

NGHIÊN CỨU MỞ RỘNG PHẢN ỨNG TẠO SẢN PHẨM ĐỐI QUANG CYCLOPROPAN CỦA DIAZO ACETOCY ACETONE VÀ CÁC DẪN XUẤT STYRENE, CỦA CÁC DẪN XUẤT DIAZO ACETOCY ACETONE VÀ STYRENE ĐƯỢC XÚC TÁC BỞI PHỨC CHẤT 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, 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>

(Received:....; Accepted:)

Tóm tắt: Trong công bố về “Tối ưu hoá phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan của Diazo acetoncy acetone và styrene được xúc tác bởi phức chất bất đối xứng *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-Pheox” chúng tôi đã đưa ra quy trình tổng hợp sản phẩm đối quang cyclopropan của diazo acetoxy acetone và styrene được xúc tác bởi phức 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 >99:1, và độ chọn lọc đối quang đạt tới 95%. Đây là kết quả nghiên cứu lần đầu tiên được công bố, thể hiện tính hiệu quả của xúc tác này trong phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan. Hơn thế nữa, nghiên cứu cũng có những minh chứng đầy đủ trong các cơ chế hình thành sản phẩm đối quang cyclopropan và ưu tiên tạo sản phẩm *Trans*. Để tiếp tục khẳng định thêm cơ chế đã công bố cũng như mở rộng thêm các chất nền có thể tham gia vào phản ứng trên, tạo ra được các sản phẩm đối quang cyclopropan có độ chọn lọc cao. Chúng tôi tiếp tục mở rộng nghiên cứu phản ứng của diazo acetoncy acetone và các dẫn xuất styrene, phản ứng của các dẫn xuất diazo acetoncy acetone với styrene dưới xúc tác của *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-Pheox trong các điều kiện tối ưu. Các sản phẩm thu được có tính chọn lọc lập thể cao (lên tới 99:1), với hiệu suất tốt (lên tới 92%), độ chọn lọc đối quang gần như tuyệt đối (lên tới 98% ee). Nghiên cứu lần đầu tiên được công bố trên thế giới này góp phần vào sự sẵn có của các sản phẩm đối quang ketone cyclopropyl đang còn khan hiếm trong nhiều nghiên cứu, nhưng được tìm thấy nhiều trong các sản phẩm tự nhiên và có nhiều ứng dụng trong dược phẩm.

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

A SCOPE OF CHIRAL CYCLOPROPANATIONS OF DIAZO ACETOCY ACETONE WITH STYRENE DERIVATIVES, DIAZO ACETOCY ACETONE DERIVATIVES WITH STYRENE CATALYZED BY *p*-NITRO- Ru(II)-DIALKYL-PHEOX

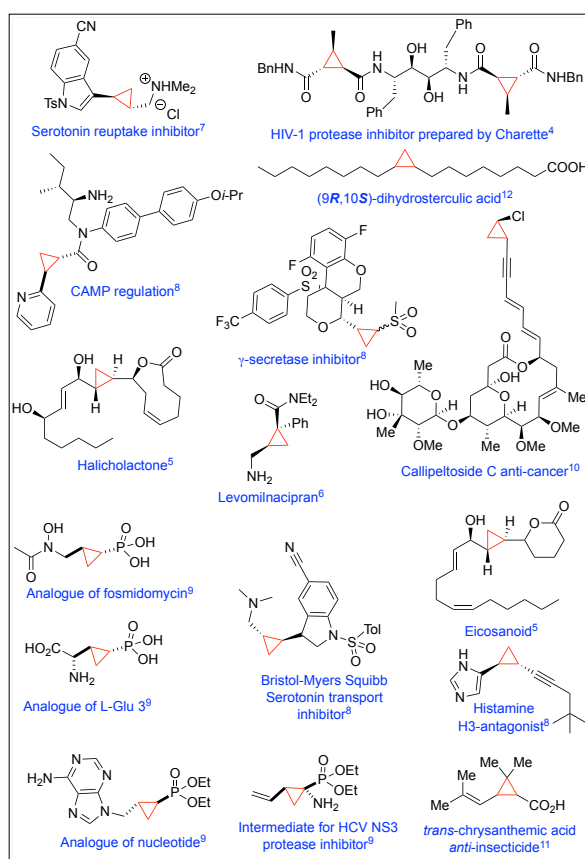
Abstract: In the publication about "The optimization on catalytic asymmetric intermolecular cyclopropanation of diazo acetoncy acetone and styrene by using *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-pheox complex", we presented the asymmetric cyclopropanation of diazo acetoxy acetone and styrene catalyzed by the asymmetric complex *p*-nitro-Ru-*dialkyl*-pheox. This procedure has also been

optimized under suitable solvent and temperature conditions and the products were achieved with high yields, excellent diastereoselectivity >99:1, and high enantioselectivity up to 95%. It is the first published result, demonstrating the effectiveness of this catalyst in the production of cyclopropane enantiomers. Additionally, this study provides sufficient evidence on how cyclopropane enantiomers are formed and how preferential Trans products are formed. We continue to expand our research in order to further verify the published mechanism as well as expand the substrates that can be used to create highly selective cyclopropane enantiomers. Using *p*-nitro-Ru(II)-diphenyl-Pheox as a catalyzer. We investigated the reaction between diazoacetonyl acetone and styrene derivatives, as well as the reaction between acetyonyl diazoacetone derivatives with styrene, the obtained products have high stereoselectivity (up to 99:1), with good yield (up to 92%), excellent enantioselectivity (up to 98% ee). This first published study contributes to the availability of many new and useful enriched cyclopropyl ketone products, found in natural and synthetic products of medicinal significance.

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

1 ĐẶT VẤN ĐỀ

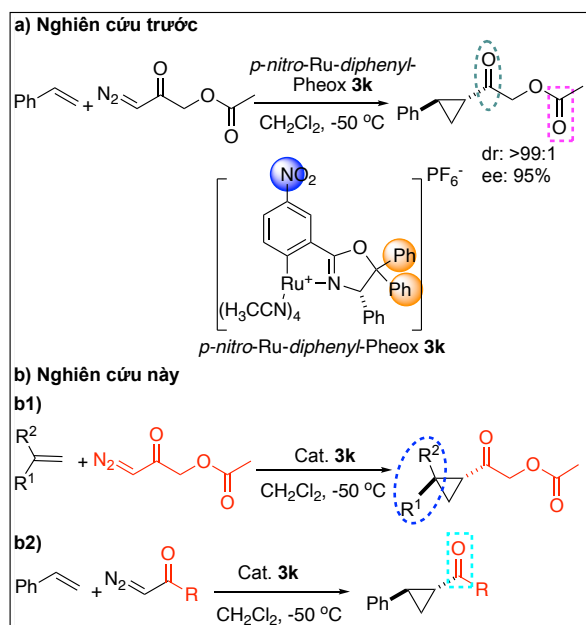
Các dẫn xuất bất đối cyclopropan có hoạt tính quang học đóng vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp sản phẩm tự nhiên và là chất trung gian tổng hợp có giá trị trong hóa học hữu cơ và dược phẩm [1]. Mặt khác, tiểu đơn vị cyclopropane có mặt trong nhiều hợp chất quan trọng về mặt sinh học bao gồm terpen, pheromone, chất chuyển hóa axit béo và axit amin bất thường [2] và nó thể hiện nhiều đặc tính sinh học, bao gồm ức chế enzym và diệt côn trùng, kháng nấm, diệt cỏ, các hoạt động kháng khuẩn, kháng sinh, kháng khuẩn, kháng khối u và kháng vi-rút [3] (Hình 1). Sau công trình tiên phong của Nozaki và cộng sự [13], quá trình tạo sản phẩm cyclopropan bất đối của anken và diazoester được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp đã dành được nhiều nỗ lực đáng kể của các nhà nghiên cứu hàng đầu và nhiều kết quả xuất sắc đã được báo cáo [14]. Tuy nhiên, vẫn còn thách thức để thiết kế các hệ xúc tác trong các điều kiện thích hợp, hoặc thay đổi các chất nền là các dẫn xuất của các hợp chất diazo nhưng vẫn đảm bảo độ chọn lọc đối quang và độ chọn lọc lập thể cao.



Hình 1. Các sản phẩm tự nhiên và dược phẩm có chứa cyclopropan đối quang.

Trong công bố về “Tối ưu hoá phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan của Diazo acetonyl acetone và styrene được xúc tác bởi phức

chất bất đối xứng *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-Pheox” chúng tôi đã đưa ra quy trình tổng hợp sản phẩm đối quang cyclopropan của diazo acetoxy acetone và styrene được xúc tác bởi phức 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 >99:1, và độ chọn lọc đối quang đạt tới 95%. Đây là kết quả nghiên cứu lần đầu tiên được công bố, thể hiện tính hiệu quả của xúc tác này trong phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan. Hơn thế nữa, nghiên cứu cũng có những minh chứng đầy đủ trong các cơ chế hình thành sản phẩm đối quang cyclopropan và ưu tiên tạo sản phẩm *Trans*. Để tiếp tục khẳng định thêm cơ chế đã công bố cũng như mở rộng thêm các chất nền có thể tham gia vào phản ứng trên, tạo ra được các sản phẩm đối quang cyclopropan có độ chọn lọc cao, chúng tôi tiếp tục mở rộng nghiên cứu phản ứng của các dẫn xuất của styren với các dẫn xuất của diazo acetoxy acetone dưới xúc tác của *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-Pheox trong các điều kiện tối ưu đã được công bố (Hình 2).



Hình 2. Nền tảng nghiên cứu sự ảnh hưởng của các chất nền lên độ chọn lọc đối quang đối với phản ứng tạo vòng ba của diazo và olefin được xúc tác bởi *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-Pheox

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Các sản phẩm đối quang cyclopropan của các dẫn xuất của styrene với diazo acetoxy acetone; của styrene với các dẫn xuất diazo acetoxy acetone được xúc tác bởi *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-Pheox, để xem xét độ chọn lọc đối quang của sản phẩm.

2.2 Hóa chất và thiết bị

Hóa chất: Sodium hydroxide NaOH, (TCI > 95%, Nhật), các chất nền đều của hãng Sigma-Aldrich, Đức: styrene, 4-methylstyrene, 4-methoxystyrene, 4-tert-butylstyrene, 4-chlorostyrene, 3-methylstyrene, 2-methylstyrene, 2-vinylaphthalene và prop-1-en-2-ylbenzene. *N,N'*-ditosylhydrazine và DBU (Diazabicycloundecene) (TCI, Nhật); các dung môi Dichloromethane CH₂Cl₂, Methanol CH₃OH, Ethanol CH₃CH₂OH, n-Hexane C₆H₁₄, Ethylacetate CH₃COC₂H₅, Chloroform CHCl₃, THF Tetrahydrofuran (đều từ Kanto, Nhật); Acetonitrile CH₃CN (Wako, Nhật). Đặc biệt, các dẫn xuất xúc tác Ru(II)-Pheox được tổng hợp và được báo cáo trên các nghiên cứu trước.

Thiết bị: 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, độ dày lớp 0,2 mm. Các sản phẩm được quan sát bằng cách chiếu tia UV hoặc xử lý bằng dung dịch axit phosphomolybdic, dung dịch KMnO₄ hoặc dung dịch *p*-anisaldehyde. Sắc ký cột được thực hiện bằng silica gel (Merck, Art. No.7734). Phổ ¹H NMR (500 MHz, 400 MHz), ¹³C NMR (126, 100 MHz) được ghi lại trên máy quang phổ JEOL JNM-ECX500, JEOL JM-ECS400. Độ dịch chuyển hóa học

được báo cáo theo đơn vị ppm (δ) chứa tetrametylsilan (0,00 ppm) trong CDCl_3 . Các phép đo góc quay quang học được thực hiện với máy đo phân cực JASCO P-1030 ở vạch natri D (δ mẫu 1,0 ml). Phổ khối lượng MS được thực hiện trên máy LC-TOF JMS-T100LP. Phổ IR được đo trên máy FT-IR JASCO 4700. Đồng phân quang học được xác định bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) JASCO GULLIVER sử dụng Cột Daicel CHIRALPAK hoặc CHIRALCEL.

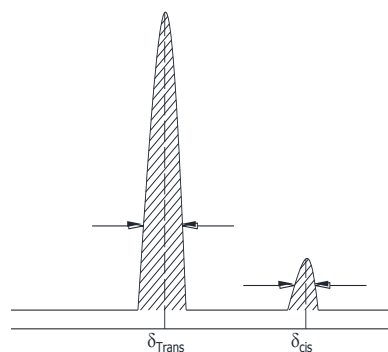
2.3 Quy trình thực hiện các phản ứng:

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, làm khô mẫu hoàn toàn bằng hệ thống bay hơi dung môi dùng ni tơ lỏng và đo phổ cộng hưởng 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 làm bay hơi bằng máy cô quay chân không, sau đó được bay hơi hoàn toàn bằng hệ thống bay hơi dùng ni tơ lỏng thu được sản phẩm thô. Sử dụng sắc ký cột để thu được sản phẩm tinh khiết bằng sắc ký lớp mỏng và đo ^1H NMR. Với các sản phẩm sau mỗi phản ứng dùng làm tiền chất cho các phản ứng tiếp theo không được đo ^{13}C NMR và các thông số khác. Chỉ thực hiện 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:

Sắc ký lớp mỏng (TLC), chạy sắc ký cột, đo phổ cộng hưởng từ ^1H NMR, ^{13}C NMR xác định góc quay cực riêng $[\alpha]_D$, đo phổ hồng ngoại IR, sắc ký khối phổ MS, đo chiral-HPLC (cột sắc ký tách được các sản phẩm đối quang).

2.5 Xác định tỷ lệ đồng phân lập thể - diastereoselectivity (cụ thể trong trường hợp này là tỷ lệ đồng phân Trans/Cis hoặc ngược lại).

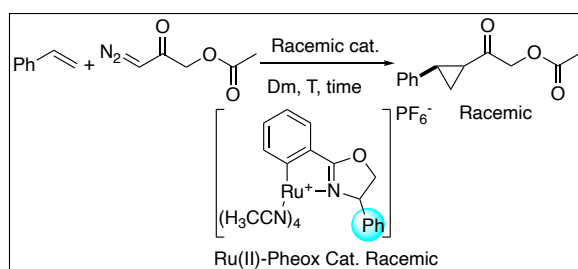


Hình 2: Diện tích peak của sản phẩm Cis, Trans trên phổ ^1H NMR

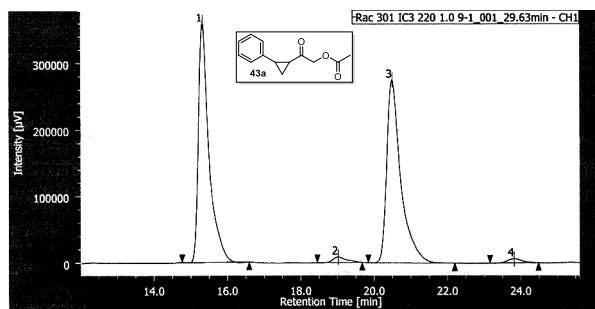
Sử dụng đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H NMR trên mẫu sản phẩm thô để xác định tỷ lệ đồng phân lập thể [15]. Cách xác định như sau: Tại vị trí độ dịch chuyển hoá học của sản phẩm Cis được xác định có 1 proton, lấy tích phân để có được diện tích peak (δ_{Cis}). Tương tự, tại vị trí có độ dịch chuyển hoá học của sản phẩm Trans được xác định có 1 proton và tiếp tục lấy tích phân để có được diện tích peak (δ_{Trans}) (Hình 2).

Việc thực hiện đo trên sản phẩm thô sẽ có được kết quả chính xác hơn so với mẫu đã qua tinh chế, bởi lẽ rất nhiều trường hợp các mẫu sau khi tinh chế thì sản phẩm chỉ còn bao gồm Cis hoặc dạng Trans.

2.6 Xác định độ chọn lọc đối quang - enantioselectivity



Giản đồ 2a. phản ứng sử dụng xúc tác racemic



#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μVsec]	高さ [μV]	面積%	高さ	定置値	NTP	分離度	シノメトリ-係数	警告
1	Unknown	1	15.324	7172217	360622	48.38	55.556	N/A	17472	6.913	1.757	
2	Unknown	1	19.017	215586	8368	1.45	1.289	N/A	15599	2.418	1.494	
3	Unknown	1	20.500	7265714	273959	49.01	42.204	N/A	17324	5.021	1.697	
4	Unknown	1	23.817	169225	6170	1.14	0.950	N/A	18441	N/A	1.282	

Hình 3a: Sắc ký đồ cho hỗn hợp racemic trong chiral HPLC

$$ee\% = \frac{[R]-[L]}{[R]+[L]} \quad (1)$$

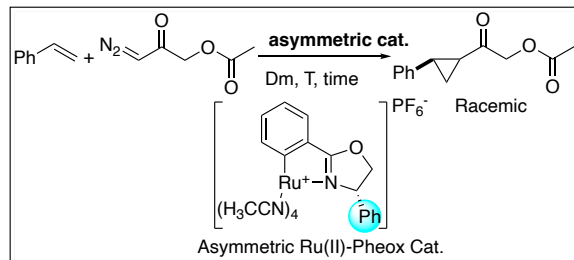
Với [R], [L] là diện tích peak của các đồng phân đối quang trên chiral-HPLC (có pha tĩnh bất đối) [16]. Để xác định được các diện tích peak trên, thực hiện quy trình như sau:

- Thực hiện phản ứng sử dụng xúc tác racemic (sử dụng Ru(II)-Pheox racemic đã tổng hợp) để tạo sản phẩm thu được là hỗn hợp racemic (Rac: gồm 50% R và 50% L). Sau giai đoạn tinh chế sản phẩm, thực hiện đo trên cột chiral HPLC để xác định vị trí R và L dựa vào thời gian lưu, được xem như là chất chuẩn cho quá trình xác định các sản phẩm có chọn lọc đối quang (giản đồ 2a, hình 3a).

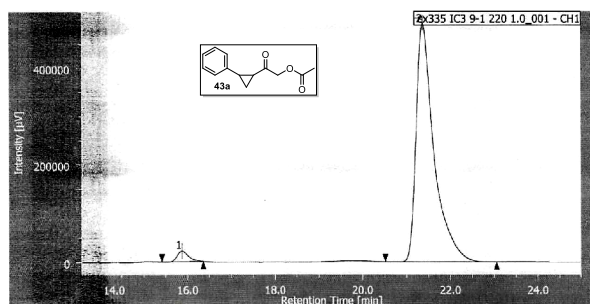
- Thực hiện cùng phản ứng trên, dùng xúc tác bất đối xứng để thu được sản phẩm có độ chọn lọc đối quang (ví dụ, đồng phân R và L). Căn cứ vào thời gian lưu trên sắc ký đồ của hỗn hợp racemic, xác định được diện tích peak của các đồng phân đối quang tương ứng (giản đồ 2b, hình 3b), từ đó xác định độ chọn lọc đối quang bằng công thức (1). Giá trị này được hiển thị ở vị trí được đánh dấu trong bảng ngày dưới sắc ký đồ.

Thực tế với các sản phẩm đối quang này chưa từng được báo cáo ở các tài liệu trong nước, khi sử dụng chiral-HPLC bất đối thường phải khảo sát các cột bất đối khác nhau cho đến khi các peak racemic đạt được tín hiệu tốt nhất. Trong bài báo

này chỉ công bố loại cột tương thích sau khi khảo sát.



Giản đồ 2b. phản ứng sử dụng xúc tác bất đối



#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μVsec]	高さ [μV]	面積%	高さ	定置値	NTP	分離度	シノメトリ-係数	警告
1	Unknown	1	15.675	390979	22072	2.72	4.290	N/A	20071	9.676	1.358	
2	Unknown	1	21.375	13958692	492434	97.27	95.710	N/A	16368	N/A	1.797	

Hình 3b. sắc ký đồ cho các đồng phân đối quang trong HPLC có pha tĩnh bất đối (chiral-HPLC)

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

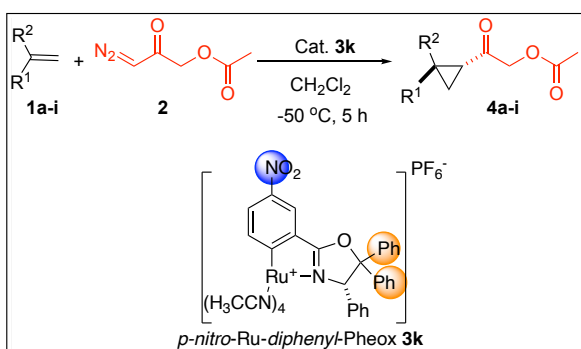
3.1 Tổng hợp sản phẩm đối quang cyclopropan từ diazo acetoxy acetone và dẫn xuất của styrene

Diazo acetoxy acetone 2 đã tổng hợp được tiếp tục cho phản ứng với các dẫn xuất styren 1a-i và xúc tác bởi các *p*-nitro-Ru(II)-diphenyl-Pheox 3k trong các điều kiện đã tối ưu: dichloromethane (CH₂Cl₂) là dung môi cho phản ứng, nhiệt độ -50 °C, sau để xem xét độ chọn lọc đối quang cho sản phẩm cyclopropan 4a-i, kết quả được thể hiện trên bảng 1.

Tỷ lệ các chất trong phản ứng: Dung dịch chứa chất xúc tác (0,003 mmol) và các dẫn xuất styrene (1,0 mmol) trong dung môi (2,00 mL) được thêm từ từ dung dịch chứa diazo acetoxy acetone 2 (0,2 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 bởi TLC. Sau khi phản ứng hoàn tất,

làm bay hơi dung môi và tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột trên silica gel để thu được sản phẩm mong muốn.

Bảng 1. Phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan của diazo acetoxy acetone với các dẫn xuất styrene được xúc tác bởi *p*-nitro-Ru(II)-diphenyl-Pheox **3k**



STT	1a-i	HS [%] ^{a)}	d.r ^{b)}	ee [%] ^{c)}
1*		85	99:1	95
2*		79	98:2	96
3*		62	97:3	83
4*		72	98:2	91
5*		95	97:3	98
6*		85	91:9	92
7*		92	99:1	97
8		90	90:10	97
9		55	98:2	85

^{a)}HS: hiệu suất, ^{b)}Tỷ lệ đồng phân lập thể, ^{c)}độ chọn lọc đối quang

Từ các kết quả trên cho thấy các phản ứng tạo sản phẩm đối quang từ các dẫn xuất styrene có nhóm thế ortho, meta hoặc para đều được nghiên cứu trong các điều kiện phản ứng tối ưu đã công bố (Bảng 2, mục 2–7). Đáng chú ý là các styren mang nhóm hút điện tử ở vị trí para hiệu quả hơn so với các loại có nhóm thế giàu điện tử ở cùng vị trí, do tính chất điện di mạnh (Bảng 2, mục 2–5). Tính chọn lọc đối quang cao nhất (98% ee) và hiệu suất (95%) thu được đối với styren mang nhóm thế para-Cl (Bảng 2, mục 5). Ngược lại, quá trình cyclopropan hóa styren có nhóm thế α -methyl thu được sản phẩm mong muốn có tính chọn lọc quang tốt (85% ee) nhưng chỉ cho hiệu suất vừa phải (55%) (Bảng 4, mục 9).

Chúng tôi thấy rằng các phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan xúc tác có tính chọn lọc lập thể cao của các dẫn xuất diazo của acetoxy axetat với olefin bằng cách sử dụng chất xúc tác *p*-nitro-Ru(II)-diphenyl-Pheox mới đã tạo ra các dẫn xuất cyclopropyl ketone hoạt động với hiệu suất tốt (lên đến 95%) với tính chọn lọc lập thể xuất sắc (lên đến 99:1) và độ chọn lọc đối quang cao (lên đến 98% ee). Điều này chứng tỏ diazo acetoxy axetat có thể được sử dụng như là một tiền chất keton carbene.

2-oxo-2-(2-phenylcyclopropyl)ethyl acetate 4a: đạt được bằng cách cho phản ứng tạo sản phẩm cyclopropan theo quy trình tổng quát trên của styrene **1a** (104.2 mg, 1.0 mmol) với diazo acetoxy acetone **2** (28.4 mg, 0.2 mmol). Sản phẩm thô được làm sạch bởi cột sắc ký trong hệ pha động Hexane/EtOAc (10/1 (v/v)) thu được sản phẩm *trans*- là chất rắn màu trắng (37.1 mg, hiệu suất 85%) và đạt 95% ee (*trans*). Độ chọn lọc đối quang được xác định bằng HPLC bất đối, cột (Chiral IC3), UV 254 nm, hệ pha động: Hexane/IPA = 9/1, tốc độ dòng: 1.0 ml/phút. $[\alpha]_D^{23.6} = -3.66$ (c 1.03, CHCl₃).

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.

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.

2-oxo-2-(2-(*p*-tolyl)cyclopropyl)ethyl acetate 4b: đạt được bằng cách cho phản ứng tạo sản phẩm cyclopropan theo quy trình tổng quát trên của 4-methylstyrene **1b** (118.2 mg, 1.0 mmol) với diazo acetoxy acetone **2** (28.4 mg, 0.2 mmol). Sản phẩm thô được làm sạch bởi cột sắc ký trong hệ pha động Hexane/EtOAc (5/1 (v/v)) để đạt được sản phẩm dạng *trans*- là chất rắn màu trắng (41.3 mg, 89% yield), độ chọn lọc đối quang 96% *ee* (*trans*) được xác định bởi cột bất đối (Chiral IC3), đèn UV 254 nm, dòng pha động: Hexane/IPA = 9/1, tốc độ dòng: 1.0 ml/phút. $[\alpha]_D^{24.1} = -3.45$ (c 0.91, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, $J = 7.93$ Hz, 2H, Ar-H), 6.99 (d, $J = 7.63$ Hz, 2H, Ar-H), 4.85 (d, $J = 16.78$ Hz, 1H, OCHH), 4.79 (d, $J = 16.78$ Hz, 1H, OCHH), 2.56 (ddd, $J = 4.20, 5.80, 7.02$ Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.32 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃CO), 2.13 (m, 1H, Ar-CH (cyclopropane)), 1.74 (ddd, $J = 4.27, 5.65, 7.16$ Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.45 (dt, $J = 4.27, 5.80, 7.02$ Hz, 1H, CHH (cyclopropane)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.97, 170.31, 136.66, 136.58, 129.33, 126.14, 68.64, 29.60, 29.07, 21.10, 20.59, 19.10 ppm.

HRMS (DART) dự kiến C₁₄H₁₇O₃ [M+H]⁺: 233.11777 thực tế 233.11782.

IR (neat) ν 3016, 2925, 1752, 1715, 1232, 1043, 810 cm⁻¹.

2-(2-(4-methoxyphenyl)cyclopropyl)-2-oxoethyl acetate 4c: đạt được bằng cách cho phản ứng tạo sản phẩm cyclopropan theo quy trình tổng quát trên của 4-methoxystyrene **1c** (134.2 mg, 1.0 mmol) với diazo acetoxy acetone **2** (28.4 mg, 0.2 mmol). Sản phẩm thô được làm sạch bởi cột sắc ký trong hệ pha động Hexane/EtOAc (5/1 (v/v)) thu được sản phẩm *trans*- là chất lỏng màu vàng (39.7

mg, hiệu suất 80%) và đạt 83% *ee* (*trans*). Độ chọn lọc đối quang được xác định bằng HPLC bất đối, cột (Chiral IC3), UV 254 nm, hệ pha động: Hexane/IPA = 9/1, tốc độ dòng: 1.0 ml/phút. $[\alpha]_D^{24.1} = -6.3$ (c 1.98, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (d, $J = 8.54$ Hz, 2H, Ar-H), 6.83 (d, $J = 8.54$ Hz, 2H, Ar-H), 4.85 (d, $J = 16.78$ Hz, 1H, OCHH), 4.79 (d, $J = 16.78$ Hz, 1H, OCHH), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.55 (ddd, $J = 3.97, 6.71, 8.85$ Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.15 (s, 3H, CH₃CO), 2.12 (m, 1H, Ar-CH (cyclopropane)), 1.74 (ddd, $J = 4.27, 6.71, 8.93$ Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.43 (ddd, $J = 4.27, 6.71, 7.93$ Hz, 1H, CHH (cyclopropane)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 202.00, 170.31, 158.63, 131.66, 127.40, 114.08, 68.64, 55.41, 29.37, 28.97, 20.56, 18.84 ppm.

HRMS (DART) dự kiến C₁₄H₁₇O₄ [M+H]⁺: 249.11268 thực tế 249.11269.

IR (neat) ν 3004, 2933, 1747, 1714, 1246, 1229, 831 cm⁻¹.

2-(2-(4-(tert-butyl)phenyl)cyclopropyl)-2-oxoethyl 4d: đạt được bằng cách cho phản ứng tạo sản phẩm cyclopropan theo quy trình tổng quát trên của 4-tert-butylstyrene **1d** (160.3 mg, 1.0 mmol) với diazo acetoxy acetone **2** (28.4 mg, 0.2 mmol). Sản phẩm thô được làm sạch bởi cột sắc ký trong hệ pha động Hexane/EtOAc (5/1 (v/v)) thu được sản phẩm *trans*- là chất rắn màu trắng (50.5 mg, hiệu suất 92%) và đạt 91% *ee* (*trans*). Độ chọn lọc đối quang được xác định bằng HPLC bất đối, cột (Chiral IC3), UV 254 nm, hệ pha động: Hexane/IPA = 9/1, tốc độ dòng: 1.0 ml/phút. $[\alpha]_D^{21.6} = -6.68$ (c 1.81, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, $J = 7.93$ Hz, 2H, Ar-H), 7.05 (d, $J = 7.93$ Hz, 2H, Ar-H), 4.85 (d, $J = 16.78$ Hz, 1H, OCHH), 4.79 (d, $J = 16.78$ Hz, 1H, OCHH), 2.57 (ddd, $J = 4.27, 7.63, 9.77$ Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.17 (m, 1H, Ar-CH (cyclopropane)), 2.15 (s, 3H, CH₃CO), 1.75 (ddd, $J = 4.27, 5.30, 9.56$ Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.47 (ddd, $J = 4.27, 7.61, 8.85$ Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.30 (s, 9H, Ar-C(CH₃)₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.96, 170.30, 149.95, 137.60, 125.92, 125.57, 68.64, 34.55, 31.41, 29.51, 29.03, 20.59, 19.12 ppm.

HRMS (DART) dự kiến C₁₇H₂₃O₃ [M+H]⁺: 275.16472 thực tế 275.16470.

IR (neat) ν 3028, 2962, 1752, 1715, 1231, 1043, 834 cm⁻¹.

2-(2-(4-chlorophenyl)cyclopropyl)-2-oxoethyl

acetate 4e: đạt được bằng cách cho phản ứng tạo sản phẩm cyclopropan theo quy trình tổng quát trên của 4-chlorostyrene **1e** (138.6mg, 1.0 mmol) với diazo acetoxy acetone **2** (28.4 mg, 0.2 mmol). Sản phẩm thô được làm sạch bởi cột sắc ký trong hệ pha động Hexane/EtOAc (5/1 (v/v)) thu được sản phẩm *trans*- là chất rắn màu trắng (48.0 mg, hiệu suất 95%) và đạt 98% *ee* (*trans*). Độ chọn lọc đối quang được xác định bằng HPLC bất đối, cột (Chiral IC3), UV 254 nm, hệ pha động: Hexane/IPA = 9/1, tốc độ dòng: 1.0 ml/phút. $[\alpha]_D^{23.4} = -2.78$ (c 0.74, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H, Ar-H), 7.03 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H, Ar-H), 4.83 (d, *J* = 16.82 Hz, 1H, OCHH), 4.79 (d, *J* = 16.82 Hz, 1H, OCHH), 2.57 (ddd, *J* = 3.82, 6.50, 8.79 Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.15 (s, 3H, CH₃CO), 2.14 (m, 1H, Ar-CH (cyclopropane)), 1.76 (ddd, *J* = 4.20, 6.50, 8.85 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.44 (ddd, *J* = 4.20, 6.50, 8.03 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.71, 170.31, 138.22, 132.59, 128.76, 127.60, 68.62, 28.89, 25.43, 20.55, 19.01 ppm.

HRMS (DART) dự kiến C₁₃H₁₄ClO₃ [M+H]⁺: 253.06315 thực tế 253.06310.

IR (neat) ν 3008, 2929, 1751, 1716, 1231, 1044, 809 cm⁻¹.

2-oxo-2-(2-(m-tolyl)cyclopropyl)ethyl acetate 4f:

đạt được bằng cách cho phản ứng tạo sản phẩm cyclopropan theo quy trình tổng quát trên của 3-methylstyrene **1e** (118.2 mg, 1.0 mmol) với diazo acetoxy acetone **2** (28.4 mg, 0.2 mmol). Sản phẩm thô được làm sạch bởi cột sắc ký trong hệ pha động Hexane/EtOAc (5/1 (v/v)) thu được sản phẩm *trans*- là chất lỏng không màu (39.5 mg, hiệu suất 85%) và đạt 92% *ee* (*trans*). Độ chọn lọc đối quang được xác định bằng HPLC bất đối, cột (Chiral IC3), UV 254 nm, hệ pha động: Hexane/IPA = 9/1, tốc độ dòng: 1.0 ml/phút. $[\alpha]_D^{23.9} = -3.75$ (c 0.98, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (t, *J* = 7.63 Hz, 2H, Ar-H), 7.04 (s, 1H, Ar-H), 6.90 (dd, *J* = 6.1, 4.27 Hz, 2H, Ar-H), 4.86 (d, *J* = 16.78 Hz, 1H, OCHH), 4.80 (d, *J* = 16.78 Hz, 1H, OCHH), 2.56 (ddd, *J* = 3.97,

6.71, 9.46 Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.33 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.17 (m, 1H, Ar-CH (cyclopropane)), 2.15 (s, 3H, CH₃CO), 1.75 (ddd, *J* = 4.27, 6.50, 9.16 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.47 (ddd, *J* = 4.27, 7.03, 7.93 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.92, 170.31, 139.66, 138.33, 128.58, 127.65, 127.04, 123.18, 68.64, 29.73, 29.04, 21.46, 20.59, 19.05 ppm.

HRMS (DART) dự kiến C₁₄H₁₇O₃ [M+H]⁺: 233.11777 thực tế 233.11780.

2-(2-(2-chlorophenyl)cyclopropyl)-2-oxoethyl

acetate 4g: đạt được bằng cách cho phản ứng tạo sản phẩm cyclopropan theo quy trình tổng quát trên của 2-methylstyrene **1g** (138.6 mg, 1.0 mmol) với diazo acetoxy acetone **2** (28.4 mg, 0.2 mmol). Sản phẩm thô được làm sạch bởi cột sắc ký trong hệ pha động Hexane/EtOAc (5/1 (v/v)) thu được sản phẩm *trans*- là chất lỏng không màu (46.5 mg, hiệu suất 92%) và đạt 97% *ee* (*trans*). Độ chọn lọc đối quang được xác định bằng HPLC bất đối, cột (Chiral IC3), UV 254 nm, hệ pha động: Hexane/IPA = 9/1, tốc độ dòng: 1.0 ml/phút. $[\alpha]_D^{24.2} = -1.23$ (c 0.60, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.17–7.21 (m, 2H, Ar-H), 7.06 (m, 1H, Ar-H), 4.93 (d, *J* = 16.82 Hz, 1H, OCHH), 4.89 (d, *J* = 16.82 Hz, 1H, OCHH), 2.75 (ddd, *J* = 4.20, 6.88, 8.79 Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.17 (s, 3H, CH₃CO), 2.04 (ddd, *J* = 4.20, 6.35, 8.09 Hz, 1H, Ar-CH (cyclopropane)), 1.78 (ddd, *J* = 4.59, 6.50, 8.79 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.51 (ddd, *J* = 4.20, 6.88, 8.03 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.71, 170.31, 138.22, 132.59, 128.76, 127.60, 68.62, 28.89, 25.43, 20.55, 19.01 ppm.

HRMS (DART) dự kiến C₁₃H₁₄ClO₃ [M+H]⁺: 253.06315 thực tế 253.06312.

IR (neat) ν 3010, 2929, 1750, 1718, 1231, 1040, 771 cm⁻¹.

2-(2-(naphthalen-2-yl)cyclopropyl)-2-oxoethyl

acetate 4h: đạt được bằng cách cho phản ứng tạo sản phẩm cyclopropan theo quy trình tổng quát trên của 2-vinylnaphthalene **1h** (154.2 mg, 1.0 mmol) với diazo acetoxy acetone **2** (28.4 mg, 0.2 mmol). Sản phẩm thô được làm sạch bởi cột sắc ký trong hệ pha động Hexane/EtOAc (5/1 (v/v)) thu

được sản phẩm *trans*- là chất rắn màu trắng (48.3 mg, hiệu suất 90%) và đạt 85% *ee* (*trans*). Độ chọn lọc đối quang được xác định bằng HPLC bất đối, cột (Chiral IC3), UV 254 nm, hệ pha động: Hexane/IPA = 9/1, tốc độ dòng: 1.0 ml/phút. $[\alpha]_D^{21.4} = -4.11$ (c 0.99, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76–7.81 (m, 3H, Ar–H), 7.56 (s, 1H, Ar–H), 7.42–7.49 (m, 2H, Ar–H), 7.20 (dd, *J* = 1.91, 1.72 Hz, 1H, Ar–H), 4.88 (d, *J* = 16.82 Hz, 1H, OCHH), 4.82 (d, *J* = 16.82 Hz, 1H, OCHH), 2.76 (ddd, *J* = 4.20, 6.88, 9.17 Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.28 (ddd, *J* = 4.20, 5.35, 8.41 Hz, 1H, Ar–CH (cyclopropane)), 2.15 (s, 3H, CH₃CO), 1.84 (ddd, *J* = 4.20, 5.65, 9.17 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.61 (ddd, *J* = 4.20, 6.50, 8.03 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 201.91, 170.35, 137.08, 133.37, 132.49, 128.40, 127.77, 127.55, 126.48, 125.80, 124.90, 124.46, 68.66, 30.00, 29.11, 20.57, 19.02 ppm.

HRMS (DART) dự kiến C₁₇H₁₇O₃ [M+H]⁺: 269.11777 thực tế 269.11780.

IR (neat) ν 3019, 2929, 1750, 1715, 1231, 1042, 819 cm⁻¹.

2-(2-methyl-2-phenylcyclopropyl)-2-oxoethyl acetate 4i:

đạt được bằng cách cho phản ứng tạo sản phẩm cyclopropan theo quy trình tổng quát trên của prop-1-en-2-ylbenzene 1i (118.2 mg, 1.0 mmol) với diazo acetoxy acetone 2 (28.4 mg, 0.2 mmol). Sản phẩm thô được làm sạch bởi cột sắc ký trong hệ pha động Hexane/EtOAc (5/1 (v/v)) thu được sản phẩm *trans*- là chất lỏng màu vàng (25.6 mg, hiệu suất 55%) và đạt 85% *ee* (*trans*). Độ chọn lọc đối quang được xác định bằng HPLC bất đối, cột (Chiral IC3), UV 254 nm, hệ pha động: Hexane/IPA = 9/1, tốc độ dòng: 1.0 ml/phút.

$[\alpha]_D^{24.1} = -0.37$ (c 0.41, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18–7.30 (m, 5H, Ar–H), 4.63 (s, 2H, OCH₂), 2.23 (t, *J* = 6.56 Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.11 (s, 3H, CH₃CO), 2.00 (t, *J* = 4.58 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.52 (s, 3H, C–CH₃ (cyclopropane)), 1.28 (dd, *J* = 4.58, 7.63 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.54, 170.21, 140.36, 128.96, 128.45, 127.06, 68.97, 36.71, 32.97, 28.70, 21.40, 20.64 ppm.

HRMS (DART) dự kiến C₁₄H₁₇O₃ [M+H]⁺: 233.11777 thực tế 233.11780.

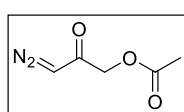
IR (neat) ν 3025, 2926, 1752, 1719, 1232, 1071, 843 cm⁻¹.

3.2 Tổng hợp sản phẩm đối quang cyclopropan từ các dẫn xuất của diazo acetoxy acetone và styrene

3.2.1. Tổng hợp các dẫn xuất diazo acetoxy acetone

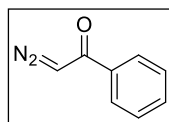
Các diazo ketone 2a^[17], 2b^[18], 2c^[19], 2d^[20], 2e^[21], 2f^[22], 2g^[23] được tổng hợp theo các tài liệu đã công bố đính kèm.

Diazo acetoxy acetone 2a



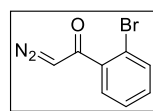
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.58 (s, 1H); 4.62 (s, 2H); 2.15 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ 188.90, 169.86, 66.75, 53.25.

2-diazo-1-phenylethan-1-one 2b



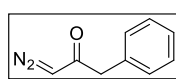
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79–7.72 (m, 2H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 2H), 5.93 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 186.4, 136.6, 132.7, 128.7, 126.7, 54.2.

1-(2-bromophenyl)-2-diazoethan-1-one 2c



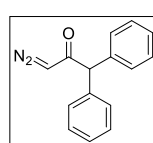
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.72 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 187.82, 139.54, 133.71, 131.81, 129.00, 127.51, 119.23, 57.48.

1-diazo-3-phenylpropan-2-one 2d



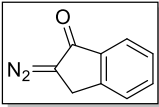
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.64 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 7.25–7.39 (m, 5H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 48.5, 55.6, 127.7, 129.3, 129.8, 135.4, 193.4

3-diazo-1,1-diphenylpropan-2-one 2e

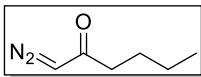


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23–7.45 (m, 10H), 5.23 (s, 1H), 4.92 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 193.77, 138.95, 129.17, 128.86, 127.49, 62.35, 56.24.

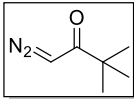
2-diazo-2,3-dihydro-1H-inden-1-one 2f

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.73 (d, $J=7.3$, 1H); 7.54 (t, $J=7.2$, 1H); 7.40 (d, $J=7.3$, 1H); 7.39 (t, $J=7.2$, 1H); 4.02 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), δ : 188.4; 143.2; 137.3; 133.1; 127.8; 125.3; 122.6; 28.6.

1-diazohehexan-2-one 2g

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.22 (s, 1H), 2.29 (t, $J = 6.8$, 2H), 1.10-1.18 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 4.20$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 195.48, 54.15, 40.78, 27.15, 22.30, 13.55.

1-diazo-3,3-dimethylbutan-2-one 2h

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.40 (s, 1H), 1.12 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 201.85, 52.98, 42.48, 26.99

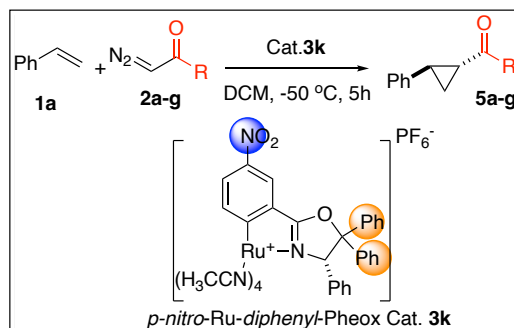
3.2.2. Tổng hợp sản phẩm đối quang cyclopropan từ các dẫn xuất của diazo acetoxy acetone và styrene

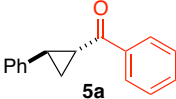
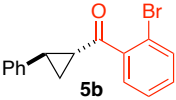
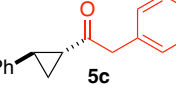
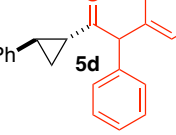
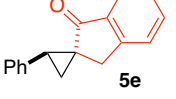
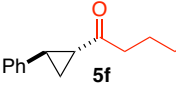
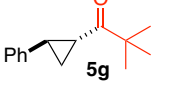
Tương tự, các dẫn xuất của diazo acetoxy acetone **2a-g** đã tổng hợp ở trên được tiếp tục cho phản ứng với styren **1a** và xúc tác bởi các *p*-nitro-Ru(II)-diphenyl-Pheox **3k** trong các điều kiện đã tối ưu: dichloromethane (CH_2Cl_2) là dung môi cho phản ứng, nhiệt độ $-50\text{ }^\circ\text{C}$, sau để xem xét độ chọn lọc đối quang cho sản phẩm cyclopropan **5a-g**, kết quả được thể hiện trên *bảng 2*.

Tỷ lệ các chất trong phản ứng: Dung dịch chứa chất xúc tác (0,003 mmol) và styrene **1a** (1,0 mmol) trong dung môi (2,00 mL) được thêm từ từ dung dịch chứa các dẫn xuất diazo acetoxy acetone **2a-g** (0,2 mmol) đã hoà trong CH_2Cl_2 (2,00 mL) trong 5 giờ ở các nhiệt độ khảo sát. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi phản ứng hoàn tất, làm bay hơi dung môi và tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột trên silica gel để thu được sản phẩm mong muốn.

Bảng 2. Phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan của diazo acetoxy acetone với các dẫn

suất của styrene được xúc tác bởi *p*-nitro-Ru(II)-diphenyl-Pheox **3k**



ST T	5a-g	HS [%] ^a	d.r. ^b	ee [%] ^c
1		80	96:4	80/75 Trans/Cis
2		87	99:1	86
3		70	90:10	89/88 Trans/Cis
4		85	97:3	65
5		62	99:1	65
6		45	95:5	90
7		60	92:8	41

^a)HS: hiệu suất, ^b)Tỷ lệ đồng phân lập thể, ^c)độ chọn lọc đối quang

Từ các kết quả trên cho thấy các phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan **5a-g** từ nhiều dẫn xuất của diazo ketone được chất xúc tác

bởi *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-pheox với hiệu suất lên tới 87%, với tính chọn lọc lập thể tuyệt đối (>99% de)(*) và độ chọn lọc đối quang từ trung bình đến tốt (41 đến 90% ee) (mục 1-7). Ngoài phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan có xúc tác đã được báo cáo trước đây của α -diazoacetophenone với styrene bằng cách sử dụng porphyrin sắt Halterman có hiệu suất 67% và 76% ee [24b], và porphyrin ruthenium chirus, có hiệu suất 57% và 83% ee [24a], các phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan khác của các dẫn xuất diazo ketone **2c-g** khác nhau dưới dạng tiền chất carbene gần như mới được công bố. Theo phát hiện của chúng tôi, sản phẩm cyclopropyl (**5a**) của α -diazoacetophenone với styren sử dụng *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-Pheox thu được với hiệu suất 80% và tính chọn lọc quang 80%. Thú vị hơn, phản ứng liên quan đến một chất cho carbene đơn giản, chẳng hạn như butyl diazo ketone (**2f**), tạo ra sản phẩm **5f** với hiệu suất vừa phải và có tính chọn lọc lập thể, độ chọn lọc đối quang cao (xem mục 6: một cách tương ứng, 95% dr, 90% ee).

Đáng chú ý là, các chất cho carbene cồng kềnh **2d**, **2e** và **2g** có thể phản ứng tạo sản phẩm đối quang bởi xúc tác *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-Pheox để thu được các sản phẩm tương ứng **3d**, **3e** và **3g** (xem mục 4, 5 và 7) với hiệu suất cao (lên đến 85%) và độ chọn lọc đối quang vừa phải (65%, 65% và 41% ee). Những kết quả này, khi được kết hợp với những kết quả từ báo cáo trước đó [25] chứng minh khả năng hoạt động đáng chú ý của chất xúc tác *p*-nitro-Ru(II)-*diphenyl*-Pheox trong việc chấp nhận các thuốc thử diazo keton khác nhau để tạo ra nhiều loại keton cyclopropyl với tính chọn lọc lập thể cao.

Do tầm quan trọng của các sản phẩm chứa vòng cyclopropane có hoạt tính quang học như được điển trong các phân tử thuốc và các sản phẩm tự nhiên có hoạt tính sinh học, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng các dẫn xuất diazo ketone có thể là một loại thuốc thử cho carbene tạo sản phẩm cyclopropan đầy hứa hẹn cho ứng dụng

này. Do khả năng phản ứng linh hoạt của carbonyl và khả năng phản ứng độc đáo của chúng đối với các sản phẩm cyclopropan có các nhóm chức năng ở vị trí α , nên việc đa dạng hóa sản phẩm cyclopropan mang lại nhiều cơ hội cho các nhà nghiên cứu thuốc trong tương lai.

Phenyl(2-phenylcyclopropyl)methanone **5a**^[24a-b]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 9.56 Hz, 2H, Ar-H), 7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.46 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H, Ar-H), 7.31 (t, *J* = 7.64 Hz, 2H, Ar-H), 7.17–7.25 (m, 3H, Ar-H), 2.90 (ddd, *J* = 4.20, 5.35, 8.03 Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.66 (ddd, *J* = 4.20, 6.50, 9.17 Hz, 1H, Ar-CH (cyclopropane)), 1.93 (ddd, *J* = 4.20, 5.35, 9.17 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.56 (ddd, *J* = 4.20, 6.88, 8.03 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198.68, 140.58, 137.78, 133.02, 128.67, 128.63, 128.21, 128.18, 126.71, 126.67, 126.33, 126.29, 30.09, 29.42, 19.36 ppm.

Độ chọn lọc đối quang được xác định bởi HPLC bất đối (Chiral AD), UV 220 nm, pha động: Hexane/IPA = 60/1, tốc độ dòng: 0.5 ml/phút. $[\alpha]_D^{23.9} = -1.61$ (c 0.72, CHCl₃)

(2-bromophenyl)(2-phenylcyclopropyl)methanone **5b**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 7.63 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (d, *J* = 7.93 Hz, 1H, Ar-H), 7.30 (m, 7H, Ar-H), 2.79 (ddd, *J* = 3.97, 7.02, 10.38 Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.70 (ddd, *J* = 3.97, 5.35, 8.54 Hz, 1H, Ar-CH (cyclopropane)), 1.97 (ddd, *J* = 4.27, 7.02, 8.54 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.59 (ddd, *J* = 4.27, 5.19, 10.38 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.83, 31.80, 33.64, 119.33, 126.28, 126.75, 127.52, 128.61, 129.12, 131.79, 133.68, 140.06, 142.12, 202.29.

HRMS (DART) dự kiến C₁₆H₁₄BrO [M+H]⁺: 301.02280 thực tế 301.02280.

IR (neat) ν 3061, 3029, 2923, 1681, 1213, 749 cm⁻¹.

Độ chọn lọc đối quang được xác định bởi HPLC bất đối (Chiral ODH), UV 220 nm, pha động: Hexane/IPA = 140/1, tốc độ dòng: 0.5 ml/phút. $[\alpha]_D^{23.9} = -2.57$ (c 1.28, CHCl₃).

2-phenyl-1-(2-phenylcyclopropyl)ethan-1-one 5c^{6l}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17–7.34 (m, 8H, Ar–H), 7.17–7.34 (m, 8H, Ar–H), 7.0 (d, *J* = 6.88 Hz, 2H, Ar–H), 2.50 (ddd, *J* = 4.20, 6.88, 9.17 Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 3.87 (s, 2H, OCCH₂), 2.21 (ddd, *J* = 4.20, 5.35, 8.03 Hz, 1H, Ar–CH (cyclopropane)), 1.68 (ddd, *J* = 4.20, 5.35, 9.17 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.34 (ddd, *J* = 4.20, 6.50, 8.03 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.48, 140.24, 134.22, 129.62, 128.84, 128.52, 127.10, 126.62, 126.34, 51.10, 31.86, 29.78, 19.18 ppm.

HRMS (DART) dự kiến C₁₇H₁₇O [M+H]⁺: 237.12794 thực tế 237.12790.

IR (neat) ν 3061, 3028, 1694, 1603, 1397, 1069, 698 cm⁻¹.

Độ chọn lọc đối quang được xác định bởi HPLC bất đối (Chiral AD), UV 220 nm, pha động: Hexane/IPA = 100/1, tốc độ dòng: 0.5 ml/phút. 89% *ee* (*trans*), 88% *ee* (*cis*). $[\alpha]_D^{25.9} = -1.54$ (c 0.65, CHCl₃).

2,2-diphenyl-1-(2-phenylcyclopropyl)ethan-1-one 5d

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17–7.35 (m, 13H, Ar–H), 6.95 (d, *J* = 7.02 Hz, 2H, Ar–H), 7.21 (t, *J* = 7.26 Hz, 1H, Ar–H), 5.29 (s, 1H, OCCH₂), 2.56 (ddd, *J* = 4.27, 7.02, 9.46 Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.23 (ddd, *J* = 3.97, 6.71, 7.93 Hz, 1H, Ar–CH (cyclopropane)), 1.75 (ddd, *J* = 3.97, 6.95, 9.16 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.36 (dt, *J* = 3.97, 6.71, 9.47 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.73, 140.13, 138.46, 138.41, 129.31, 129.26, 128.86, 128.74, 128.49, 127.35, 127.27, 126.64, 126.47, 65.55, 32.81, 30.45, 19.41 ppm.

HRMS (DART) dự kiến C₂₃H₂₁O [M+H]⁺: 313.15924 thực tế 313.15920.

IR (neat) ν 3060, 3027, 1698, 1088, 1070, 698 cm⁻¹.

Độ chọn lọc đối quang được xác định bởi HPLC bất đối (Chiral AD), UV 220 nm, pha động: Hexane/IPA = 120/1, tốc độ dòng: 1.0 ml/phút. $[\alpha]_D^{1.56} = -3.2716$ (c 1.56, CHCl₃).

2-phenylspiro[cyclopropane-1,2'-inden]-1'(3'H)-one 5e^{26l}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.26 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H), 7.30–7.33 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 6.88 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 17.58 Hz, 1H,), 2.92 (t, *J* = 7.26 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 17.58 Hz, 1H), 1.99 (q, *J* = 4.59 Hz, 1H), 1.69 (q, *J* = 4.59 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 206.73, 140.13, 138.46, 138.41, 129.31, 129.26, 128.86, 128.74, 128.49, 127.35, 127.27, 126.64, 126.47, 65.55, 32.81, 30.45, 19.41 ppm.

Độ chọn lọc đối quang được xác định bởi HPLC bất đối (Chiral IC3), UV 220 nm, pha động: Hexane/IPA = 9/1, tốc độ dòng: 1.0 ml/phút. $[\alpha]_D^{22.7} = -1.00$ (c 0.47, CHCl₃).

1-(2-phenylcyclopropyl)pentan-1-one 5f

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.08–7.29 (m, 5H, Ar–H), 2.58 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H, OCCH₂), 2.49 (ddd, *J* = 4.20, 6.50, 9.17 Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.19 (ddd, *J* = 4.20, 5.35, 8.41 Hz, 1H, Ar–CH (cyclopropane)), 1.57–1.67 (m, 3H, CHH (cyclopropane), OCCH₂CH₂), 1.31–1.37 (m, 3H, CHH (cyclopropane), CH₂CH₃), 0.903 (t, *J* = 7.26 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.35, 140.60, 128.57, 126.67, 126.13, 43.86, 32.27, 28.88, 26.16, 22.46, 18.92, 13.94 ppm.

HRMS (DART) dự kiến C₁₄H₁₉O [M+H]⁺: 203.14359 thực tế 203.14360.

IR (neat) ν 2957, 2931, 1697, 1399, 1065, 697 cm⁻¹.

Độ chọn lọc đối quang được xác định bởi HPLC bất đối (Chiral OD), UV 220 nm, pha động: Hexane/IPA = 60/1, tốc độ dòng: 0.5 ml/phút. $[\alpha]_D^{23} = -1.3679$ (c 0.53, CHCl₃).

2,2-dimethyl-1-(2-phenylcyclopropyl)propan-1-one 5g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (t, *J* = 7.26 Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (t, *J* = 7.26 Hz, 1H, Ar-H), 7.11 (d, *J* = 7.26 Hz, 2H, Ar-H), 2.42 (ddd, *J* = 4.20, 6.50, 9.17 Hz, 1H, OCCH (cyclopropane)), 2.37 (ddd, *J* = 3.82, 5.35, 8.03 Hz, 1H, Ar-CH (cyclopropane)), 1.63 (ddd, *J* = 4.20, 5.35, 9.03 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.35 (ddd, *J* = 4.20, 6.50, 8.03 Hz, 1H, CHH (cyclopropane)), 1.20 (s, 9H, C-(CH₃)₃).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 213.61, 140.68, 128.57, 126.51, 126.34, 44.11, 29.79, 29.21, 27.81, 26.31, 18.57 ppm. IR (neat) ν 2965, 1690, 1365, 1068, 697 cm⁻¹.

HRMS (DART) dự kiến C₁₄H₁₉O [M+H]⁺: 203.14359 thực tế 203.14360.

Độ chọn lọc đối quang được xác định bởi HPLC bất đối (Chiral OJH), UV 220 nm, pha động: Hexane/IPA = 50/1, tốc độ dòng: 1.0 ml/phút. $[\alpha]_D^{22.9} = -0.4206$ (c 0.26, CHCl₃).

BÀN LUẬN

Cơ chế chọn lọc đối quang của phức kim loại-carbenoid với olefin trong trường hợp này đã được bàn luận ở báo cáo trước (phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan của styrene với diazo acetonyl acetone được xúc tác bởi *p*-nitro-Ru(II)-diphenyl-Pheox). Việc mở rộng nghiên cứu tạo các sản phẩm đối quang cyclopropan của các dẫn xuất styrene với diazo acetonyl acetone; của styrene với các dẫn xuất diazo acetonyl acetone là điều cần thiết trong nghiên cứu bất đối xứng. Hơn thế nữa, các kết quả trên cũng là minh chứng cụ thể củng cố thêm về các cơ chế cũng như các biện luận đã công bố trước đó.***

4. KẾT LUẬN

Dựa vào các điều kiện tối ưu cũng như cơ chế của công bố trước đó, chúng tôi đã tiếp tục thiết kế và phát triển các phản ứng tạo sản phẩm đối quang cyclopropan của diazo acetonyl acetone và các dẫn xuất của styrene; của các dẫn xuất diazo acetonyl acetone và styrene; được xúc tác bởi phức bất đối *p*-nitro-Ru-dialkyl-pheox có tính chọn lọc lập thể cao (lên tới 99:1), với hiệu suất tuyệt vời (lên tới 92%), độ chọn lọc đối quang (lên tới 98% ee). Công việc lần đầu tiên được công bố trên thế giới này góp phần vào sự sẵn có của nhiều sản phẩm ketone cyclopropyl đã được làm giàu mới và hữu ích, được tìm thấy trong các sản phẩm tự nhiên và tổng hợp có ý nghĩa dược phẩm.

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lebel H, Marcoux JF, Molinaro C, Charette ABJ. Stereoselective cyclopropanation reactions. *Chemical Review*. 2003; 103: 977 – 1050.
2. Thibodeaux CJ, Chang WC, Liu HW. The enzymatic chemistry of cyclopropane, epoxide, and aziridine biosynthesis. *Chemical Review*. 2012; 112: 1681–1709.
3. Gagnon A, Duplessis M; Fader L. *Organic Preparation and Procedures International*. Arylcyclopropanes: Properties, synthesis and use in medical chemistry. 2010; 42: 1–69.
4. Beaulieu L PB, Zimmer LE, Gagnon A, Charette AB. Highly enantioselective synthesis of 1,2,3-substituted cyclopropanes by using α-Iodo- and α-chloromethylzinc carbenoids. *Chemistry (Weinheim An Der Bergstrasse, Germany)*. 2012; 18: 14784–14791.
5. Bartoli G, Bencivenni G, Dalpozzo R. Asymmetric cyclopropanation reactions. *Synthesis Review*. 2014; 46: 979–1029.
6. Alliot J, Gravel E, Pillon F, Buisson DA, Nicolas M, Doris E. Enantioselective synthesis of levomilnacipran. *Chemical Communication*. 2012; 48: 8111–8113.
7. Anthes R, Benoit S, Chen CK, Corbett EA, Corbett R M, DelMonte AJM, Gingras S, Livingston RC, Pendri Y, Sausker J, Soumeillant M. An improved synthesis of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Organic Process Research & Development*. 2008; 12: 178–182.
8. Chawner SJ, Cases-Thomas MJ, Bull JA. Divergent synthesis of cyclopropane-containing lead-like

- compounds, fragments and building blocks through a cobalt catalyzed cyclopropanation of phenyl vinyl sulfide. *European Journal of Organic Chemistry*. 2017; 34: 5015–2024.
9. Chanthama S, Ozaki S, Shibatomi K, Iwasa S. Highly stereoselective synthesis of cyclopropylphosphonates catalyzed by chiral Ru(II)-Pheox complex. *Organic Letter*. 2014; 16: 3012–3015.
 10. Reest JVD, Gottlieb E. Anti-cancer effects of vitamin C revisited. *Cell Research*. 2016; 26: 269–270.
 11. Xu H, Lybrand D, Bennewitz S, Tissier A, Last RL, Pichersky E. Production of trans-chrysanthemoid acid, the monoterpene acid moiety of natural pyrethrin insecticides, in tomato fruit. *Metabolic Engineering*. 2018; 47: 271–278.
 12. Palko JW, Buist PH, Manthorpe JM. A flexible and modular stereoselective synthesis of (9R,10S)-dihydrosterculic acid. *Tetrahedron: Asymmetric*. 2013; 24: 165–168.
 13. Nozaki H, Takaya H, Moriuti S, Noyori R. Homogeneous catalysis in the decomposition of diazo compounds by copper chelates: Asymmetric carbenoid reactions. *Tetrahedron*, 1968, 24, 3655–3669.
 14. DeAngelis A, Dmitrenko O, Yap GPA, Fox JM. Chiral crown conformation of $Rh_2(S-PTTL)_4$: Enantioselective cyclopropanation with α -alkyl- α -diazoesters. *Journal of The American Chemical Society*. 2009; 131: 7230–7231.
 15. Ralph WA, Liam B, Péter K, Mohammadali F, Liladhar P, Mathias N, Jonathan C, Gareth A.M. Diastereomeric ratio determination by high sensitivity band-selective pure shift NMR spectroscopy. *Chemical Communications*. 2014; 50: 2512–2514.
 16. Robert E, Gawley. Do the Terms "% ee" and "% de" Make Sense as Expressions of Stereoisomer Composition or Stereoselectivity? *The Journal of Organic Chemistry*. 2006; 71(6): 2411 – 2416.
 17. Chen R, Zhao Y, Su H, Shao Y, Xu Y, Ma M, Ma L, Wan X. In situ generation of quinolinium ylides from diazo compounds: Copper-catalyzed of indolizine. *Journal of Organic Chemistry*. 2017; 82: 9291–9304.
 18. Xia Z, Hu J, Gao YQ, Yao Q, Xie, W. Facile access to 2,2-disubstituted indolin-3-ones via a cascade Fischer indolization/Claisen rearrangement reaction. *Chemical Communications*. 2017; 53: 7485–7488.
 19. Pace V, Verniest G, Sinisterra JV, Alcántara AR, Kimpe ND. Improved Arndt-Eistert synthesis of α -diazoketones requiring minimal diazomethane in the presence of calcium oxide as acid scavenger. *Journal of Organic Chemistry*. 2010; 76: 5760–5763.
 20. Stevens C.L, Sherr AE. The chloro- α , α -diphenylacetones. Preparation, proof of structure, and reactions with base. *Journal of Organic Chemistry*. 1952; 17: 1228–1234.
 21. Lngvik O, Saloranta T, Kirilin A, Liljebblad A, Mki-Arvela P, Kanerva LT, Murzin DY, Leino R. Dynamic kinetic resolution of rac-2-hydroxy-1-indanone by using a heterogeneous $Ru(OH)_3/Al_2O_3$ recamization catalyst and lipase. *ChemCatChem*, 2010; 2: 1615–1621.
 22. Ogawa K, Terada T, Muranaka Y, Hamakawa T, Hashimoto S, Fujii S. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1986; 34: 3252–3266.
 23. Hayashi D, Igura Y, Masui Y, Onaka M. Stabilization and activation of unstable propynal in the zeolite nanospace and its application to addition reactions. *Catalysis Science & Technology*. 2017; 7: 4422–4430.
 24. (a) Nicolas I, Maux PL, Simonneaux G. Intermolecular asymmetric cyclopropanation with diazoketones catalyzed by chiral ruthenium porphyrins. *Tetrahedron Lett*. 2008; 49: 2111–2113. (b) Nicolas I, Roisnel T, Maux PL, Simonneaux G. Asymmetric intermolecular cyclopropanation of alkenes by diazoketones catalyzed by Halterman iron. *Tetrahedron Lett*. 2009; 50:5149–5151.
 25. 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.
 26. 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: 1491–1494.
- *** Các kết quả trong chuỗi bài báo này, một số dữ liệu đã được đăng trên tạp chí TLTK 25, và các số liệu còn lại vừa được đăng trên tạp chí *Letters in Organic Chemistry*. Kiểm chứng các dữ liệu tại các file Supporting information trên các tạp chí tương ứng.