

TỐI ƯU HOÁ PHẢN ỨNG TẠO SẢN PHẨM CỦA DIAZO ACETOXY ACETONE VÀ STYRENE VỚI CHẤT XÚC TÁC BẤT ĐỐI *p*-NITRO- Ru(II)-DIALKYL-PHEOX

Lê Thị Loan Chi^{1*}, Seiji Iwasa²

¹ Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế, 6 Ngô Quyền, Tp. Huế, Việt Nam

² Trường Đại học Kỹ thuật Toyohashi, Toyohashi, Aichi, Nhật Bản

* Tác giả liên hệ Lê Thị Loan Chi <ltlchi@huemed-univ.edu.vn>

(Ngày nhận bài: 05-06-2023; Hoàn thành phản biện: 19-03-2025; Ngày chấp nhận đăng: 01-06-2025)

Tóm tắt. Các sản phẩm đối quang vòng ba “cyclopropane” đóng vai trò quan trọng trong dược phẩm và các sản phẩm tự nhiên có hoạt tính sinh học. Việc tìm kiếm và phát hiện ra các sản phẩm đối quang cyclopropane mới này trở thành một nguồn tài nguyên quý giá cho việc phát triển và khám phá thuốc mới. Ngoài ra, các gốc ketone cyclopropyl được tìm thấy trong các sản phẩm tự nhiên có đặc tính sinh học quan trọng, nhưng chỉ α -diazoacetophenone được nghiên cứu phát triển như một nguồn ketone, đã được công bố với hiệu suất 67% và độ chọn lọc đối quang đạt 86%. Chính vì vậy, nghiên cứu này đưa ra quy trình tổng hợp sản phẩm đối quang cyclopropane của diazo acetoxy acetone và styrene với chất xúc tác bất đối *p*-nitro-Ru-dialkyl-pheox. Quy trình này cũng đã được tối ưu hoá ở các điều kiện nhiệt độ, dung môi thích hợp và đạt được với hiệu suất cao, độ chọn lọc đồng phân lập thể đạt tới 99:1 và độ chọn lọc đối quang đạt tới 95%. Đây là kết quả nghiên cứu được duy nhất nhóm chúng tôi công bố, thể hiện tính hiệu quả của xúc tác này trong phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan. Ngoài ra, nghiên cứu cũng có những minh chứng đầy đủ về các cơ chế hình thành sản phẩm đối quang cyclopropane và ưu tiên tạo sản phẩm *trans*.

Từ khóa: *p*-nitro-Ru(II)-diphenyl-Pheox, tổng hợp bất đối xứng, diazo ketone, phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropane, Ru(II)-Pheox

Optimisation of catalytic asymmetric intermolecular cyclopropanation of diazo acetoxy acetone and styrene with *p*-NITRO-Ru(II)-DIPHENYL-PHEOX complex

Lê Thị Loan Chi^{1*}, Seiji Iwasa²

¹ University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 6 Ngo Quyen St., Hue, Vietnam

² Toyohashi University of Technology, Toyohashi, Aichi, Japan

* Correspondence to Le Thi Loan Chi <ltlchi@huemed-univ.edu.vn>

(Received: 05 June 2023; Revised: 19 March 2025; Accepted: 01 June 2025)

Abstract. The chiral cyclopropane ring is an important pharmacophore in pharmaceuticals and bioactive natural products, making libraries of these building blocks a valuable resource for drug discovery and development. Furthermore, the cyclopropyl ketone groups found in natural products have important biochemical properties, but only α -diazo acetophenone is developed as a ketone

source, reported with 67% and 86% enantioselectivity yields. Therefore, this study presents a process to synthesise chiral cyclopropane of diazo acetoxy acetone and styrene catalysed by asymmetric *p*-nitro-Ru-*dialkyl*-pheox complex. This procedure was optimised under suitable solvent and temperature conditions and achieved high yields, excellent stereoisomer selectivity of more than 99:1, and enantioselectivity up to 95%. This is our exclusive published result, demonstrating the effectiveness of this catalyst in the reaction to produce highly stereoselective cyclopropanes. In addition, the study also has sufficient evidence on the mechanism of chiral cyclopropane formation with preferential *trans* product.

Keywords: *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-Pheox, asymmetric chemistry, Ru(II)-Pheox catalyst, diazo ketones, asymmetric cyclopropanation

1 Mở đầu

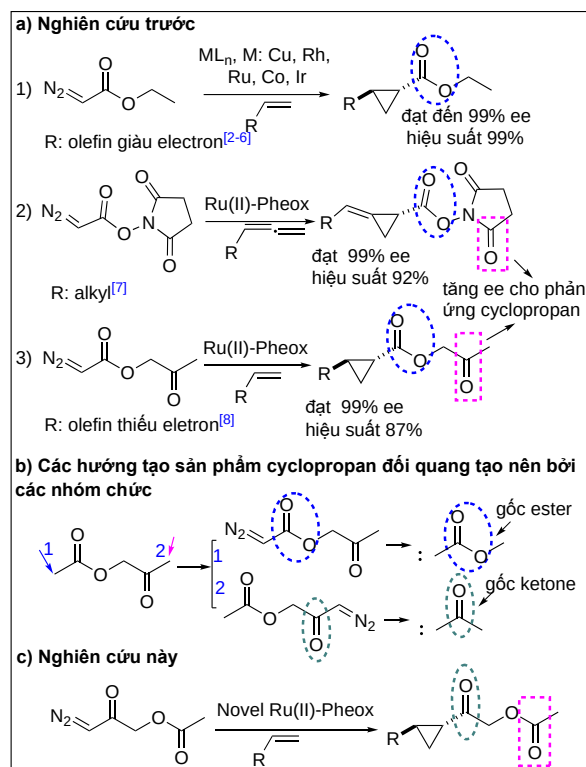
Các dẫn xuất bất đối vòng ba “cyclopropane” có hoạt tính quang học (sản phẩm đối quang cyclopropane) đã nhận được sự quan tâm đáng kể trong lĩnh vực hóa học hữu cơ và dược phẩm [1]. Trong phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropane của diazoacetate với olefin, xúc tác bằng kim loại chuyển tiếp có tính bất đối như Cu [2], Rh [3], Ru [4], Co [5] và Ir [6], các chất xúc tác có tỷ lệ đồng phân lập thể (diastereomer ratio) cũng như độ chọn lọc đối quang (enantioselectivity) tuyệt vời. Trong hầu hết các trường hợp, tính cản trở không gian đóng một vai trò quan trọng trong việc tạo được độ chọn lọc đối quang cao (Sơ đồ 1, phản ứng 1). Ví dụ, đối với phản ứng chuyển chất trung gian “kim loại-carbene” của diazoacetate và olefin, các nhóm thế este bị cản trở nghiêm trọng như *i*-Pr (*iso*-propyl) và *t*-Bu (*tetra*-butyl) thường có tính chọn lọc lập thể cao hơn so với nhóm thế Et (ethyl) ít bị cản trở hơn. Điều này đã thôi thúc chúng tôi biến tính các hợp chất diazo đã chức năng hóa nhằm thúc đẩy quá trình phản ứng tạo cyclopropane bằng chất xúc tác bất đối với hiệu suất và độ chọn lọc đối quang cao.

Gần đây, chúng tôi đã công bố về việc cải thiện quá trình tạo sản phẩm cyclopropane đối quang sử dụng xúc tác không đối xứng của diazoacetate với olefin bằng cách thay đổi cấu trúc của diazoacetate để nó có thể có phản ứng không những với các olefin giàu điện tử, mà còn

với cả alen hoặc olefin thiếu điện tử nhưng vẫn có hiệu suất và độ chọn lọc đối quang cao. Do đó, quá trình tạo sản phẩm đối quang cyclopropane, xúc tác bằng Ru(II)-pheox của succinimidyl diazoacetate với olefin và allene, có hiệu suất và khả năng chọn lọc đối quang cao (đều lên đến 99%) (Sơ đồ 1, phản ứng 2) [7]. Tiếp tục hướng nghiên cứu này, chúng tôi đã tổng hợp sản phẩm đối quang cyclopropane của các hợp chất α,β -chưa bão hòa carbonyl với acetonyl diazoacetate bằng cách sử dụng Ru(II)-pheox đã được công bố (Sơ đồ 1, phản ứng 3) [4]. Succinimidyl diazoacetate và acetonyl diazoacetate trong phản ứng có tính chọn lọc lập thể cao hơn nhiều: độ chọn lọc lập thể (>99:1) và độ chọn lọc đối quang (lên đến 99%) trong các phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropane so với các ester bị cản trở về mặt không gian [8]. Do đó, chúng tôi đã đề xuất rằng các nhóm carbonyl trong succinimidyl diazoacetate và acetonyl diazoacetate đóng vai trò quan trọng trong việc cải thiện độ chọn lọc lập thể (bao gồm cả tăng tỷ lệ đồng phân lập thể và đồng phân đối quang – stereoselectivity).

Vì phản ứng của acetonyl diazoacetate với olefin đã tạo ra các ester cyclopropyl đối quang tương ứng có hiệu suất và tính chọn lọc lập thể cao, nên chúng tôi nghĩ sẽ đưa nhóm acetonyl vào nhóm diazo. Điều này có thể tạo ra hợp chất ketone cyclopropyl tương ứng với tính chọn lọc lập thể cao bởi vì nhóm carbonyl có cùng khoảng cách với nhóm carbonyl khác của nhóm acetyl và do đó chúng tôi kỳ vọng hiệu ứng tương tự đối

với tính chọn lọc lập thể [9]. Hơn nữa, các gốc ketone cyclopropyl có sẵn trong các sản phẩm tự nhiên và có đặc tính sinh hoá quan trọng [10], nhưng chỉ α -diazacetophenone được phát triển như một nguồn ketone và được công bố với hiệu suất 67 và 86% ee [11, 12]. Do đó, lần đầu tiên trên thế giới, chúng tôi công bố quá trình tổng hợp sản phẩm đối quang cyclopropane của tiền chất ketone carbene dựa trên khung acetonyl acetat bằng cách sử dụng các dẫn xuất Ru(II)-Pheox làm chất xúc tác bất đối (Sơ đồ 1) với hiệu suất và độ chọn lọc đối quang cao.



Hình 1. Cơ chế hình thành phản ứng tạo vòng ba của diazo và olefin xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp

2 Đối tượng và phương pháp

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Tối ưu hoá quá trình tổng hợp sản phẩm đối quang cyclopropane của diazo acetoxystyrene với styrene, xúc tác bằng dẫn xuất bất đối Ru(II)-Pheox bằng cách tìm dẫn xuất bất đối Ru(II)-Pheox cũng như điều kiện nhiệt độ và

dung môi thích hợp để hiệu suất phản ứng đạt được cao nhất, đặc biệt là độ chọn lọc đối quang càng cao càng thể hiện tính hiệu quả của chất xúc tác khi giá trị lên đến 99% được xem như là đối quang tinh khiết, cũng là nhiệm vụ chính trong lĩnh vực bất đối xứng.

2.2 Hóa chất và thiết bị

Hóa chất: Sodium hydroxide NaOH, (TCI > 95%, Nhật), 3-bromoprop-1-yne $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$ (Sigma-Aldrich, Đức), phenyl- λ -3-iodanediyl diacetate $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (Sigma-Aldrich, Đức), N,N' -ditosylhydrazine và DBU (diazabicycloundecene) (TCI, Nhật), CH_3COOAg (TCI, Nhật), triethylamin Et_3N (TCI > 98%, Nhật), sodium bicarbonate NaHCO_3 (TCI 99%, Nhật) và sodium sulfate Na_2SO_4 (TCI > 99%, Nhật); các dung môi dichloromethane $[\text{CH}_2\text{Cl}_2]$, methanol $[\text{CH}_3\text{OH}]$, ethanol $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}]$, n-hexane $[\text{C}_6\text{H}_{14}]$, ethylacetate $[\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5]$, chloroform $[\text{CHCl}_3]$, tetrahydrofuran [THF] (đều từ Kanto, Nhật) và acetonitrile CH_3CN (Wako, Nhật). Đặc biệt, các dẫn xuất xúc tác Ru(II)-Pheox được tổng hợp và được công bố trong các bài báo trước.

Thiết bị: Các phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (TLC) với các tấm thủy tinh được phủ sẵn silica gel Merck KGaA 60 F254; độ dày lớp là 0,2 mm. Sắc ký cột sử dụng silica gel (Merck, Art. No.7734). Phổ ^1H NMR (400 MHz), ^{13}C NMR (100 MHz) được ghi trên máy quang phổ JEOL JM-ECS400. Góc quay quang học được đo trên máy đo phân cực JASCO P-1030 ở vạch natri D (ô mẫu 1,0 mL). Phổ khối lượng MS được ghi trên máy LC-TOF JMS-T100LP. Phổ IR được ghi trên máy FT-IR JASCO 4700. Đồng phân quang học được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) JASCO GULLIVER sử dụng cột Daicel CHIRALPAK hoặc CHIRALCEL.

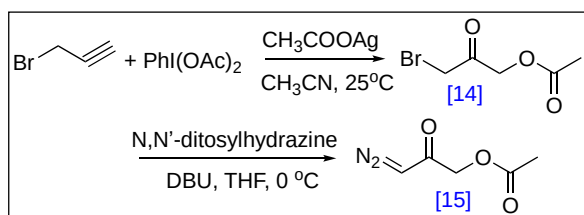
2.3 Quy trình

Quy trình thực hiện các phản ứng, Xác định độ tinh khiết quang học và cấu trúc, Xác định tỷ lệ đồng phân lập thể (dr), Xác định độ chọn lọc đối quang (ee) được tiến hành như đã công bố [13].

3 Kết quả và thảo luận

3.1 Tổng hợp diazo acetoxy acetone

Diazo acetoxy acetone được tổng hợp qua 2 giai đoạn: từ 3-bromoprop-1-yne và phenyl-λ³-iodanediyl diacetate hình thành 3-bromo-2-oxopropyl acetate, sau đó 3-bromo-2-oxopropyl acetate được xử lý với *N,N'*-ditosylhydrazine và DBU (diazabicycloundecene) để tạo thành diazo acetoxy acetone với hiệu suất tổng gần 84%.



Hình 2. Quy trình tổng hợp diazo acetoxy acetone
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,58 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,15 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ 188,90, 169,86, 66,75, 53,25.

3.2 Tổng hợp sản phẩm đối quang cyclopropane từ diazo acetoxy acetone và styrene

Diazo acetoxy acetone **2** sau tổng hợp được cho phản ứng với styren **1** và xúc tác bằng các dẫn xuất bất đối xứng của Ru(II)-Pheox **3a-h** và một vài chất xúc tác khác. Các chất xúc tác được xem là có hiệu quả trong các phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropane **4**.

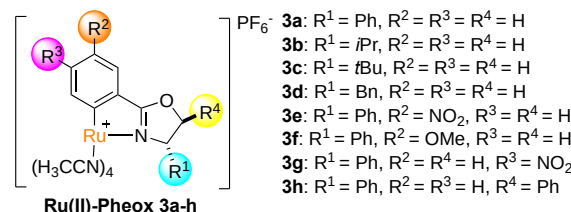
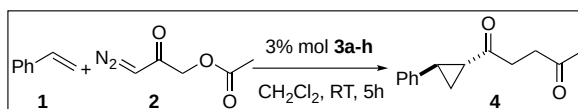
Tỷ lệ các chất trong phản ứng: dung dịch chứa các chất xúc tác (0,003 mmol) và styrene **1** (5,0 mmol) trong dung môi (2,00 mL) được thêm từ từ dung dịch chứa diazo acetoxy acetone **2** (1,0 mmol) đã hoà trong CH₂Cl₂ (2,00 mL) trong 5 giờ

ở các nhiệt độ khảo sát. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi phản ứng hoàn tất, làm bay hơi dung môi và tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột trên silica gel (10:1 Hex/EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn.

Khảo sát các chất xúc tác bất đối xứng trên phản ứng tạo sản phẩm đối quang

Trước tiên, chúng tôi kiểm tra phản ứng của styrene **1** với diazo acetoxy acetone **2** sử dụng Rh₂ (OAc)₄ và các chuỗi dẫn xuất Ru(II)-Pheox **3a-g** làm chất xúc tác. Kết quả được tóm tắt trong Bảng 1.

Bảng 1. Khảo sát ảnh hưởng của xúc tác bất đối xứng lên hiệu suất và độ chọn lọc đối quang



STT	Xúc tác 3	Hiệu suất [%]	dr ^{a)}	ee ^{b)} [%]
1	Rh ₂ (OAc) ₄	vết	—	—
2	3a	70	92:8	68
3	3b	54	85:15	50
4	3c	60	90:10	65
5	3d	68	75:25	46
6	3e	50	95:5	74
7	3f	53	90:10	55
8	3g	60	90:10	43
9	3h	73	95:5	75

^{a)} dr là tỷ lệ đồng phân lập thể; ^{b)} ee là độ chọn lọc đối quang.

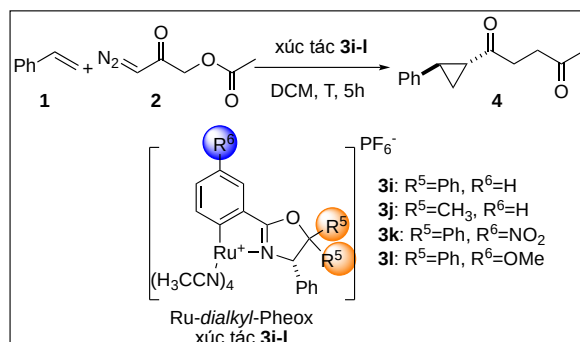
Rh(OAc)₂ và các phức kim loại chuyển tiếp khác như FeSO₄·7H₂O, Cu(OAc) và Cu(OAc)₂ là những chất xúc tác chuyển phức hợp trung gian

kim loại-carbene nổi tiếng nhưng hầu như không ảnh hưởng đến phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropane ở nhiệt độ phòng. Ngược lại, sử dụng các dẫn xuất Ru(II)-Pheox **3a-g** làm chất xúc tác cho hiệu suất và cả độ chọn lọc đối quang đạt được từ trung bình đến cao. Hợp chất có một nhóm phenyl trên vòng oxazoline của chất xúc tác đã cải thiện tính chọn lọc đối quang lên 70% ee (Bảng 1, Mục 1–4). Sau đó, xem xét ảnh hưởng của các nhóm R² và R³ có đặc tính hút hoặc đẩy electron đối với phức Ru(II)-pheox. Việc thay đổi nhóm R² hoặc R³ đã cải thiện tính chọn lọc đối quang lên tới 74% ee (Bảng 1, Mục 5–7). Khung Ru(II)-pheox mang nhóm thế R⁴ ở vị trí C5 của vòng oxazoline cũng được kiểm tra (R⁴ = Ph, chất xúc tác **3h**). Đây là chất xúc tác hiệu quả nhất cho cả tính chọn lọc lập thể và hiệu suất (73% và 75% ee) (Bảng 1, Mục 8).

Tính chọn lọc đối quang và hiệu suất được cải thiện hơn nữa khi Ru(II)-Pheox **3h** được biến tính với các nhóm thế dialkyl cộng kênh ở vị trí C5 của vòng oxazoline (chất xúc tác **3i-l**). Vì vậy, chất xúc tác **3i-l** đã được điều chế.

Tiếp tục khảo sát ảnh hưởng của các xúc tác bất đối xứng Ru(II)-diphenyl-Pheox **3i-l** cho phản ứng chuyển phức kim loại – carbene được tóm tắt trong Bảng 2. Chúng tôi nhận thấy rằng phức hợp *p*-nitro-Ru(II)-diphenyl-Pheox **3k** có hoạt tính và tính chọn lọc quang cao hơn so với Ru(II)-phenyl-Pheox **3h**, cho sản phẩm tương ứng với hiệu suất cao (hiệu suất 78%) và tính chọn lọc đối quang tốt (83% ee) (Bảng 2, Mục 3). Chất xúc tác Ru(II)-dimethyl-Pheox **3j** cũng đã được thử nghiệm để sử dụng trong phản ứng cyclopropanation, nhưng tính chọn lọc quang và hiệu suất giảm so với **3k**. Chính vì vậy, chúng tôi lựa chọn xúc tác **3k** cho các khảo sát tiếp theo.

Bảng 2. Khảo sát ảnh hưởng của xúc tác bất đối xứng Ru(II)-dialkyl-Pheox lên hiệu suất và độ chọn lọc đối quang



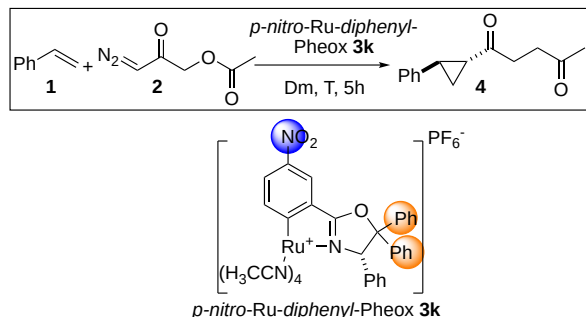
STT	Xúc tác 3	Hiệu suất [%]	dr	ee [%]
1	3i	75	95:15	79
2	3j	72	92:8	75
3	3k	78	90:10	83
4	3l	70	90:10	62

DCM là dichloromethane.

Tối ưu hoá phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropane theo dung môi và nhiệt độ

Tiếp theo, chúng tôi đã tối ưu hóa phản ứng bằng cách sử dụng *p*-nitro-Ru(II)-diphenyl-Pheox **3k** làm chất xúc tác trong các dung môi và nhiệt độ khác nhau như trong Bảng 3. Dichloromethane là dung môi phù hợp nhất trong số các dung môi được kiểm tra và quá trình cyclopropane hóa xúc tác được tiến hành tại –50 °C để cho hiệu suất cao nhất (85%) với tính chọn lọc đối quang tuyệt vời (95% ee) (Bảng 3, mục 9). Mặc dù diethyl ether (Et₂O) là một dung môi hiệu quả hơn cho tính chọn lọc không đối quang, nhưng việc sử dụng nó dẫn đến hiệu suất rất thấp (Bảng 3, Mục 1).

Bảng 3. Tối ưu hoá phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropane theo dung môi và nhiệt độ sử dụng xúc tác bất đối xứng Ru(II)-dialkyl-Pheox



STT	Dung môi	Nhiệt độ [°C]	Hiệu suất [%]	dr	ee [%]
1	Et ₂ O	RT ^{b)}	23	99:1	90
2	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	RT	60	95:5	77
3	Acetone	RT	60	99:1	80
4	EDC ^{a)}	RT	75	90:10	60
5	CH ₂ Cl ₂	RT	78	90:10	83
6	CH ₂ Cl ₂	0	80	95:1	84
7	CH ₂ Cl ₂	-10	80	99:1	88
8	CH ₂ Cl ₂	-30	82	99:1	90
9	CH₂Cl₂	-50	85	99:1	95
10	CH ₂ Cl ₂	-70	85	99:1	92

^{a)} 1,2-Dichloroethane; ^{b)} RT là nhiệt độ phòng.

3.3 Dữ liệu thực nghiệm tại điều kiện tối ưu của phản ứng 2-oxo-2-(2-phenylcyclopropyl)ethyl acetate **4** (dạng *Trans*)

Dung dịch chứa chất xúc tác bất đối xứng *p*-nitro-Ru(II)-diphenyl-Pheox **3k** (0,003 mmol) và styrene **1** (5,0 mmol) trong dichloromethane (2,00 mL) được thêm từ từ vào dung dịch chứa diazo acetoxy acetone **2** (1,0 mmol) đã hoà tan trong CH₂Cl₂ (2,00 mL) trong 5 giờ ở -50 °C. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi phản ứng hoàn tất, làm bay hơi dung môi và tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột trên silica gel (10:1 Hex/EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng (*trans*), là chất rắn, màu trắng, đạt hiệu suất (37,1 mg, 85%), độ chọn lọc đối quang 95% ee (*trans*). Sử dụng cột (Chiral IC3), UV detector 254

nm, hệ pha động: Hexane/IPA = 9:1, tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

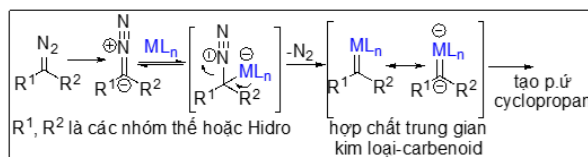
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (t, J = 7,64 Hz, 2H, Ar-H), 7,22 (t, J = 7,26 Hz, 1H, Ar-H), 7,10 (d, J = 7,26 Hz, 2H, Ar-H), 4,86 (d, J = 16,82, Hz, 1H, OCHH), 4,81 (d, J = 16,82, Hz, 1H, OCHH), 2,59 (ddd, J = 4,20, 6,88, 9,56 Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2,18 (ddd, J = 4,20, 5,30, 8,41 Hz, 1H, Ar-CH (cyclopropane)), 2,14 (s, 3H, CH₃CO), 1,76 (ddd, J = 4,20, 5,30, 9,17 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1,49 (ddd, J = 4,20, 6,50, 8,03 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201,91, 170,31, 139,72, 128,66, 126,88, 126,21, 68,64, 29,71, 29,07, 20,56, 19,09 ppm.

[α]_D^{23,6} = -3,66 (c 1,03, CHCl₃).

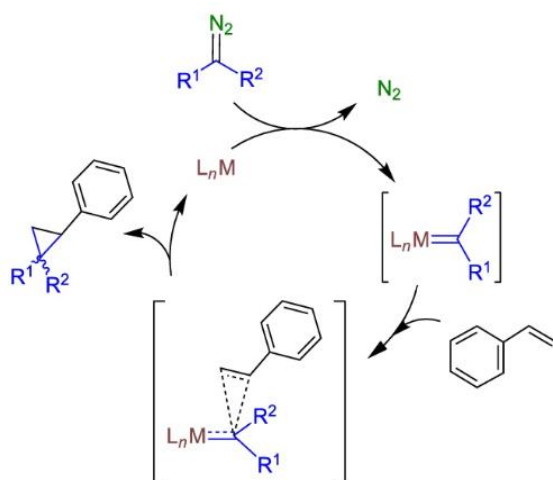
HRMS (DART) dự kiến C₁₃H₁₅O₃ [M+H]⁺: 219,10212, thực tế 219,10211. IR (neat) ν 3031, 2929, 1749, 1714, 1232, 1057, 700 cm⁻¹.

3.4 Sự hình thành hợp chất trung gian Kim loại-Carbenoid

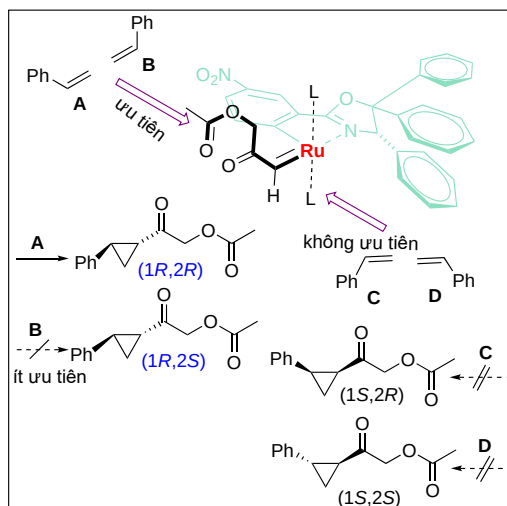
Phức kim loại-carbenoid ngày nay là chất trung gian quan trọng cho nhiều phản ứng hữu cơ, phản ứng cyclopropanation, chèn XH (X = C, Si, O, S, N, v.v.) tạo thành ylide... Trong các phản ứng này, các chất trung gian carbene kim loại thường được tạo ra từ sự phân hủy các hợp chất diazo, sau đó kết hợp với các kim loại chuyển tiếp có (cơ chế trên Hình 4). Từ đó, hợp chất trung gian này tương tác với olefin để tạo thành phản ứng cyclopropane (Cơ chế trên Hình 5). Sản phẩm thu được có độ chọn lọc đối quang phụ thuộc vào bản chất của chất xúc tác, vào các nhóm thế hoặc các nhóm chức của diazo.



Hình 3. Quá trình hình thành hợp chất trung gian kim loại-carbenoid của hợp chất diazo và kim loại chuyển tiếp [16]



Hình 4. Quá trình hình thành sản phẩm cyclopropane từ hợp chất trung gian kim loại-carbenoid và olefin



Hình 5. Cơ chế ưu tiên hình thành sản phẩm cyclopropane từ diazo ketone

3.5 Cơ chế chọn lọc đối quang của phức kim loại-carbenoid với olefin

Kết quả cho thấy sản phẩm đối quang cyclopropane thu được thông thường có 2 dạng đồng phân *Trans* và *Cis* và mỗi đồng phân lập thể có 2 đồng phân đối quang. Trong trường hợp này, khi sử dụng *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-Pheox làm chất xúc tác trong phản ứng cyclopropanation của diazo ketone và styrene, sản phẩm hình thành có tỷ lệ đồng phân lập thể là 99:1 và độ chọn lọc đối quang là 95%. Theo cơ chế của nhóm nghiên cứu đã trình bày [17] thì độ chọn lọc đối quang chỉ ưu

tiên tạo sản phẩm *Trans* do đặc tính cản trở không gian của phức ruthenium và các phối tử xung quanh. Kết quả của nghiên cứu này hoàn toàn phù hợp với lý giải cơ chế trước đây.

4 Kết luận

Chúng tôi đã tổng hợp thành công sản phẩm đối quang cyclopropane của diazo acetoxycetone và styrene xúc tác bằng phức bất đối *p*-nitro-Ru-*dialkyl*-pheox. Quy trình này cũng đã được tối ưu hoá ở các điều kiện nhiệt độ và dung môi và đạt được với hiệu suất cao; tỷ lệ đồng phân lập thể đạt đến 99:1 và độ chọn lọc đối quang đạt tới 95%. Đây là kết quả nghiên cứu lần đầu tiên được công bố [18], thể hiện tính hiệu quả của chất xúc tác này trong phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropane. Ngoài ra, chúng tôi cũng có những minh chứng đầy đủ trong các cơ chế hình thành sản phẩm đối quang cyclopropane và ưu tiên tạo sản phẩm *Trans*. Việc tối ưu hoá quy trình nhằm áp dụng thêm các nghiên cứu tạo đồng phân đối quang cyclopropane của diazo ketone này với các dẫn xuất styrene nhằm mở ra thêm nhiều chất nền cũng là nhiệm vụ trọng tâm trong lĩnh vực nghiên cứu tính đối quang. Các số liệu này sẽ được công bố trên các bài báo tiếp theo.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được Đại học Huế tài trợ trong đề tài mã số DHH 2024-04-218.

Tài liệu tham khảo

1. Chen DYK, Pouwer RH, Richard J-A. Recent advances in the total synthesis of cyclopropane-containing natural products. *Chemical Society Reviews*. 2012;41(13):4631-42.
2. Bouet A, Heller B, Papamicaël C, Dupas G, Oudeyer S, Marsais F, et al. Preparation of new axially chiral bridged 2,2'-bipyridines and pyridyl monooxazolines (pymox). Evaluation in copper(I)-catalyzed enantioselective cyclopropanation. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2007;5(9):1397-404.

3. Rosenberg ML, Krivokapic A, Tilset M. Highly cis-Selective Cyclopropanations with Ethyl Diazoacetate Using a Novel Rh(I) Catalyst with a Chelating N-Heterocyclic Iminocarbene Ligand. *Organic Letters*. 2009;11(3):547-50.
4. Wang H-X, Guan F-J, Xie M-S, Qu G-R, Guo H-M. Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters via Asymmetric Cyclopropanations: Synthesis of Chiral Carbocyclic Pyrimidine Nucleosides. 2018;360(11):2233-8.
5. Zhu S, Xu X, Perman JA, Zhang XP. A General and Efficient Cobalt(II)-Based Catalytic System for Highly Stereoselective Cyclopropanation of Alkenes with α -Cyanodiazoacetates. *Journal of the American Chemical Society*. 2010;132(37):12796-9.
6. Suematsu H, Kanchiku S, Uchida T, Katsuki T. Construction of Aryliridium-Salen Complexes: Enantio- and Cis-Selective Cyclopropanation of Conjugated and Nonconjugated Olefins. *Journal of the American Chemical Society*. 2008;130(31):10327-37.
7. Chanthamath S, Iwasa S. Enantioselective Cyclopropanation of a Wide Variety of Olefins Catalyzed by Ru(II)-Pheox Complexes. *Accounts of Chemical Research*. 2016;49(10):2080-90.
8. Chanthamath S, Takaki S, Shibatomi K, Iwasa S. Highly Stereoselective Cyclopropanation of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds with Methyl (Diazoacetoxy)acetate Catalyzed by a Chiral Ruthenium(II) Complex. 2013;52(22):5818-21.
9. Hao W, Harenberg JH, Wu X, MacMillan SN, Lin S. Diastereo- and Enantioselective Formal [3 + 2] Cycloaddition of Cyclopropyl Ketones and Alkenes via Ti-Catalyzed Radical Redox Relay. *Journal of the American Chemical Society*. 2018;140(10):3514-7.
10. Rodríguez AD, Shi J-G. Isolation, Structure Elucidation, and Synthesis of Bisgersolanolide, a Novel Heptacyclic Bis-diterpenoid from the Gorgonian Octocoral Pseudopterogorgia bipinnata. *Organic Letters*. 1999;1(2):337-40.
11. Nicolas I, Roisnel T, Maux PL, Simonneaux G. Asymmetric intermolecular cyclopropanation of alkenes by diazoketones catalyzed by Halterman iron porphyrins. *Tetrahedron Letters*. 2009;50(36):5149-51.
12. Bauta W, Dodd J, Bullington J, Gauthier D, Leo G, McDonnell P. Stereoselectivity in the rhodium(II) acetate catalysed cyclopropanations of 2-diazo-1-indanone with styrenes. *Tetrahedron Letters*. 2000;41(10):1491-4.
13. Le TLC, Iwasa S. A scope of chiral cyclopropane of diazo acetoxy acetone with styrene derivatives, diazo acetoxy acetone derivatives with styrene catalyzed by p-nitro- Ru(ii)-diphenyl-Pheox . *Hue University Journal of Science: Natural Science*. 2023;132(1C):99-113.
14. Deng G, Luo J. Silver(I)-catalyzed reaction of terminal alkynes with (diacetoxyiodo)benzene: a convenient, efficient and clean preparation of α -acetoxy ketones. *Tetrahedron*. 2013;69(29):5937-44.
15. Toma T, Shimokawa J, Fukuyama T. N,N'-Ditosylhydrazine: A Convenient Reagent for Facile Synthesis of Diazoacetates. *Organic Letters*. 2007;9(16):3195-7.
16. Xia Y, Qiu D, Wang J. Transition-Metal-Catalyzed Cross-Couplings through Carbene Migratory Insertion. *Chemical Reviews*. 2017;117(23):13810-89.
17. Chanthamath S, Phomkeona K, Shibatomi K, Iwasa S. Highly stereoselective Ru(ii)-Pheox catalyzed asymmetric cyclopropanation of terminal olefins with succinimidyl diazoacetate. *Chemical Communications*. 2012;48(62):7750-2.
18. Chi LTL, Suharto A, Da HL, Chanthamath S, Shibatomi K, Iwasa S. Catalytic Asymmetric Intermolecular Cyclopropanation of a Ketone Carbene Precursor by a Ruthenium(II)-Pheox Complex. 2019;361(5):951-5.