

NGHIÊN CỨU QUY TRÌNH TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT CỦA (S) – DIPHENYL – 4,5 – DIHYDROOXAZOLE TỪ (S)-(+)-2- PHENYLGLYCINOL

Lê Thị Loan Chi

Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu quy trình tổng hợp các dẫn xuất của (S)-diphenyl-4,5-dihydrooxazole nhằm phục vụ cho các quá trình nghiên cứu tiếp theo về các hợp chất chứa một đồng phân đối quang. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Xây dựng quy trình nghiên cứu tổng hợp các sản phẩm từ (S)-(+)-2-Phenylglycinol. Áp dụng phương pháp thực nghiệm trong hóa học hữu cơ để tổng hợp được sản phẩm dự kiến. **Kết quả:** Quy trình tổng hợp các dẫn xuất (S) –2,4–diphenyl–4,5–dihydrooxazole gồm ba giai đoạn và đạt hiệu suất cao cho từng giai đoạn. Hiệu suất cho cả quá trình là 83,2-94,5%. **Kết luận:** Quy trình tổng hợp và tinh chế các dẫn xuất có độ tinh khiết > 99%. Sản phẩm được nhận dạng, khẳng định cấu trúc bằng cách đo năng suất quay cực (NSQC) và các phương pháp phổ (IR, NMR, GC – MS).

Từ khóa: dẫn xuất oxazoline, dẫn xuất (S) – diphenyl – 4,5 – dihydrooxazole, xúc tác bất đối xứng, đồng phân đối quang.

Abstract

STUDY ON THE SYNTHESIS OF (S) –DIPHENYL – 4,5 – DIHYDROOXAZOLE DERIVATIVES FROM (S)-(+)-2-PHENYLGLYCINOL

Le Thi Loan Chi

Faculty of Pharmacy, Hue university of Medicine and Pharmacy, Hue University

Objectives: Study on the synthesis of (S)-diphenyl-4,5-dihydrooxazole derivatives to serve for further researches on the compounds containing one isomer of enantiomer only. **Subjects and methods:** To establish a process for synthesizing desired products from (S)-(+)-2-Phenylglycinol. To apply experimental methods in organic chemistry to synthesize the expected product. **Results:** The synthesis process (S)-diphenyl-4,5-dihydrooxazole derivatives consist of three phases with high yields for each. The total yield for the whole process is 83.2-94.5%. **Conclusions:** The synthesis and purification process of (S)- diphenyl-4,5-dihydrooxazole derivatives were obtained in high purity (> 99%). The desired products are identified, confirmed the structure by optical rotation measurement and spectral methods (IR, NMR, GC - MS).

Keywords: oxazoline derivatives, (S)-diphenyl-4,5-dihydrooxazole derivatives, catalytic asymmetric synthesis, enantiomers.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hóa học các hợp chất dị vòng đã được biết đến trong nhiều năm nhưng trong những năm gần đây các hợp chất dị vòng nhận được sự chú ý lớn. Trong hóa học dị vòng, oxazoline là một trong những dẫn xuất quan trọng nhất. Dẫn xuất này cho thấy một loạt các ứng dụng như trong ngành công nghiệp, nông nghiệp, dược phẩm, công nghiệp thực phẩm, sản phẩm tự nhiên, y học, polyme và các ngành công nghiệp khác. Dẫn xuất oxazoline cấu thành cấu trúc cốt lõi của nhiều hợp chất tự nhiên có hoạt tính sinh học. Oxazoline cũng đóng một vai trò quan trọng trong hóa dược. Các hợp chất dị vòng có chứa phân

tử oxazoline như cấu trúc lõi được báo cáo có nhiều hoạt tính như kháng khuẩn, kháng nấm, chống oxy hóa, hạ nhiệt, chống HIV, chống sốt rét, chống khối u, chống virus, chống viêm, vv...[1-2].

Mặt khác, xu hướng nghiên cứu phát triển dược phẩm mới chứa đồng phân đối quang (ĐPĐQ) tinh khiết hoặc chuyển từ thuốc hỗn hợp racemic chứa các ĐPĐQ có tác dụng dược lý không giống nhau trong quá khứ thành thuốc chỉ chứa một ĐPĐQ có tác dụng dược lý với mục đích giảm lượng dược chất đưa vào cơ thể, giảm tác dụng không mong muốn, tránh độc tính của thành phần đối quang còn lại đang là một hướng phát triển mới của ngành

Địa chỉ liên hệ: Lê Thị Loan Chi, email: lechibk01@yahoo.com

Ngày nhận bài: 10/9/2019, Ngày đồng ý đăng: 19/10/2019; Ngày xuất bản: 4/11/2019

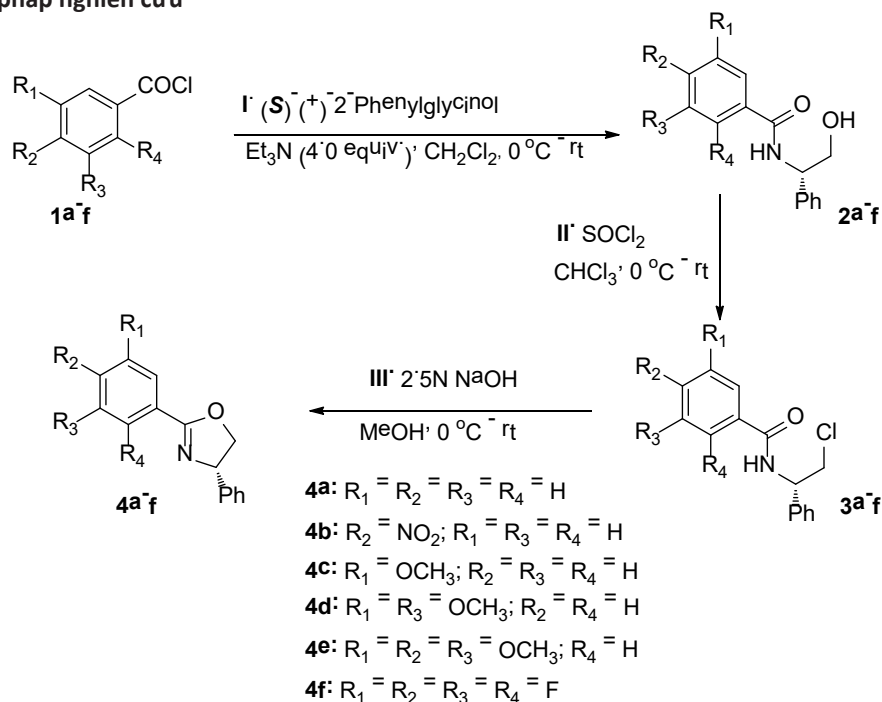
công nghiệp dược thế giới trong những năm gần đây. Theo số liệu thống kê đăng tải trên tạp chí Pharmaceutical Technology năm 2006, trong số 10 biệt dược có doanh số bán lớn nhất toàn cầu có tới 9 dược chất đối quang, và 4/5 biệt dược có doanh số lớn nhất đều là các dược chất đối quang tinh khiết [3-4]. Trên thế giới, tầm quan trọng của việc kiểm soát chất lượng các thuốc đối quang đã được chú trọng từ nhiều năm nay. Cơ quan quản lý Y tế của Mỹ, Canada, Australia, Châu Âu quy định các thuốc chứa dược chất đối quang chỉ được cấp phép đăng ký, sản xuất và lưu hành khi có đầy đủ số liệu nghiên cứu đặc điểm dược lý, dược động học... của từng đồng phân; cũng như phải có các phương pháp phân tích phù hợp để kiểm soát chất lượng thuốc [5-6]. Từ nhận thức được sự gia tăng mạnh về nhu cầu thuốc chứa đồng phân đối quang tinh khiết trong khi nước ta còn thiếu hụt nhiều nghiên cứu về lĩnh vực carbon bất đối xứng cũng như xúc tác bất đối xứng, các dẫn xuất (S)-diphenyl-4,5-dihydrooxazole đã được chứng minh như là những ligand hiệu quả

cho quá trình tổng hợp các xúc tác bất đối xứng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu quy trình tổng hợp các dẫn xuất (S)-diphenyl-4,5-dihydrooxazole từ (S)-(+)-2-Phenylglycinol nhằm bước đầu tinh chế được sản phẩm có chứa carbon bất đối xứng, làm cơ sở tiến hành các nghiên cứu tiếp theo.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU Nguyên liệu

Tất cả các phản ứng được thực hiện trong môi trường khí argon. Dichloromethane (CH₂Cl₂) được mua từ Kanto Chemical Co., Inc. Toàn bộ hóa chất khác sử dụng trong quá trình tổng hợp được mua từ hãng Merck và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trừ khi có ghi chú khác. Tất cả các phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (TLC), các tấm bằng thủy tinh có tráng sẵn silica gel Merck KGaA 60 F254, độ dày lớp 0,2 mm. Các sản phẩm được phát hiện bằng tia UV hoặc kết hợp dùng các thuốc thử như dung dịch acid phosphomolybdic, KMnO₄, p-anisaldehyd để nhuộm màu.

Phương pháp nghiên cứu



Hình 1. Sơ đồ quy trình tổng hợp các dẫn xuất (S)-diphenyl-4,5-dihydrooxazole từ dẫn xuất của Benzoyl Chloride

Tinh chế sản phẩm thô: Đánh giá quá trình phản ứng cho đến khi phản ứng kết thúc bằng SKLM và phổ ¹H NMR cho sản phẩm thô; phát hiện vết sắc ký bằng soi đèn UV 254 nm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột, sử dụng silicagel (Merck, Art. No.7734) với các hệ dung môi và điều kiện phù hợp.

Sản phẩm sau khi tinh chế bằng cột sắc ký được hút chân không cho đến khi bay hết dung môi, đem cân để tính hiệu suất của từng giai đoạn phản ứng.

Xác định cấu trúc sản phẩm thu được bằng đo NSQC và các phương pháp phổ: phổ hồng ngoại (IR), phổ khối lượng phân tử (GC-MS), phổ cộng hưởng

từ hạt nhân (^1H NMR, ^{13}C NMR). Đo góc quay quang học được thực hiện với phân cực kế JASCO P-1030 tại vạch natri D (tế bào mẫu 1,0 ml). Phổ IR được ghi trên máy đo phổ hồng ngoại Fourier FT/IR – 4600 trong vùng $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$ với kỹ thuật viên nén NaCl hoặc KBr. Phổ MS được ghi trên máy sắc ký lỏng khối phổ JMS – Q1050GC với dung môi đo là methanol (MeOD)...

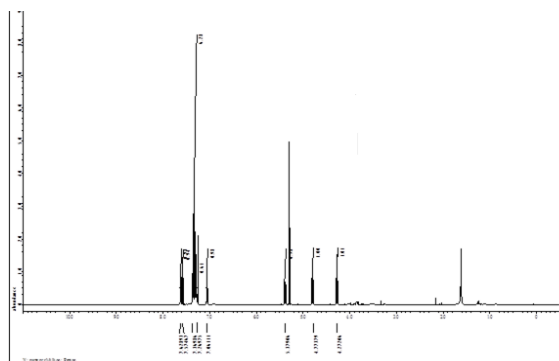
3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Quy trình tổng hợp các dẫn xuất của (S) – diphenyl-4,5-dihydrooxazole theo sơ đồ hình 1

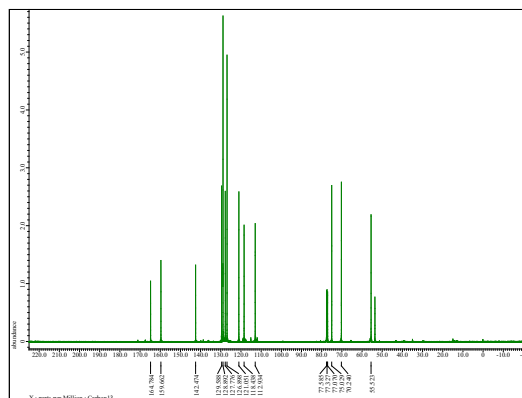
Dẫn xuất của Benzoyl chloride **1a-f** (3,0 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL) đã được thêm từng giọt vào hỗn hợp (S)-(+)-2-phenylglycinol (3,3 mmol) và Et_3N (12 mmol) trong CH_2Cl_2 (5 mL) ở 0°C . Sử dụng SKLM, xác định được phản ứng kết thúc hoàn toàn sau khi khuấy trong 4-12 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất chân không bằng máy cô quay, phản ứng gần như hoàn toàn, hiệu suất thường đạt được gần 100 % nên không qua giai đoạn tinh chế. Sản phẩm thu được của giai đoạn I được hòa tan trong CHCl_3 (20 mL) và được xử lý bằng SOCl_2 (1,10 mL; 15,0 mmol) ở 0°C . Sử dụng SKLM, phản ứng kết thúc hoàn toàn sau khi khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, dung môi và SOCl_2 dư được loại bỏ bởi NaHCO_3 bão hòa (30 mL) được thêm vào bằng cách khuấy trong 5 phút. Cần lưu ý, SOCl_2 ăn mòn mạnh các thiết bị bằng thủy tinh nên ngoài sử dụng NaHCO_3 để loại bỏ, bình phản ứng chứa hỗn hợp sản phẩm cần được kết nối với hệ thống CaCl_2 để loại bỏ SOCl_2 trong thời gian dài. Sản

phẩm được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 25 mL), làm khô bởi Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất chân không bởi máy cô quay để thu được sản phẩm. Sản phẩm của giai đoạn II được hòa tan trong MeOH (12 mL) bằng máy siêu âm và NaOH 2,5N (600,0 mg; 15,0 mmol) được thêm vào từ từ ở 0°C , sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng. Phản ứng kết thúc hoàn toàn sau 12 giờ. Sau đó thêm nước (25 mL) và CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) để chiết. Hỗn hợp hữu cơ thu được được làm bay hơi bởi máy cô quay để thu được **4a-f** thô. Sử dụng sắc ký cột silica gel với hệ eluant Hexane : Ethyl acetate để thu được sản phẩm **4a-f** tinh khiết [7-8].

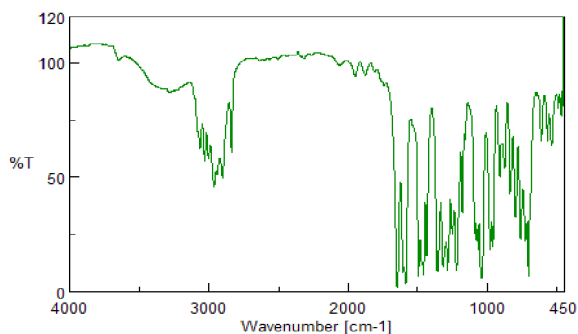
Xác định cấu trúc của sản phẩm 4a sản phẩm dạng lỏng, không màu, hiệu suất 86,5%. IR(NaCl, cm^{-1}) 3062, 3030, 2898, 1646, 1495, 1358, 1065, 951. Phổ khối của sản phẩm cũng cho pic $[\text{M}+\text{H}]^+ = 223,10$ phù hợp với công thức $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$, tìm thấy: C 80,76; H 6,02; N 6,26%; tính toán: C 80,69; H 5,87; N 6,27%. Phổ ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 4,28 (dd, J = 8,2; 8,2 Hz; 1H), 4,80 (dd, J = 8,2; 10,1 Hz; 1H), 5,39 (dd, J = 8,2; 10,1 Hz; 1H), 7,27-7,55 (m; 8H); 8,03-8,08 (m, 2H). ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 70,2; 75,0; 126,8; 127,6; 127,7; 128,4; 128,5; 128,8; 131,6; 142,5; 164,8 thể hiện ở hình 2. Các dữ liệu thu được trên phổ cộng hưởng từ hoàn toàn phù hợp với cấu trúc của chất chuẩn đã được công bố trước đó [7]. Ngoài ra, đo NSQC $[\alpha]^{27,0}_D = -37,2^\circ$ (c 1,02; CHCl_3) đã khẳng định sản phẩm thu được là đồng phân tả tuyền với góc quay cực âm. Đo phổ IR của sản phẩm cho dải hấp thụ đặc trưng của nhóm oxazoline và nhóm phenyl kết hợp.



Hình 2. a. Phổ ^1H NMR



b. Phổ ^{13}C NMR



Hình 3: Phổ IR của sản phẩm

Xác định cấu trúc của sản phẩm 4b sản phẩm dạng rắn, màu vàng, hiệu suất 82,3%. Đo phổ IR của sản phẩm cho dải hấp thụ đặc trưng của nhóm oxazoline và nhóm phenyl kết hợp. IR (neat) 3069, 2902, 1646, 1521 cm^{-1} , HRMS (DART) có khối lượng $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ dự đoán: 269,0926 phát hiện: 269,0902. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4,37 (t; $J = 8,41$ Hz; 1H), 4,88 (dd; $J = 8,41$ Hz; $J = 10,32$ Hz; 1H) 5.45 (dd, $J = 8.41$ Hz, $J = 10.32$ Hz, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H), 8.23 (d, $J = 8.68$ Hz, 2H), 8.30 (d; $J = 8,68$ Hz; 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 70,50; 75,40; 123,67; 126,80; 128,01; 129,00; 129,60; 133,46; 141,68; 149,72; 162,98 ppm. Các dữ liệu này đã được chính tác giả công bố trên tạp chí Organic Letter (xem “supporting information”) [9]. Ngoài ra, đo NSQC $[\alpha]^{31,3}_D = -24,8$ (c 1,12; CHCl_3) đã khẳng định sản phẩm thu được là đồng phân tả tuyền với góc quay cực âm.

Xác định cấu trúc của sản phẩm 4c sản phẩm dạng rắn, màu trắng, hiệu suất 89,1%. Ngoài ra, đo NSQC $[\alpha]^{32,3}_D = -9,8$ (c 0,91; CHCl_3). đã khẳng định sản phẩm thu được là đồng phân tả tuyền với góc quay cực âm. Đo phổ IR của sản phẩm cho dải hấp thụ đặc trưng của nhóm oxazoline và nhóm phenyl kết hợp. IR (neat) 3049, 2969, 1606, 1495 cm^{-1} , HRMS (DART) có khối lượng $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ dự đoán: 254,1176 phát hiện: 254,1171. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (s, 3H); 4,27(t; $J = 8,41$ Hz; 1H), 4,79 (dd; $J = 8,41$ Hz; $J = 10,13$ Hz; 1H), 5,38 (dd; $J = 8,03$ Hz; $J = 9,94$ Hz; 1H); 7,06 (dd; $J = 2,68$ Hz; $J = 8,22$ Hz; 1H); 7,25–7,37 (m, 6H); 7,58 (s, 1H); 7,62 (d; $J = 7,64$ Hz; 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 55,52; 70,24; 75,03; 112,93; 118,44; 121,05; 126,90; 127,77; 128,89; 129,59; 142,47; 159,66; 164,78 ppm. Các dữ liệu này đã được chính tác giả công bố trên tạp chí Organic Letter (xem “supporting information”) [9].

Xác định cấu trúc của sản phẩm 4d sản phẩm dạng rắn, màu trắng, hiệu suất 91,0%. Đo phổ IR của sản phẩm cho dải hấp thụ đặc trưng của nhóm

oxazoline và nhóm phenyl kết hợp. IR (neat) 3395, 2959, 1963, 1648 cm^{-1} , HRMS (DART) có khối lượng $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ dự đoán: 284,1281 phát hiện: 284,1283. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,83 (s, 6H); 4,27 (dd; $J = 8,24$; 1H); 4,79 (dd; $J = 8,24$, $J = 10,22$; 1H); 5,38 (dd; $J = 8,24$; $J = 10,07$; 1H); 6,61 (t; $J = 2,35$; 1H); 7,20 (d; $J = 2,44$, 2H); 7,28–7,41 (m, 5H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 55,70; 70,29; 75,07; 104,79; 106,12; 126,89; 127,79; 128,88; 129,41; 142,37; 160,74; 164,77 ppm. Các dữ liệu này đã được chính tác giả công bố trên tạp chí Organic Letter (xem “supporting information”) [9]. Ngoài ra, đo NSQC $[\alpha]^{32,4}_D = -13,3$ (c 1,35; CHCl_3) đã khẳng định sản phẩm thu được là đồng phân tả tuyền với góc quay cực âm.

Xác định cấu trúc của sản phẩm 4e sản phẩm dạng rắn, màu trắng, hiệu suất 91,0%. Đo phổ IR của sản phẩm cho dải hấp thụ đặc trưng của nhóm oxazoline và nhóm phenyl kết hợp. IR (neat) 3395, 2957, 1963, 1650 cm^{-1} , HRMS (DART) có khối lượng $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ dự đoán: 294,1700 phát hiện: 294,1698.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,9 (s, 9H), 4,26 (t; $J = 8,41$ Hz; 1H); 4,78 (dd; $J = 8,41$ Hz, $J = 10,32$ Hz; 1H), 5,37 (dd; $J = 8,03$ Hz; $J = 10,32$ Hz; 1H), 7,26–7,33 (m, 2H), 7,33–7,38 (m, 5H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 56,33; 60,99; 70,31; 75,10; 105,71; 122,83; 126,85; 127,78; 128,87; 141,02; 142,38; 153,14; 164,55 ppm. Các dữ liệu này đã được chính tác giả công bố trên tạp chí Organic Letter (xem “supporting information”) [9]. Ngoài ra, đo NSQC $[\alpha]^{32,3}_D = -34,5$ (c 1,31; CHCl_3) đã khẳng định sản phẩm thu được là đồng phân tả tuyền với góc quay cực âm.

Xác định cấu trúc của sản phẩm 4f sản phẩm dạng rắn, màu trắng, hiệu suất 94,5%. Đo phổ IR của sản phẩm cho dải hấp thụ đặc trưng của nhóm oxazoline và nhóm phenyl kết hợp. IR (neat) 3085, 2907, 1610, 1482 cm^{-1} , HRMS (DART) có khối lượng $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ dự đoán: 296.0693 phát hiện:

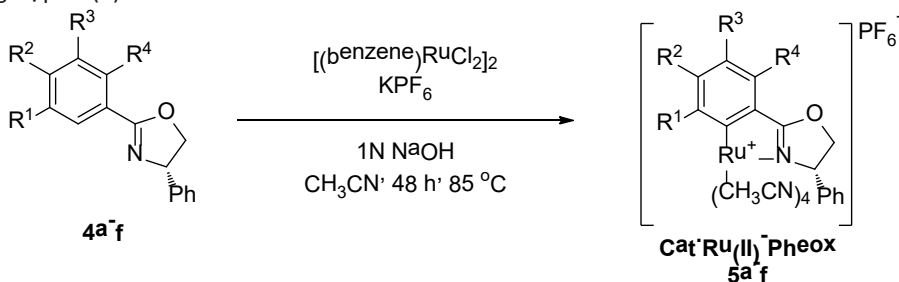
296.0704. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,30 (t; $J = 8,41$ Hz; 1H); 4,82 (dd; $J = 8,41$ Hz; $J = 10,13$ Hz; 1H); 5,43 (dd; $J = 8,41$ Hz; $J = 10,13$ Hz; 1H), 7,26–7,40 (m, 5H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 70,26; 75,03; 76,86; 77,11; 77,37; 112,27; 112,36; 126,73; 128,00; 128,98; 141,50; 159,52 ppm. Các dữ liệu này đã được chỉnh tác giả công bố trên tạp chí Organic Letter (xem “supporting information”) [9]. Ngoài ra, đo NSQC [α] $^{29,4}_D = -36,5$ (c 1,01; CHCl_3) đã khẳng định sản phẩm thu được là đồng phân tả tuyền với góc quay cực âm.

4. KẾT LUẬN

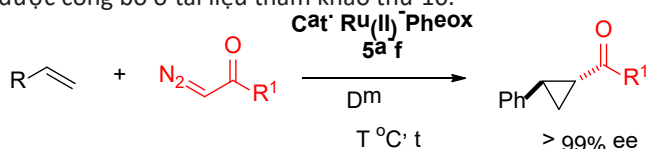
Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xây dựng

quy trình tổng hợp và tinh chế các dẫn xuất của (S)-diphenyl-4,5-dihydrooxazole **4a-f** có độ tinh khiết lớn hơn 99% với hiệu suất của quy trình đạt 83,2–94,5%. Sản phẩm đã được nhận dạng, khẳng định cấu trúc bằng đo NSQC và các phương pháp phổ (IR, NMR, GC – MS); được xác định hàm lượng sau khi tinh khiết hóa sản phẩm bằng sắc ký cột sử dụng silica gel, với hệ eluant Hexane : Ethyl acetate. Các dẫn xuất này sẽ được sử dụng làm tiền chất để tổng hợp các dẫn xuất của xúc tác bất đối xứng Ru(II)-Pheox. Xúc tác này đã được chứng minh là rất hiệu quả trong quá trình nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất có một ĐPDQ [7-10]. Vì vậy nhóm sẽ tiếp tục tiến hành nghiên cứu các quy trình như sau:

1. Tổng hợp Ru(II)-Pheox



2. Tổng hợp các dẫn chất có một ĐPDQ (> 99 % ee: tỷ lệ đồng phân S:R > 99:1). Nghiên cứu mở rộng từ các kết quả đã được công bố ở tài liệu tham khảo thứ 10.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Midori U., Wei H., Bing L., Kiyotaka F.a, Hisashi A., Lai-Xi W., Kenji Y. (2008), “Mutants of *Mucor hiemalis* Endo- β -N-acetylglucosaminidase Show Enhanced Transglycosylation and Glycosynthase-like Activities”, *J. Biol. Chem.* 283, pp. 4469–4479.
2. Florian C. G., Robert L., Birgit B., Rainer J., Markus E. (2007), “Synthesis, biodistribution and excretion of radiolabeled poly(2-alkyl-2-oxazoline)s”, *J. Controlled Release.* 119, 291–300.
3. Francis A. C., Richard J. S. (2008), “Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and mechanisms”, 5th Ed. Springer Publisher, pp. 119-121.
4. Hava C., Efrat G., Liron L., Israel A. (2004), “Trends in the development of chiral drugs”. *Drug Discovery Today.* 3, pp.105-110.
5. Kim K.H, Kim H.J, Lee J.H, Lee S.C (2001), “High-performance liquid chromatographic and capillary

- electrophoretic methods for the quantitation of the (S)-terbutaline in (R)-terbutaline”. *Chromatographia*, vol. 53 (5), pp. 334–337.
6. Shen Z, Wang S, Bakhtiar R. (2002), “Enantiomeric separation and quantification of fluoxetine (Prozac) in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry using liquid-liquid extraction in 96- well plate format”. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 16, pp. 332-8.
7. Chanthamath, S.; Nguyen, D. T; Shibatomi, K.; Iwasa, S. (2013), “Highly Enantioselective Synthesis of Cyclopropylamine Derivatives via Ru(II)-Pheox-Catalyzed Direct Asymmetric Cyclopropanation of Vinylcarbamates” *Org. Lett.*, 15, 772–775.
8. Chanthamath, S.; Iwasa, S. “Enantioselective Cyclopropanation of a Wide Variety of Olefins Catalyzed by Ru(II)-Pheox Complexes”, *Acc. Chem. Res.* 49, 2080–2090.

9. Le, T. L. Chi; Ozaki, S.; Chanthamath, S.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. (2018), Direct Catalytic Asymmetric Cyclopropylphosphonation Reactions of N,N-Dialkyl Groups of Aniline Derivatives by Ru(II)-Pheox Complex”, *Org. Lett.* 20, 4490–4493.

10. Le, T. L. Chi; Agus Surhato, Chanthamath, S.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. (2018), “Catalytic Asymmetric Intermolecular Cyclopropanation of Diazoketones with Olefins by Using Novel Ru(II)-Pheox Complex”, *Adv. Synth. Catal.* 5, 951–955.