



Original Article

Dimerization of Oxazolones by Copper-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling Reactions

Pham Thi Hong Hai, Le Duc Anh, Ha Minh Tu*

VNU University of Science, 334 Nguyen Trai, Thanh Xuan, Hanoi, Vietnam

Received 20th August 2024

Revised 21st March 2025; Accepted 04th April 2025

Abstract: A convenient and efficient cross-dehydrogenative coupling reaction by using readily available and inexpensive copper catalyst was reported. Several oxazolone derivatives underwent dimerization *via* the formation of C_{sp3}-C_{sp3} bond under oxidative conditions in the presence of copper(II) acetate as a catalyst, di-*tert*-butyl peroxide as an oxidant, potassium carbonate as a base, and at high temperature. The dimerized products containing two quaternary centres were obtained in moderate to good yields, suggesting an approach to the synthesis of non-proteinogenic amino acids.

Keywords: Oxazolone, azlactone, heterocycles, dimerization, copper catalysts, cross-dehydrogenative coupling.

* Corresponding author.

E-mail address: haminhthu@hus.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5780>

Dimer hoá dẫn xuất oxazolone bằng phản ứng ghép cặp thông qua dehydrogen hóa dưới tác dụng của xúc tác đồng

Phạm Thị Hồng Hải, Lê Đức Anh, Hà Minh Tú*

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội, 19 Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 20 tháng 8 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 21 tháng 3 năm 2025; Chấp nhận đăng ngày 04 tháng 4 năm 2025

Tóm tắt: Phương pháp tổng hợp mới, đơn giản và hiệu quả, sử dụng phản ứng ghép cặp thông qua dehydrogen hóa với sự tham gia của xúc tác kim loại đồng sẵn có và rẻ tiền được phát triển và báo cáo trong công trình này. Trong điều kiện oxi hóa bao gồm: xúc tác đồng (II) acetate, chất oxi hóa di-*tert*-butyl peroxide và base potassium carbonate ở nhiệt độ cao, dẫn xuất oxazolone có thể tham gia phản ứng dimer hóa thông qua sự hình thành liên kết $C_{sp3}-C_{sp3}$. Các sản phẩm dimer hóa chứa hai nguyên tử carbon bậc bốn thu được với hiệu suất trung bình tối cao. Các sản phẩm có thể được sử dụng tiền chất quan trọng trong tổng hợp các amino acid không được mã hóa trong tự nhiên.

Từ khóa: Oxazolone, azlactone, di vòng, phản ứng dimer, xúc tác copper, phản ứng ghép cặp thông qua dehydrogen hóa.

1. Mở đầu

Trong những năm gần đây, các amino acid non-proteinogenic (là các amino acid không được mã hóa tự nhiên hoặc không được tìm thấy trong bất cứ bộ gen nào của sinh vật) đã thu hút được sự quan tâm đáng kể của các nhà khoa học trong các lĩnh vực hóa tổng hợp, hóa dược và hóa sinh [1, 2]. Các amino acid này, đặc biệt là các amino acid bậc bốn, thể hai lần ở vị trí alpha với nhóm carbonyl, được cho là cực kỳ hữu ích cho việc tổng hợp các peptide mới, với hoạt tính sinh học được tăng lên đáng kể. Kết quả này được giải thích dựa vào tác động của những amino acid này tới phần khung peptide làm cho chúng hạn chế quay cấu dạng, đồng thời cũng làm tăng tính ổn định của peptide đối với sự phân hủy liên quan tới quá trình sinh hóa [3-5]. Chính vì vậy, việc phát triển các chuyển hóa có khả năng cung cấp thư viện hóa học của các amino acid non-proteinogenic ngày càng trở nên quan trọng. Dựa trên các mục tiêu đó, azlactone hay

oxazolone (oxazol-5(4H)-ones) với cấu trúc có chứa sẵn khung amino acid ẩn đã được chọn để làm chất đầu tiềm năng cho việc tổng hợp các dẫn xuất amino acid hai lần thể ở vị trí alpha [6].

Trên thực tế, các hợp chất oxazolone rất dễ điều chế [7] 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 [8]. Nhờ vào tính thơm vòng oxazole của dạng enol, các hợp chất azlactone có tính axit tương đối cao. Chúng có khả năng chuyển hóa đa dạng ở vị trí C4 khi phản ứng với các tác nhân alkyl hoá để tạo sản phẩm oxazolone hai nhóm thế ở C4 [9-12]. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, sản phẩm O-alkyl hoá với cấu trúc thơm oxazole thường ưu tiên hình thành hơn (Hình 1a).

Các phương pháp tổng hợp hữu cơ mới nhằm hình thành liên kết C-C đang phát triển không ngừng và thu hút được sự quan tâm của nhiều nhóm nghiên cứu [13]. Trong đó, phản ứng ghép cặp thông qua dehydrogen hóa (cross-dehydrogenative coupling, CDC) nổi lên là phương pháp vô cùng hiệu quả và ứng dụng rộng rãi trong tổng hợp thuốc, hợp chất thiên

* Tác giả liên hệ.

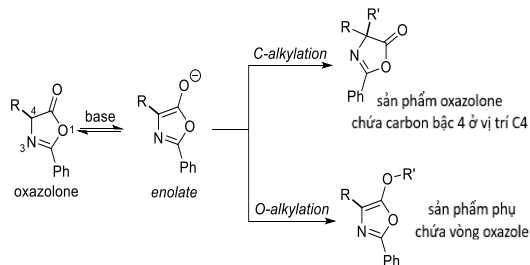
Địa chỉ email: haminhthu@hus.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5780>

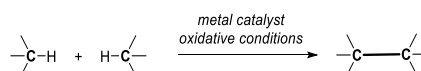
nhiên cũng như tiến hành chức hoá nhằm đa dạng cấu trúc các hợp chất trên [14] (Hình 1b). Phương pháp này không đòi hỏi sử dụng các tác nhân với nhóm chức sẵn có, do đó, làm cho qui trình tổng hợp trở nên ngắn gọn hơn, hiệu quả hơn và đa dạng hơn.

Nghiên cứu và phát triển phản ứng ghép cặp thông qua dehydrogen hóa (CDC) mới, với cơ chế khác biệt so với các phản ứng alkyl cổ điển, nhằm tạo ra sản phẩm oxazolone hai nhóm thế ở C4, có ý nghĩa thực tiễn quan trọng. Theo hướng tiếp cận này, chúng tôi đã phát triển phản ứng ghép cặp thông qua dehydrogen hóa của các dẫn xuất oxazolone nhằm tạo ra các dẫn xuất dimer của chúng bằng việc sử dụng xúc tác đồng rẻ tiền và sẵn có. Các dẫn xuất dimer của oxazolone với hai nguyên tử carbon C_{sp^3} bậc bốn, có thể thu được với hiệu suất cao khi đun nóng chúng ở 80 °C, trong sự có mặt của xúc tác copper(II) acetate, base như potassium carbonate và chất oxi hoá di-*tert*-butyl peroxide (DTBP) (Hình 1c). Nghiên cứu này là tiền đề mở ra cách tiếp cận mới cho tổng hợp các non-proteinogenic amino acid.

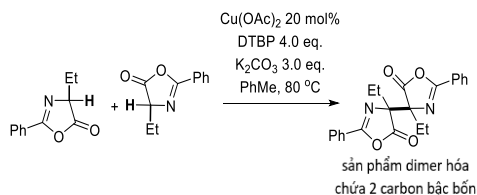
(a) phản ứng alkyl hóa oxazolone thông thường



(b) sự hình thành liên kết C-C thông qua phản ứng ghép cặp tách loại hydrogen



(c) nghiên cứu này: phản ứng dimer hóa oxazolone sử dụng xúc tác đồng



Hình 1. Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất oxazolone hai nhóm thế ở C4.

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, Trường 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 500 MHz trong dung môi CDCl_3 tại Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội. Phổ khối ESI-MS được đo bằng máy Agilent 6530 Accurate-Mas Q-TOF LC/MS tại viện Hàn lâm Khoa học Việt Nam. 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. Tổng hợp 2-benzamidoalkanoic acid

Quy trình chung: hỗn hợp của amino acid (10.0 mmol), NaOH (4.0 eq., 40.0 mmol) trong hệ dung môi MeCN/ H_2O (0.5 M, tỉ lệ thể tích 1 : 3) được làm lạnh ở 0 °C và khuấy đều. Benzoyl chloride (1.2 eq., 12 mmol) được nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp trên ở 0 °C. Phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 12 h. Hỗn hợp sau phản ứng được cô quay bớt dung môi, rồi acid hoá tới pH 1 - 2. Kết tủa được lọc, rửa bằng nước lạnh và làm khô. Sản phẩm thu được không cần tinh chế mà có thể sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

2.2.2. Tổng hợp dẫn xuất 4-alkyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one

Quy trình chung: 2-benzamidobutanoic acid (5.0 mmol) được hoà tan trong dung môi dichloromethane khan (0.1 M, 50 mL), và làm lạnh đến 0 °C. DCC hoặc EDC (1.2 eq., 6.0 mmol) được thêm từ từ vào hỗn hợp trên. Hỗn hợp sau đó được tiếp tục khuấy ở 0 °C trong vòng 3 h. Hỗn hợp sau phản ứng được chiết với EtOAc. Pha hữu cơ được làm khan bằng Na_2SO_4 , được cô quay loại bỏ dung môi.

Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc kí cột, với hệ dung môi EtOAc/*n*-hexane.

2.2.3. Khảo sát các điều kiện phản ứng

Quy trình chung: Hỗn hợp của 4-ethyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (**1a**) (0.2 mmol), muối đồng (20% mol, 0.04 mmol), base (2.0 - 3.0 eq.), chất oxi hoá (3.0 - 4.0 eq.), được khuấy trong dung môi thích hợp (0.1 M, 2 mL) ở 80 - 140 °C trong 18 h. Hỗn hợp sau phản ứng được chiết với EtOAc, làm khan pha hữu cơ bằng Na₂SO₄. Sau khi loại dung môi, hiệu suất sản phẩm được xác định dựa trên phổ NMR và chất chuẩn.

4-ethyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (**1a**).

Chất rắn màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 45-46 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.01 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.63 – 7.55 (1H, m), 7.49 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 4.39 (1H, t, *J* = 6.1 Hz), 2.16 – 2.01 (1H, m), 1.99 – 1.88 (1H, m), 1.05 (3H, t, *J* = 7.4 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 178.38, 161.73, 132.72, 128.80, 127.90, 126.93, 66.40, 24.90, 9.49.

4-methyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (**1b**).

Chất rắn màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 68-69 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.02 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.56 (1H, t, *J* = 7.5), 7.44 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 4.46 (1H, q, *J* = 7.6 Hz), 1.57 (3H, d, *J* = 7.6 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 178.78, 161.77, 132.86, 128.83, 127.90, 125.72, 66.88, 16.81.

4-propyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (**1c**).

Chất rắn màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 72-74 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.01 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.53 (1H, t, *J* = 7.5), 7.49 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 4.30 (1H, t, *J* = 6.1 Hz), 2.52 – 2.46 (1H, m), 2.11 – 2.07 (1H, m), 1.32 – 1.17 (1H, m), 1.12 – 1.04 (1H, m), 0.96 (3H, t, *J* = 7.2 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 178.22, 161.77, 132.70, 128.95, 127.93, 126.63, 66.67, 31.12, 18.16, 12.08.

4-benzyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (**1d**).

Chất rắn màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 96-98 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.91 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.54 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.43 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.26 – 7.17 (5H, m), 4.69 (1H, dd, *J* = 6.5 và 5.1 Hz), 3.37 (1H, dd, *J* = 14.0 và 5.1 Hz), 3.18 (1H, dd, *J* = 14.0 và 6.5 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.44, 161.75, 135.25, 132.78, 129.61, 128.77, 128.45, 127.91, 127.23, 125.74, 66.50, 37.32.

Dimer của 4-ethyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (**2a**).

Đồng phân diastereoisomer thứ nhất (**2a-dia1**).

Chất lỏng không màu.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.01 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.63 – 7.55 (1H, m), 7.46 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.46 – 2.39 (1H, m), 2.36 – 2.29 (1H, m), 0.81 (3H, t, *J* = 7.3 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 177.17, 162.14, 133.12, 128.77, 128.38, 125.25, 77.97, 24.39, 7.81.

ESI-MS: *m/z* [M+H]⁺ 377.1 tương ứng với C₂₂H₂₁N₂O₄⁺.

Đồng phân diastereoisomer thứ hai (**2a-dia2**).

Chất lỏng không màu.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.84 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.47 – 7.44 (1H, m), 7.33 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.63 – 2.46 (1H, m), 2.23 – 2.16 (1H, m), 0.81 (3H, t, *J* = 7.3 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.50, 162.46, 132.90, 128.62, 128.01, 125.02, 76.78, 23.11, 8.26.

ESI-MS: *m/z* [M+H]⁺ 377.1 tương ứng với C₂₂H₂₁N₂O₄⁺.

Dimer của 4-methyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (**2b**).

Đồng phân diastereoisomer thứ nhất (**2b-dia1**).

Chất lỏng không màu.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.83 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.47 – 7.42 (1H, m), 7.33 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.81 (3H, s).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.81, 162.43, 133.10, 128.77, 128.15, 125.19, 71.83, 17.48.

ESI-MS: *m/z* [M+H]⁺ 349.1 tương ứng với C₂₀H₁₇N₂O₄⁺.

Đồng phân diastereoisomer thứ hai (**2b-dia2**).

Chất lỏng không màu.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.98 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.60 – 7.55 (1H, m), 7.47 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.79 (3H, s).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 177.69, 162.09, 133.30, 128.91, 128.48, 125.50, 72.85, 18.73.

ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.1 tương ứng với $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4^+$.

Dimer của 4-propyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (2c).

Đồng phân diastereoisomer thứ nhất (2c-dia1).

Chất lỏng không màu.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.82 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.46 – 7.43 (1H, m), 7.32 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.54 – 2.48 (1H, m), 2.13 – 2.07 (1H, m), 1.30 – 1.19 (1H, m), 1.10 – 1.05 (1H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.78, 162.47, 133.01, 128.74, 128.12, 125.16, 76.34, 31.92, 17.69, 13.95.

ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.2 tương ứng với $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4^+$.

Đồng phân diastereoisomer thứ hai (2c-dia2).

Chất lỏng không màu.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.98 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.60 – 7.56 (1H, m), 7.47 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.37 – 2.24 (2H, m), 1.24 – 1.18 (1H, m), 1.12 – 1.02 (1H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.68, 162.07, 133.11, 128.77, 128.36, 124.98, 77.87, 33.05, 16.98, 13.09.

ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.2 tương ứng với $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4^+$.

Dimer của 4-benzyl-2-phenyloxazol-5(4H)-one (2d).

Đồng phân diastereoisomer thứ nhất (2d-dia1).

Chất lỏng không màu.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.61 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.39 – 7.36 (1H, m), 7.24 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.22 – 7.20 (2H, m), 7.17 – 7.11 (3H, m), 4.02 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 3.57 (1H, d, $J = 13.1$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.78, 162.47, 136.44, 133.01, 130.91, 129.36, 128.74, 128.12, 125.13, 76.14, 42.32.

ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501.2 tương ứng với $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4^+$.

Đồng phân diastereoisomer thứ hai (2d-dia2).

Chất lỏng không màu.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.80 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.54 – 7.50 (1H, m), 7.39 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.20 – 7.12 (5H, m), 3.79 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 13.2$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.34, 162.52, 136.68, 133.04, 131.21, 129.87, 128.26, 128.24, 125.55, 76.74, 42.81.

ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501.2 tương ứng với $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4^+$.

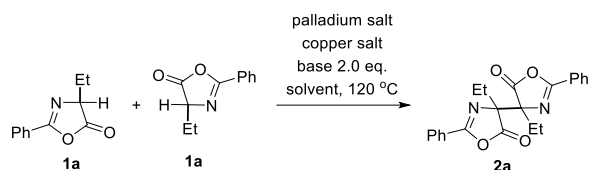
3. Kết quả và thảo luận

3.1. Khảo sát điều kiện phản ứng

Phản ứng ghép cặp thông qua dehydrogen hóa thường được tiến hành dưới tác dụng của các hợp chất kim loại chuyển tiếp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung vào các muối kim loại chuyển tiếp phổ biến trong tổng hợp hữu cơ và hoá dược như palladium và đồng. Ngoài ra, tác nhân base cũng là yếu tố quan trọng cho sự thành công của chuyển hoá. Sự hình tách loại proton ở vị trí C_4 là cần thiết cho sự hình thành enolate với cấu trúc vòng oxazole - trung gian quan trọng cho phản ứng ghép cặp sau đó. Kết quả khảo sát sơ bộ cho phản ứng dimer hoá dẫn xuất oxazolone được tóm tắt trong Bảng 1 dưới đây.

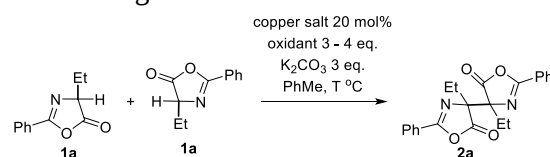
Sự kết hợp phổ biến trong các phản ứng ghép cặp giữa muối palladium và muối đồng được chúng tôi khảo sát trước tiên (Thí nghiệm 1, Bảng 1) và cho sản phẩm dimer hoá **2a** thu được với hiệu suất khiêm tốn. Khi loại bỏ sự có mặt của palladium(II) acetate ra khỏi điều kiện phản ứng, chuyển hoá vẫn diễn ra, thậm chí với kết quả khả quan hơn. Như vậy, phản ứng ghép cặp **1a** trong trường này chỉ được thực hiện dưới tác dụng của muối copper(II) acetate.

Các tác nhân khác bao gồm base (K_2CO_3 , K_3PO_4 , KOAc), dung môi (dioxane, toluene, MeCN và DMF) lần lượt được khảo sát khi sử dụng 2.0 eq. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Thí nghiệm 2 - 7). Theo đó, điều kiện phản ứng gồm $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, K_2CO_3 , và toluene (Thí nghiệm 5) cho kết quả tốt nhất và được sử dụng cho các khảo sát tiếp theo.

Bảng 1. Khảo sát sơ bộ điều kiện phản ứng dimer hoá của oxazolone **1a**

STT	Muối palladium (eq.)	Muối Đồng (eq.)	Base (eq.)	Dung môi	Hiệu suất (%)
1	Pd(OAc) ₂ (0.5 eq.)	Cu(OAc) ₂ (2.0 eq.)	K ₂ CO ₃ (2.0 eq.)	dioxane	20
2	---	Cu(OAc) ₂ (2.0 eq.)	K ₂ CO ₃ (2.0 eq.)	dioxane	25
3	---	Cu(OAc) ₂ (2.0 eq.)	K ₃ PO ₄ (2.0 eq.)	dioxane	24
4	---	Cu(OAc) ₂ (2.0 eq.)	KOAc (2.0 eq.)	dioxane	24
5	---	Cu(OAc) ₂ (2.0 eq.)	K ₂ CO ₃ (2.0 eq.)	toluene	33
6	---	Cu(OAc) ₂ (2.0 eq.)	K ₂ CO ₃ (2.0 eq.)	MeCN	20
7	---	Cu(OAc) ₂ (2.0 eq.)	K ₂ CO ₃ (2.0 eq.)	DMF	trace

Việc sử dụng lượng xúc tác kim loại trong các phản ứng ghép cặp trong hoá dược và tổng hợp hữu cơ không những giúp giảm chi phí tổng hợp, giảm lượng chất thải kim loại và tăng tính khả thi của các phản ứng này trong lĩnh vực tổng hợp thuốc - hoá dược (đòi hỏi hàm lượng kim loại nặng trong sản phẩm gần như không đáng kể). Do đó, việc tiếp tục tối ưu hoá điều kiện phản ứng khi có mặt một lượng xúc tác muối đồng sẽ có tính thực tiễn cao hơn. Với định hướng đó, một lượng xúc tác muối đồng được sử dụng kết hợp với chất oxy hoá thích hợp (di-*tert*-butyl peroxide DTBP, Ag₂CO₃ và oxygen không khí) nhằm hoàn thiện chu trình xúc tác. Bảng 2 dưới đây trình bày kết quả tối ưu hoá chúng tôi thu được.

Bảng 2. Tối ưu hoá điều kiện phản ứng dimer hoá của oxazolone **1a** với sự có mặt của xúc tác đồng.

STT	Muối Đồng (eq.)	Chất oxy hoá (eq.)	Nhiệt độ	Hiệu suất (%)
1	Cu(OAc) ₂ (0.2 eq.)	Ag ₂ CO ₃ (3.0 eq.)	100 °C	55
2	Cu(OAc) ₂ (0.2 eq.)	DTBP (4.0 eq.)	100 °C	55
3	Cu(OAc) ₂ (0.2 eq.)	air	100 °C	trace

4	Cu(OTf) ₂ (0.2 eq.)	DTBP (4.0 eq.)	100 °C	trace
5	CuCl ₂ (0.2 eq.)	DTBP (4.0 eq.)	100 °C	46
6	CuBr (0.2 eq.)	DTBP (4.0 eq.)	100 °C	42
7	CuI (0.2 eq.)	DTBP (4.0 eq.)	100 °C	45
8	Cu(Ac) ₂ (0.2 eq.)	DTBP (4.0 eq.)	> 120 °C	trace
9	Cu(OAc) ₂ (0.2 eq.)	DTBP (4.0 eq.)	80 °C	72

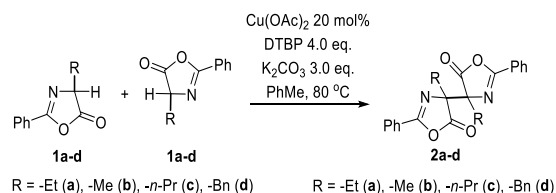
Từ thí nghiệm 1-3 (Bảng 2) cho thấy, phản ứng khi sử dụng lượng xúc tác Cu(OAc)₂ với chất oxi hoá như Ag₂CO₃ và DTBP cho hiệu suất tương đương nhau (55%) và cao hơn đáng kể so với phản ứng khi sử dụng 2.0 eq. muối đồng (ở Thí nghiệm 5, Bảng 1). Với sự có mặt của oxygen trong không khí, phản ứng gần như không diễn ra. Kết quả này có thể được giải thích thông qua cơ chế đề xuất sẽ được thảo luận ở mục 2.3. Dựa trên tính tiến lợi khi thực hiện phản ứng cũng như tính kinh tế, DTBP được lựa chọn làm chất oxi hoá cho các khảo sát tiếp theo.

Ảnh hưởng của một số muối đồng (bao gồm cả muối đồng I và muối đồng II) cho phản ứng ghép cặp thông qua dehydrogen hóa cũng được nghiên cứu (Thí nghiệm 2, 4 - 7). Trong đó, Cu(OTf)₂ được chứng minh là không phù hợp với hệ phản ứng. Trong khi CuI, CuBr và CuCl₂ cho hoạt tính xúc tác tương tự nhau và thấp hơn so với Cu(OAc)₂ khi sản phẩm dimer tạo thành với hiệu suất 42 - 46%.

Ảnh hưởng của nhiệt độ tới hiệu suất của phản ứng được khảo sát từ 80 - 140 °C (Thí nghiệm 2, 8, 9). Ở nhiệt độ trên 120 °C, chỉ một lượng nhỏ sản phẩm dimer được hình thành. Điều này có thể giải thích cho sự phân huỷ mạnh DTBP tạo các gốc tự do trung gian ($t_{1/2} = 1$ h ở 140 °C), dẫn tới sự hình thành các sản phẩm khác. Điều kiện tối ưu thu được khi tiến hành phản ứng ở 80 °C, trong sự có mặt 20 mol% của xúc tác Cu(OAc)₂, 4 eq. của chất oxi hoá DTBP và 3.0 eq. của base K₂CO₃ (Thí nghiệm 9). Sản phẩm dimer thu được với hiệu suất 72%.

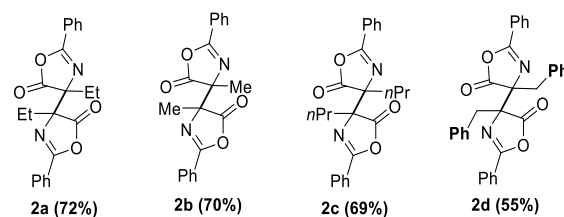
3.2. Khảo sát phản ứng dimer hoá của các dẫn xuất oxazolone khác

Với điều kiện tối ưu thu được ở mục 2.2, chúng tôi khảo sát tính khả thi của phản ứng với một số oxazolone khác theo sơ đồ phản ứng chung dưới đây.



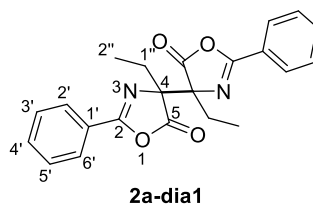
Hình 2. Phản ứng dimer hoá các dẫn xuất oxazolone.

Khi thay đổi nhóm thế R ở vị trí C4, các oxazolone đều tham gia phản ứng dimer hoá với hiệu suất đáng kể từ 55-72%. Sản phẩm dimer thu được gồm hai đồng phân diastereoisomer với tỉ lệ dao động từ 1.0 : 1.2 đến 1.0 : 1.5 (dựa trên dữ kiện phổ 1H-NMR của sản phẩm thô). Khi tăng dần kích thước nhóm thế R, hiệu suất phản ứng giảm dần. Kết quả này phần nào giải thích do tương tác lập thể giữa các nhóm thế lớn trong việc hình thành cấu trúc tương đối cồng kềnh gồm hai trung tâm carbon bậc bốn.



Hình 3. Một số dimer của oxazolone đã tổng hợp được.

Cấu trúc của các sản phẩm đã được xác nhận bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR).



Hình 4. Cấu tạo của sản phẩm 2a-dia1 và đánh số nguyên tử cho hợp chất này trong phân tích cấu trúc bằng phổ NMR.

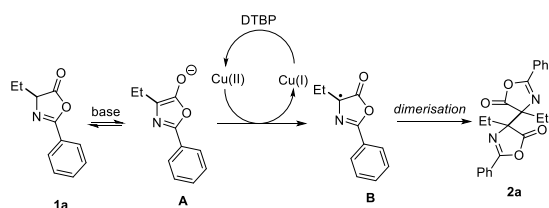
Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của **2a-dia1**, tín hiệu proton của CH_2 - (ở vị trí $\text{C}_{1''}$) phân tách hai cụm tín hiệu multiplet ở vùng δ_{H} 2,46 - 2,39 ppm và δ_{H} 2,36 - 2,29 ppm do liên kết tâm bất đối của carbon bậc bốn (C_4); tín hiệu proton của CH_3 - (ở vị trí $\text{C}_{2''}$) xuất hiện ở δ_{H} 0,81 ppm (3H, t, $J = 7,3$ Hz). Tín hiệu của năm proton ở vòng thơm lần lượt xuất hiện ở δ_{H} 7,46 ppm ($\text{H-C}_{3'}$ và $\text{H-C}_{5'}$), δ_{H} 7,63 - 7,55 ppm ($\text{H-C}_{4'}$) và δ_{H} 8,01 ppm ($\text{H-C}_{2'}$ và $\text{H-C}_{6'}$).

Trên phổ $^{13}\text{H-NMR}$ của **2a-dia1**, tín hiệu đặc trưng của C=O ở C_5 xuất hiện ở δ_{C} 177,17 ppm, tín hiệu C=N ở C_2 xuất hiện ở δ_{C} 162,14 ppm. Các nguyên tử C_{sp^2} của phenyl được quy kết cho bốn tín hiệu ở vùng δ_{C} 125,25 - 133,12 ppm. Tín hiệu C_{sp^3} bậc bốn (ở C_4) được tìm thấy ở δ_{C} 77,97 ppm. Các tín hiệu carbon bão hòa của nhóm ethyl- lần lượt xuất hiện ở δ_{C} 24.39 ppm ($\text{C}_{1''}$) và δ_{C} 7,81 ppm ($\text{C}_{2''}$).

Trên dữ kiện phổ khối ESI-MS của **2a-dia1** xuất hiện peak ion $[\text{M}+\text{H}]^+$ tương ứng với $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^+$ phù hợp với công thức phân tử theo lý thuyết của **2a-dia1** là $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$.

3.3. Cơ chế đề xuất cho phản ứng dimer hoá oxazolone dưới tác dụng của xúc tác đồng

Dựa trên quan sát kết quả thu được trong quá trình khảo sát và nghiên cứu các công trình tương tự, chúng tôi đề xuất phản ứng dimer hoá oxazolone xảy ra theo cơ chế gốc tự do như Hình 5.



Hình 5. Cơ chế đề xuất cho phản ứng dimer hóa oxazolone.

Ở bước đầu tiên, base tham gia tách loại proton linh động ở vị trí C_4 của vòng oxazolone để tạo enolate bên A. Xúc tác copper(II) sau đó oxi hoá trung gian enolate này thành muối copper(I) và gốc tự do hoạt động B với electron độc thân không liên kết nằm ở C_4 của vòng oxazolone. Trong điều kiện phản ứng thích hợp,

gốc tự do hoạt động B này dimer hoá bằng cách tạo liên kết $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-C}_{\text{sp}^3}$ để tạo thành sản phẩm tương ứng. Muối copper(I) bị oxi hoá bởi DTBP để tái tạo lại xúc tác copper(II) và xúc tác được tái tạo tiếp tục tham gia vào chu trình phản ứng tiếp theo.

Sự hình thành gốc tự do cũng giải thích cho việc oxygen không khí (oxygen triplet) không phù hợp làm tác nhân oxi hoá cho phản ứng xúc tác đồng trên. Sự tạo thành một số gốc tự do trung gian khác khi tiến hành phản ứng ở nhiệt độ cao (trên 120°C) so sự phân hủy nhiệt của DTBP, do đó, cũng ảnh hưởng tới sự hình thành sản phẩm dimer.

4. Kết luận

Chúng tôi đã phát triển phương pháp ghép cặp thông qua dehydrogen hóa mới để tổng hợp một số dẫn xuất dimer của oxazolone. Phản ứng tiến hành thuận lợi khi đun nóng các dẫn xuất oxazolone ở 80°C , trong sự có mặt của xúc tác copper(II) acetate, base potassium carbonate, chất oxi hoá DTBP và trong dung môi toluene. Sản phẩm thu được là các dẫn xuất oxazolone có hai nhóm thế ở C_4 chứa hai tâm carbon bậc bốn tương đối công kênh. Phản ứng được đề xuất xảy ra theo cơ chế gốc tự do, theo đó, xúc tác copper(II) đóng vai trò quan trọng trong quá trình oxi hoá trung gian enolate thành gốc tự do. Sự dimer hoá gốc tự do trung gian hình thành liên kết $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-C}_{\text{sp}^3}$ và tạo sản phẩm mong muốn.

Kết quả trong nghiên cứu này có thể mở ra cách tiếp cận mới trong việc tổng hợp các dẫn xuất oxazolone chứa carbon bậc bốn. Các gốc tự do oxazolone trung gian có thể bị bắt bởi các tác nhân thích hợp, từ đó tạo sản phẩm mới đa dạng hoá hơn, phong phú hơn và có tính ứng dụng cao hơn. Hướng nghiên cứu này sẽ được chúng tôi tiến hành trong thời gian tới và kết quả của chúng sẽ được báo cáo trong các công trình tiếp sau.

Lời cảm ơn

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] J. Venkatraman, S. C. Shankaramma, P. Balaram, Design of Folded Peptide, *Chem. Rev.*, Vol. 101, 2001, pp. 3131.
- [2] C. Toniolo, M. Crisna, F. Formaggio, C. Peggion, Control of Peptide Conformation by the Thorpe-Ingold Effect (C Alpha-tetrasubstitution), *Biopolymers*, Vol. 60, 2001, pp. 396.
- [3] S. Gilead, E. Gazit, Inhibition of Amyloid Fibril Formation by Peptide Analogues Modified with α -Aminoisobutyric Acid, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 43, 2004, pp. 4041.
- [4] Y. Ohfuné, T. Shinada, Synthesis of α,α -Diaryl- α -amino Acid Precursors by Reaction of Isocyanoacetate Esters with O-Quinone Diimides, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, pp. 5127.
- [5] D. Obrecht, M. Altorfer, C. Lehmann, P. Schonholzer, K. Muller, General Synthesis of α -Acetoxy Ethers from Esters by DIBALH Reduction and Acetylation *J. Org. Chem.*, Vol. 61, 1996, pp. 4080.
- [6] J. S. Fisk, R. A. Mosey, J. J. Tepe, The Diverse Chemistry of Oxazol-5-(4H)-ones, *Chem. Soc. Rev.*, Vol. 36, 2007, pp. 1432.
- [7] M. Weber, W. Frey, R. Peters, 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.*, Vol. 354, 2012, pp. 1443.
- [8] N. Hewlett, C. Hupp, J. Tepe, Reactivity of Oxazol-5-(4H)-ones and Their Application toward Natural Product Synthesis, *Synthesis*, Vol. 17, 2009, pp. 2825-2839.
- [9] J. M. Martínez, S. Reboredo, M. Izquierdo, V. Marcos, J. L. López, S. Filippone, N. Martín, Enantioselective Cycloaddition of Münchnones onto Fullerene: Organocatalysis Versus Metal Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 136, 2014, pp. 2897.
- [10] Z. Zhang, W. Sun, G. Zhu, J. Yang, M. Zhang, L. Hong, R. Wang, Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective 1,3-dipolar Cycloaddition Reaction of Azlactones, *Chem. Commun.*, Vol. 52, 2016, pp. 1377.
- [11] W. Sun, G. Zhu, C. Wu, G. Li, L. Hong, R. Wang, Organocatalytic Diastereo- and Enantioselective 1,3-dipolar Cycloaddition of Azlactones and Methyleneindolinones, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 52, 2013, pp. 8633.
- [12] A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, Au(I)-Catalyzed Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of Münchnones with Electron-Deficient Alkenes, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 129, 2007, pp. 12638.
- [13] X. Chen, K. M. Engle, D. H. Wang, J. Q. Yi, Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 48, No. 28, 2009, pp. 5049.
- [14] C. J. Li, Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC): Exploring C-C Bond Formations beyond Functional Group Transformations, *Accounts of Chemical Research*, Vol. 42, No. 2, 2009, pp. 335-344.