

## Bài tổng quan:

# Phản ứng aldol chọn lọc lập thể

## Phần 1: Các phát triển gần đây và ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ

Ngô Thị Thuận<sup>1\*</sup>, Nguyễn Hiền<sup>2</sup>, Đặng Thanh Tuấn<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Khoa Hóa học, Trường Đại học KHTN, Đại học Quốc gia Hà Nội, 19 Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội, 136 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>3</sup>Nhóm Hóa Hữu cơ, Viện Khoa học Hóa học và Công nghệ,  
8 Biomedical Grove, Neuros, #07-01, Singapore 138665

Đến Tòa soạn 04-3-2017; Chấp nhận đăng 26-6-2017

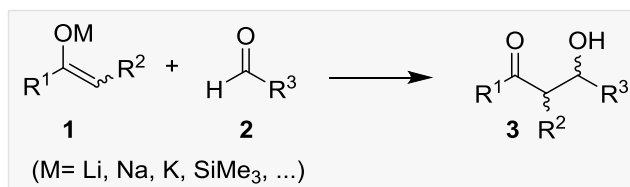
### Abstract

The Aldol reaction is one of the most important C–C bond forming tools. Recent developments of chiral catalyst systems allowed the Aldol reaction to be carried out under mild conditions, affording products in high yields as well as high diastereo- and enantioselectivities with very good tolerance of functional groups. This review offers an overview of some important concepts in the stereoselectivity of the Aldol reaction and then highlights the recent developments of new chiral catalyst systems (focused on metal catalysts) which yielded the Aldol addition products in the excellent control of diastereo- and enantioselectivities. In addition, several practical applications of the Aldol reaction in the total synthesis of complex molecules, such as bioactive natural products and pharmaceuticals, are demonstrated in this review.

**Keywords.** Aldol reaction, Mukaiyama-Aldol reaction, asymmetric Aldol reaction, stereoselectivity, enantioselectivity, enolate chemistry.

### 1. GIỚI THIỆU CHUNG VỀ PHẢN ỨNG ALDOL HÓA

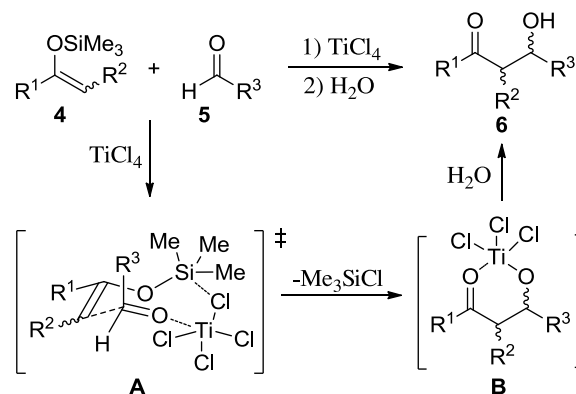
Phản ứng cộng nucleophil của enolat với hợp chất cacbonyl là một trong những phản ứng tạo liên kết C–C quan trọng nhất trong tổng hợp hữu cơ. Sơ đồ tổng quát dưới đây cho thấy phản ứng giữa enolat **1** (tồn tại với cấu hình (*E*)- hoặc (*Z*)) với andehit **2** sẽ tạo ra sản phẩm Aldol **3** có bốn đồng phân quang học (*diastereomer*) (hình 1).



Hình 1: Sơ đồ phản ứng Aldol hóa tổng quát

Một hợp chất tương đồng với enolat là dạng silyl ete của nó. Năm 1973, Mukaiyama và cộng sự đã phát hiện ra rằng titan tetraclohua (TiCl<sub>4</sub>) và hợp chất của các kim loại chuyển tiếp khác có thể xúc tác cho các

silyl enol ete **4** tham gia phản ứng với các hợp chất cacbonyl **5** tạo thành sản phẩm **6** giống như phản ứng Aldol hóa (hình 2). Nếu không được xúc tác bởi một axit Lewis, phản ứng này sẽ không xảy ra vì lực nucleophil của các silyl enol ete không đủ mạnh để tham gia phản ứng với các andehit hoặc xeton [1]. Trong phản ứng, axit Lewis phối trí với nguyên tử



Hình 2: Mô hình trạng thái chuyển tiếp của phản ứng Mukaiyama-Aldol

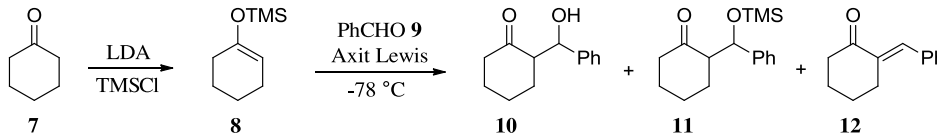
oxi của nhóm cacbonyl, làm tăng sự phân cực của liên kết C=C, qua đó hoạt hóa nhóm cacbonyl, làm tăng lực electrophil của nguyên tử cacbon-cacbonyl và tạo điều kiện cho nucleophil (silyl enol ete **4**) dễ dàng phản ứng. Phản ứng của silyl enol ete với andehit xúc tác axit bởi một axit Lewis được gọi là phản ứng Mukaiyama-Aldol.

Để giải thích các quan sát thực nghiệm về lập thể của phản ứng, Mukaiyama đã đề xuất mô hình **A** cho trạng thái chuyển tiếp của phản ứng, trong đó sự tham gia tạo phối trí của  $TiCl_4$  và hợp phần trimethylsilyl ete đã đặt các trung tâm phản ứng trên silyl enol ete và hợp chất cacbonyl vào một lập thể

xác định (hình 2). Quá trình tách loại trimethylsilyl clorua tạo thành sản phẩm trung gian **B** có sự phối trí của  $TiCl_4$  với các nguyên tử oxy trước khi bị thủy phân tạo thành sản phẩm Aldol **6**. Đáng chú ý là Aldol **6** có hai trung tâm bất đối, cho nên về nguyên tắc sẽ có bốn đồng phân lập thể tồn tại dưới dạng hai cặp đồng phân quang học đối quang.

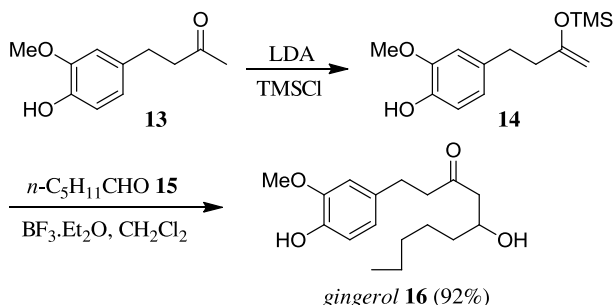
Mukaiyama đã chỉ ra rằng phản ứng của silyl enol ete **8** với benzandehit **9** sử dụng một axit Lewis làm xúc tác ở các nhiệt độ khác nhau có thể tạo ra các sản phẩm **10**, **11** và **12**. Từ các kết quả trong bảng 1 ta có thể thấy  $TiCl_4$  là chất xúc tác tốt nhất cho phản ứng này khi phản ứng được thực hiện ở  $-78^\circ C$  [2].

Bảng 1: Phản ứng Mukaiyama-Aldol có mặt các xúc tác axit Lewis khác nhau



Axit Lewis	<b>10</b> (%)	<b>11</b> (%)	<b>12</b> (%)
$TiCl_4$ ( $-78^\circ C$ )	<b>92</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
$TiCl_4$ ( $25^\circ C$ )	82	~ 0	2
$SnCl_4$ ( $-78^\circ C$ )	83	~ 0	~ 0
$SnCl_4$ ( $25^\circ C$ )	33	~ 0	28
$BF_3 \cdot Et_2O$ ( $-78^\circ C$ )	80	12	0
$AlCl_3$ ( $25^\circ C$ )	55	~ 0	~ 0
$BCl_3$ ( $25^\circ C$ )	26	0	0

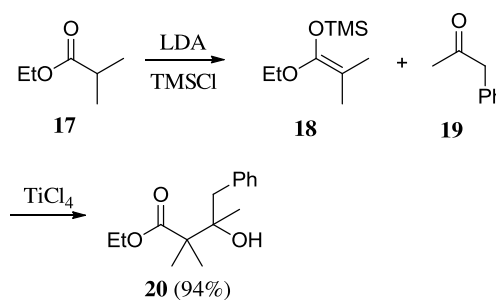
Phản ứng Mukaiyama-Aldol đã được sử dụng thành công trong tổng hợp *gingerol* **16** [2, 3], thành phần chính của tinh dầu gừng (hình 3). Khi xử lý xeton **13** với LDA/TMS-Cl tạo ra silyl enol ete **14**. Phản ứng Mukaiyama-Aldol của **14** với *n*-hexanal **15** tạo ra *gingerol* với hiệu suất 92%.



Hình 3: Phản ứng Mukaiyama-Aldol hóa trong tổng hợp *gingerol*

Các este cũng có thể được chuyển hóa thành silyl enol ete và có thể tham gia phản ứng Mukaiyama-Aldol hóa. Theo sơ đồ ở hình 4, xử lý este **17** với LDA/TMSCl tạo ra silyl enol ete **18**.

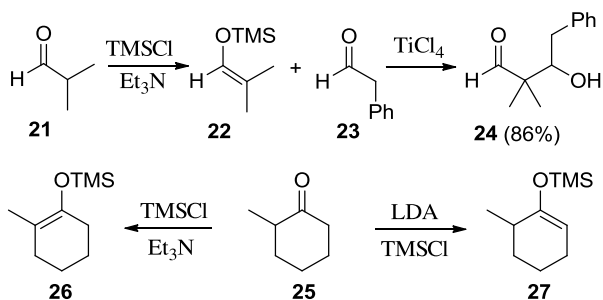
Phản ứng của **18** với xeton **19** có mặt xúc tác  $TiCl_4$  tạo thành sản phẩm  $\beta$ -hydroxyeste **20** với hiệu suất tới 94%.



Hình 4: Silyl enol ete từ este

Đặc biệt, các andehit và xeton còn có thể chuyển hóa thành silyl enol ete trong điều kiện êm dịu hơn (hình 5). Ở ví dụ thứ nhất, chỉ cần xử lý andehit **21** với  $Et_3N/TMSCl$  là có thể nhận được silyl enol ete **22**. Phản ứng Mukaiyama của **22** với **23** cho sản phẩm Aldol **24** với hiệu suất 86%. Ở ví dụ thứ hai, silyl enol ete không chế nhiệt động **26** thu được khi xử lý xeton **25** với  $Et_3N/TMSCl$ , còn silyl enol ete

không chế động học **27** thu được nếu xử lý **25** với LDA/TMSCl.



Hình 5: Silyl enol ete không chế động học và nhiệt động học

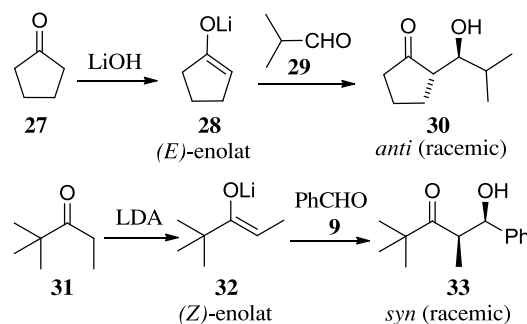
## 2. MỐI QUAN HỆ GIỮA CẤU TRÚC CỦA ENOLAT VÀ HÓA LẬP THỂ CỦA PHẢN ỨNG ALDOL HÓA

### 2.1. Mô hình trạng thái chuyển tiếp của Zimmerman-Traxler

Khi thực hiện phản ứng Aldol hóa giữa enolat **28** với *i*-PrCHO, Dubois chỉ thu được sản phẩm duy nhất là *anti*-**30** với hiệu suất hơn 95 %, đặc biệt sản phẩm *syn*-**33** không thấy xuất hiện (hình 6) [4]. Ngược lại, Heathcock đã phát hiện thấy phản ứng

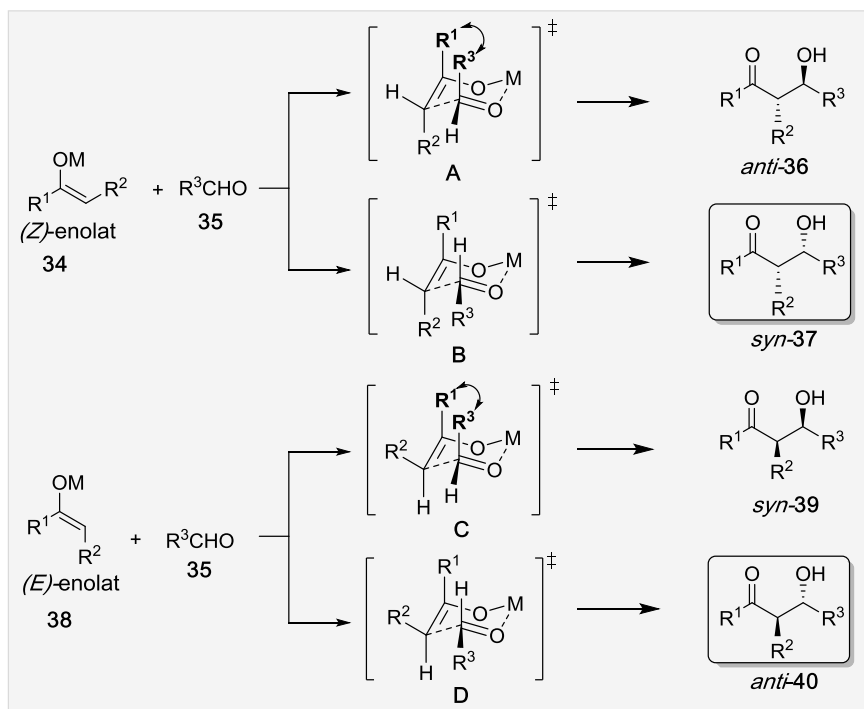
của (*Z*)-enolat **32** với benzandehit ưu tiên tạo ra sản phẩm *syn*-**33** với tỉ lệ *syn:anti* = 98:2 [5]. Điểm đáng lưu ý là mỗi sản phẩm *anti*-**30** hoặc *syn*-**33** là hỗn hợp racemic của hai đồng phân quang học đối quang của nhau.

Như vậy, cấu hình của các enolat (*E* hoặc *Z*) và hóa lập thể của sản phẩm cộng Aldol có một mối quan hệ chặt chẽ. Hiển nhiên, khi xử lý xiclopentanon **27** với bazơ chỉ tạo ra duy nhất (*E*)-enolat **28**, trong khi xử lý xeton **31** với LDA sẽ ưu tiên cho sản phẩm là (*Z*)-enolat **32** do nhóm *t*-butyl có kích thước lớn.



Hình 6: Chọn lọc lập thể trong phản ứng Aldol

Sự chọn lọc lập thể của sản phẩm Aldol đã được giải thích tương đối đầy đủ trong mô hình trạng thái chuyển tiếp Zimmerman-Traxler (hình 7) [6].



Hình 7: Mô hình trạng thái chuyển tiếp Zimmerman-Traxler tổng quát cho (*E*) và (*Z*)-enolat

Theo mô hình Zimmerman-Traxler, các phản ứng Aldol hóa sẽ đi qua một trạng thái chuyển tiếp

dạng vòng 6 cạnh ở dạng ghế. Trong mô hình này, cation kim loại M ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , ...) sẽ phối trí với

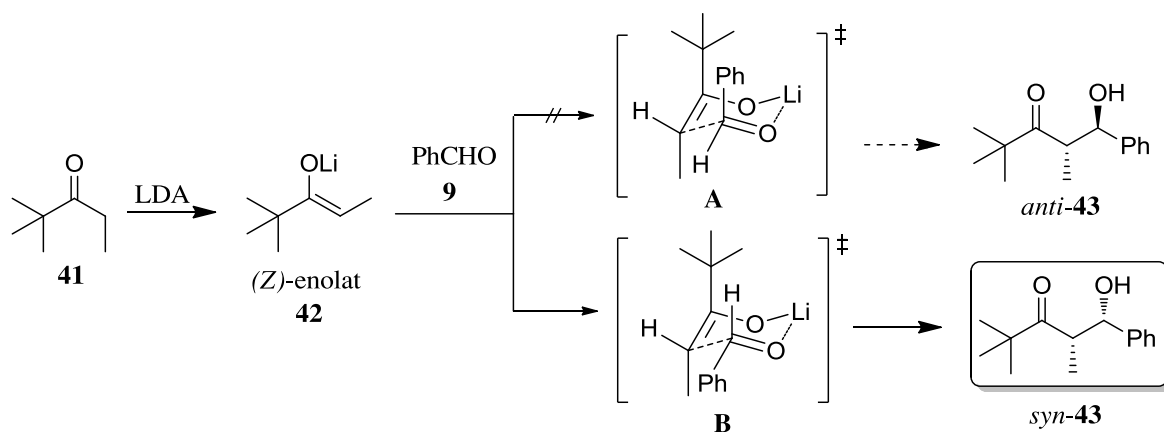
nguyên tử oxy của enolat và nguyên tử oxy của nhóm cacbonyl. Qua đó, cation kim loại sẽ định hướng sự tiếp cận của cacbon cacbonyl electrophil với cacbon nucleophil của enolat. Hướng tiếp cận của cacbon cacbonyl và cacbon enolat được sắp xếp theo trạng thái chuyển tiếp dạng ghế. Sự chọn lọc hóa học lập thể của sản phẩm Aldol phụ thuộc rất nhiều vào cấu hình (*E*) hoặc (*Z*) của enolat. Khi (*Z*)-enolat **34** tham gia phản ứng Aldol hóa với một andehit nào đó, hai trạng thái chuyển tiếp **A** và **B** có thể tồn tại theo mô hình *Zimmerman-Traxler*. Dễ thấy rằng trong mô hình này, hai nhóm thế  $R^1$  và  $R^2$  sẽ cùng ở vị trí axial, trong khi nhóm  $R^3$  của andehit có thể chiếm vị trí axial hoặc equatorial trong trạng thái chuyển tiếp dạng ghế.

Trong mô hình **A**, tương tác đẩy giữa hai nhóm  $R^1$  và  $R^3$  đều ở vị trí a (*axial*, tương tác 1,3-điaxial) sẽ làm giảm độ bền của trạng thái chuyển tiếp này. Tương tác 1,3-điaxial này sẽ đáng kể nếu nhóm  $R^3$  có kích thước cồng kềnh, ảnh hưởng quyết định đến sự tồn tại của trạng thái chuyển tiếp. Trong khi đó, ở trạng thái chuyển tiếp **B**, nhóm  $R^3$  ở vị trí equatorial

nên không bị ảnh hưởng bởi tương tác 1,3-điaxial. Do vậy, phản ứng Aldol giữa (*Z*)-enolat **34** với andehit sẽ hầu như chỉ đi qua trạng thái chuyển tiếp **B** để tạo ra sản phẩm tương ứng là *syn*-**37**.

Cách giải thích tương tự cũng có thể áp dụng cho trường hợp của (*E*)-enolat **38**. Theo đó, nhóm thế  $R^1$  ở vị trí axial còn nhóm thế  $R^2$  sẽ ở vị trí e (*equatorial*), trong khi nhóm  $R^3$  của andehit có thể tồn tại ở vị trí axial hoặc equatorial trong trạng thái chuyển tiếp dạng ghế. Trạng thái chuyển tiếp **C** cũng sẽ không thuận lợi vì có tương tác 1,3-điaxial. Do vậy, phản ứng của (*E*)-enolat **38** với andehit sẽ ưu tiên xảy ra qua mô hình trạng thái chuyển tiếp **D**, tạo ra sản phẩm chọn lọc lập thể dạng *anti*-**40**.

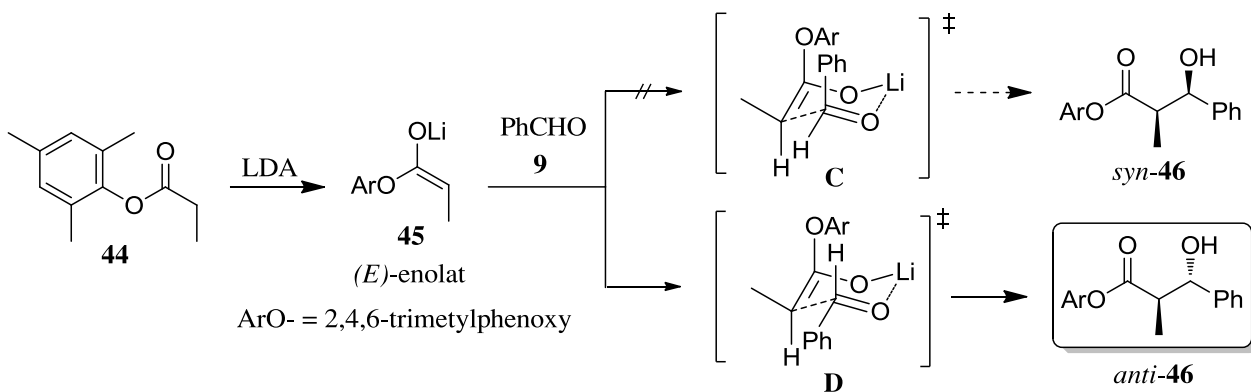
Mô hình trạng thái chuyển tiếp *Zimmerman-Traxler* cũng có thể sử dụng để giải thích cho sự chọn lọc sản phẩm Aldol *syn*-**43** (hình 8). Hướng tiếp cận của (*Z*)-enolat **42** tới PhCHO sẽ ưu tiên đi qua trạng thái chuyển tiếp **B** vì không bị ảnh hưởng của tương tác 1,3-điaxial giữa nhóm *t*-Bu và nhóm Ph. Do vậy, sản phẩm chính của phản ứng Aldol hóa sẽ là *syn*-**43**.



Hình 8: Mô hình trạng thái chuyển tiếp *Zimmerman-Traxler* cho (*Z*)-enolat

Xét một trường hợp khác: phản ứng của este (*E*)-enolat **45** với PhCHO (hình 9). Với cách giải thích

tương tự, ta dễ dàng nhận thấy rằng sản phẩm của phản ứng Aldol hóa là *anti*-**46**.



Hình 9: Mô hình trạng thái chuyển tiếp *Zimmerman-Traxler* cho (*E*)-enolat

**Nhận xét chung:**

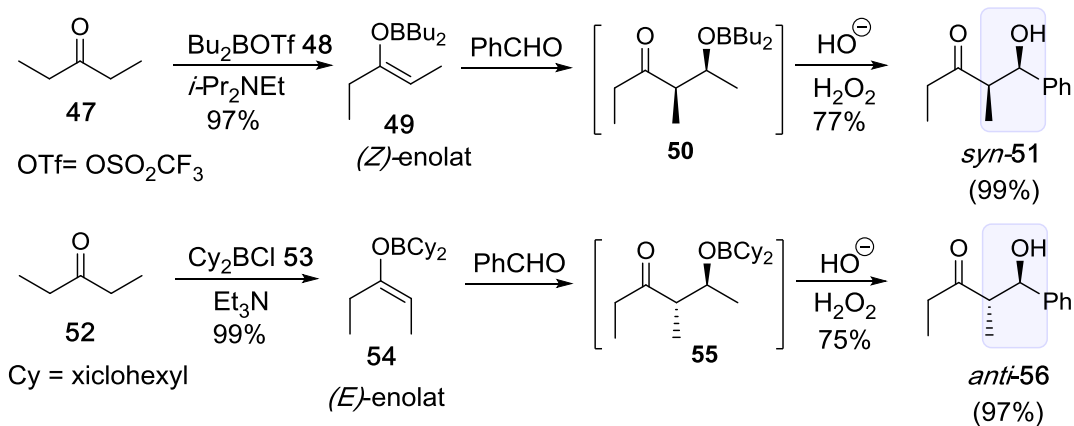
- Việc kiểm soát cấu trúc lập thể của enolat là đặc biệt quan trọng trong sự hình thành chọn lọc lập thể *syn* hay *anti* của sản phẩm phản ứng Aldol hóa.

- Nếu sử dụng (*Z*)-enolat thì sản phẩm chính thu được sẽ là dạng *syn*-Aldol, còn nếu sử dụng (*E*)-enolat thì sản phẩm chính sẽ là *anti*-Aldol.

**2.2. Các boron enolat trong phản ứng Aldol hóa**

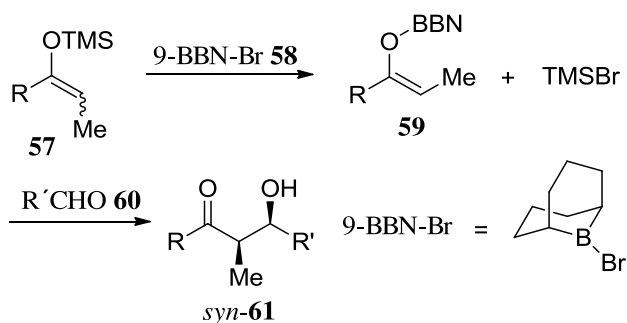
Như đã được đề cập ở trên, việc kiểm soát cấu hình (*E*)- hoặc (*Z*)-enolat là đặc biệt quan trọng trong các phản ứng chọn lọc lập thể. Trong số các

enolat kim loại, boron enolat có sự lựa chọn rất đáng chú ý. Evans và cộng sự đã phát hiện ra rằng nếu xử lý diethyl xeton **47** với tác nhân *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf **48** và bazơ *i*-Pr<sub>2</sub>NEt sẽ (*Z*)-enolat **49** với độ chọn lọc lên đến 97 % (hình 10) [7, 8]. Mặt khác, nếu sử dụng tác nhân Cy<sub>2</sub>BCl **53** và bazơ Et<sub>3</sub>N sẽ nhận được (*E*)-enolat **54**. Như trong mô hình Zimmerman-Traxler đã mô tả ở trên, phản ứng của (*Z*)-enolat **49** với benzandehit hiển nhiên sẽ cho sản phẩm *syn*-**51** với hiệu suất 77 % và độ chọn lọc *syn* đến 99 %. Và phản ứng Aldol hóa của (*E*)-enolat **54** với benzandehit sẽ thu được sản phẩm *anti*-**56** với độ chọn lọc *anti* là 97 % [9].



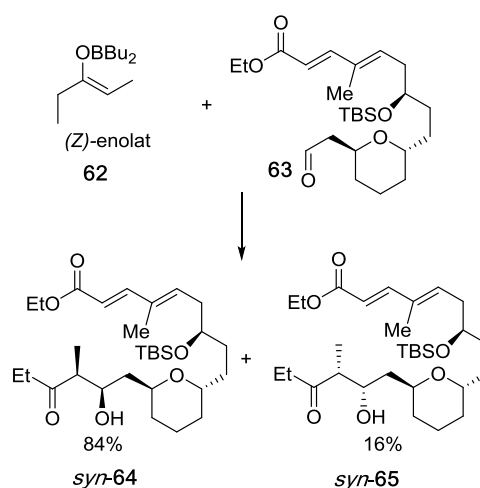
Hình 10: Phản ứng Aldol hóa chọn lọc lập thể của boron enolat

Các silyl enol ete cũng có thể được chuyển hóa chọn lọc thành hợp chất boron (*Z*)-enolat khi xử lý với tác nhân 9-BBN-Br **58** như trình bày ở hình 11.



Hình 11: Chuyển hóa silyl enol ete thành boron enolat bằng 9-BBN-Br

Boron enolat đã được sử dụng nhiều trong tổng hợp hữu cơ hiện đại. Như trong tổng hợp toàn phần hợp chất tự nhiên *swinholidide A*, Peterson và cộng sự đã sử dụng phản ứng Aldol hóa của boron (*Z*)-enolat **62** với andehit **63** thu được hai sản phẩm *syn*-**64** và *syn*-**65** với tỉ lệ 84:16 (hình 12) [10].



Hình 12: Boron enolat trong tổng hợp chất tự nhiên *swinholidide A*

**3. PHẢN ỨNG ALDOL HÓA BẤT ĐỐI XỨNG**

Phản ứng Aldol hóa có thể dẫn đến sự hình thành đồng thời hai trung tâm lập thể mới. Việc kiểm soát hóa học lập thể của hai trung tâm này có ý nghĩa quyết định trong sự hình thành các sản phẩm

có cấu trúc mong muốn. Bằng thực nghiệm, các nhà hóa học đã nhận ra mối quan hệ giữa cấu hình của enolat và hóa lập thể của phản ứng Aldol hóa. Như đã được mô tả ở phần trên, (*Z*)-enolat thì luôn mang lại sản phẩm *syn*-Aldol, còn (*E*)-enolat mang lại sản phẩm *anti*-Aldol. Biết được quy luật này, chúng ta có thể kiểm soát được hai trung tâm lập thể trong phản ứng Aldol bằng cách thay đổi các nhóm phụ trợ bất đối (*chiral*) gắn với enolat, các tác nhân *chiral*, hoặc xúc tác *chiral* trong điều kiện phản ứng thích hợp.

### 3.1. Phản ứng Aldol hóa sử dụng nhóm phụ trợ *chiral*

Hiện nay, nhiều nhóm phụ trợ bất đối xứng đã được nghiên cứu và ứng dụng trong phản ứng Aldol hóa bất đối xứng. Trong khuôn khổ của bài báo, chúng tôi chỉ nêu hai phương pháp được sử dụng thông dụng nhất.

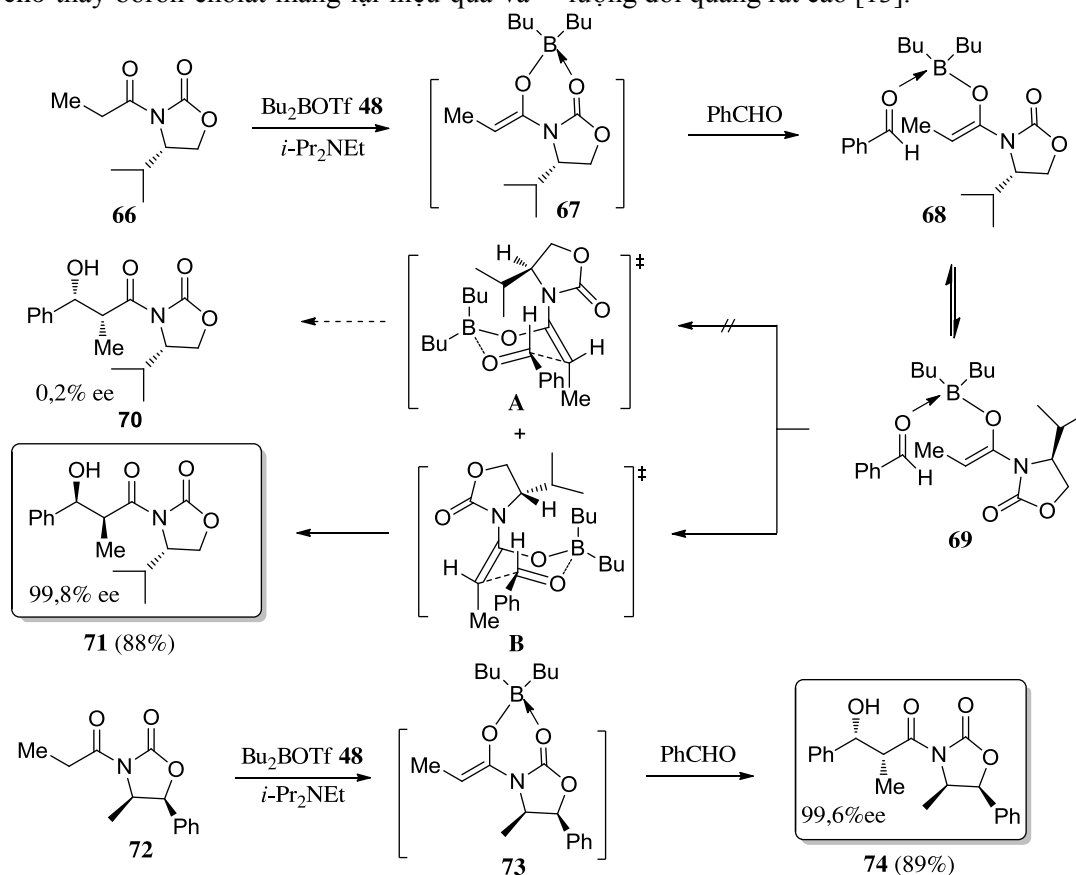
#### 3.1.1. Nhóm phụ trợ oxazolidinon

Các oxazolidinon bất đối được Evans và cộng sự phát triển là một trong những công cụ hữu ích nhất trong phản ứng Aldol hóa bất đối xứng. Thực nghiệm cho thấy boron enolat mang lại hiệu quả và

độ chọn lọc lập thể vượt trội trong phản ứng Aldol hóa. Phương pháp điều chế boron enolat trong đơn giản, đáng chú ý là dễ dàng kiểm soát được hình thể của (*E*)- hoặc (*Z*)-enolat bằng cách thay đổi điều kiện phản ứng và tác nhân boron.

Phản ứng của (*Z*)-enolat **67** với benzandehit và các andehit khác luôn dẫn đến sự chọn lọc *syn* và dư lượng đối quang có thể lên đến hơn 99 %. Khi tham gia phản ứng Aldol hóa, liên kết phối trí O–B bị phá vỡ, cho phép andehit tạo liên kết phối trí mới với boron **68**. Do vậy tác nhân phụ trợ oxazolidinon có thể quay 180° tự do quanh liên kết C–N để làm giảm tương tác đẩy lưỡng cực giữa oxy của enolat và oxy của tác nhân phụ trợ. Khi đó, nhóm isopropyl sẽ ẩn nấp mặt phẳng phía trên enolat, vì vậy, andehit chỉ dễ dàng tiếp cận mặt bên dưới của enolat, ưu tiên hình thành trạng thái chuyển tiếp **B** dạng ghế. Do đó, phản ứng cho sản phẩm *syn*-**71** với 99,8 % ee so với sản phẩm *syn*-**70** chỉ với 0,2 % ee [11].

Ngược lại, nếu sử dụng amit bất đối xứng **72**, trong cùng điều kiện phản ứng, sản phẩm *syn*-**74** thu được (hiệu suất 89 % và dư lượng đối quang là 99,6 % ee) có cấu hình đảo ngược so với hợp chất *syn*-**71** nêu trên [12]. Khi thực hiện phản ứng của **67** và **73** với các dẫn xuất andehit khác, Evans và cộng sự cũng thu được sản phẩm Aldol với hiệu suất và dư lượng đối quang rất cao [13].



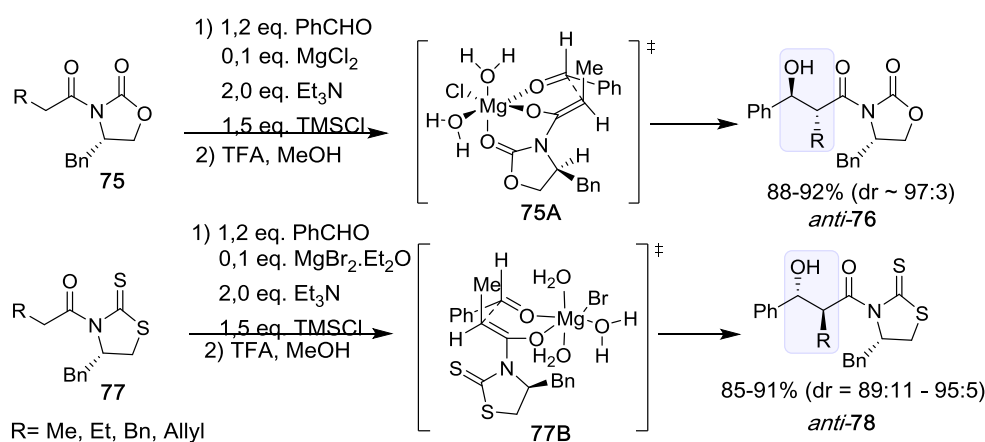
Hình 13: Mô hình trạng thái chuyển tiếp Zimmerman-Traxler cho phản ứng Aldol hóa bất đối xứng của boron enolat mang nhóm phụ trợ oxazolidinon *chiral*

Bảng 2: Chọn lọc lập thể phản ứng dùng nhóm phụ trợ oxazolidinon bất đối xứng

Imit	Andehit	Ti lệ (*)	Hs (%)
66	<i>i</i> -PrCHO	497:1	78
72	<i>i</i> -PrCHO	1:500	91
66	<i>n</i> -BuCHO	141:1	75
72	<i>n</i> -BuCHO	1:500	95
66	PhCHO	500:1	88
72	PhCHO	1:500	89

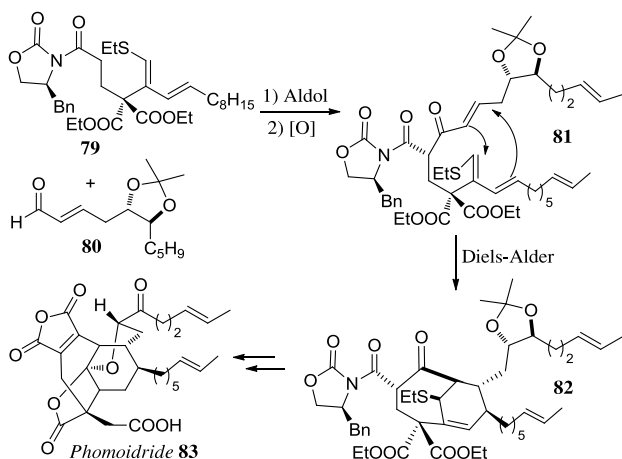
(\*) Ti lệ của hai sản phẩm syn.

Evans và cộng sự sau đó đã nghiên cứu và sử



Hình 14: Mô hình trạng thái chuyển tiếp Zimmerman-Traxler với sự phối trí của Mg<sup>2+</sup> cho phản ứng Aldol hóa của enolat có nhóm phụ trợ oxazolidinon bất đối xứng

Fukuiyama và cộng sự đã sử dụng thành công phản ứng Aldol hóa bất đối xứng và phản ứng Diels-Alder trong tổng hợp toàn phần hợp chất thiên nhiên *phomoidride* **83** (hình 15) [16].



Hình 15: Phản ứng Aldol bất đối xứng trong tổng hợp toàn phần *phomoidride*

dụng nhóm phụ trợ oxazolidinon kết hợp với xúc tác MgCl<sub>2</sub> một cách hữu hiệu nhằm tạo ra sản phẩm Aldol chọn lọc *anti* (hình 14). Tác giả đề nghị mô hình trạng thái chuyển tiếp **75A**, trong đó chất xúc tác đóng vai trò hoạt hóa các chất phản ứng [14]. Các nghiên cứu về cơ chế cho thấy phản ứng Aldol hóa của **75** có tính thuận nghịch và để thúc đẩy phản ứng xảy ra hoàn toàn phải thêm các chất xúc tiến là Et<sub>3</sub>N và TMSCl. Khi thay đổi nhóm thế R, phản ứng luôn tạo ra sản phẩm *anti*-**76** với hiệu suất từ 88-92% với độ chọn lọc lập thể rất cao. Đặc biệt, trong cùng điều kiện phản ứng, nếu sử dụng thiazolidinon **77** sẽ mang lại sản phẩm Aldol *anti*-**78**. Nhóm Evans cũng đề nghị mô hình trạng thái chuyển tiếp **77B** để giải thích sự hình thành chọn lọc lập thể của sản phẩm **78** [15].

Trong đó, phản ứng Aldol hóa bất đối xứng được xem là một trong những giai đoạn quan trọng nhất trong việc hình thành sản phẩm trung gian **81** với các trung tâm lập thể được kiểm soát chặt chẽ, tiếp đó là phản ứng Diels-Alder nội phân tử cho sản phẩm trung gian **82**. Hai giai đoạn này góp phần tạo nên khung cấu trúc cơ bản của *phomoidride*.

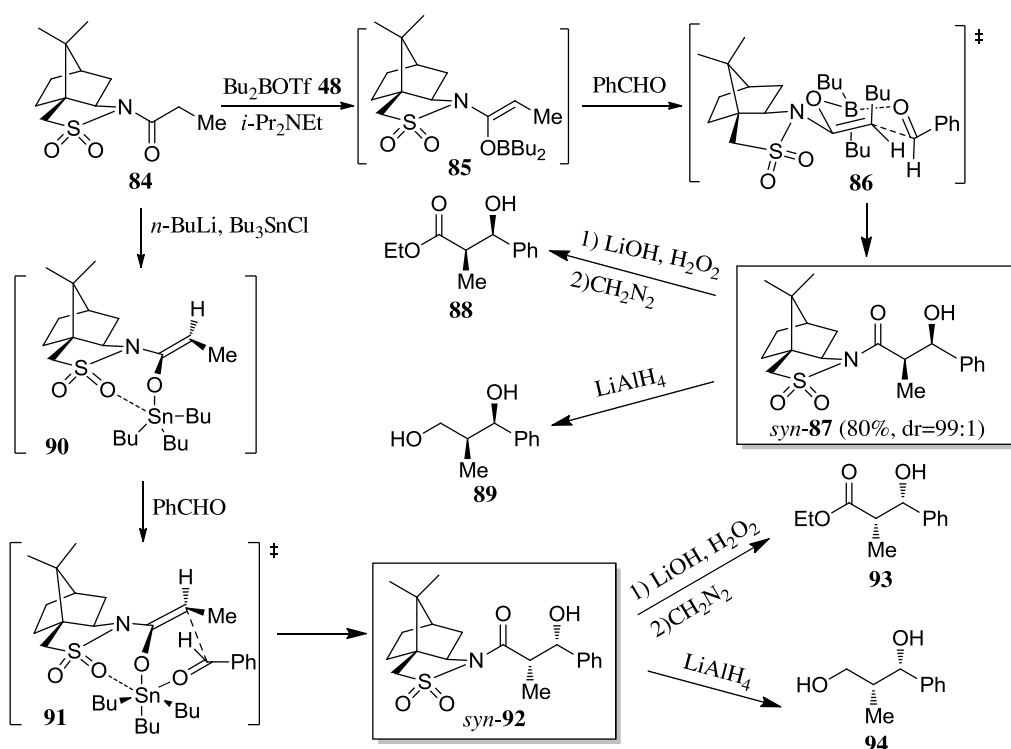
Phản ứng Aldol hóa sử dụng oxazolidinon bất đối xứng và các dẫn xuất khác của Evans được xem là phương pháp hữu hiệu nhất và được sử dụng rộng rãi trong tổng hợp toàn phần nhiều các hợp chất thiên nhiên và được phẩm quan trọng như FR-182877, *spongistatine*, *aflastatin*, *rutamycine A*, *calyculin A*... [17].

### 3.1.2. Nhóm phụ trợ sultam

Từ năm 1990, Oppolzer và cộng sự đã phát triển nhóm phụ trợ sultam bất đối xứng trong phản ứng Aldol hóa (hình 16) [18]. Trong phương pháp này, sultam bất đối xứng **84** phản ứng với một dialkyl

boron triflat để tạo ra (*Z*)-enolat **85**. Phản ứng Aldol hóa của boron enolat **85** với benzandehit cho sản phẩm là *syn*-**87**. Chọn lọc lập thể của phản ứng dựa trên sự tồn tại ưu tiên của cấu dạng có lực đẩy lưỡng cực giữa nhóm SO<sub>2</sub> và nguyên tử oxy của enolat nhỏ. Đồng thời, mặt phẳng phía trên của enolat bị án ngữ bởi nhóm phụ trợ dẫn tới sự ưu tiên hình thành trạng thái chuyển tiếp vòng sáu cạnh **86**. Sau khi loại bỏ nhóm phụ trợ sultam, bằng phản ứng oxi hóa hoặc khử của **87**, người ta thu được các sản phẩm chọn lọc thể tương ứng là este **88** hoặc diol **89**.

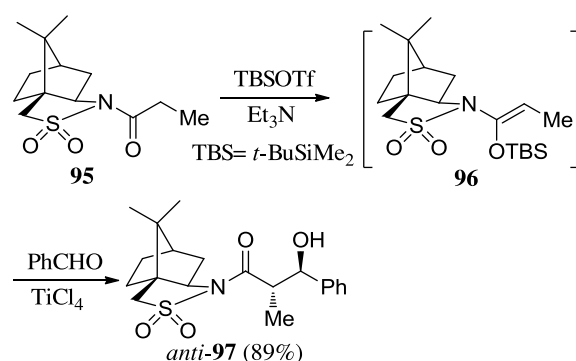
Sản phẩm đối quang của *syn*-**87** là *syn*-**92** được hình thành khi sử dụng thiếc enolat thay thế cho boron enolat. Quy trình này thường có sự chọn lọc đối quang thấp hơn nhưng điểm thuận lợi là cũng có thể tạo ra *syn*-**92** từ sultam **84** [19]. Chọn lọc lập thể trong sự hình thành sản phẩm *syn*-**92** liên quan đến khả năng tạo phối trí của enolat **90** với andehit, theo đó phản ứng Aldol hóa đi qua trạng thái trung gian **91** có dạng phối trí bát diện của nguyên tử kim loại thiếc.



Hình 16: Nhóm phụ trợ sultam bất đối xứng trong phản ứng Aldol hóa

Hóa lập thể của phản ứng Aldol hóa của silyl enol ete xuất phát từ xeton **95** mang nhóm phụ trợ sultam hoàn toàn thay đổi khi sử dụng một axit Lewis làm xúc tác. Phản ứng của enolat **96** với benzandehit có mặt một axit Lewis như TiCl<sub>4</sub> mang lại sản phẩm chọn lọc *anti*-**97** (hình 17). Sự thay đổi hoàn toàn về mặt hóa lập thể, từ chọn lọc sản phẩm *syn* sang *anti*, là do nhóm bảo vệ silyl enol ete (TBS) đã ngăn cản sự hình thành trạng thái chuyển tiếp vòng sáu cạnh. Chuyển hóa đã xảy ra theo kiểu phản ứng Mukaiyama-Aldol, trong đó TiCl<sub>4</sub> hoạt hóa trực tiếp nguyên tử oxy nhóm carbonyl của andehit.

Hiện nay, nhiều nhóm phụ trợ bất đối xứng khác cũng đã được nghiên cứu sử dụng trong phản ứng Aldol hóa. Tuy nhiên, khuôn khổ giới hạn của bài báo không cho phép liệt kê toàn bộ các nhóm phụ trợ này.



Hình 17: Chọn lọc lập thể trong phản ứng Aldol hóa của silyl enol ete bất đối xứng

### 3.2. Phản ứng Aldol hóa bất đối sử dụng tác nhân chiral

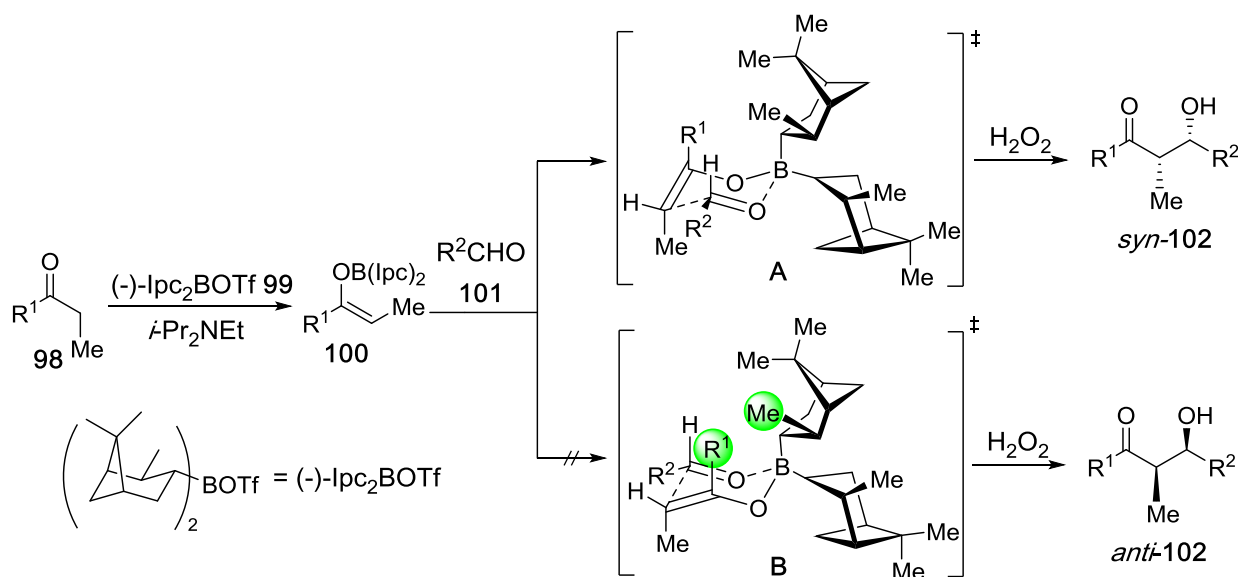
Một cách tiếp cận khác đối với phản ứng Aldol



hóa bất đối xứng là sử dụng một nhóm chiral gắn trực tiếp với nguyên tử kim loại để tạo ra tác nhân bất đối xứng. Tác nhân cơ kim loại thu được phản ứng với xeton để tạo ra chiral enolat. Phương pháp này cho phép thực hiện phản ứng Aldol hóa chọn lọc lập thể từ xeton và andehit không quang hoạt. Hơn nữa, nó không đòi hỏi phải đưa thêm nhóm phụ trợ bất đối xứng rồi lại loại bỏ sau khi thực hiện phản ứng Aldol hóa.

Nghiên cứu đầu tiên phải kể đến là gắn nhóm chiral isopinocampheyl (Ipc) trực tiếp với nguyên tử bo để tạo ra một tác nhân bất đối xứng [20]. Các tác

nhân (+)- và (-)-(Ipc)<sub>2</sub>BOTf được tổng hợp dễ dàng ở dạng tinh khiết quang hoạt lần lượt từ (-)- và (+)- $\alpha$ -pinen tự nhiên. Phản ứng của xeton **98** với tác nhân (-)-Ipc<sub>2</sub>BOTf (Tf = SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) tạo ra boron enolat **100** bất đối xứng (hình 18) [21]. Enolat **100** tham gia phản ứng Aldol hóa bất đối xứng với andehit R<sup>2</sup>CHO cho sản phẩm chính là dạng *syn*-**102** với độ chọn lọc đối quang cao vì phản ứng ưu tiên đi qua trạng thái chuyển tiếp **A**. Trạng thái chuyển tiếp **B** kém bền vững và không được ưu tiên do có lực đẩy nội phân tử giữa nhóm Me của Ipc và nhóm R<sup>1</sup> của enolat.



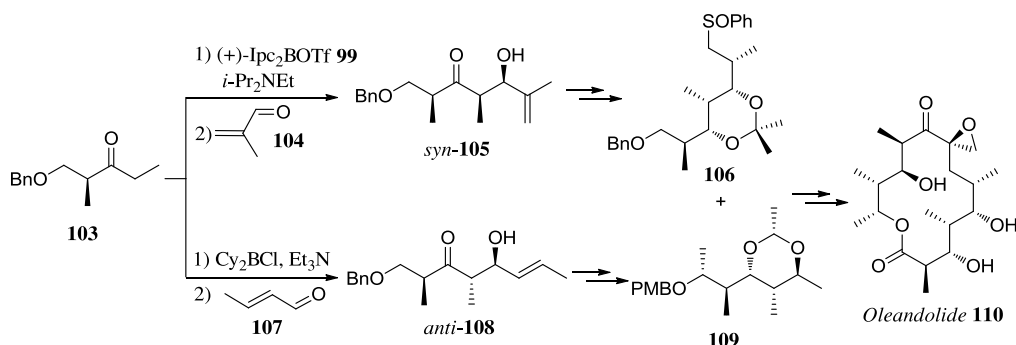
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Hs (%)	ee (%)
Et	Me	91	82
Et	CH <sub>2</sub> =CMeCHO	78	91
Et	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	92	80
Et	2-Furyl	84	80
<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> =CMeCHO	99	88
<i>i</i> -BuCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CMeCHO	79	86

Hình 18: Tác nhân (-)-Ipc<sub>2</sub>BOTf bất đối xứng trong phản ứng Aldol hóa

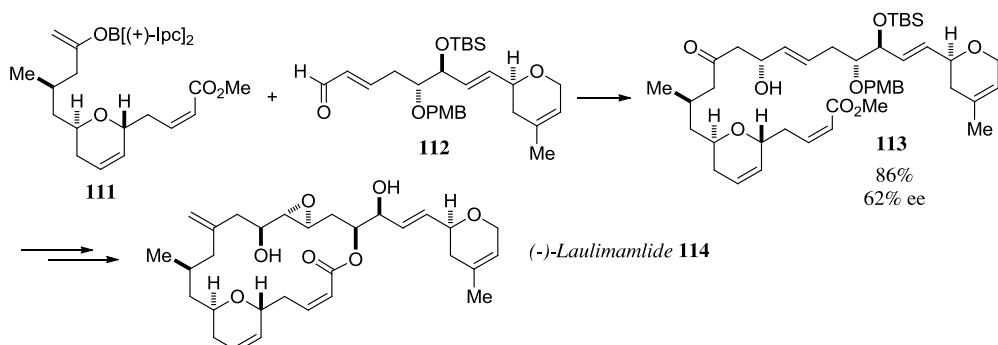
Paterson và cộng sự cũng đã sử dụng thành công phương pháp này trong tổng hợp toàn phần hợp chất tự nhiên *Oleandolide* **110**, một hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học đáng chú ý (hình 19) [22]. Xử lý xeton **103** với (+)-Ipc<sub>2</sub>BOTf **99** rồi cho boron enolat tạo thành phản ứng với andehit  $\alpha,\beta$ -không no CH<sub>2</sub>=CMeCHO **104** tạo ra sản phẩm Aldol *syn*-**105** là đối quang của sản phẩm hình thành khi sử dụng (-)-Ipc<sub>2</sub>BOTf. Sau một vài bước chuyển hóa, từ Aldol **105**, người ta thu được hợp chất **106**. Hợp chất **109** được tổng hợp từ dạng Aldol *anti*-**108** sử dụng

một tác nhân phụ trợ khác của bo là Cy<sub>2</sub>BCl **53**. **106** và **109** chính là hai mảnh quan trọng trong cấu trúc của hợp chất thiên nhiên *oleandolide*.

Sau đó, nhóm nghiên cứu của Paterson cũng đã sử dụng thành công phương pháp này trong tổng hợp toàn phần hoạt chất tự nhiên (-)-*Laulimamide* **114** phân lập từ một số loài bọt biển như *Hyatella* sp., *Sponggia mycofijiensis* và *Fasciospongia rimosa* (hình 20) [23]. Hợp chất này có tác dụng ức chế sự phân bào, được nghiên cứu ứng dụng trong hóa trị liệu điều trị ung thư.

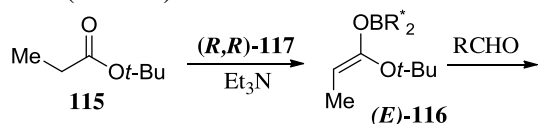


Hình 19: Phản ứng Aldol sử dụng tác nhân bất đối xứng mang nhóm Ipc trong tổng hợp chọn lọc lập thể oleandolide

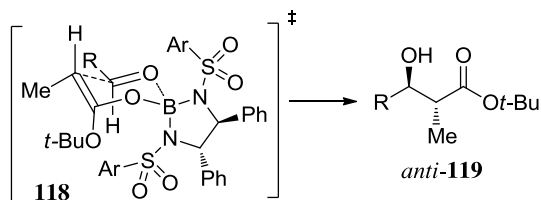


Hình 20: Phản ứng Aldol sử dụng tác nhân bất đối xứng mang nhóm Ipc trong tổng hợp chọn lọc lập thể (-)-Laulimamide

Một phương pháp quan trọng khác trên cơ sở các hợp chất của boron bất đối cũng được E. J. Corey [24] và cộng sự phát triển từ năm 1990 [25]. Trong phương pháp này, hợp chất boron bất đối xứng (*R,R*)-**117** gắn với este **115** tạo ra boron enolat (*E*)-**116** (hình 21).



Ar = 3,5-di(trifluoromethyl)phenyl



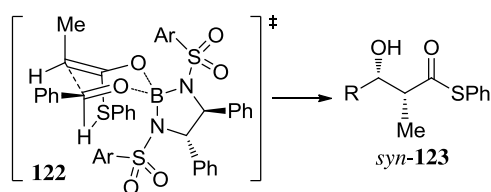
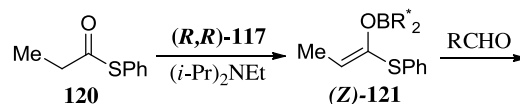
R	Hs (%)	ee (%)
Ph	93	94
( <i>E</i> )-PhCH=CH <sub>2</sub>	81	98
Xiclohexyl	75	82

Hình 21: Tác nhân phụ trợ boron bất đối (*R,R*)-**117** trong phản ứng Aldol của este

Tiếp đó, phản ứng của **116** với RCHO ưu tiên tạo ra sản phẩm *anti*-**119** với hiệu suất và dư lượng đối quang khá cao. Phản ứng được đề nghị xảy ra qua mô hình trạng thái chuyển tiếp vòng 6 cạnh **118**.

Đặc biệt, khi gắn tác nhân boron bất đối xứng (*R,R*)-**117** với thiophenyl este **120** sẽ mang lại enolat (*Z*)-**121** (hình 22). Ở giai đoạn tiếp theo, phản ứng Aldol hóa bất đối xứng của **121** với RCHO đi qua trạng thái chuyển tiếp **122** cho sản phẩm Aldol *syn*-**123**.

R	Hs (%)	ee (%)
Ph	93	97
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	86	91
xiclohexyl	79	83



Hình 22: Tác nhân boron bất đối xứng (*R,R*)-**117** cho thioeste trong phản ứng Aldol hóa

### 3.3. Phản ứng Aldol hóa sử dụng xúc tác chiral

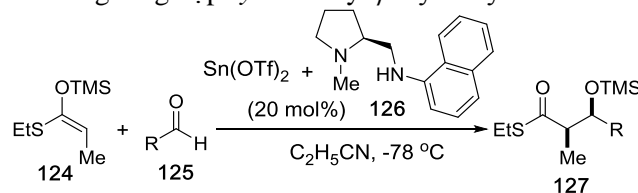
#### 3.3.1. Phản ứng Mukaiyama-Aldol hóa bất đối xứng

Giải pháp lý tưởng cho hầu hết các phản ứng hữu cơ chọn lọc lập thể là sử dụng các chất xúc tác chiral. Ưu điểm của phương pháp này là chỉ cần sử dụng một lượng nhỏ chất xúc tác chiral vẫn mà vẫn mang lại hiệu suất và độ chọn lọc lập thể rất cao của sản phẩm mong muốn. Do vậy, phương pháp này là một lựa chọn kinh tế hơn hẳn so với phương pháp sử dụng nhóm phụ trợ chiral hay tác nhân chiral (phải sử dụng một lượng tỉ lệ tương đương với chất đầu và sau khi kết thúc phản ứng phải thêm giai đoạn tách loại tác nhân hoặc nhóm phụ trợ khỏi sản phẩm). Phản ứng Aldol hóa sử dụng xúc tác bất đối xứng đã được nhiều nhóm nghiên cứu phát triển từ những năm 90 của thế kỉ trước. Trong phần này chúng tôi sẽ giới thiệu một số phương pháp phổ biến nhất có khả năng ứng dụng rộng rãi trong tổng hợp toàn phần các hợp chất tự nhiên cũng như là các loại dược phẩm mới.

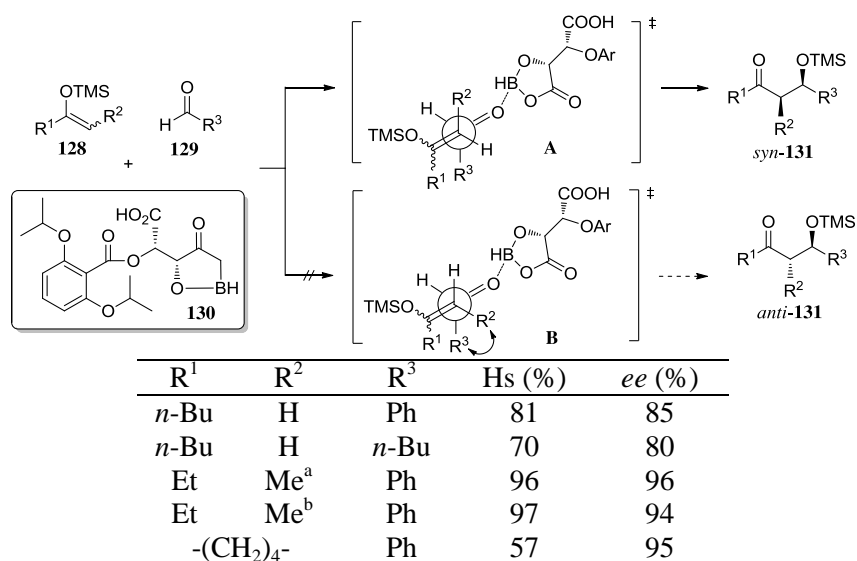
Trong phản ứng Aldol hóa chọn lọc lập thể đầu tiên, Mukaiyama và Kobayashi đã nghiên cứu và ứng dụng thành công chất xúc tác chiral trên cơ sở phức chất của Sn(II) triflat với diamine **126** (bảng 4) [26]. Hệ xúc tác bất đối xứng này được áp dụng cho phản ứng Aldol hóa giữa silyl enol ete **124** của S-etyl propanthioat với các dạng andehit khác nhau, từ no,  $\alpha,\beta$ -không no đến thơm, tạo thành các *syn*- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -hydroxythioeste với hiệu suất chuyển hóa tốt và đặc biệt là độ chọn lọc lập thể (*syn/anti*) và đối quang đều cao. Các tác giả đã đề xuất chu trình xúc tác của Sn(II), tuy nhiên, các yếu tố ảnh hưởng đến hóa lập thể của phản ứng thì chưa được đề cập đến.

Sau đó, chỉ với 20 mol% xúc tác chiral **130** từ dẫn xuất của axit tartaric và bo, Yamamoto và cộng sự đã thực hiện thành công phản ứng Aldol hóa bất đối xứng giữa silyl enol ete **128** và andehit **129** (hình 24) [27]. Điểm đặc biệt ở đây là sự chọn lọc lập thể của phản ứng không phụ thuộc vào cấu hình của silyl enol ete ban đầu. Hoá học lập thể của phản ứng được giải thích dựa trên mô hình trạng thái chuyển tiếp **A** trong hình 24. Ở trạng thái chuyển tiếp **B**, tương tác giữa hai nhóm  $R^2$  và  $R^3$  làm giảm độ bền của trạng thái chuyển tiếp này. Trong khi đó, ở trạng thái chuyển tiếp **A** không có tương tác này, vì vậy mô hình **A** được ưu tiên hình thành và mang lại sản phẩm *syn*-**131** với hiệu suất chuyển hóa và dư lượng đối quang rất cao.

Bảng 4: Phản ứng Aldol hóa chọn lọc lập thể sử dụng xúc tác phức bất đối xứng Ti(II) với diamine trong tổng hợp *syn*- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -hydroxythioeste



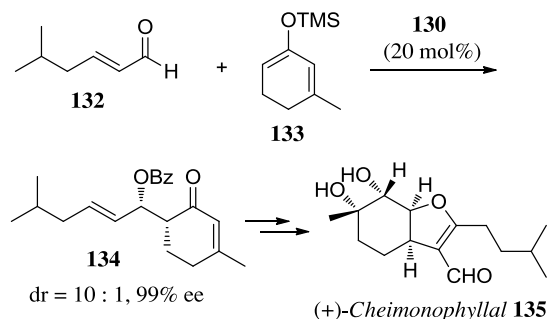
R	Xt (mol%)	Hs (%)	<i>syn/anti</i>	<i>ee</i> (%)
Ph	20	77	93/7	90
<i>p</i> -MePh	20	75	89/11	91
( <i>E</i> )-CH <sub>3</sub> CH=CH <sub>2</sub>	20	76	96/4	93
( <i>E</i> )-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	20	73	97/3	93
( <i>E</i> )-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	15	67	96/4	92
( <i>E</i> )-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	10	65	95/5	89
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH=O	20	80	100/0	>98
xiclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHO	20	71	100/0	>98



<sup>a</sup>(*E*)-silyl enol ete. <sup>b</sup>(*Z*)-silyl enol ete

Hình 24: Xúc tác bất đối trong phản ứng Aldol hóa

Chất xúc tác **130** cũng đã được sử dụng thành công để tạo ra sản phẩm Aldol bất đối xứng *syn*-**134**, một hợp trung gian quan trọng trong tổng hợp toàn phần phân hợp chất tự nhiên (+)-*cheimonophyllal* **135** (hình 25).

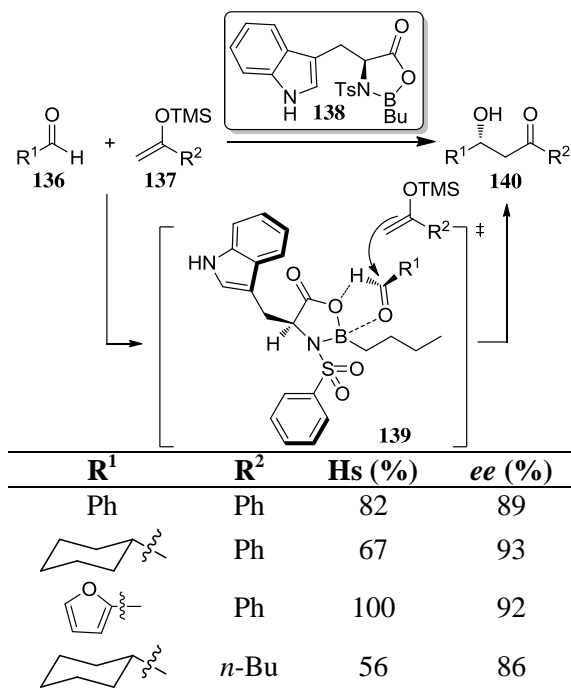


Hình 25: Phản ứng Aldol hóa chọn lọc lập thể sử dụng xúc tác boron bất đối trong tổng hợp toàn phần (+)-*cheimonophyllal*

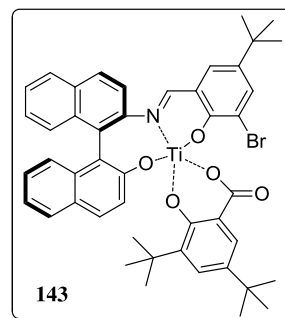
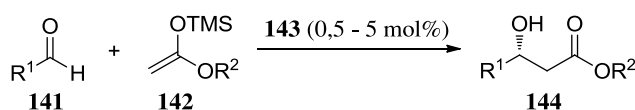
Năm 1991, E. J. Corey và cộng sự đã phát triển xúc tác bất đối xứng **138** đi từ amino axit *L*-tyrosine tự nhiên rất hiệu quả trong các phản ứng Mukaiyama-Aldol hóa chọn lọc lập thể giữa silyl enol ete **137** và andehit **136** (hình 26) [28]. Dựa trên các kết quả phân tích phổ NMR, Corey đã đề nghị mô hình trạng thái chuyển tiếp **139** để giải thích cho sự chọn lọc cho lập thể của sản phẩm **140**. Trong mô hình **139**, vai trò của xúc tác bất đối xứng **138** là hoạt hóa nhóm C=O của andehit **136**, làm tăng tính electrophil của carbon cacbonyl.

Đồng thời, hợp phần tryptophan của chất xúc tác án ngữ mặt bên trái của andehit, do đó, tác nhân nucleophil **137** chỉ có thể dễ dàng tấn công từ mặt bên phải ít bị án ngữ không gian hơn. Khi sử dụng 20 mol% của xúc tác **138**, phản ứng cho hiệu suất chuyển hóa và độ chọn lọc lập thể rất cao với dư lượng đối quang lên đến 93 %.

Năm 1994, Carreira và cộng sự phát hiện ra phức chất **143** giữa Ti(IV) với bazơ Schiff và axit di-*tert*-butyl salicylic là một chất xúc tác có hiệu quả cao cho các phản ứng Aldol hóa bất đối xứng [29]. Chỉ với 0,5-5 mol% phức chất này, phản ứng cho sản phẩm với dư lượng đối quang lên đến trên 98 % (hình 27). Chất xúc tác **143** được sử dụng phổ thông nhất hiện nay vì có thể áp dụng cho một dải rộng các andehit ở điều kiện phản ứng êm dịu, trong khoảng thời gian tương đối ngắn (2-8 h) [30,31]. Xúc tác **143** cũng đã được sử dụng thành công trong tổng hợp nhiều hợp chất thiên nhiên và các dược phẩm quan trọng như *Depsipeptid FR-9 001* **228**, *Kerdarcidin*, *Phor-boxazole A* và đặc biệt là *Roflamycoin*, một hợp chất thiên nhiên có hoạt tính kháng sinh [32].



Hình 26: Xúc tác bất đối xứng từ tyrosine trong các phản ứng Mukaiyama-Aldol hóa chọn lọc lập thể

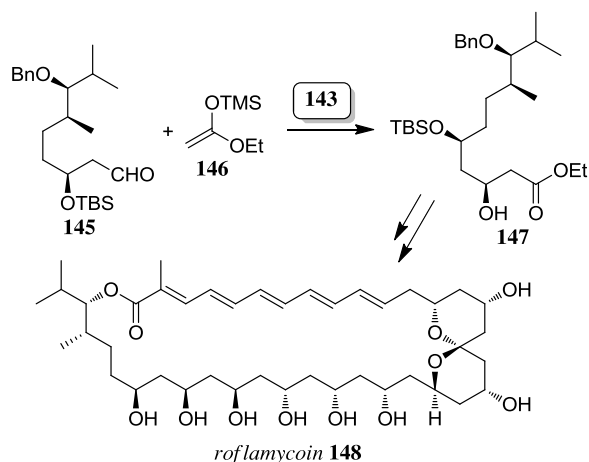


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Hs (%)	ee (%)
Ph	Me	93	96
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	87	94
Xiclohexyl	Me	91	95
<i>n</i> -Pr	Me	97	95
MeCH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>	Me	81	98

Hình 27: Phức chất của Ti(IV) với bazơ Schiff và axit di-*tert*-butyl salicylic làm xúc tác bất đối xứng trong phản ứng Mukaiyama-Aldol hóa

Phản ứng Aldol hóa của **146** với andehit **145** có mặt xúc tác **143** mang lại sản phẩm **147** là một mảnh

quan trọng trong cấu trúc vòng lớn của hợp chất tự nhiên *Roflomycoin* **148** (hình 28).



Hình 28: Phức chất của Ti(IV) trong tổng hợp toàn phần *roflomycoin*

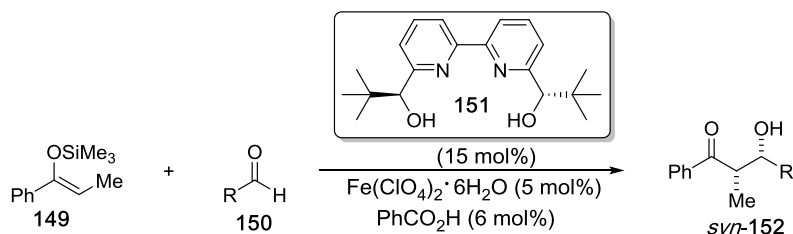
Gần đây, phản ứng Mukaiyama-Aldol hóa chọn lọc đối quang trong môi trường nước sử dụng phức chất của sắt(II) với dẫn xuất chiral 2,2'-bipyridine **151** đã được công bố (bảng 5) [33]. Phản ứng cho hiệu suất chuyển hóa tới 99 %, độ chọn lọc *syn/anti* lên đến 99:1 và dư lượng đối quang 98 % với một phổ rộng các anđehit thơm chứa nhóm hút electron hoặc đẩy electron và cả anđehit mạch hở.

### 3.3.2. Phản ứng Aldol hóa bất đối xứng trực tiếp

Bên cạnh việc sử dụng silyl enol ete, phản ứng Aldol hóa bất đối xứng trực tiếp giữa xeton và anđehit với sự tham gia của một chất xúc tác cũng đã được nhiều nhóm nghiên cứu thực hiện thành công. Ưu điểm của phương pháp này là không cần phải chuyển hóa tác nhân nucleophil thành silyl enol ete, do vậy giảm thiểu được các sản phẩm phụ trong khi vẫn có thể mang lại sản phẩm mong đợi với hiệu suất chuyển hóa và độ chọn lọc lập thể rất cao [34].

Theo hướng này, Shibasaki và cộng sự đã phát triển các phản ứng Aldol hóa lưỡng phân tử của các xeton đơn giản sử dụng phức **155** của BINOL bất đối với liti và nguyên tố đất hiếm lantan (bảng 6) [35]. Khi sử dụng 20 mol% của xúc tác **155**, một dải rộng của các xeton **153** bao gồm các aryl xeton, axeton và 2-butanon đã tham gia phản ứng Aldol hóa chọn lọc lập thể với các alkyl anđehit **154**. Nhược điểm của chất xúc tác này là hoạt tính không cao, do vậy cần sử dụng các xeton với lượng dư từ 7,4-50 đương lượng với anđehit và kéo dài thời gian phản ứng tới 3-11 ngày. Sau đó, Shibasaki và cộng sự đã phát hiện ra rằng khi thêm một lượng nhỏ KHMDS (8 mol%) đóng vai trò như chất trợ xúc tác thì có thể rút ngắn được thời gian phản ứng và chỉ cần sử dụng 3-15 đương lượng của xeton [36].

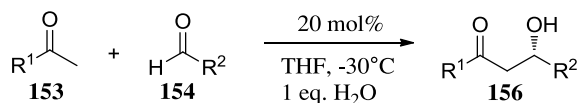
Bảng 5: Phản ứng Mukaiyama-Aldol hóa trong môi trường nước sử dụng phức xúc tác Fe(II)



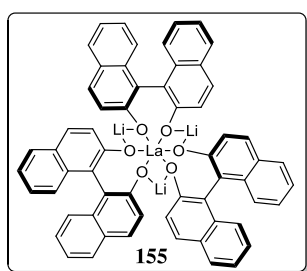
1,2-đương lượng 1,0 đương lượng DME/H<sub>2</sub>O 7:3, 0°C, 16-24 h

RCHO	Hs (%)	<i>syn/anti</i>	ee (%)	RCHO	Hs (%)	<i>syn/anti</i>	ee (%)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	98	97:3	97	2-Naphthandehit	99	97:3	98
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	98	99:1	97	1-Naphthandehit	99	99:1	98
2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	96	99:1	96	Xinamandehit	99	88:12	96
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	96	97:3	96	3-Phenylpropiolandehit	97	85:15	90
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	99	96:4	97	Oct-2-ynal	98	88:12	91
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	98	97:3	97	Furfural	99	97:3	98
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	99	95:5	98	Thiophen-2-cacbandehit	99	98:2	98
4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	95	92:8	94	Xiclohexancacbandehit	95	93:7	98
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	98	90:10	93	Pivalandehit	24	98:2	98
4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	99	91:9	95	Butanal	95	93:7	98

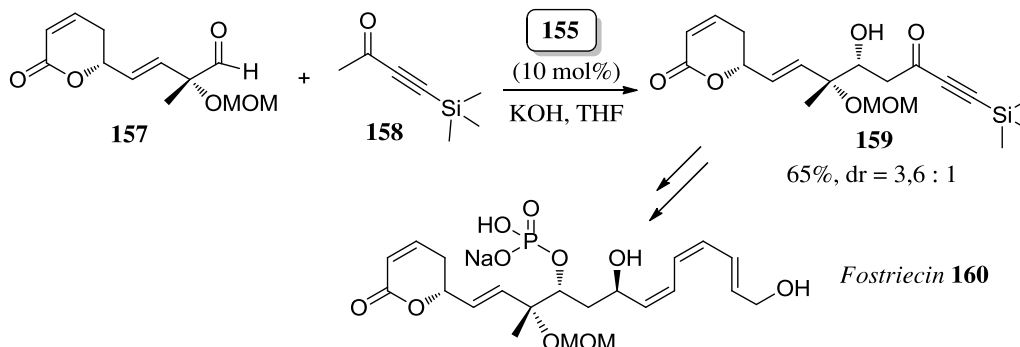
Bảng 6: Phức chất của Li(I) và La(VI) với BINOL trong phản ứng Aldol hóa chọn lọc lập thể



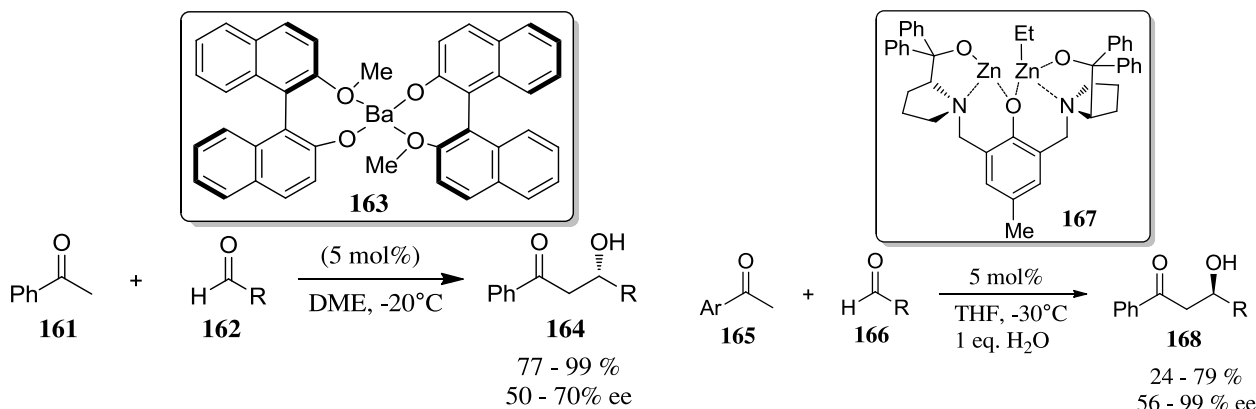
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Hs (%)	ee (%)
Ph	<i>t</i> -Bu	76	88
Ph	<i>i</i> -Pr	59	54
1-Naphthyl	<i>t</i> -Bu	55	76
Me	<i>t</i> -Bu	53	73
Et	PhCH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-	71	94



Một ứng dụng quan trọng khác của xúc tác **155** trong tổng hợp toàn phần hợp chất tự nhiên



Hình 29: Phức của BINOL bất đối với liti và lantan trong tổng hợp chọn lọc lập thể fostricin



Hình 30: Phức Ba-BINOL cho phản ứng Aldol hóa bất đối trực tiếp của xeton và andehit

fostricin **160** đã được nhóm Shibasaki công bố (hình 29) [37]. Phản ứng Aldol hóa bất đối của andehit **157** với xeton **158** tạo ra hợp chất trung gian Aldol **159** với hiệu suất 65 % và tỉ lệ đồng phân dr = 3,6:1.

Tiếp đó, Shibasaki cũng đã tìm ra phức xúc tác Ba-BINOL **163** cho phản ứng Aldol hóa bất đối trực tiếp của axetophenon với các andehit mạch thẳng (hình 30) [38]. Điểm đặc biệt là phản ứng hoàn toàn xảy ra trong 18-48 h chỉ với 5 mol % của chất xúc tác **163** và hai đương lượng axetophenon. Mặc dù hoạt tính xúc tác được tăng cường nhưng độ chọn lọc lập thể lại không cao như hệ xúc tác La-Li-BINOL **155** nói trên.

Năm 2000, Trost và Ito đã công bố một nghiên cứu sử dụng phức xúc tác kẽm hai tâm **167** với phối tử ProPhenol cho phản ứng Aldol hóa bất đối của aryl methyl xeton **165** với một dải rộng các andehit **166** (hình 31) [39]. Điểm đặc biệt là phản ứng của các andehit với nhóm thế ở vị trí α thường có hiệu suất và độ chọn lọc lập thể cao hơn các andehit mạch thẳng. Phản ứng cần sử dụng một lượng dư từ 5-10 đương lượng của xeton **165** và 5 mol% chất xúc tác. Thời gian cần thiết cho phản ứng tương đối dài, từ 2-4 ngày.

Hình 31: Phức xúc tác kẽm hai tâm với phối tử ProPhenol trong phản ứng Aldol hóa trực tiếp chọn lọc lập thể

## 4. KẾT LUẬN

Bài báo đã tổng quan những thông tin cập nhật nhất về phản ứng Aldol hóa chọn lọc lập thể, các bước phát triển và ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ, đặc biệt là trong lĩnh vực tổng hợp toàn phần các hợp chất tự nhiên và tổng hợp dược phẩm. Các yếu tố như cấu trúc của chất phản ứng, tác nhân, chất xúc tác và cơ chế hình thành sản phẩm chọn lọc lập thể đã được thảo luận. Để có được hiệu suất chuyển hóa, đặc biệt là độ chọn lọc lập thể của phản ứng cao, nhiều hướng nghiên cứu đã được phát triển, trong số đó, đáng chú ý nhất là hướng sử dụng các nhóm phụ trợ bất đối xứng (*chiral auxiliary*) như *oxazolidinon*, *sultam* hoặc các tác nhân bất đối xứng (*chiral reagent*) trên cơ sở phức chất kim loại (nhóm **A**, **B**, chuyên tiếp, đất hiếm) mang phối tử hữu cơ bất đối. Các hệ xúc tác phức chiral là một công cụ thuận tiện và ưu việt hơn so với các nhóm phụ trợ bất đối trong khi vẫn cho hiệu suất chuyển hóa và độ chọn lọc đối quang cao của sản phẩm. Việc tổng quan tài liệu cho thấy các phản ứng Aldol hóa bất đối đã chứng tỏ được tầm quan trọng của chúng trong việc tổng hợp nhiều hợp chất có cấu trúc phức tạp với độ chọn lọc lập thể rất cao, từ các hợp chất trong tự nhiên có hoạt sinh học đến các dược phẩm chữa bệnh cho con người.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Wyatt P., Warren S. *Organic Synthesis: Strategy and Control*, Wiley (2007).
- Banno K., Mukaiyama T. *New synthesis of the pungent principles of ginger: zingerone, gingerol and shogaol*, Bull. Chem. Soc. Jpn., **49**, 1453 (1976).
- Denniff P., Whiting D. A. *Synthesis of ( $\pm$ )-[6]-gingerol (pungent principle of ginger) and relatives via directed aldol reactions*, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 712 (1976).
- Dubois J. E., Fellman P. *Influence de la geometrie de l'enolate sur la stereochemie de la condensation aldolique*, Tetrahedron Lett., **1225** (1975).
- Heathcock C. H., Buse C. T., Kleschnick W. A., Pirrung M. C., Sohn J. E., Lampe J. *Acyclic stereoselection. 7. Stereoselective synthesis of 2-alkyl-3-hydroxy carbonyl compounds by aldol condensation*, J. Org. Chem., **45**, 1066 (1980).
- Zimmerman H. E., Traxler M. D. *The stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky reactions*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 1920 (1957).
- Evans D. A., Vogel E., Nelson J. V. *Stereoselective aldol condensations via boron enolates*, J. Am. Chem. Soc., **101**, 6120 (1979).
- Evans D. A., Takacs J. M., McGee L. R., Ennis M. D., Mathre D. J., Bartroli J. *Chiral enolate design*, Pure & Appl. Chem., **53**, 1109 (1981).
- Brown H. C., Dhar R. K., Bakshi R. K., Pandiarajan P. K., Singaram B. *Major effect of the leaving group in dialkylboron chlorides and triflates in controlling the stereospecific conversion of ketones into either [E]- or [Z]-enol borinates*, J. Am. Chem. Soc., **111**, 3441 (1989).
- Paterson I., Cumming J. G., Smith J. D., Ward R. A. *Studies in marine macrolide synthesis: Boron and silicon-mediated coupling strategies for Swinholide A*, Tetrahedron Lett., **35**, 441 (1994).
- Evans D. A., Takacs J. M., McGee L. R., Ennis M. D., Mathre D. J., Bartroli J. *Chiral enolate design*, Pure & Appl. Chem., **53**, 1109 (1981).
- Evans D. A., Bartroli J., Shih T. L. *Enantioselective aldol condensations. 2. Erythro-selective chiral aldol condensations via boron enolates*, J. Am. Chem. Soc., **103**, 2127 (1981).
- Evans D. A., Gage J. R. *Diastereoselective Aldol condensation using a chiral oxazolidinone auxiliary: (2S\*,3S\*)-3-hydroxy-3-phenyl-2-methylpropanoic acid*, Org. Synth., **68**, 83 (1990).
- Evans D. A., Tedrow J. S., Shaw J. T., Downey C. W. *Diastereoselective magnesium halide-catalyzed anti-Aldol reactions of chiral N-acyloxazolidinones*, J. Am. Chem. Soc., **124**, 392 (2002).
- Evans D. A., Downey C. W., Shaw J. T., Tedrow J. S. *Magnesium halide-catalyzed anti-Aldol reactions of chiral N-acylthiazolidinethiones*, Org. Lett., **4**, 1127 (2002).
- Waizumi N., Itoh T., Fukuyama T. *Total synthesis of (-)-CP-263,114 (Phomoidride B)*, J. Am. Chem. Soc., **122**, 7825 (2000).
- Schetter B., Mahrwald R. *Modern aldol methods for the total synthesis of polyketides*, Angew. Chem. Int. Ed., **45**, 7506 (2006).
- Oppolzer W., Blagg J., Rodriguez I., Walther E. *Bornane sultam-directed asymmetric synthesis of crystalline, enantiomerically pure syn aldols*, J. Am. Chem. Soc., **112**, 2767, (1990).
- Oppolzer W., Starkemann C., Rodriguez I., Bernardinelli G. *Enantiomerically pure, crystalline 'anti'-aldols from N-acylbornanesultams: aldolization and structure of intermediate t-butyl dimethylsilyl-N,O-ketene acetal*, Tetrahedron Lett., **32**, 61 (1991).
- Brown H. C., Zweifel G. *Hydroboration as a convenient procedure for the asymmetric synthesis of alcohols of high optical purity*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 486 (1961).
- Paterson I., Goodman J. M., Lister M. A., Schumann R. C., McClure C. K., Norcross R. D. *Enantio- and diastereoselective aldol reactions of achiral ethyl and methyl ketones with aldehydes: the use of enol diisopinocampheylborinates*, Tetrahedron, **46**, 4663

- (1990).
22. Paterson I., Norcross R. D., Ward R. A., Romea P., Lister M. A. *Studies in Macrolide Synthesis: A Stereocontrolled Synthesis of Oleandolide Employing Reagent- and Substrate-Controlled Aldol Reactions of (S)-1-(Benzyloxy)-2-methylpentan-3-one*, J. Am. Chem. Soc., **116**, 11287 (1994).
  23. Paterson I., De Savi C., Tudge M. *Total synthesis of the microtubule-stabilizing agent (-)-Laulimalide*, Org. Lett., **3**, 3149 (2001).
  24. Corey, E. J. nhận giải Nobel năm 1990 trong lĩnh vực Hóa học cho những đóng góp quan trọng trong việc phát triển các phương pháp tổng hợp hữu cơ.
  25. Corey E. J., Kim S. S. *Versatile chiral reagent for the highly enantioselective synthesis of either anti or syn ester aldols*, J. Am. Chem. Soc., **112**, 4976 (1990).
  26. Kobayashi S., Fujishita Y, Mukaiyama T. *The efficient catalytic asymmetric Aldol-type reaction*, Chem. Lett., 1455 (1990).
  27. Furuta K., Maruyama T., Yamamoto H. *Catalytic asymmetric aldol reactions. Use of a chiral (acyloxy)borane complex as a versatile Lewis-acid catalyst*, J. Am. Chem. Soc., **113**, 1041 (1991).
  28. Corey E. J., Cywin C. L., Roper T. D. *Enantioselective Mukaiyama-aldol and aldol-dihydropyryone annulation reactions catalyzed by a tryptophan-derived oxazaborolidine*, Tetrahedron Lett., **33**, 6907 (1992).
  29. Carreira E. M., Singer R. A., Lee W. *Catalytic enantioselective Aldol additions with methyl and ethyl acetate O-silyl enolates: A chiral tridentate chelate as a ligand for titanium(IV)*, J. Am. Chem. Soc., **116**, 8837 (1994).
  30. Singer R. A., Carreira E. M. *An in situ procedure for catalytic, enantioselective acetate aldol addition. Application to the synthesis of (R)-(-)-epinephrine*, Tetrahedron Lett., **38**, 927 (1997).
  31. Singer R. A., Shepard M. S., Carreira E. M. *Catalytic, enantioselective acetate aldol additions to  $\alpha,\beta$ -ynals: Preparation of optically active propargylic alcohols*, Tetrahedron, **54**, 7025 (1998).
  32. Carreira E. M., Singer R. A. *Advances in catalytic, enantioselective aldol addition reactions with novel Ti(IV) complexes*, Drug Discovery Today, **1**, 145 (1996).
  33. Ollevier T., Plancq B. *Highly enantioselective Mukaiyama aldol reaction in aqueous conditions using a chiral iron(II) bipyridine catalyst*, Chem. Commun., **48**, 2289 (2012).
  34. Trost B. M., Brindle C. S. *The direct catalytic asymmetric aldol reaction*, Chem. Soc. Rev., **39**, 1600 (2010).
  35. Yamada Y. M. A., Yoshikawa N., Sasai H., Shibasaki M. *Direct catalytic asymmetric aldol reactions of aldehydes with unmodified ketones*, Angew. Chem. Int. Ed., **36**, 1871 (1997).
  36. Yoshikawa N., Yamada Y. M. A., Das J., Sasai H., Shibasaki M. *Direct catalytic asymmetric aldol reaction*, J. Am. Chem. Soc., **121**, 4168 (1999).
  37. Fujii K., Maki K., Kanai M., Shibasaki M. *Formal catalytic asymmetric total synthesis of Fostriecin*, Org. Lett., **5**, 733 (2003).
  38. Yamada Y. M. A., Shibasaki M. *Direct catalytic asymmetric aldol reactions promoted by a novel barium complex*, Tetrahedron Lett., **39**, 5561 (1998).
  39. Trost B. M., Ito H. *A direct catalytic enantioselective Aldol reaction via a novel catalyst design*, J. Am. Chem. Soc., **122**, 12003 (2000).

**Liên hệ: Ngô Thị Thuận**

Khoa Hóa học, Trường Đại học KHTN, Đại Quốc gia Hà Nội  
Số 19, Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam  
E-mail: ntthuan.dhth@gmail.com; Điện thoại: 01677889230.