

PHẢN ỨNG MỞ VÒNG OXAZOLONE BẰNG ALCOHOL SỬ DỤNG XÚC TÁC CARBENE CHỨA DỊ VÒNG CỦA NITROGEN

Đến tòa soạn 09-03-2023

Lương Thị Mỹ Hạnh¹, Hà Minh Tú^{1*}, Lương Thị Thanh Huyền²

1. Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

2. Trường Đại học Dược Hà Nội

*Email: haminhtu@hus.edu.vn

SUMMARY

NITROGEN HETEROCYCLIC CARBENE -CATALYZED RING OPENING OF OXAZOLONES WITH ALCOHOLS

An efficient synthesis of α -amino ester from easily accesible oxazolones was reported. The ring opening of oxazolones with alcohols proceeded smoothly at room temperature in the presence of sodium carbonate as a base and a triazolium as precatalyst to furnish α -amino esters in high yields. This methodology showed good tolerance to many oxazolones with different substituents, as well as to different alcohols, providing a broad scope of α -amino carbonyl compounds.

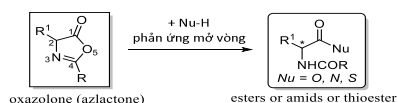
Keywords: oxazolone, azlactone, carbene, heterocycles, ring opening.

1. MỞ ĐẦU

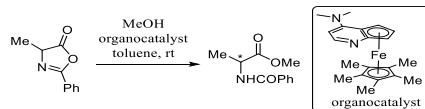
Các dị vòng chứa oxygen, nitrogen hay sulfur đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu và phát triển các hợp chất có hoạt tính sinh học trong hóa hữu cơ và hóa dược [1, 2]. Trong đó, dị vòng oxazolone hay azlactone (oxazol-5(4H)-ones, xem Hình 1) với cấu trúc có chứa sẵn khung amino acid, được sử dụng rộng rãi làm nguyên liệu đầu trong tổng hợp các amine alcohol, amide, các dị vòng chứa nitrogen, phẩm màu, tiền chất làm cảm biến sinh học,...[3] Trên thực tế, các hợp chất oxazolone rất dễ điều chế [4] và được sử dụng như là khung chất cơ bản rất đa năng và bền trong tổng hợp hữu cơ. Điều này được giải thích do khung chất này có nhiều tâm hoạt động do đó cho phép chúng tham gia chuyển hóa linh hoạt [5]. Các phản ứng mở vòng oxazolone thông qua sự tấn công của tác nhân nucleophile vào tâm electrophile ở C1, thường được tiến hành để điều chế các dẫn xuất α -amino carbonyl khác nhau với hiệu suất cao. Trong sự có mặt của xúc tác thích hợp, sự mở vòng diễn ra êm dịu, cho hiệu suất cao và độ chọn lọc lập thể đáng kể. Tiên phong trong nghiên cứu này, Fu và đồng nghiệp [6] đã phát triển phương

pháp mở vòng oxazolone bằng alcohol sử dụng các dẫn xuất 4-dimethylaminopyridine (DMAP) làm xúc tác (Hình 1b). Lex và cộng sự [7] cũng cho thấy phản ứng này cũng diễn ra thuận lợi trong sự có mặt của xúc tác thiourea thích hợp (Hình 1c). Các xúc tác sinh học như enzyme lipase [8] cũng cho kết quả tốt trong chuyển hóa tương tự.

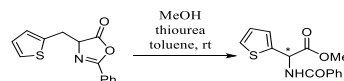
(a) Phản ứng mở vòng của oxazolone:



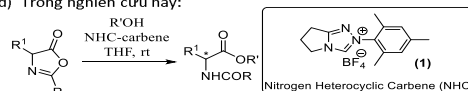
(b) Phản ứng mở vòng của oxazolone theo Fu:



(c) Phản ứng mở vòng oxazolone theo Lex



(d) Trong nghiên cứu này:



Hình 1. Các phương pháp mở vòng oxazolone

Tuy nhiên, những xúc tác này không sẵn có trong phòng thí nghiệm, đòi hỏi nhiều bước để tổng hợp với giá thành đắt đỏ. Do đó, việc tiếp tục phát triển phương pháp mở vòng oxazolone mới sử dụng xúc tác kinh tế và hiệu quả hơn có ý nghĩa thực tiễn trong tổng hợp hữu cơ và tổng hợp hóa dược.

Trong báo cáo này, chúng tôi trình bày một con đường tổng hợp các dẫn xuất α -amino ester một cách dễ dàng và hiệu quả từ chất đầu là các oxazolone sử dụng xúc tác carbene chứa dị vòng nitrogen (Hình 1d). Trong sự có mặt của muối triazolium tetrafluoroborate **1** [9, 10] (tiền chất xúc tác carbene, dễ tổng hợp và sẵn có trên thị trường với giá thành thấp) và base thích hợp; các oxazolone bị mở vòng một cách êm dịu bởi alcohol để tạo thành các α -amino ester với hiệu suất cao.

2. THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Điều kiện thực nghiệm chung:

Tất cả các phản ứng được thực hiện trong phòng thí nghiệm Hóa dược – Khoa Hóa học, đại học Khoa học tự nhiên, đại học Quốc gia Hà Nội. Các hóa chất và dung môi đều được nhập từ các công ty hóa chất, khi làm phản ứng không cần tinh chế lại, ngoại trừ *n*-hexane và ethyl acetate dùng cho TLC đã được cất lại trước khi sử dụng sắc ký cột. Phổ ^1H NMR và phổ ^{13}C NMR được đo bằng máy NMR Ascend có tần số 500MHz trong dung môi CDCl_3 tại khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN. Phản ứng được theo dõi bằng TLC (TLC: *n*-hexane/EtOAc), được quan sát bằng ánh đèn có bước sóng 254 nm hoặc 356 nm.

2.2. Quy trình tổng hợp

2.2.1. Khảo sát các base

Quy trình chung: Hỗn hợp của 4-benzyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (0,3 mmol), muối triazolium **1** (10% mol, 0,03 mmol), ethanol (3,0 eq., 0,9 mmol, 50 μL), chất hút ẩm MS (75 mg), và base (2,0 eq., 0,6 mmol) được khuấy trong THF (0,1 M, 3 mL) ở nhiệt độ phòng trong 12 h. Hỗn hợp được chiết với EtOAc, làm khan pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 . Sau khi loại dung môi, hiệu suất sản phẩm được xác định dựa trên phổ NMR và chất chuẩn.

2.2.2. Khảo sát đương lượng ethanol

Quy trình chung: Hỗn hợp của 4-benzyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (0,3 mmol), muối triazolium **1** (10% mol, 0,03 mmol), ethanol, chất hút ẩm MS (75 mg), và Na_2CO_3 (2,0 eq., 0,6 mmol) được khuấy trong THF (0.1 M, 3 mL) ở nhiệt độ phòng trong 12 h. Hỗn hợp được chiết với EtOAc, làm khan pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 . Sau khi loại dung môi, hiệu suất sản phẩm được đo bằng phổ NMR và chất chuẩn.

2.2.3. Quy trình tổng hợp các α -amino ester

Quy trình chung: Hỗn hợp của oxazol-5(4H)-one (0,3 mmol), muối triazolium **1** (10% mol, 0,03 mmol), ethanol (6,0 eq., 1,8 mmol, 100 μL), chất hút ẩm MS (75 mg), và Na_2CO_3 (2,0 eq., 0,6 mmol) được khuấy trong THF (0,1 M, 3 mL) ở nhiệt độ phòng trong 12 h. Hỗn hợp được chiết với EtOAc, làm khan pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 . Sau khi loại dung môi, tinh chế bằng cột sắc ký silicagel với hệ dung môi *n*-hexane/EtOAc.

Dữ liệu phổ NMR của một số chất:

Ethyl benzoylphenylalaninate (2a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.96 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.22 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.03-7.11 (3H, m), 6.43 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.87 (1H, dt, J = 7.5, 5.7 Hz), 4.01 (2H, q, J = 7.1 Hz) 3.07 (2H, dd, J = 13.8, 5.7 Hz) 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.75, 166.95, 136.05, 134.10, 131.87, 129.54, 128.73, 128.68, 127.26, 127.12, 61.77, 53.68, 39.08, 14.26.

Ethyl benzoylglycinate (2b)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 169.65, 167.45, 133.78, 131.80, 128.63, 127.08, 61.69, 41.91, 14.17.

Ethyl benzoylalaninate (2c)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.40, 166.96, 134.09, 131.81, 128.67, 127.15, 77.41, 77.16, 76.91, 61.76, 48.69, 18.79, 14.26.

Ethyl 2-benzamidobutanoate (2d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.5 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.82 – 4.71 (m, 1H), 4.23 (dd, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.09 – 1.73 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.68, 167.13, 134.19, 131.70, 130.07, 128.58, 128.38, 127.08, 61.54, 53.70, 26.43, 14.21, 9.48.

Ethyl 2-benzamidopentanoate (2e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.84 – 4.76 (m, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.96 – 1.75 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.30 (t, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.85, 167.01, 134.11, 131.69, 128.59, 127.05, 61.51, 52.48, 34.85, 18.60, 14.20, 13.76.

Ethyl benzoylvalinate (2f)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.77 (dd, *J* = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 2.28 (m, *J* = 6.9, 4.7 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (dd, *J* = 12.1, 6.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.22, 167.39, 134.23, 131.74, 128.63, 127.07, 61.43, 57.44, 31.71, 18.99, 17.93, 14.25.

Ethyl (4-methoxybenzoyl)phenylalaninate (2g)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (m, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.05 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.24 (dd, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.80, 166.35, 162.42, 136.04, 129.45, 128.87, 128.54, 127.11, 126.25, 113.81, 61.60, 55.42, 53.52, 38.03, 14.16.

Methyl benzoylphenylalaninate (2h)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz,

2H), 7.29 (m, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.2 Hz), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.33 – 3.20 (dd, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.09, 166.89, 135.88, 133.92, 131.81, 129.36, 128.82, 128.64, 127.22, 127.04, 53.56, 52.44, 37.93.

Butyl benzoylphenylalaninate (2i)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.5 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (m, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 4.15 (m, *J* = 10.8, 6.7 Hz, 2H), 3.26 (dd, *J* = 13.9, 5.7 Hz, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.44 – 1.30 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.75, 166.84, 135.93, 134.01, 131.76, 129.41, 128.63, 128.59, 127.16, 127.01, 65.54, 53.59, 38.04, 30.51, 19.09, 13.67.

Benzyl benzoylphenylalaninate (2j)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 3H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.25 – 5.16 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 12.1, 4.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 13.8, 5.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.90, 166.86, 135.52, 133.81, 131.87, 129.50, 128.69, 128.66, 127.33, 127.02, 53.36, 52.90, 37.74.

2-Methoxyethylbenzoylalaninate (2k)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 – 7.13 (m, 3H), 7.22 (t, 2H), 6.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.16 – 5.09 (m, 1H), 4.31 (m, *J* = 9.7, 5.4, 3.9 Hz, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (dd, *J* = 13.9, 5.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.65, 166.90, 135.89, 133.94, 131.78, 129.50, 128.63, 128.60, 127.17, 127.04, 70.15, 64.51, 58.97, 53.56, 37.82.

Cyclohexylmethyl benzoylphenylalaninate (2l)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (m, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 34.4, 10.6, 6.4 Hz, 2H), 3.26 (dd, *J* = 13.8, 5.7 Hz, 2H), 1.78 – 0.80 (m, 10H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.76, 166.83, 135.93, 134.02, 131.75, 129.40, 128.63, 128.60, 127.14, 127.01, 70.78, 53.58, 38.08, 36.96, 29.81, 26.27, 25.60.

Prop-2-yn-1-yl benzoylphenylalaninate (2m)

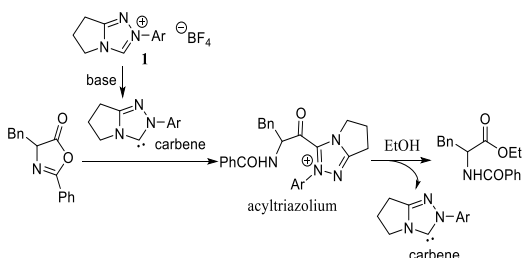
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (m, J = 7.1 Hz, 3H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (m, J = 7.7, 5.6 Hz, 1H), 4.88 – 4.62 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 2.5 Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.75, 166.84, 135.93, 134.01, 131.76, 129.41, 128.63, 128.59, 127.16, 127.01, 80.23, 78.62, 65.54, 53.59, 38.04.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Khảo sát các base

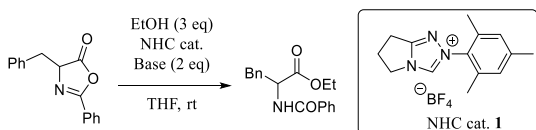
Base đóng vai trò tách proton của muối triazolium **1** – tiền chất xúc tác, để tạo dị vòng carbene hoạt động. Carbene trung gian mở vòng oxazolone bằng cách tấn công nucleophile vào vị trí C1 để tạo hợp chất acyltriazolium trung gian. Dẫn xuất acyltriazolium thu này sẵn sàng tham gia phản ứng với các tác nhân nucleophile thích hợp như ethanol để tạo sản phẩm α -amino ester và tái tạo xúc tác carbene (Hình 2).



Hình 2. Cơ chế cho phản ứng mở vòng

Ảnh hưởng của các base khác nhau tới hoạt tính xúc tác của triazolium **1** được tiến hành với cơ chất là 4-benzyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one trong dung môi THF, ở nhiệt độ phòng. Kết quả được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Ảnh hưởng của base đến hiệu suất phản ứng



STT	Base	Dung môi	Chất hút ẩm	Hiệu suất(%)
1	Na_2CO_3	THF	không	72
2	K_2CO_3	THF	không	70
3	Cs_2CO_3	THF	không	63
4	NaOH	THF	không	55
5	$t\text{-BuOK}$	THF	không	45
6	Et_3N	THF	không	36
7	Na_2CO_3	Toluene	không	66
8	Na_2CO_3	THF	MS 4Å	83

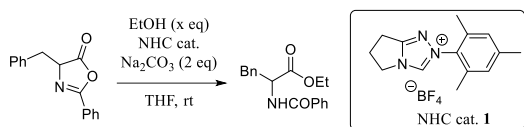
Từ thí nghiệm 1-5 cho thấy, các base yếu như muối carbonate thích hợp hơn các base mạnh như NaOH hay $t\text{-BuOK}$. Base hữu cơ như triethylamine cho hiệu suất mở vòng thấp hơn đáng kể so với base vô cơ mặc dù chúng đảm bảo hệ phản ứng đồng thể (Thí nghiệm 6). Hai kết quả trên cho thấy, sự tách proton muối triazolium **1** một cách từ từ và thuận nghịch khi sử dụng base yếu đảm bảo tính hiệu quả của xúc tác hơn. Việc tách loại proton nhanh, chuyển hóa hoàn toàn và ngay lập tức muối triazolium **1** để tạo lượng lớn acyltriazolium trung gian có thể giảm tính chọn lọc của phản ứng mở vòng. Cụ thể, các tác nhân nucleophile khác như nước có thể cạnh tranh với ethanol để tạo ra sản phẩm phụ và làm giảm hiệu suất phản ứng. Na_2CO_3 cho kết quả tốt nhất với hiệu suất 72% (Thí nghiệm 1) và được sử dụng cho các khảo sát tiếp theo để tối ưu hóa phản ứng.

Khi thay đổi dung môi khác như toluene hay dichloromethane, hiệu suất không được cải thiện. Trong khi đó, việc sử dụng chất hấp nước như MS 4Å, cho thấy sự tăng lên đáng kể của sản phẩm mong muốn. Điều này phần nào khẳng định kết luận trên, sự tấn công cạnh tranh tác nhân nucleophile như nước làm ảnh hưởng tới sự mở vòng bởi ethanol.

3.2. Khảo sát đương lượng ethanol

Ảnh hưởng của số đương lượng ethanol tới sự mở vòng của 4-benzyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one trong dung môi THF, ở nhiệt độ phòng được khảo sát nhằm hạn chế tối thiểu các phản ứng phụ cạnh tranh. Kết quả được tóm tắt trong Bảng 2.

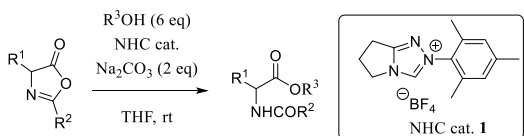
Bảng 2. Ảnh hưởng của ethanol đến hiệu suất phản ứng



STT	Base	Đương lượng ethanol(x eq.)	Dung môi	Hiệu suất (%)
1	Na ₂ CO ₃	3.0	THF	83
2	Na ₂ CO ₃	4.5	THF	86
3	Na ₂ CO ₃	6.0	THF	92

Khi tăng lượng ethanol, hiệu suất α -amino ester tăng dần. Kết quả này lần nữa khẳng định giả thiết sự tham gia cạnh tranh của các tác nhân nucleophilic khác trong hỗn hợp phản ứng. Với việc các alcohol sẵn có và rẻ tiền, việc sử dụng lượng dư các tác nhân này nhằm tăng hiệu quả mở vòng là cần thiết. Chúng tôi quyết định sử dụng điều kiện tối ưu trong đó ethanol (6 eq.), Na₂CO₃ (2 eq.), tiền chất xúc tác triazolium (10 mol%) được sử dụng (Thí nghiệm 3 - Bảng 2) và thu được sản phẩm với hiệu suất 92%.

3.3. Mở vòng oxazolone trong tổng hợp các dẫn xuất α -amino ester

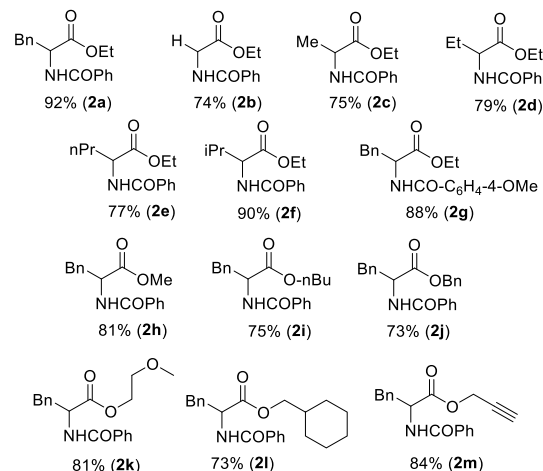


Hình 3. Phản ứng mở vòng oxazolone xúc tác bởi 1

Các dẫn xuất α -amino ester được tổng hợp theo quy trình đã đề xuất và đều thu được hiệu suất cao. Chúng tôi đã mở vòng thành công 7 dẫn xuất oxazolone khác nhau bằng ethanol (**2a-g**) (Hình 4). Cấu trúc của các sản phẩm đã được xác nhận bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR). Khi thay đổi nhóm thế ở các vị trí C2 (nhóm R¹) hay C4 (nhóm R²) của các oxazolone (chất đầu), hiệu suất phản ứng mở vòng vẫn cao, chứng tỏ phương pháp này có thể áp dụng cho nhiều hợp chất phức tạp.

Chúng tôi cũng tiến hành mở rộng khảo sát sự mở vòng với các alcohol khác nhau như methanol, propanol, benzyl alcohol, propargyl alcohol,... Kết quả thu được các dẫn xuất α -amino ester tương ứng với hiệu suất đáng kể (**2h-m**). Cấu trúc các sản phẩm thu được được khẳng định thông qua

phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân như mô tả trong mục 2.2.3.



Hình 4. Kết quả mở vòng oxazolone xúc tác bởi 1

4. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã phát triển phương pháp mới để mở vòng oxazolone sử dụng xúc tác dị vòng carbene tổng hợp các dẫn xuất α -amino ester với hiệu suất cao. Chuyển hóa mở vòng diễn ra êm dịu ở nhiệt độ phòng trong dung môi THF dưới tác dụng của xúc tác là carbene chứa dị vòng nitrogen (10% mol), trong sự có mặt của Na₂CO₃ (2 eq.), alcohol (6 eq.) và một lượng thích hợp chất hút ẩm MS 4Å. Xúc tác carbene sinh ra trong quá trình phản ứng từ sự tách proton của muối triazolium - một tiền chất xúc tác bền, dễ điều chế. Kết quả thực nghiệm cho thấy, phương pháp mới này cho hiệu suất phản ứng tốt với nhiều hợp chất oxazolone và các alcohol khác nhau.

Việc sử dụng xúc tác dị vòng carbene trong tổng hợp các dẫn xuất α -amino ester khi thay đổi tác nhân nucleophile khác như amine hay thiol thay vì alcohol đang được chúng tôi tiến hành nhằm tạo ra các sản phẩm đa dạng hơn. Tổng hợp các sản phẩm α -amino carbonyl có độ tinh khiết quang học cao mang tính thực tiễn trong tổng hợp hữu cơ sẽ là hướng được cân nhắc trong tương lai.

Ghi nhận: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia Việt Nam (NAFOSTED) theo tài trợ số 104.01-2019.330.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Toniolo C, Crisna M, Formaggio F, Peggion C, (2000). Control of peptide conformation by the

Thorpe-Ingold effect (C^α -tetrasubstitution). *Biopolymers*, **60**(6), 396-419.

[2] Venkatraman J, Shankaramma SC, Balaram P, (2001). Design of Folded Peptides. *Chem. Rev.*, **101**(10), 3131-3152;

[3] Wang C, Luo HW, Gong LZ, (2011). Brønsted Acid Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Azlactones for the Synthesis of Aryl Glycine Derivatives. *Synlett.*, **7**, 992-994.

[4] Weber M, Frey W, Peters R, (2012). Catalytic Asymmetric Synthesis of Functionalized α,α -Disubstituted α -Amino Acid Derivatives from Racemic Unprotected α -Amino Acids via in-situ Generated Azlactones. *Adv. Synth. Catal.*, **354**(8), 1443-1449.

[5] Hewlett N, Hupp C, Tepe J, (2009). Reactivity of Oxazol-5-(4H)-ones and Their Application toward Natural Product Synthesis. *Synthesis*, **17**, 2825-2839.

[6] Liang J, Ruble JC, Fu GC, (1998). Dynamic Kinetic Resolutions Catalyzed by a Planar-Chiral Derivative of DMAP: Enantioselective Synthesis

of Protected α -Amino Acids from Racemic Azlactones. *Journal of Organic Chemistry*, **63**(10), 3154-3155.

[7] Berkessel A, Mukherjee S, Cleemann F, Muller TN, Lex J, (2005). Second-generation organocatalysts for the highly enantioselective dynamic kinetic resolution of azlactones. *Chemical Communications*, **14**, 1898-1900.

[8] Uraguchi D, Ueki Y, Sugiyama A, Ooi T, (2013). Highly stereoselective Michael addition of azlactones to electron-deficient triple bonds under P-spiro chiral iminophosphorane catalysis: importance of protonation pathway. *Chem. Sci.*, **4**, 1308-1311.

[9] Brehm M, Pulst M, Kressler J, Sebastiani D, (2019). Triazolium-Based Ionic Liquids: A Novel Class of Cellulose Solvents. *J. Phys. Chem. B*, **123**(18), 3994-4003.

[10] Ranolia D, Avigdori I, Singh K, Koronotov A, Fridman N, Gandelman M, (2022). Triazolium Salts as Lewis Acid Catalysts. *Organic Letters*, **24**, 3915-3919.