

TỔNG HỢP BẤT ĐỐI XỨNG CÁC DẪN XUẤT XÚC TÁC Ru(II)- DIALKYL-PHEOX TỪ CÁC DẪN XUẤT QUANG HOẠT (S)-2-AMINO- PHENYLETHANOL SỬ DỤNG TRONG PHẢN ỨNG TẠO VÒNG BA (CYCLOPROPANATION)

Lê Thị Loan Chi^{1*}, Seiji Iwasa²

¹ Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế, 6 Ngô Quyền, 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: 16-12-2022; Ngày chấp nhận đăng: 17-03-2023)

Tóm tắt. Phát triển dược phẩm mới chứa đồng phân đối quang tinh khiết đang là một hướng mới của ngành công nghiệp dược thế giới trong những năm gần đây. Các chất xúc tác bất đối xứng đóng một vai trò không thể thiếu trong quá trình tổng hợp các sản phẩm đối quang tinh khiết. Chất xúc tác bất đối xứng Ru(II)-pheox đã được công bố có hiệu quả cho các phản ứng tạo ra các đồng phân đối quang tinh khiết. Trong nghiên cứu này, một quy trình tổng hợp bất đối xứng các dẫn xuất của Ru(II)-*dialkyl*-pheox được đề xuất. Quy trình bao gồm quá trình tổng hợp bất đối xứng các dẫn xuất oxazoline từ tiền chất và tạo phức giữa ruthenium và các phối tử oxazoline. Với quy trình này, bốn dẫn xuất bất đối xứng Ru(II)-*dialkyl*-pheox đã được tổng hợp thành công với hiệu suất cao (>60%).

Từ khóa: Ru(II)-*dialkyl*-pheox, tổng hợp bất đối xứng, oxazoline, Ru(II)-pheox

Asymmetric synthesis of Ru(ii)-dialkyl-pheox catalysts from (S)-2-Amino-phenylehanol for cyclopropanation

Le Thi 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>

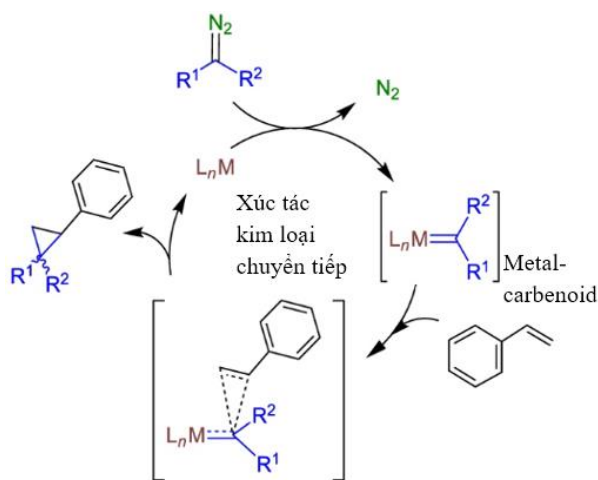
(Received: 16 December 2022; Accepted: 17 March 2023)

Abstract. The development of new pharmaceutical products containing pure enantiomers is a recent direction in the world's pharmaceutical industry. Asymmetric catalysts play an essential role in the synthesis of pure enantiomers. The Ru(II)-pheox catalyst has been reported to be effective for the asymmetric reactions producing pure enantiomers. In this study, an asymmetric synthesis of Ru(II)-*dialkyl*-pheox derivatives is proposed. The process consists of the asymmetric synthesis of oxazoline derivatives from precursors and the complexation between ruthenium and oxazoline ligands. With this procedure, four Ru(II)-*dialkyl*-pheox derivatives were successfully synthesized with a high yield (>60%).

Keywords: Ru(II)-*dialkyl*-pheox, asymmetric synthesis, oxazoline derivatives, Ru(II)-pheox catalyst

1 Giới thiệu

Xu hướng nghiên cứu phát triển được phẩm mới chứa đồng phân đối quang (ĐPĐQ) tinh khiết thay vì sử dụng thuốc hỗn hợp racemic chứa các ĐPĐQ có tác dụng dược lý không giống nhau với mục đích giảm lượng dược chất đưa vào cơ thể, giảm tác dụng phụ, tránh độc tính của thành phần đối quang còn lại đang là một hướng phát triển mới của ngành công nghiệp dược thế giới trong những năm gần đây [1]. Các chất xúc tác bất đối xứng đóng một vai trò không thể thiếu trong quá trình tổng hợp các sản phẩm đối quang tinh khiết. Một trong những chất xúc tác bất đối xứng đã được công bố có hiệu quả cho các phản ứng tạo ra các đồng phân đối quang tinh khiết là các phức hợp của ruthenium với các phối tử để hình thành các phức như $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, RuPhebox và RuPybox [2],[3]. Các dẫn xuất này đóng vai trò là chất xúc tác kết hợp tạm thời với các hợp chất diazo để tạo nên các phức trung gian Ru-carbenoid, ứng dụng trong các loại phản ứng tạo một đồng phân đối quang gần tinh khiết như phản ứng tạo vòng 3 (Hình 1), phản ứng chèn C-H và phản ứng chèn Si-H [4].



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

Trong bài báo này, chúng tôi công bố quy trình tổng hợp bất đối xứng các dẫn xuất của Ru(II)-*dialkyl*-Pheox từ các dẫn xuất quang hoạt (S)-2-amino-phenylethanol. Các sản phẩm này được sử dụng làm chất xúc tác bất đối xứng trong các phản ứng tạo vòng ba để tạo ra các hợp chất đối quang tinh khiết trong bài báo tiếp theo.

Quy trình tổng hợp bất đối xứng các dẫn xuất Ru-Pheox gồm hai giai đoạn chính, giai đoạn 1 – tổng hợp bất đối xứng các dẫn xuất oxazoline từ tiền chất và giai đoạn 2 – tạo phức giữa ruthenium và các phối tử oxazoline, hình thành các dẫn xuất bất đối xứng Ru-Pheox. Trong đó, giai đoạn 1 có quy trình phản ứng lần đầu tiên được chúng tôi công bố [5]. Giai đoạn 2 có quy trình phát triển từ nghiên cứu đã được chúng tôi công bố trước đây [6].

2 Đối tượng và phương pháp

2.1 Đối tượng

Tổng hợp bất đối xứng bốn dẫn xuất oxazoline, từ đó tổng hợp bất đối xứng bốn dẫn xuất phức Ru-*dialkyl*-Pheox.

2.2 Hóa chất và thiết bị

Các hóa chất $[(\text{Benzene})\text{RuCl}_2]_2$ (Merk 99%, Đức), sodium hydroxide NaOH, potassium hexafluorophosphate KPF_6 (TCI >95%, Nhật), thionyl chloride SOCl_2 (TCI, Nhật), 3-nitrobenzoyl chloride $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{COCl}$ (TCI, Nhật), benzoyl chloride $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ (TCI, Nhật), 3-methylbenzoyl chloride $\text{H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{COCl}$ (TCI, Nhật), 3-methoxybenzoyl chloride $\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{COCl}$ (TCI, Nhật), triethylamin Et_3N (TCI >98%, Nhật), sodium bicarbonate NaHCO_3 (TCI 99%, Nhật), sodium sulfate Na_2SO_4 (TCI >99%, Nhật); các dung môi dichloromethane CH_2Cl_2 , methanol CH_3OH , ethanol $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, n-Hexane C_6H_{14} ,

ethylacetate $\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$, chloroform CHCl_3 (đều từ Kanto, Nhật); acetonitrile CH_3CN (Wako, Nhật), phenylmagnesium bromide PhMgBr (Merck, Đức), methylmagnesium bromide CH_3MgBr (Merck, Đức), methanesulfonic acid CH_3HSO_3 (Wako, Nhật) và rây phân tử (molecular sieve) 4 Å (Merck, Đức) đã được sử dụng trong nghiên cứu.

Các thí nghiệm được tiến hành tại phòng nghiên cứu của giáo sư Iwasa, Trường Đại học Toyohashi, Nhật Bản. Tất cả các phản ứng được thực hiện trong môi trường argon trừ khi có ghi chú khác; hệ thống phản ứng được cài đặt có kiểm soát nhiệt bằng cảm biến nhiệt. Tất cả các phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (TLC); các tấm thủy tinh được phủ sẵn silica gel Merck KGaA 60 F254 với độ dày lớp 0,2 mm. Tất cả các nguyên liệu đều có sẵn trên thị trường và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trừ khi có ghi chú khác. Các sản phẩm được quan sát bằng cách chiếu tia UV hoặc xử lý bằng dung dịch phosphomolybdic acid, dung dịch KMnO_4 hoặc dung dịch *p*-anisaldehyde. Cột sắc ký được nhồi bằng silica gel (Merck, Art. No.7734). Phổ ^1H NMR (500, 400 MHz) và ^{13}C NMR (126, 100 MHz) được ghi trên máy quang phổ JEOL JNM-ECX500 và JEOL JM-ECS400. Độ dịch chuyển hóa học được trình bày theo đơn vị ppm (δ) chứa tetrametylsilan (0 ppm) trong CDCl_3 . Các phép đo góc quay cực được thực hiện trên máy đo phân cực JASCO P-1030 ở vạch natri D (ô mẫu 1 mL). Phổ khối lượng MS được ghi trên máy LC-TOF JMS-T100LP. Phổ IR được ghi trên máy FT-IR JASCO 4700.

2.3 Tiến hành phản ứng

Cài đặt các phản ứng theo các tỷ lệ khối lượng các chất được mô tả chi tiết bên dưới. Dùng sắc ký lớp mỏng TLC để xác định sơ bộ thời gian kết thúc phản ứng. Sau đó, lấy 1 mL mẫu, sấy khô mẫu hoàn toàn bằng hệ thống bay hơi dung môi dùng ni tơ lỏng và ghi phổ cộng hưởng từ hạt

nhân ^1H NMR, so sánh phổ của mẫu sản phẩm thô với phổ của các nguyên liệu đầu vào để xác định hướng phản ứng và xem xét thời gian phản ứng kết thúc. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm thô được bốc hơi bằng máy cô quay chân không; sau đó bốc hơi hoàn toàn bằng hệ thống bốc hơi dùng ni tơ lỏng và thu được sản phẩm thô. Sử dụng sắc ký cột để tách sản phẩm tinh khiết và ghi ^1H NMR. Đối với các sản phẩm dùng làm tiền chất cho các phản ứng tiếp theo thì không ghi ^{13}C NMR và các thông số khác. Chỉ thực hiện việc xác định cấu trúc với các dẫn xuất là sản phẩm cuối cùng.

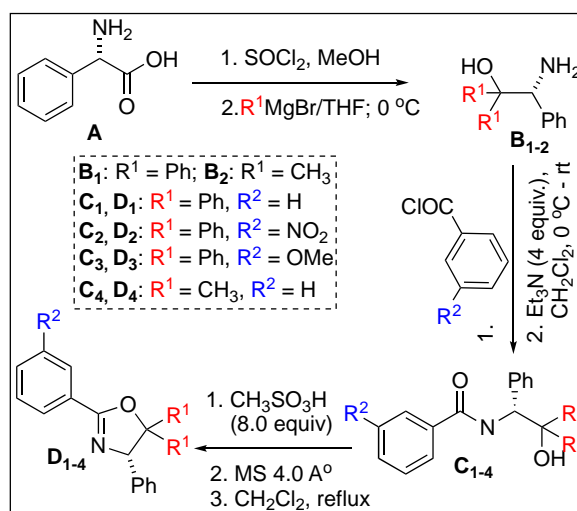
2.4 Xác định độ tinh khiết quang học và cấu trúc

Tiến hành chạy sắc ký lớp mỏng (TLC), chạy sắc ký cột, ghi ^1H NMR, ^{13}C NMR, xác định góc quay cực riêng $[\alpha]_D$, ghi phổ hồng ngoại IR và tiến hành sắc ký khối phổ MS.

3 Kết quả và thảo luận

3.1 Kết quả

Tổng hợp bất đối xứng các phối tử là dẫn xuất của oxazoline



Hình 2. Quy trình tổng hợp bất đối xứng các dẫn xuất oxazoline

Tổng hợp bất đối xứng hợp chất **D1** ((S)-2,4,5,5-tetraphenyl-4,5-dihydrooxazole)

(S)-Diphenylphenylglycinol **B1** được tổng hợp theo phản ứng sử dụng tác nhân Grinard đã được công bố [7].

Cho lần lượt hỗn hợp chứa (S)-diphenylphenylglycinol **B1** (954,9 mg, 3,3 mmol, 1,1 đương lượng) và dung dịch chứa benzoyl chloride (421,7 mg, 3 mmol, 1 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (20 mL) vào bình cầu; Et₃N (1,7 mL, 12 mmol, 4 đương lượng) được thêm từng giọt và khuấy liên tục ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được bốc hơi trong chân không. Dung dịch NaHCO₃ (aq.) (30 mL) được thêm vào phần còn lại và khuấy trong năm phút. Chiết sản phẩm hữu cơ bằng CH₂Cl₂ (3 × 25 mL), sấy khô bằng Na₂SO₄ khan, và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô mong muốn **C1**. Tinh chế **C1** bằng sắc ký cột silica gel với Hex/EtOAc (6/1 (v/v)) để thu được **C1** tinh khiết (1074,3 mg, hiệu suất 91%).

Cho lần lượt hỗn hợp hỗn hợp chứa **C1** (1967,4 mg, 5 mmol, 1 đương lượng) và methansulfonic acid (40 mmol, 2,7 mL, 8 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (30 mL), rây phân tử 4 Å (3 g) vào bình cầu và cho hồi lưu trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với CH₂Cl₂ (20 mL), rửa bằng dung dịch NaHCO₃ (40 mL) và nước muối bão hòa. Sau chiết thu được hệ dung môi hữu cơ, sấy khô lớp hữu cơ trên bằng Na₂SO₄ khan. Bốc hơi dung môi trong chân không để thu được (S)-2,4,5,5-tetraphenyl-4,5-dihydrooxazol (**D1**) thô. Tinh chế **D1** bằng sắc ký cột silica gel với Hex/EtOAc (4/1 (v/v)) để thu được **D1** tinh khiết (chất rắn màu vàng, 1595,8 mg, hiệu suất 85%).

$[\alpha]_D^{27,4} = -2,58$ (c 0,96, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 7,26 Hz, 2H), 7,73 (t, J = 8,41 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,26 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,26 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 8,79 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,26 Hz, 1H), 6,90–7,04 (m, 10H), 6,13 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163,35, 144,84,

140,54, 138,77, 131,97, 128,75, 128,68, 128,65, 128,22, 127,92, 127,77, 127,42, 126,92, 126,85, 126,65, 94,41, 80,02.

IR (neat) ν 3061, 2926, 1645, 1520, 778 cm⁻¹.

HRMS (DART) dự kiến C₂₇H₂₂NO [M+H]⁺: 376,17014; thực tế: 376,17010.

Tổng hợp bất đối xứng hợp chất **D2** ((S)-2-(3-nitrophenyl)-4,5,5-triphenyl-4,5-dihydrooxazole)

Cho lần lượt hỗn hợp gồm (S)-diphenylphenylglycinol **B1** (954,9 mg, 3,3 mmol, 1,1 đương lượng) và dung dịch chứa 3-nitrobenzoyl chloride (556,7 mg, 3 mmol, 1 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (20 mL) vào bình cầu; Et₃N (1,7 mL, 12 mmol, 4 đương lượng) được thêm từng giọt và khuấy liên tục ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được bốc hơi trong chân không. Dung dịch NaHCO₃ (aq.) (30 mL) được thêm vào phần còn lại và khuấy trong năm phút. Chiết sản phẩm hữu cơ bằng CH₂Cl₂ (3 × 25 mL); sấy khô lớp hữu cơ trên bằng Na₂SO₄ khan và cô trong chân không để thu được sản phẩm **C2**. Tinh chế **C2** bằng sắc ký cột silica gel với Hex/EtOAc (6/1 (v/v)) để tạo ra **C2** tinh khiết (929,2 mg, hiệu suất 89%).

Cho lần lượt hỗn hợp hỗn hợp chứa **C2** (2192,4 mg, 5 mmol, 1 đương lượng), methansulfonic acid (40 mmol, 2,7 mL, 8 đương lượng) trong CH₂Cl₂ (30 mL) và rây phân tử 4 Å (3 g) vào bình cầu và hồi lưu trong 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với CH₂Cl₂ (20 mL), rửa bằng dung dịch NaHCO₃ (40 mL) và nước muối bão hòa. Sau khi chiết thu được hệ dung môi hữu cơ; sấy khô lớp hữu cơ trên bằng Na₂SO₄ khan. Bốc hơi dung môi trong chân không để thu được (S)-2-(3-nitrophenyl)-4,5,5-triphenyl-4,5-dihydrooxazol **D2** thô. Tinh chế **D2** bằng sắc ký cột silica gel với Hex/EtOAc (4/1 (v/v)) để thu được **D2** tinh khiết (chất rắn màu vàng, 1932,7 mg, hiệu suất 92%).

$[\alpha]_D^{27,2} = -2,66$ (c 1,04, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (d, J = 1,91 Hz, 1H), 8,54 (d, J =

7,64 Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 8,41$ Hz, 1H), 7,68–7,73 (m, 3H), 7,44 (t, $J = 7,64$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,64$ Hz, 1H), 7,06–7,10 (m, 3H), 6,97–7,03 (m, 7H), 6,20 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161,27, 148,53, 144,20, 139,93, 138,01, 134,39, 129,85, 129,54, 128,75, 128,50, 128,48, 127,97, 127,59, 127,46, 127,03, 126,75, 126,58, 126,37, 123,58, 95,31, 72,92 ppm.

IR (neat) ν 3087, 2926, 2316, 1951, 1659, 861 cm^{-1} .

HRMS (DART) dự kiến $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421,15522; thực tế: 421,15520.

Tổng hợp bất đối xứng hợp chất D3 ((S)-2-(3-methoxyphenyl)-4,5,5-triphenyl-4,5-dihydrooxazole)

Cho lần lượt hỗn hợp gồm (S)-diphenylphenylglycinol **B**₁ (954,9 mg, 3,3 mmol, 1,1 đương lượng) và dung dịch chứa 3-methoxybenzoyl chloride (511,8 mg, 3 mmol, 1 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (20 mL) vào bình cầu; Et_3N (1,7 mL, 12 mmol) được thêm từng giọt và khuấy liên tục ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch NaHCO_3 (aq.) (30 mL) được thêm vào phần còn lại và khuấy trong năm phút. Chiết sản phẩm hữu cơ bằng CH_2Cl_2 (3 × 25 mL), sấy khô bằng Na_2SO_4 khan và cô trong chân không để thu được sản phẩm **C**₃. Tinh chế **C**₃ thô bằng sắc ký cột silica gel với Hex/EtOAC (6/1 (v/v)) để tạo ra **C**₃ tinh khiết (1129,9 mg, hiệu suất 89%).

Cho lần lượt hỗn hợp chứa **C**₃ (2117,6 mg, 5 mmol, 1 đương lượng), methansulfonic acid (40 mmol, 2,7 mL, 8 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (30 mL) và rây phân tử 4 Å (3 g) vào bình cầu và hồi lưu trong 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với CH_2Cl_2 (20 mL), rửa bằng dung dịch NaHCO_3 (40 mL) và nước muối bão hòa. Sau chiết thu được hệ dung môi hữu cơ; sấy khô lớp hữu cơ trên bằng Na_2SO_4 khan. Bốc hơi dung môi trong chân không để thu được (S)-2-(3-methoxyphenyl)-4,5,5-triphenyl-4,5-dihydrooxazol **D**₃ thô. Tinh chế **D**₃

bằng sắc ký cột silica gel với Hex/EtOAC (4/1 (v/v)) để thu được **D**₃ tinh khiết (chất rắn màu vàng, 1905,9 mg, hiệu suất 94%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{27,8} = -2,32$ (c 0,97, CHCl_3), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, $J = 7,64$ Hz, 1H), 7,72–7,75 (m, 3H), 7,48 (t, $J = 8,03$ Hz, 3H), 7,33 (t, $J = 7,26$ Hz, 1H), 6,97–7,14 (m, 11H), 6,13 (s, 1H), 3,88 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163,25, 159,82, 144,82, 140,47, 138,71, 129,82, 129,04, 129,01, 128,66, 128,23, 127,93, 127,42, 126,91, 126,87, 126,62, 126,59, 121,20, 118,59, 113,18, 94,42, 80,07, 55,68 ppm.

IR (neat) ν 3061, 2928, 1949, 1651, 755 cm^{-1} .

HRMS (DART) dự kiến $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406,18070; thực tế: 406,18070.

Tổng hợp bất đối xứng hợp chất D4 ((S)-5,5-dimethyl-2,4-diphenyl-4,5-dihydrooxazole)

(S)-Diphenylphenylglycinol **B**₂ được tổng hợp theo phản ứng sử dụng tác nhân Grinard đã được công bố [8].

Cho lần lượt hỗn hợp gồm (S)-dimethylphenylglycinol **B**₂ (545,3 mg, 3,3 mmol, 1,1 đương lượng) và dung dịch chứa benzoyl chloride (421,7 mg, 3 mmol, 1 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (20 mL) vào bình cầu; Et_3N (1,70 mL, 12 mmol, 4 đương lượng) được thêm từng giọt và khuấy liên tục ở 0 °C. Sau khi khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Dung dịch NaHCO_3 (aq.) (30 mL) được thêm vào phần còn lại và khuấy trong năm phút. Sản phẩm hữu cơ được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 × 25 mL); sấy khô bằng Na_2SO_4 khan và cô trong chân không để thu được **C**₃ thô. **C**₃ thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với Hex/EtOAC (6/1 (v/v)) để thu được **C**₃ tinh khiết (hiệu suất 82%).

Cho lần lượt hỗn hợp chứa **C**₃ (1346,7 mg, 5 mmol, 1 đương lượng), methansulfonic acid (40 mmol, 2,7 mL, 8 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (30 mL) và rây phân tử 4 Å (3 g) vào bình cầu và hồi

lưu trong trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH₂Cl₂ (20 mL), rửa bằng dung dịch NaHCO₃ và nước muối bão hòa. Sấy khô lớp hữu cơ trên bằng Na₂SO₄ khan. Dung môi được bốc hơi trong chân không để thu được (S)-5,5-dimethyl-2,4-diphenyl-4,5-dihydrooxazole **D**₄ thô. Tinh chế **D**₄ bằng sắc ký cột silica gel với Hex/EtOAc (4/1 (v/v)) để thu được **D**₄ tinh khiết (chất rắn màu trắng, hiệu suất 95%).

$[\alpha]_D^{24,2} = +0,48$ (c 1,09, CHCl₃), ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,40–7,52 (m, 3H), 7,23–7,35 (m, 5H), 5,04 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163,73, 139,11, 131,46, 128,42, 128,33, 127,56, 127,35, 87,41, 78,55, 29,20, 24,01 ppm.

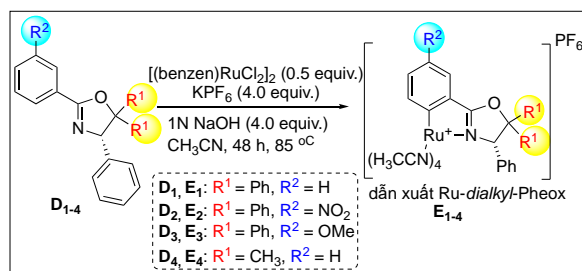
IR (neat) ν 3061, 2975, 1645, 1339, 1066, 844 cm⁻¹.

HRMS (DART) dự kiến C₁₇H₁₈NO [M+H]⁺: 252,13884; thực tế: 252,13880.

Tổng hợp bất đối xứng các dẫn xuất của Ru-(Pheox)

Tổng hợp bất đối xứng phức E1 (Ru(II)-diphenyl-Pheox)

Cho hỗn hợp gồm (S)-2,4,5,5-tetraphenyl-4,5-dihydrooxazol **D**₁ (150,1 mg, 0,4 mmol, 1 đương lượng), [(benzen)RuCl₂]₂ (100,36 mg, 0,2 mmol, 0,5 đương lượng) và KPF₆ (294,4 mg, 1,6 mmol, 4 đương lượng) vào bình cầu hai cổ gắn ống sinh hàn. Cho CH₃CN (10 mL) và NaOH 1 N (aq.) (1,6 mL, 1,6 mmol, 4 đương lượng) vào cổ bình còn lại. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 24 giờ ở 85 °C. Loại bỏ dung môi trong chân không và thu được sản phẩm thô **E**₁. Tinh chế **E**₁ bằng sắc ký cột silica gel với CH₃CN/CH₂Cl₂ (1/10 (v/v)) để thu được phức **E**₁ tinh khiết (chất rắn màu vàng, 271,4 mg, hiệu suất 94%).



Hình 3. Quy trình tổng hợp bất đối xứng các dẫn xuất Ru-dialkyl-pheox

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 7,39 (t, J = 7,93, 2H), 7,20–7,28 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 6,94–7,11 (m, 9H), 5,84 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,80 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 186,84, 173,88, 144,09, 139,65, 138,39, 137,70, 134,77, 129,57, 129,41, 128,77, 128,32, 127,83, 127,63, 127,39, 127,04, 126,53, 126,34, 126,16, 121,79, 121,00, 120,67, 120,64, 120,45, 120,37, 97,36, 76,80, 4,32, 4,04, 3,46, 3,18 ppm.

IR (neat) ν 3059, 2271, 1624, 839 cm⁻¹.

Tổng hợp bất đối xứng phức E2 (p-nitro Ru(II)-diphenyl-Pheox)

Cho hỗn hợp gồm (S)-2-(3-nitrophenyl)-4,5,5-triphenyl-4,5-dihydrooxazole **D**₂ (168,06 mg, 0,4 mmol, 1 đương lượng), [(benzen)RuCl₂]₂ (100,4 mg, 0,2 mmol, 0,5 đương lượng) và KPF₆ (294,4 mg, 1,6 mmol, 4 đương lượng) vào bình cầu hai cổ gắn ống sinh hàn. Cho CH₃CN (10 mL) và NaOH 1 N (aq.) (1,6 mL, 1,6 mmol, 4 đương lượng) vào cổ bình còn lại. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 24 giờ ở 85 °C. Loại bỏ dung môi trong chân không và thu được sản phẩm thô **E**₂. Tinh chế **E**₂ bằng sắc ký cột silica gel với CH₃CN/CH₂Cl₂ (1/10 (v/v)) để thu được phức **E**₂ tinh khiết (chất rắn màu lục, 156 mg, hiệu suất 94%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2,44, 2,44 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,41 (t,

$J = 7,63$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,02$ Hz, 2H), 6,96–7,11 (m, 8H), 5,95 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172,89, 143,47, 139,14, 136,99, 135,55, 129,38, 128,90, 128,59, 128,11, 127,76, 127,53, 127,25, 126,38, 126,22, 122,62, 122,01, 121,81, 121,31, 119,73, 98,39, 76,61, 4,16, 3,86, 3,33, 3,15 ppm.

IR (neat) ν 3235, 2931, 2278, 1628, 1323, 840 cm^{-1} .

Tổng hợp bất đối xứng phức E3 (*m*-methoxy Ru(II)-diphenyl-Pheox)

Cho hỗn hợp gồm (S)-2-(4-nitrophenyl)-4-phenyl-4,5-dihydrooxazol **D**₃ (162,1 mg, 0,4 mmol, 1 đương lượng), [(benzen)RuCl₂]₂ (100,4 mg, 0,2 mmol, 0,5 đương lượng) và KPF₆ (294,4 mg, 1,6 mmol, 4 đương lượng) vào bình cầu hai cổ gắn ống sinh hàn. Cho CH₃CN (10 mL) và NaOH 1 N (aq.) (1,6 mL, 1,6 mmol, 4 đương lượng) vào cổ bình còn lại. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 24 giờ ở 85 °C. Loại bỏ dung môi trong chân không và thu được sản phẩm thô E₃. Tinh chế E₃ bằng sắc ký cột silica gel với CH₃CN/CH₂Cl₂ (1/10 (v/v)) để thu được phức E₃ tinh khiết (chất rắn màu vàng, 92,9 mg, hiệu suất 57%).

^1H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,77 (d, $J = 7,26$ Hz, 2H), 7,54 (dd, $J = 0,76, 1,15$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 8,41$ Hz, 2H), 7,25–7,3 (m, 1H), 6,96–7,14 (m, 11H), 6,77 (d, $J = 7,64$ Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,41 (s, 3H, CH₃CN), 2,25 (s, 3H, CH₃CN), 1,93 (s, 3H, CH₃CN), 1,84 (s, 3H, CH₃CN). ^{13}C NMR (100 MHz, CD₃CN) δ 174,00, 171,09, 170,59, 144,60, 139,68, 137,57, 136,24, 129,43, 128,69, 128,53, 127,86, 127,76, 127,62, 127,10, 126,43, 125,75, 122,48, 122,26, 121,49, 121,34, 119,57, 113,59, 97,12, 76,36, 56,27, 3,01, 2,46 ppm.

IR (neat) ν 3666, 3036, 2932, 1632, 1408, 843 cm^{-1}

Tổng hợp bất đối xứng phức E4 (Ru(II)-dimethyl-Pheox)

Cho hỗn hợp gồm (S)-5,5-dimethyl-2,4-diphenyl-4,5-dihydrooxazol **D**₄ (100,4 mg, 0,4 mmol, 1 đương lượng), [(benzen)RuCl₂]₂ (100,4 mg, 0,2 mmol, 0,5 đương lượng) và KPF₆ (294,4 mg, 1,6 mmol, 4 đương lượng) vào bình cầu hai cổ gắn ống sinh hàn. Cho CH₃CN (10 mL) và NaOH 1 N (aq.) (1,6 mL, 1,6 mmol, 4 đương lượng) vào cổ bình còn lại. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 24 giờ ở 85 °C. Loại bỏ dung môi trong chân không và thu được sản phẩm thô E₄. Tinh chế E₄ bằng sắc ký cột silica gel với CH₃CN/CH₂Cl₂ (1/10 (v/v)) để thu được phức E₄ tinh khiết (chất rắn màu lục, 124,2 mg, hiệu suất 92%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, $J = 7,02$, 1H), 7,51 (d, $J = 7,32$ Hz, 1H), 7,30 (s, 3H), 7,20 (t, $J = 7,02$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 6,71$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173,97, 138,55, 135,90, 128,58, 128,38, 128,08, 127,86, 125,77, 121,78, 120,81, 91,09, 75,87, 53,59, 29,39, 23,99, 4,34, 4,12, 3,82, 2,81 ppm.

IR (neat) ν 2981, 2270, 1619, 1452, 840 cm^{-1} .

3.2 Thảo luận

Quy trình tổng hợp bất đối xứng các phối tử là dẫn xuất của oxazoline

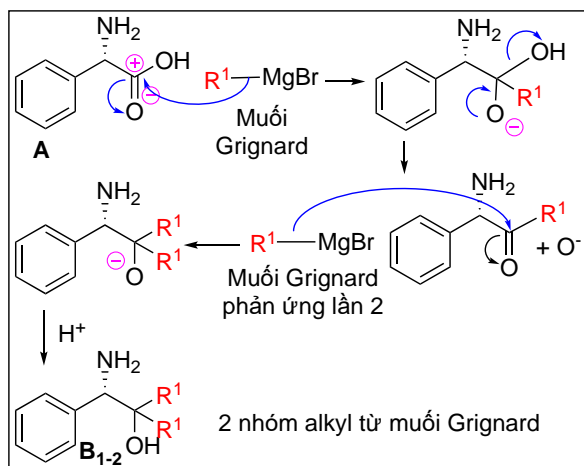
Giai đoạn từ **A** đến **B**₁₋₂ là phản ứng Grignard [9]. Tác nhân này phản ứng với carboxylic acid tạo phản ứng cộng, nhưng có sự khác biệt với aldehyde và cetone là sản phẩm của phản ứng cộng này được cộng hợp hai lần để tạo thành **B**₁₋₂. (xem cơ chế phản ứng tại Hình 4).

Khi thực hiện phản ứng Grignard cần chú ý rằng các tác chất RMgX dễ thủy phân tạo kết tủa. Vì vậy, trong quá trình lấy tác chất cho phản ứng nên sử dụng bộ xi lanh pitong bằng kim loại, cho trực tiếp tác chất vào bình phản ứng từng giọt một để tăng hiệu suất phản ứng.

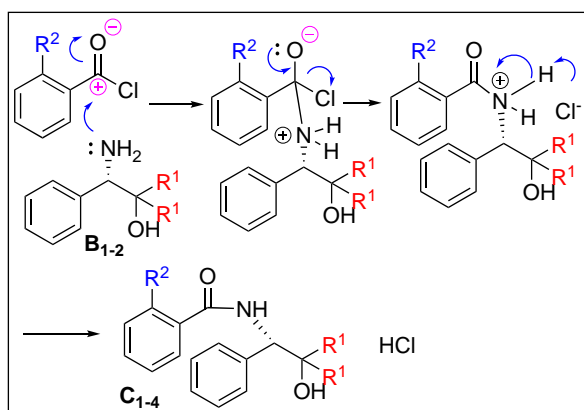
Giai đoạn từ **B**₁₋₂ đến **C**₁₋₄ là phản ứng giữa acyl chloride và amine [10], có cơ chế gồm hai

bước (Hình 5). Giai đoạn này tương đối dễ thực hiện, hiệu suất cao.

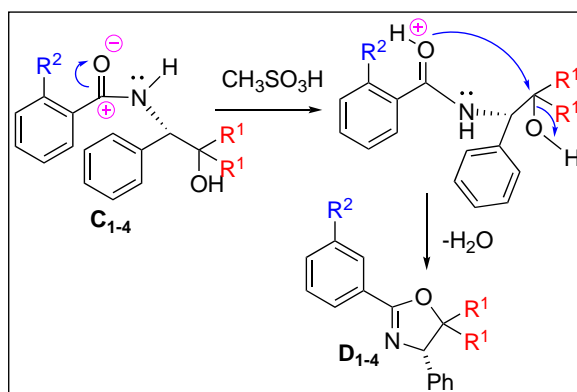
Giai đoạn từ C₁₋₄ đến D₁₋₄ là giai đoạn đóng mạch vòng. Giai đoạn này sử dụng acid mạnh để quá trình chuyển hoá sản phẩm được tốt hơn, hơn nữa còn sử dụng rây phân tử 4 Å trong suốt quá trình phản ứng để hấp phụ hết lượng nước hình thành. Mục đích của các yếu tố này nhằm tăng hiệu suất phản ứng (Hình 6) [11].



Hình 4. Cơ chế phản ứng Grignard từ A đến B₁₋₂



Hình 5. Cơ chế phản ứng của B₁ → C₁



Hình 6. Cơ chế phản ứng Grignard từ A đến B₁₋₂

4 Kết luận

Chúng tôi đã tổng hợp thành công dẫn xuất bất đối xứng của oxazoline, từ đó tổng hợp bất đối xứng các dẫn xuất của phức Ru-*dialkyl*-pheox. Hiệu suất của mỗi giai đoạn tương đối cao (từ các tác chất ban đầu cho đến sản phẩm cuối đều trên 60%). Phức này có rất nhiều ứng dụng; nổi bật là ứng dụng y sinh: được sử dụng để xác định mức độ ferritin, calcitonin và cyclosporine và folate trong cơ thể người để chẩn đoán bệnh. Sử dụng trong ức chế miễn dịch, kháng khuẩn và chống ung thư [13],[14]. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu trên còn làm cơ sở khoa học cho nghiên cứu tiếp theo nhằm phát triển các tác nhân mới ứng dụng trong tổng hợp các đồng phân đối quang tinh khiết.

Thông tin tài trợ

Nghiên cứu này được Đại học Huế tài trợ trong đề tài mã số DHH 2020-04-116.

Tài liệu tham khảo

1. Hava C, Efrat G, Liron L, Israel A, "Trends in the development of chiral drugs". Drug Discovery Today. 2004;3:105-110.
2. Hussein AY, Wei S, Nazir A, Si C, Francis V. Ruthenium Pincer Complexes: Synthesis and Catalytic Applications. Advanced Synthesis and Catalysis. 2015;357:283-330.

3. Sparr C, Schweizer WB, Senn, HM, Gilmour, R. Fluorinated Quinine Alkaloids: Synthesis, X-ray Structure Analysis and Antimalarial Parasite Chemotherapy. *Angewandte International Edition Chemie*. 2009;48:3065-3068.
4. Daniela I, Daniela MC and Emma G. The ligand influence in stereoselective carbene transfer reactions promoted by chiral metal porphyrin catalysts. *Dalton Transactions*. 2016;45:15746-15761.
5. Chi LTL, Agus S, Da LH, Soda C, Kazutaka S, Iwasa S. Catalytic Asymmetric Intermolecular Cyclopropanation of a Ketone Carbene Precursor by a Ruthenium(II)-Pheox Complex. *Advanced Synthesis and Catalysis*. 2018;361(5):951-955.
6. Yoko N, Soda C, Kazutaka S, Iwasa S. Ru(II)-Pheox Catalyzed Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of Electron-Deficient Olefins. *Organic Letters*. 2015;17(11): 2792-2795.
7. Otsuki T, Kumagai J, Kohari Y, Okuyama Y, Kwon E, Seki C, et al. Silyloxy Amino Alcohol Organocatalyst for Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones to α,β -Unsaturated Aldehydes. *European Journal of Organic Chemistry*. 2015;33:7292-7300.
8. Tse MK, Bhor S, Klawonn M, Anilkumar G, Jiao H, Döbler C, et al. Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Olefins Using H₂O₂, Part I: Synthesis of New Chiral *N,N,N*-Tridentate Pybox and Pyboxazine Ligands and Their Ruthenium Complexes. *Chemistry – A European Journal*. 2006; 12(7):1855-74.
9. Raphael MP, Jurgen G, Odile E, Michele C. The Grignard Reaction – Unraveling a Chemical Puzzle. *Journal of the American Chemical Society*. 2020; 142(6),2984-2994.
10. Robert JO, David R. *Organic Chemistry Study Guide*. Elsevier. 2015;21,385-418.
11. María CM, Liliana RO. Microwave-Assisted Synthesis of 2-Aryl-2-oxazolines, 5,6-Dihydro-4H-1,3-oxazines, and 4,5,6,7-Tetrahydro-1,3-oxazepines. *Organic Letters*. 2016; 18,6116-6119.
12. 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.
13. Anil KS, Deepak KD, Koushlesh M, Saraswati PM, Rajni Y, Pankaj K. Properties and Applications of Ruthenium. In: Mohindar Singh S, Alan DB, editors. *Noble and Precious Metals*. Rijeka: IntechOpen; 2018. p. Ch. 17.
14. Motswainyana WM, Ajibade PA. Anticancer Activities of Mononuclear Ruthenium(II) Coordination Complexes. *Advances in Chemistry*. 2015;2015:859730.