phòng thí nghiệm. Như được mô tả chi tiết trong chương 2 (tập 1, Tổng hợp Hữu cơ, Nxb. Khoa học và Kỹ thuật 2012) các tác nhân Grignard là những chất kém bền, rất dễ bị phân hủy khi tiếp xúc với không khí, hơi ẩm, cho nên khi thực hiện phản ứng cần làm trong môi trường khí trơ (N_2 hoặc Ar) và sử dụng dung môi khan [6]. Bên cạnh đó, nhược điểm chính của tác nhân Grignard làm giới hạn khả năng ứng dụng là khi thực hiện phản ứng ghép cặp với các cơ chất chứa các nhóm chức có tính electrophil cao như xeton, aldehyt, este, nitril, ... vì các tác nhân Grignard là các nucleophil mạnh và dễ dàng phản ứng với các nhóm chức này [7, 8]. Gần đây một số nghiên cứu của nhóm Knochel trong việc phát triển các phương pháp mới để điều chế các tác nhân Grignard (chứa các nhóm chức electrophil hoạt tính) đã mang lại khả năng ứng dụng đa dạng hơn của phản ứng Kumada [9]. Tuy vậy, thao tác thực hiện phản ứng cần chính xác và hầu hết các phản ứng cần được kiểm soát chặt chẽ nhiệt độ.

Như được mô tả trong hình 3, một số cơ chất halogenua chứa các nhóm thế electrophil hoạt tính như NO_2 , CN, COOR, ... có thể được chuyển hóa thành các tác nhân Grignard tương ứng khi thực hiện phản ứng trao đổi với $PhMgCl$ hoặc $i-PrMgCl$ ở nhiệt độ $-40^\circ C$ trong dung môi THF khan [9].



Hình 3: Phương pháp chuẩn bị các tác nhân Grignard có chứa các nhóm chức electrophil

Các tác nhân Grignard thường được điều chế trong các dung môi ete (THF, diethyl ete, dioxan, diglyme) vì các dung môi này có khả năng phối trí mạnh, có tác dụng bền hóa ion $Mg(II)$ [10]. Nếu sử dụng các dung môi không phải ete cho phản ứng Kumada, phản ứng sẽ bị ảnh hưởng nghiêm trọng do tác nhân Grignard bị mất hoạt tính do kết tủa. Do vậy, cần lưu ý khi lựa chọn dung môi thích hợp cho phản ứng Kumada bằng cách chọn dung môi ete hoặc hỗn hợp của ete với các dung môi khác.

Xúc tác Pd hay Ni đều có thể sử dụng hiệu quả trong phản ứng Kumada. Mỗi loại xúc tác thường có ưu và nhược điểm riêng, nhưng xúc tác Ni thường được sử dụng khá phổ biến vì giá thành rẻ hơn rất nhiều so với xúc tác Pd. Trong khi đó xúc tác Pd thường mang lại khả năng ứng dụng với đa dạng các cơ chất với độ chọn lọc của phản ứng ghép cặp cũng như khả năng kiểm soát hóa học lập thể của sản phẩm rất cao. Gần đây các nghiên cứu của Fürstner, Cahiez [11] chỉ ra rằng một số kim loại khác cũng có thể sử dụng làm xúc tác cho phản ứng Kumada như Co [12] và Fe [13].

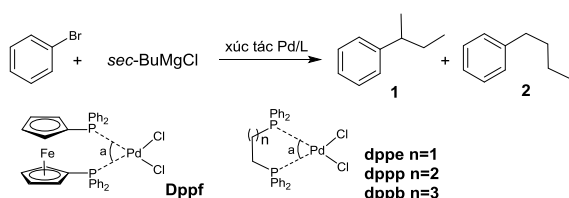
2. PHẢN ỨNG KUMADA VỚI CÁC ELECTROPHIL sp^2

Phản ứng Kumada là một trong những phản ứng hiệu quả trong việc tạo các biaryl. Từ các nghiên cứu ban đầu của Kumada và Corriu sử dụng xúc tác Ni, đến nay, hàng loạt các nghiên cứu về phát triển các hệ xúc tác mới cho phản ứng Kumada được công bố, những nghiên cứu này cho phép phản ứng Kumada có thể được thực hiện ở nhiệt độ phòng với sự đa dạng cao của cơ chất.

2.1. Xúc tác Pd trong phản ứng Kumada với các electrophil sp^2

Từ đầu năm 1979, Kumada đã nhận thấy rằng sự lựa chọn ligand đóng vai trò đặc biệt quan trọng đến hiệu quả của phản ứng ghép cặp [14]. Đối với hệ xúc

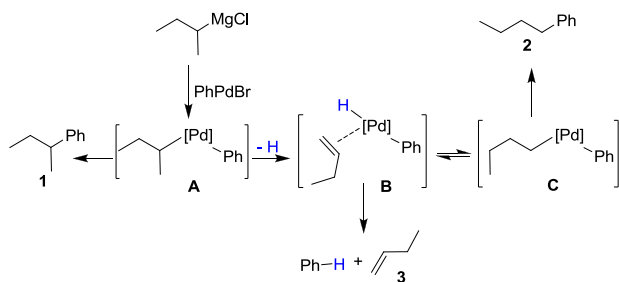
tác Pd, các ligand phosphine bidentate thường mang lại sản phẩm với hiệu suất và độ chọn lọc cao hơn các ligand phosphine monodentate. Đặc biệt, xúc tác Pd(dppf)Cl₂ mang lại hiệu quả vượt trội với độ chọn lọc sản phẩm **1** cao, hiệu suất lên đến 95%. Góc liên kết P-Pd-P của ligand dppf ($\alpha = 99^\circ$) liên quan đến khả năng thúc đẩy phản ứng tách loại khử để tạo sản phẩm ghép cặp mong muốn **1**, hơn là cho phép nhóm alkyl gắn với Pd đủ lâu để tạo thành sản phẩm phụ **2** qua phản ứng tách loại β -H (hình 4) [5].



Bảng 1: Phản ứng Kumada của PhBr với alkylMgCl bậc 2 xúc tác Pd

Xúc tác	Thời gian (h)	Góc (a)	1 (%)	2 (%)
(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	24	-	5	6
Pd(dppe)Cl ₂	48	85,8	0	0
Pd(dppp)Cl ₂	24	90,6	43	19
Pd(dppb)Cl ₂	8	94,5	51	25
Pd(dppf)Cl₂	1	99,1	95	2

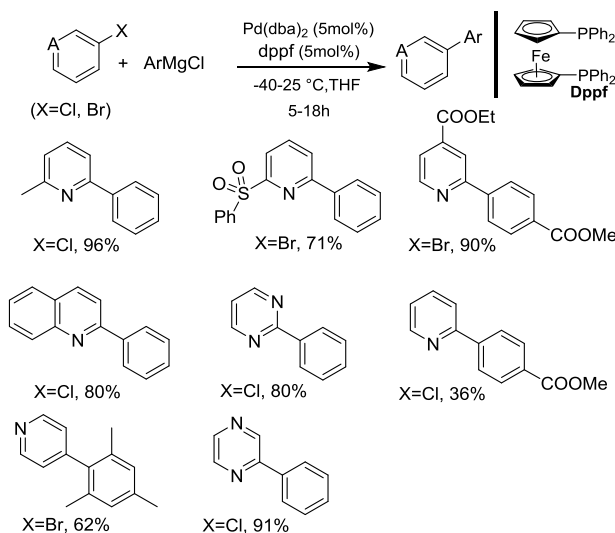
Sự tạo thành của sản phẩm phụ **2** có thể được giải thích như trong hình 4. Phức trung gian A được tạo thành từ bước cộng oxi hóa, phức này có thể tham gia phản ứng tách loại khử để tạo thành sản phẩm mong muốn (**1**) như được mô tả trong vòng xúc tác hình 1. Mặt khác, từ phức trung gian A, phản ứng tách loại β -H cũng có thể xảy ra tạo thành trung gian B (Pd-H), hợp chất này có thể phân hủy thành but-1-en (**3**) hoặc có thể đồng phân hóa tạo thành trung gian C. Phản ứng tách loại khử của trung gian C mang lại sản phẩm phụ không mong muốn (**2**).



Hình 4: Các con đường tạo sản phẩm của phản ứng Kumada xúc tác Pd giữa PhBr với alkylMgCl bậc 2

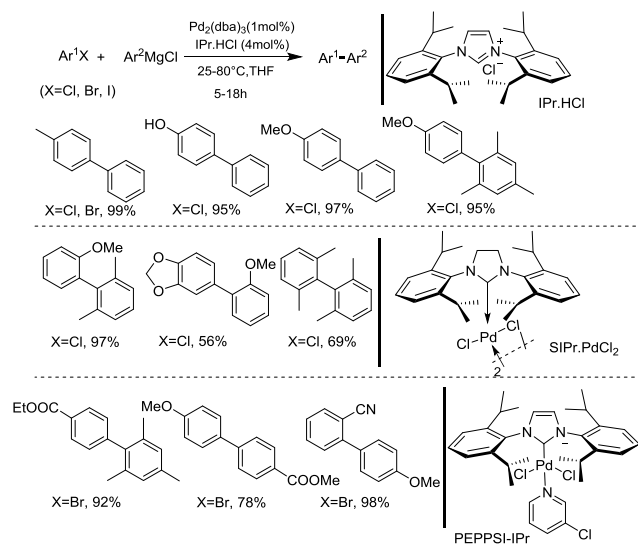
Năm 2002, Knochel và cộng sự đã tiếp tục phát

triển hệ xúc tác Pd(dba)₂/dppf sử dụng trong phản ứng ghép cặp của các hợp chất dị vòng thế halogen (như pyridine, pyrimidine, quinoline và pyrazine) [15]. Phản ứng cần thực hiện ở nhiệt độ thấp khi có mặt của các nhóm chức hoạt động electrophile như este và nitril. Chỉ một lượng dư nhỏ của tác nhân Grignard được sử dụng mang lại hiệu suất cao của sản phẩm ghép cặp.



Huang và Nolan là những người đầu tiên sử dụng thành công ligand cacben trong phản ứng Kumada. Những ví dụ đầu tiên của phản ứng Kumada giữa các aryl halogenua với các tác nhân aryl Grignard được nhóm này công bố vào năm 1999 [16]. Chất xúc tác được tạo thành *in situ* (trong một trường phản ứng) bằng cách trộn giữa Pd₂(dba)₃ (dba = dibenzylideneacetone) và cacben IPr.HCl (1,3-bis-(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolium clorua). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 80 °C mang lại hiệu suất cao của sản phẩm ghép cặp. Liên kết phối trí mạnh giữa ligand IPr và Pd giúp ngăn chặn sự phân hủy của xúc tác trong suốt quá trình phản ứng. Quy trình này có một số hạn chế như việc không mang lại hiệu quả trong tổng hợp các biaryl công kênh chứa các nhóm thế ở vị trí *ortho*. Sau đó nhóm Nolan đã công bố một giải pháp cho vấn đề này khi sử dụng trực tiếp phức xúc tác carbene-Pd (SIPr.PdCl₂) được chuẩn bị sẵn [17]. Phức xúc tác này mang lại hiệu quả cao hơn nhiều và chỉ cần sử dụng lượng xúc tác từ 0,2-0,45 mol %. Phản ứng chỉ cần thực hiện với thao tác đơn giản ở nhiệt độ từ 25-60 °C với đa dạng các cơ chất kể cả những hợp chất halogenua dị vòng (pyridin và thiophen) và các ArCl có kích thước công kênh. Gần đây, Knochel và Manolikakes đã nhận thấy hệ xúc tác PEPPSI-IPr mang lại hiệu quả bất ngờ trong phản ứng Kumada tạo các sản phẩm biaryl. Phản ứng có thể thực hiện ở nhiệt độ phòng và tạo thành sản phẩm với hiệu suất

cao chỉ sau 5 phút phản ứng [18].



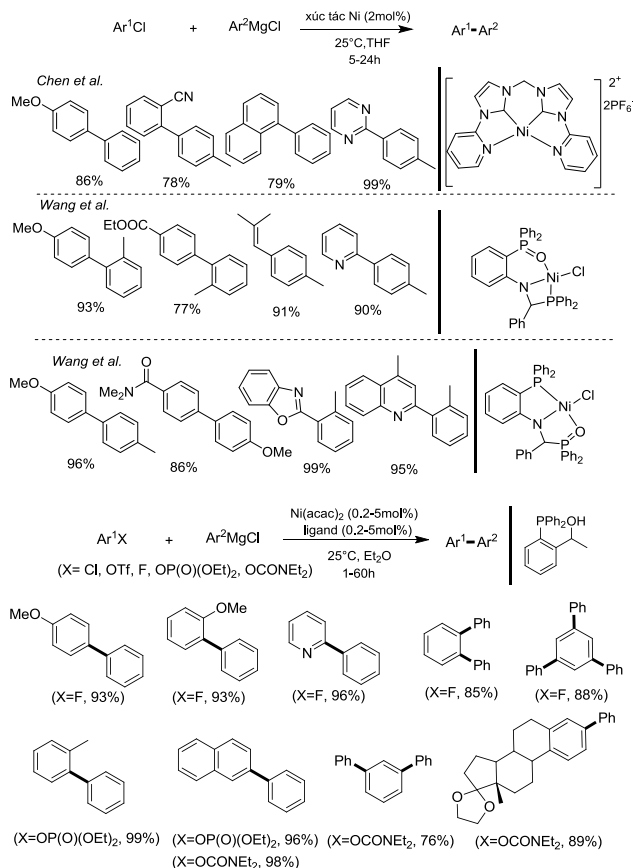
2.2. Xúc tác Ni trong phản ứng Kumada với các electrophil sp²

Bên cạnh hệ xúc tác Pd, xúc tác Ni cũng được sử dụng khá phổ cập trong phản ứng Kumada vì ưu thế về giá thành rẻ (Ni rẻ hơn rất nhiều so với Pd). Hàng loạt các nghiên cứu về việc phát triển các hệ ligand mới giúp phản ứng Kumada có thể được thực hiện ở nhiệt độ phòng, chỉ cần sử dụng lượng nhỏ xúc tác Ni.

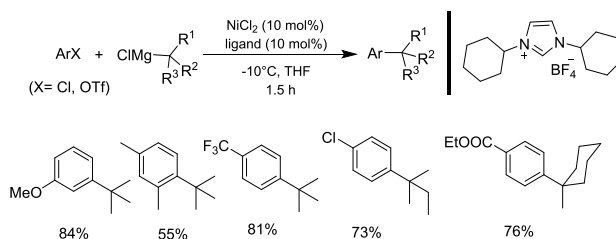
Năm 2008, Chen và cộng sự đã thông báo hệ xúc tác phức Ni-NHC có thể sử dụng như chất xúc tác hữu hiệu cho phản ứng Kumada ở nhiệt độ phòng mang lại các hợp chất biaryl với hiệu suất cao (kể cả với các hợp chất ArCl giàu điện tử) [19]. Hoạt tính cao của xúc tác có thể do hiệu ứng bền hóa phức của hai vòng pyridine gắn hai bên của ligand bis(NHC) do đó tạo các hợp chất trung gian xúc tác bền vững.

Gần đây, Wang và Liu đã sử dụng thành công một số hệ xúc tác phức Ni-P,N,O cho phản ứng Kumada ở nhiệt độ phòng [20]. Phản ứng ghép cặp có thể sử dụng với các cơ chất aryl clorua và vinyl clorua chứa đa dạng các nhóm chức như xeton, amit, este.

Vào năm 2009, một khám phá đặc biệt quan trọng của nhóm Nakamura về hệ xúc tác Ni sử dụng ligand hydroxyphosphine (PO) trong phản ứng ghép cặp Kumada với các hợp chất aryl electrophil hoạt tính thấp như ArF, cacbammat và phosphat [21]. Phản ứng cũng có thể xảy ra ở nhiệt độ phòng với hiệu suất cao, kể cả với các cơ chất chứa nhiều nhóm thế halogen.



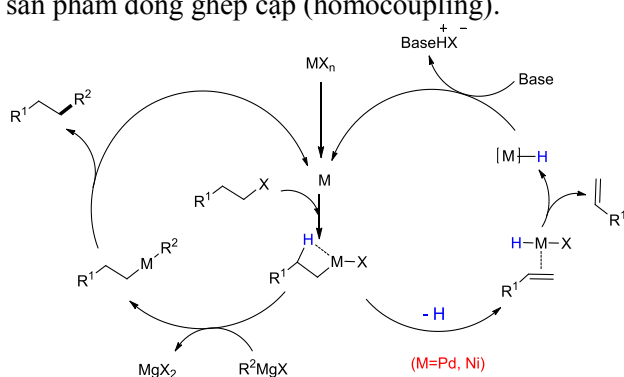
Rất gần đây, một công bố rất quan trọng từ nhóm nghiên cứu của Biscoe sử dụng xúc tác phức Ni trong phản ứng ghép cặp của các ArBr với các tác nhân Grignard của alkyl (bậc 3) [22]. Phản ứng xảy ra với dải rộng của các electrophil (ArBr, ArOTf, vinylCl) mang lại sản phẩm với hiệu suất tương đối cao. Trong quá trình phản ứng, một lượng nhỏ của sản phẩm phụ đi kèm (sản phẩm đồng phân hóa) được tạo thành. Phản ứng cần được thực hiện ở nhiệt độ -10 °C để giảm thiểu lượng sản phẩm phụ này.



3. PHẢN ỨNG KUMADA VỚI CÁC ELECTROPHIL sp³

Đa số các nghiên cứu về phản ứng Kumada giải quyết các vấn đề liên quan đến việc sử dụng các hợp chất electrophil aryl halogenua sp²(ArX), các phản ứng Kumada của các hợp chất alkyl halogenua sp³(RX) ít được phát triển. Trước đây, phản ứng

alkyl hóa của hợp chất Grignard với các alkyl halogenua không mang lại sản phẩm mong đợi nếu thiếu sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp. Sự phát triển gần đây của phản ứng Kumada đã mang lại một công cụ hiệu quả để giải quyết vấn đề này [23]. Cơ chế của phản ứng với sự có mặt của chất xúc tác phức Pd hoặc Ni được mô tả như trong hình 5. Do thiếu sự bền hóa liên kết π -d, bước cộng oxy hóa chậm của xúc tác (Pd hoặc Ni) với các hợp chất alkyl halogenua dẫn đến phản ứng tách loại β -H có cơ hội xảy ra mang lại sản phẩm olefin không mong đợi như được mô tả trong hình 5 bên dưới. Mặt khác, quá trình tách loại khử tương đối chậm của sản phẩm ghép cặp từ xúc tác dẫn đến các phản ứng phụ khác xảy ra. Bước cộng oxy hóa của các hợp chất alkyl halogenua ở xúc tác kim loại giàu điện tử cũng đã được nhận biết như quá trình chuyển electron đơn trong nhiều trường hợp. Những quá trình như vậy có thể dẫn đến sự tạo thành của các sản phẩm đồng ghép cặp (homocoupling).

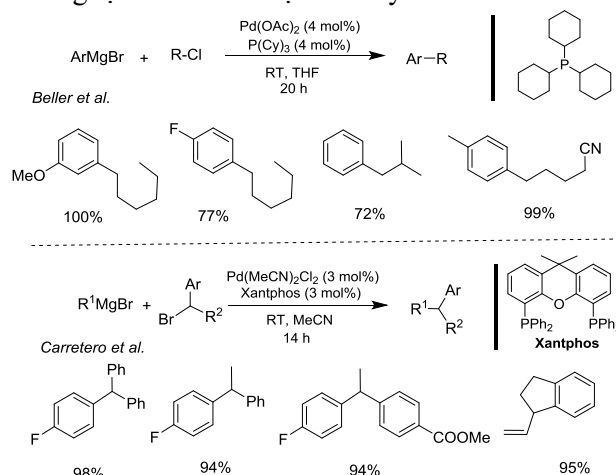


Hình 5: Các con đường tạo sản phẩm ghép cặp và sản phẩm tách loại β -H

3.1. Xúc tác Pd trong phản ứng Kumada với các electrophil sp^3

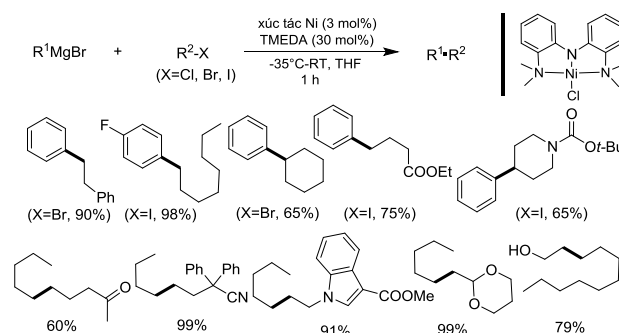
Năm 2002, Beller và cộng sự đã phát triển một phương pháp hiệu quả cho phản ứng Kumada với các hợp chất alkyl clorua sử dụng hệ xúc tác Pd ở nhiệt độ phòng [23]. Chỉ 4 mol% của $Pd(OAc)_2$ được sử dụng trong sự kết hợp với ligand PCy_3 và NMP/THF được sử dụng như hệ dung môi hữu hiệu cho phản ứng Kumada. Dung môi NMP đóng vai trò quan trọng trong việc ức chế phản ứng tách loại β -H. Gần đây, Carretero và cộng sự đã công bố một quy trình hữu hiệu cho phản ứng Kumada của tác nhân aryl và alkenyl Grignard với các dẫn xuất bậc 2 của benzyl bromua [24]. Ligand bidentate Xantphos được tìm thấy là có khả năng giúp giảm thiểu phản

ứng tách loại β -H. Phản ứng được phát hiện với sự đảo ngược cấu hình ở vị trí benzylic.

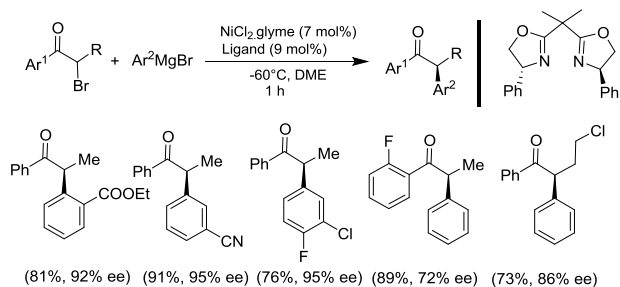


3.2. Xúc tác Ni trong phản ứng Kumada với các electrophil sp^3

Năm 2009, Hu và cộng sự đã công bố một hệ xúc tác phức kẹp Ni đặc biệt hiệu quả trong phản ứng Kumada của các tác nhân Grignard ($ArMgX$ và $AlkylMgX$) với các hợp chất alkyl halogenua ở nhiệt độ phòng trong thời gian chỉ 1 giờ [25]. Đây là phức Ni bền và dễ dàng sử dụng mang lại hiệu suất cao của các sản phẩm ghép cặp với các hợp chất alkyl clorua. Việc sử dụng TMEDA và O-TMEDA như những chất phụ trợ trong việc ức chế các phản ứng đồng ghép cặp và bền hóa các tác nhân Grignard chứa các nhóm chức.

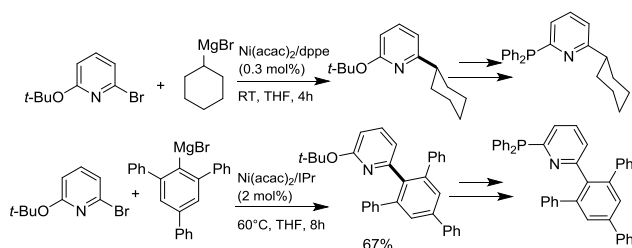


Gần đây, Lou và Fu đã công bố phản ứng Kumada chọn lọc lập thể xúc tác phức chiral Ni của tác nhân aryl Grignard với các α -bromoxetone racemic [26]. Đây là phản ứng Kumada bất đối xứng đầu tiên được thực hiện ở quy mô phòng thí nghiệm ở nhiệt độ $-60^\circ C$ sử dụng ligand chiral bis(oxazoline). Trong một số trường hợp, phản ứng mang lại hiệu suất lên đến 91% và dư lượng đối quang (ee) 95%.

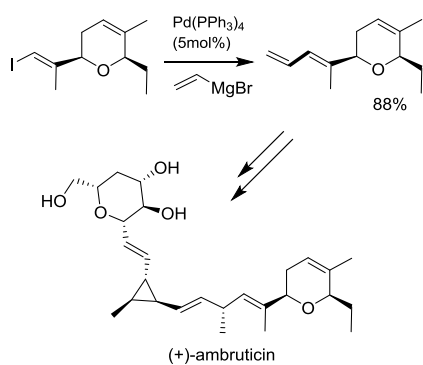


4. MỘT SỐ ỨNG DỤNG THỰC TẾ CỦA PHẢN ỨNG KUMADA

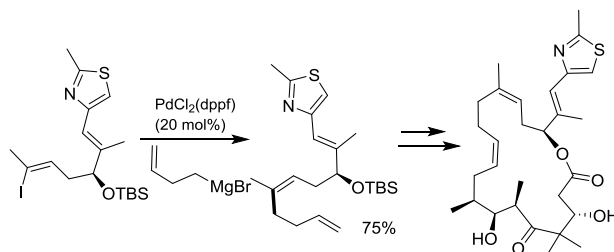
Một trong những ưu điểm nổi bật của phản ứng Kumada so với các phản ứng ghép cặp khác là có thể sử dụng để tạo các liên kết $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^2)$, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3)$ và $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$. Năm 2009, Hintermann và cộng sự đã ứng dụng thành công phản ứng Kumada xúc tác Ni trong quá trình tổng hợp hàng loạt các dẫn xuất của hệ ligand lưỡng chức AZARYPHOS từ dẫn xuất 2-bromopyridin [27].



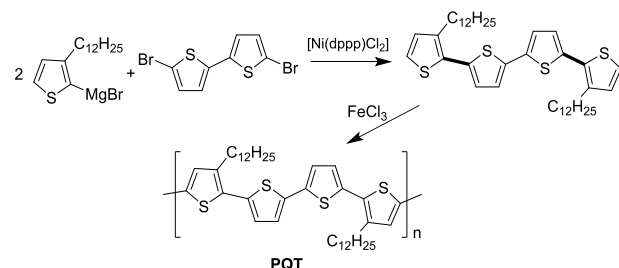
Phản ứng Kumada cũng có thể được sử dụng để tổng hợp các phân tử có cấu trúc phức tạp như các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học. Năm 2001, Liu và Jacobsen cũng đã phát triển tổng hợp toàn phần tác nhân kháng nấm (+)-ambruticin sử dụng phản ứng Kumada xúc tác Pd [28]. Chỉ 5 mol% của xúc tác Tetrakis là cần thiết để mang lại sản phẩm mong đợi với hiệu suất 88%. Hóa học lập thể ở vị trí iodoalken được giữ nguyên trong quá trình phản ứng.



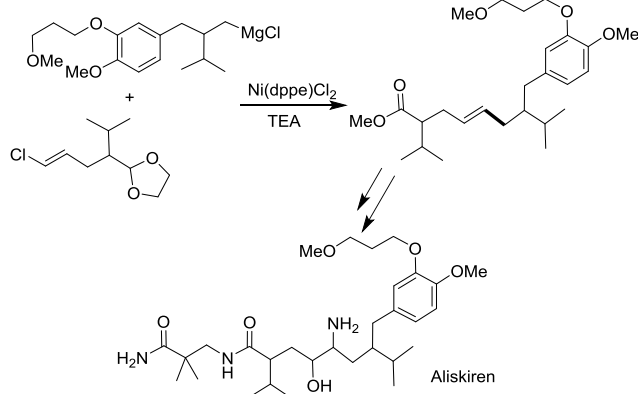
Năm 2002, Danishefsky và cộng sự đã sử dụng thành công phản ứng Kumada xúc tác Pd trong tổng hợp dẫn xuất của hợp chất thiên nhiên vòng 18, dehydroepothilone D [29]. Phản ứng cần sử dụng đến 20 mol% của xúc tác Pd mang lại sản phẩm ghép cặp với hiệu suất 5%.



Năm 2004, nhóm nghiên cứu của Ong đã công bố tổng hợp một hệ các poly(3,3'-dialkylquaterthiophene)s (PQTs), hệ các polythiophene này có những tính chất vật lý tuyệt vời trong các ứng dụng chế tạo các transistor bán dẫn [30, 31]. Phản ứng Kumada với sự có mặt của xúc tác Ni được sử dụng như bước chìa khóa trong việc tổng hợp monomer terthiophene. Phản ứng polyme hóa cuối cùng tạo polyme PQTs được thực hiện trong sự có mặt của xúc tác FeCl_3 .



Phản ứng Kumada còn có ứng dụng to lớn trong tổng hợp các loại dược phẩm quan trọng như Aliskiren, Losartan, Ibersatan, ... [32]. Như trong hình vẽ bên dưới, phản ứng Kumada được sử dụng hiệu quả trong việc tạo khung carbon của thuốc Aliskiren (tên thương mại là Tekturna), một thuốc được sử dụng để chữa bệnh cao huyết áp [32].



5. KẾT LUẬN

Bài tổng quan này giới thiệu một số phát triển và các ứng dụng tổng hợp gần đây của phản ứng Kumada. Các muối Pd hoặc Ni trong sự kết hợp với các ligand thường được sử dụng như những chất xúc tác hiệu quả cho phản ứng Kumada. Một số khía cạnh quan trọng về mặt cơ chế phản ứng, quá trình hình thành sản phẩm cũng như các phản ứng phụ không mong muốn được thảo luận chi tiết trong bài tổng quan này. Phản ứng Kumada có khả năng ứng dụng rất lớn trong công nghiệp hóa chất, vật liệu hữu cơ cũng như được phẩm bởi giá thành của các tác nhân Grignard khá rẻ và dễ dàng điều chế trong phòng thí nghiệm cũng như quy mô công nghiệp. Gần đây một số nghiên cứu trong việc phát triển các phương pháp mới để điều chế các tác nhân Grignard (chứa các nhóm chức electrophil hoạt tính) đã mang lại khả năng ứng dụng mới, đa dạng hơn của phản ứng Kumada.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. M. Tamura, J. Kochi. *Coupling of Grignard Reagents with Organic Halides*, Synthesis, **6**, 303-305 (1971).
2. K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada. *Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes*, J. Am. Chem. Soc., **94**(12), 4374-4376 (1972).
3. R. J. P. Corriu, J. P. Masse. *Activation of Grignard reagents by transition-metal complexes. A new and simple synthesis of trans-stilbenes and polyphenyls*, Chem. Commun., **3**, 144a-144a (1972).
4. M. Yamamura, I. Moritani, S. I. Murahashi. *The reaction of σ -vinylpalladium complexes with alkyllithiums. Stereospecific syntheses of olefins from vinyl halides and alkyllithiums*, J. Organomet. Chem., **91**(2), C39-C42 (1975).
5. C. E. I. Knappke, A. von Wangelin. *35 Years of palladium-catalyzed cross-coupling with Grignard reagents: how far have we come?*, J. Chem. Soc. Rev., **40**(10), 4948-4962 (2011).
6. N. T. Bình và cộng sự. *Tổng hợp hữu cơ*, tập 1, Nxb. Khoa học và Kỹ thuật, pp. 38 (2012).
7. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, (2007).
8. B. M. Smith, J. March. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, 5th Ed. (2001).
9. P. Knochel, et al. *Highly Functionalized Organomagnesium Reagents Prepared through Halogen-Metal Exchange*, Angew. Chem. Int. Ed., **42**(36), 4302-4320 (2003).
10. R. Brückner. *Reaktionsmechanismen • Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 3. Aufl., Elsevier (2004).
11. G. Cahiez, V. Habiak, C. Duplais, A. Moyeux. *Iron-Catalyzed Alkylations of Aromatic Grignard Reagents*, Angew. Chem. Int. Ed., **46**(23), 4364-4366 (2007).
12. Gosmini, C. et al. *Cobalt-catalyzed cross-coupling reactions*, Chem. Commun., **28**(5), 3221-3233 (2008).
13. R. Martin, A. Fürstner. *Cross-Coupling of Alkyl Halides with Aryl Grignard Reagents Catalyzed by a Low-Valent Iron Complex*, Angew. Chem. Int. Ed. **43**(30), 3955-3957 (2004).
14. T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada. *Dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II): an effective catalyst for cross-coupling reaction of a secondary alkyl grignard reagent with organic halides*, Tetrahedron Lett., **20**(21), 1871-1874 (1979).
15. P. Knochel, et al. *Syntheses of Substituted Pyridines, Quinolines and Diazines via Palladium (0)-catalyzed Cross-coupling of Aryl Grignard Reagents*, Tetrahedron, **58**(22), 4429-4438 (2002).
16. J. Huang, S. P. Nolan. *Efficient Cross-Coupling of Aryl Chlorides with Aryl Grignard Reagents (Kumada Reaction) Mediated by a Palladium/Imidazolium Chloride System*, J. Am. Chem. Soc., **121**(25), 9889-9890 (1999).
17. C. E. Hartmann, S. P. Nolan, C. S. J. Cazin. *Highly Active [Pd(μ -Cl)(Cl)(NHC)]₂ (NHC = N-Heterocyclic Carbene) in the Cross Coupling of Grignard Reagents with Aryl Chlorides*, Organometallics, **28**(5), 2915-2919 (2009).
18. G. Manolikakes, P. Knochel. *Radical Catalysis of Kumada Cross-Coupling Reactions Using Functionalized Grignard Reagents*, Angew. Chem. Int. Ed., **48**(1), 205-209 (2009).
19. Z. Xi, B. Liu, W. Chen. *Room-Temperature Kumada Cross-Coupling of Unactivated Aryl Chlorides Catalyzed by N-Heterocyclic Carbene-Based Nickel(II) Complexes*, J. Org. Chem., **73**(10), 3954-3957 (2008).
20. N. Liu, Z. -X. Wang. *Kumada Coupling of Aryl, Heteroaryl, and Vinyl Chlorides Catalyzed by Amido Pincer Nickel Complexes*, J. Org. Chem., **76**(24), 10031-10037 (2011).
21. N. Yoshikai, H. Matsuda, E. Nakamura. *Hydroxyphosphine Ligand for Nickel-Catalyzed Cross-Coupling through Nickel/Magnesium Bimetallic Cooperation*, J. Am. Chem. Soc., **131**(27), 9590-9599 (2009).
22. A. Joshi-Pangu, C. -Y. Wang, M. R. Biscoe. *Nickel-Catalyzed Kumada Cross-Coupling Reactions of Tertiary Alkylmagnesium Halides and Aryl Bromides/Triflates*, J. Am. Chem. Soc., **133**(22), 8478-8481 (2011).
23. M. Beller, et al. *Palladium-Catalyzed Coupling of*

- Alkyl Chlorides and Grignard Reagents*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41(21)**, 4056-4059 (2002).
24. J. C. Carretero, J. Adrio, J. C. Carretero. *Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Secondary Benzylic Bromides with Grignard Reagents*, *Org. Lett.*, **11(23)**, 5514-5517 (2009).
 25. O. Vechorkin, V. Proust, X. Hu. *Functional Group Tolerant Kumada-Corriu-Tamao Coupling of Nonactivated Alkyl Halides with Aryl and Heteroaryl Nucleophiles: Catalysis by a Nickel Pincer Complex Permits the Coupling of Functionalized Grignard Reagents*, *J. Am. Chem. Soc.*, **131(28)**, 9756-9766 (2009).
 26. S. Lou, G. C. Fu. *Nickel/Bis(oxazoline)-Catalyzed Asymmetric Kumada Reactions of Alkyl Electrophiles: Cross-Couplings of Racemic α -Bromoketones*, *J. Am. Chem. Soc.*, **132(4)**, 1264-1266 (2010).
 27. L. Hintermann, et al. *The AZARYPHOS Family of Ligands for Ambifunctional Catalysis: Syntheses and Use in Ruthenium-Catalyzed anti-Markovnikov Hydration of Terminal Alkynes*, *Chem. Eur. J.*, **15(11)**, 7167-7179 (2009).
 28. P. Liu, E. N. Jacobsen. *Total Synthesis of (+)-Ambruticin*, *J. Am. Chem. Soc.*, **123(43)**, 10772-10773 (2001).
 29. S. J. Danishefsky, et al. *Total Syntheses of [17]- and [18]Dehydrodesoxyepothilones B via a Concise Ring-Closing Metathesis-Based Strategy: Correlation of Ring Size with Biological Activity in the Epothilone Series*, *J. Org. Chem.*, **67(22)**, 7737-7740 (2002).
 30. B. S. Ong, Y. Wu, P. Liu, S. Gardener, *High-performance semiconducting polythiophenes for organic thin-film transistors*, *J. Am. Chem. Soc.*, **126(11)**, 3378-79 (2004).
 31. B. S. Ong, Y. Wu, P. Liu, S. Gardener. *Structurally ordered polythiophene nanoparticles for high-performance organic thin film transistors*, *Adv. Mater.*, **17(9)**, 1141-1144 (2005).
 32. J. J. Li, D. S. Johnson. *Modern Drug Synthesis*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. 153-154 (2010).

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, Hoàn Kiếm, Hà Nội

E-mail: ntthuan.dhth@gmail.com; Điện thoại: 359717172.

