

Phản ứng aldol hóa chọn lọc lập thể

Phần 2. Những nghiên cứu gần đây trong lĩnh vực xúc tác hữu cơ và hóa học xanh

Ngô Thị Thuận^{1*}, Đặng Thanh Tuấn¹, Nguyễn Hiền², Triệu Quý Hùng³

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

²Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

³Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Hùng Vương, Phú Thọ

Đến Tòa soạn 02-4-2018; Chấp nhận đăng 15-5-2018

Abstract

The asymmetric organocatalytic aldol reaction is one of the most important C-C bond forming tools with the high control of diastereoselectivity and/or enantioselectivity. Recent developments of chiral organocatalyst systems allowed the aldol reaction to be carried out under mild conditions, giving products in high yield and diastereoselectivity/enantioselectivity with very good tolerance of functional groups. This review offers an overview about some important advances of asymmetric aldol reaction due to the development of new chiral organocatalysts. Some aspects in green chemistry of aldol reaction are discussed in this review. In addition, several practical applications of the asymmetric aldol reaction in the total synthesis of complex molecules, such as bioactive natural products and pharmaceuticals, are described in this review.

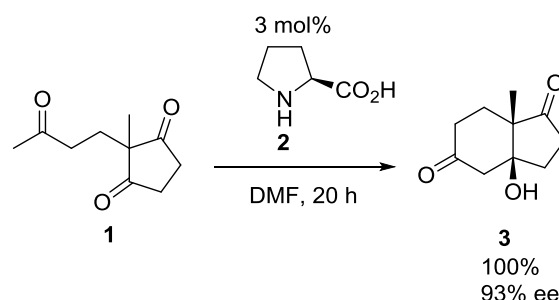
Keywords. Asymmetric aldol reaction, stereoselectivity, enantioselectivity, enolate chemistry, organocatalysis, green chemistry.

1. GIỚI THIỆU

Gần đây, theo xu hướng phát triển của hoá học xanh, các phương pháp tổng hợp mới sử dụng các chất hữu cơ bất đối xứng làm xúc tác (*organocatalysis*) được xem là một trong những lựa chọn lý tưởng nhất. Các chất xúc tác này không chứa các nguyên tố kim loại, do vậy giảm thiểu chi phí trong việc xử lý ô nhiễm kim loại nặng và tinh chế sản phẩm, đặc biệt là các sản phẩm được sử dụng làm dược phẩm. Một lợi ích nữa là xúc tác hữu cơ không đắt tiền, bền với không khí nhưng vẫn mang lại sản phẩm với hiệu suất chuyển hóa và độ chọn lọc lập thể cao, tương đương với các xúc tác khác.^[1,2,3] Lĩnh vực xúc tác hữu cơ được xem như là một hướng nghiên cứu mới, bổ sung cho các hướng nghiên cứu về xúc tác đồng thể (như xúc tác enzyme) và xúc tác phức kim loại chuyển tiếp đã được nghiên cứu từ lâu.^[4]

Phản ứng aldol hóa xúc tác hữu cơ bất đối xứng đã trở thành một trong các phương pháp quan trọng nhất để tạo liên kết C-C với sự kiểm soát hóa học lập thể rất cao. Một số lượng lớn các phân tử hữu cơ nhỏ như L-proline được sử dụng làm xúc tác cho phản ứng aldol hóa bất đối xứng. Lần đầu tiên phản ứng aldol hóa bất đối xứng trực tiếp được Hajos–

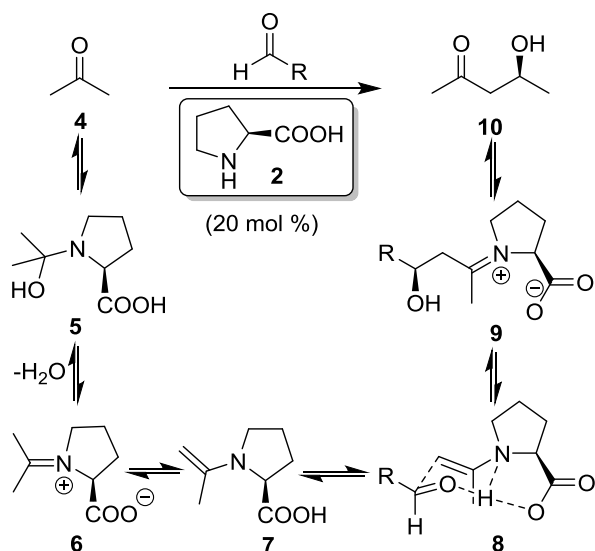
Parrish–Eder–Sauer–Wiechert công bố vào năm 1971.^[5] Phản ứng đóng vòng aldol hóa nội phân tử chỉ sử dụng 3 % mol L-proline **2** thu được hợp chất lưỡng vòng **3** với hiệu suất và độ chọn lọc đối quang rất cao.



Mở rộng tiếp hướng nghiên cứu này, hàng loạt các phản ứng aldol hóa bất đối xứng nội phân tử, lưỡng phân tử với xúc tác proline và các dẫn xuất của proline được nghiên cứu. Cơ chế phản ứng và cấu hình sản phẩm, độ chọn lọc đối quang, địa cũng đã được nghiên cứu một cách tỉ mỉ.^[5] Tiếp sau đó, hàng loạt các hợp chất thiên nhiên, thuốc và các hợp chất có hoạt tính sinh học khác nhau đã được tổng hợp thành công sử dụng các chất xúc tác hữu cơ này.

2. Phản ứng aldol bất đối lưỡng phân tử

Năm 2001, List và cộng sự đã sử dụng amino acid tự nhiên *L*-proline **2** làm chất xúc tác hữu cơ hiệu quả trong phản ứng aldol hóa bất đối trực tiếp từ acetone và các aldehyde khác nhau.^[6] Các bước trung gian



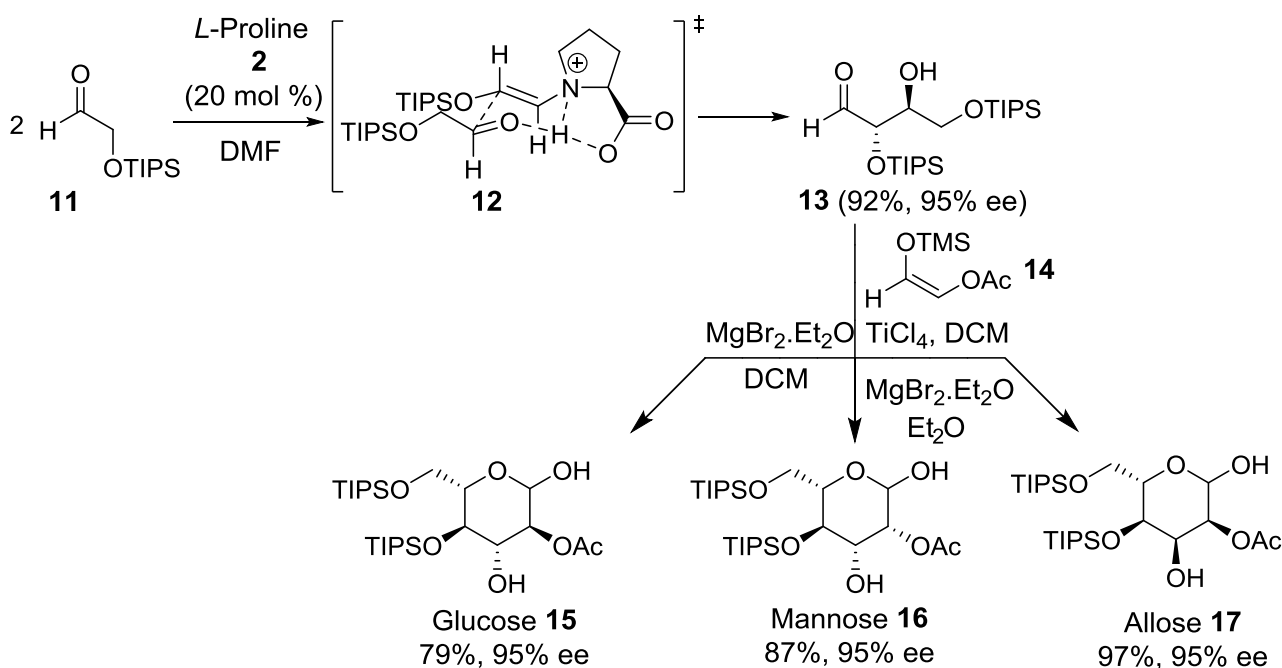
của phản ứng được đề nghị như trong hình 1. Trạng thái chuyển tiếp **8** (mô hình hoạt hoá enamine) với sự tham gia hoạt hoá của xúc tác **2** đã được mô phỏng và xác nhận bởi các nghiên cứu về động học,^[7] cơ chế^[8] và tính toán lượng tử của Houk và cộng sự.^[9,10]

R	Hiệu suất (%)	ee (%)
Ph	62	60
<i>p</i> -NO ₂ Ph	68	76
2-Naphthyl	54	77
<i>i</i> -Pr	97	96
<i>t</i> -Bu	81	99

Hình 1: Cơ chế hoạt hoá enamine trong phản ứng aldol hóa sử dụng xúc tác *L*-proline

Đặc biệt, MacMillan và cộng sự cũng đã ứng dụng thành công xúc tác *L*-proline **2** trong qui trình tổng hợp hai bước các loại đường khác nhau (hình 2).^[11] Phản ứng aldol hóa giữa hai phân tử aldehyde **11** tạo ra sản phẩm trung gian quan trọng *anti*-**13**. Bước tiếp theo là các phản ứng đóng vòng nối tiếp (*tandem*) Mukaiyama-aldol của **13** với silyl enol

ether **14** có mặt xúc tác acid Lewis tạo ra chọn lọc một loạt các monosaccharide như glucose, mannose và allose với hiệu suất chuyển hóa và độ tinh khiết đối quang rất cao. Đây có thể xem là thành công rất quan trọng trong tổng hợp chọn lọc lập thể các hợp chất carbohydrate thường gặp trong tự nhiên.

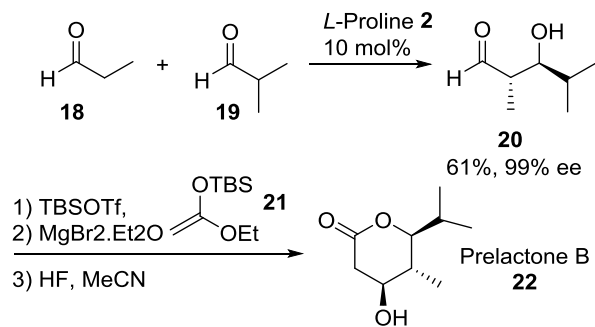


Hình 2: Phản ứng aldol hóa sử dụng xúc tác *L*-proline trong tổng hợp carbohydrate

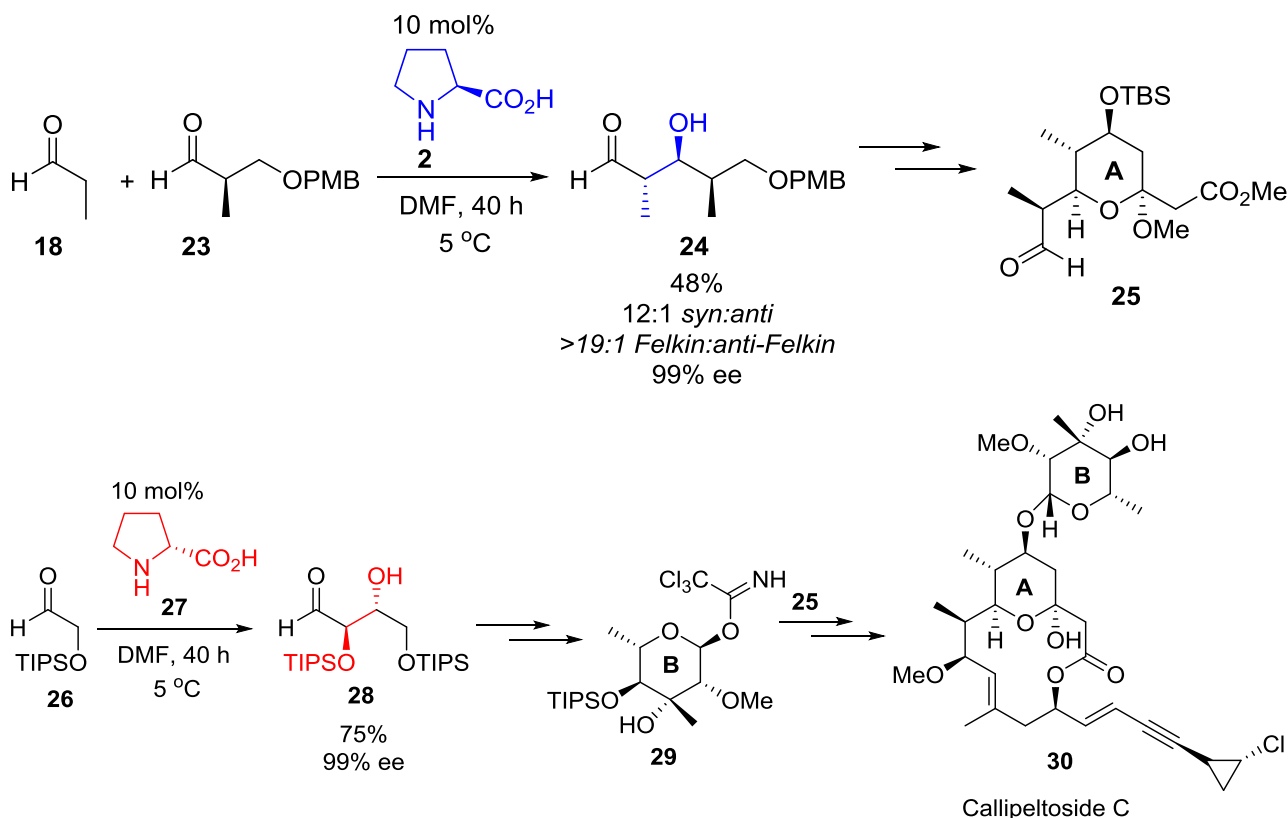
Phản ứng aldol hóa bất đối của hai aldehyde khác nhau cũng có thể thực hiện sử dụng xúc tác *L*-proline **2** (hình 3).^[12] Điểm đặc biệt là khi thực hiện phản ứng cần phải sử dụng thiết bị bơm xy-lanh để có thể mang lại **20** với dư lượng đối quang lên đến 99 %. Pihko đã sử dụng **20** như là một hợp chất trung gian quan trọng trong tổng hợp hợp chất tự nhiên Prelactone B.

Đáng chú ý, MacMillan và cộng sự đã công bố một trong những ứng dụng ấn tượng của xúc tác *L*-proline trong tổng hợp toàn phần của Callipeltoside C.^[13] Bước đầu tiên được bắt đầu bằng phản ứng aldol hóa bất đối của propanaldehyde **18** với aldehyde **23** trong sự tham gia của xúc tác *L*-proline mang lại sản phẩm aldol **24** với hiệu suất 48% và độ chọn lọc lập thể lên đến 99% ee. Sau một vài bước tổng hợp, mảnh tetrahydrofuran **25** được tổng hợp thành công từ trung gian **24**. Đặc biệt, phản ứng aldol đime hóa bất đối của aldehyde **26** trong sự có mặt của *D*-proline **27** mang lại sản phẩm **28** với

hiệu suất 75 %, 99 % ee. Sau một số bước tổng hợp, trung gian **29** được tạo thành và tiếp tục được ghép mảnh với hợp chất tetrahydrofuran **25**. Sau hàng loạt các bước chuyển hóa liên tiếp, Callipeltoside C với cấu trúc phức tạp đã được tổng hợp chọn lọc lập thể thành công.

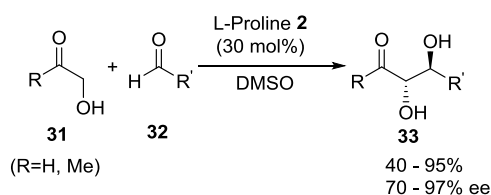


Hình 3: Phản ứng aldol hóa bất đối của hai aldehyde sử dụng xúc tác *L*-proline



Hình 4: Phản ứng Aldol hóa bất đối trong tổng hợp Callipeltoside C

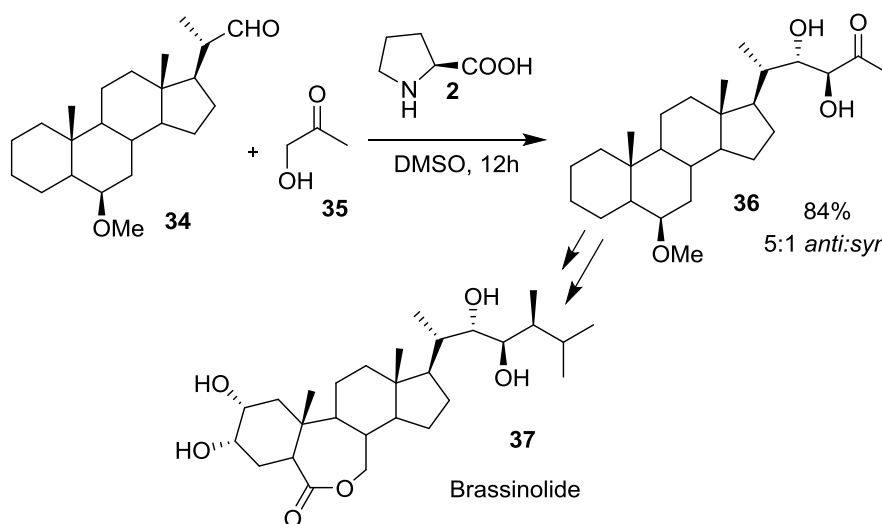
Xúc tác *L*-proline **2** còn được sử dụng hiệu quả trong phản ứng của **31** với các aldehyde **32**, tạo ra sản phẩm *anti*-diol **33** với hiệu suất chuyển hóa và dư lượng đối quang khá cao (hình 5).^[14] Phương pháp này là một hướng tiếp cận đáng chú ý trong các phản ứng dihydroxy hoá bất đối xứng.



Hình 5: Phản ứng aldol hóa bất đối sử dụng xúc tác *L*-proline trong tổng hợp *anti*-1,2-diol

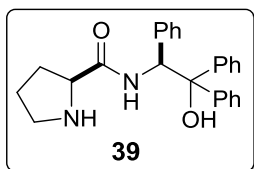
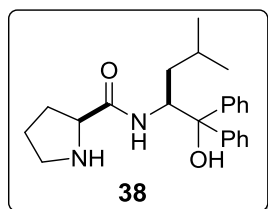
Hydroxyacetone **35** cũng được sử dụng làm chất phản ứng tương tự trong phản ứng aldol hóa trực tiếp với aldehyde **34** trong sự có mặt của xúc tác L-proline trong điều kiện phản ứng tương tự.^[15] Sản

phẩm diol **36** được tạo thành với hiệu suất 84 %, tỉ lệ *syn:anti* là 5:1. Hợp chất thiên nhiên Brassinolide được tổng hợp sau một số bước chuyển hóa tiếp theo từ diol **36**.



Hình 6: Phản ứng aldol hóa bất đối trong tổng hợp Brassinolide

Một bước tiến rất đáng chú ý, đó là chỉ với 0,5 mol% dẫn xuất của L-proline **38** hoặc **39** làm xúc tác, Singh và cộng sự đã thực hiện thành công phản ứng aldol hóa chọn lọc đối quang trong môi trường nước đi trực tiếp từ ketone và aldehyde.^[16] Các phản ứng đều có dư lượng đối quang lên đến trên 99 %.



Phản ứng aldol hóa trực tiếp giữa axeton và các aldehyde thơm sử dụng xúc tác bất đối xứng **38** hoặc **39** cũng cho hiệu suất chuyển hóa tương đối tốt và dư lượng đối quang trong đa số các trường hợp đều rất cao, tới 99% (bảng 1).^[16]

Phản ứng aldol hóa trực tiếp giữa cyclohexanone và các aldehyde thơm sử dụng xúc tác bất đối **38** hoặc **39** cũng cho hiệu suất chuyển hóa, độ chọn lọc *anti* và dư lượng đối quang rất cao (bảng 2).

Sự chọn lọc lập thể của phản ứng aldol hóa xúc tác bởi dẫn xuất **38** hoặc **39** của L-proline được giải thích dựa vào mô hình trạng thái chuyển tiếp được xây dựng theo mô hình hóa học tính toán sử dụng phương pháp phiếm hàm mật độ (DFT) (hình 7).^[17] Aldehyde được hoạt hóa do tạo liên kết hydro với nhóm NH amide và nhóm OH alcohol sao cho liên

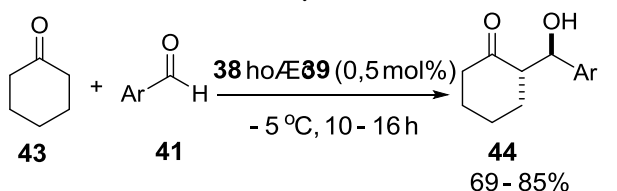
Bảng 1: Phản ứng aldol hóa trực tiếp giữa acetone và aldehyde thơm sử dụng xúc tác **38** hoặc **39**

Ar	Hiệu suất (%)		ee (%)	
	Xúc tác 38	Xúc tác 39	Xúc tác 38	Xúc tác 39
Ph	72	83	>99	>99
2-Cl-Ph	78	80	98	>99
3-F-Ph	80	85	>99	>99
2,5-Di-F-C ₆ H ₄	75	80	99	>99
3-Cl-Ph	73	85	98	99
2-Cl-6-F-C ₆ H ₄	79	84	>99	>99
4-F-Ph	75	80	>99	>99
3-MeO-Ph	72	85	>99	>99
4-NO ₂ -Ph	78	80	86	85
4-CF ₃ -Ph	79	84	99	91
3-Br-Ph	70	75	99	>99
4-MeO-Ph	72	75	97	>99
3-Me-Ph	71	72	>99	>99
2-Naphtyl	73	70	92	84

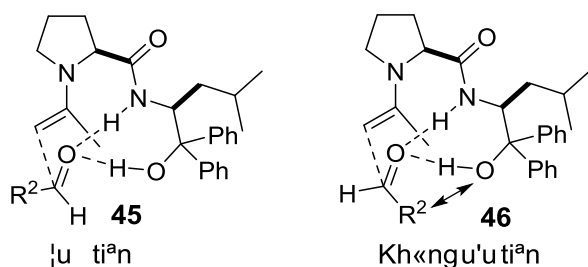
kết C-C mới hình thành xảy ra ở phía mặt phẳng *re*. Hướng phản ứng ở phía mặt phẳng *si* khó khăn hơn do có tương tác không thuận lợi giữa nhóm R² với nguyên tử oxy nhóm OH. Thêm nữa, hai nhóm phenyl kích thước lớn sẽ chiếm vị trí ngoại vi của cấu trúc, đồng thời án ngữ nguyên tử oxy nhóm OH,

làm cho nhóm OH ưu tiên là hợp phần cho (*donor*) khi tạo liên kết hydro.^[18] Thông thường, cơ chế enamine kiểu này chỉ có độ chọn lọc thể tốt khi giảm thiểu lượng bazơ có mặt trong hỗn hợp phản ứng. Đáng chú ý là phản ứng có sự tham gia của dẫn xuất **38** hoặc **39** vẫn đảm bảo được độ chọn lọc đối quang cao khi tiến hành trong hệ dung hai pha hữu cơ/nước có môi trường bazơ. Đó là do chất phản ứng và chất xúc tác hữu cơ kết hợp với nhau trong một “tập hợp” kỵ nước, và cô lập trạng thái chuyển tiếp của phản ứng khỏi môi trường nước (phân cực, có mặt bazơ). Do đó, phản ứng cũng chịu ảnh hưởng rõ rệt của hiệu ứng muối (*salting-out effect*) khi tiến hành trong dung dịch nước muối.

Bảng 2: Phản ứng aldol hóa trực tiếp giữa cyclohexanone và aldehyde thơm sử dụng xúc tác **38** hoặc **39**



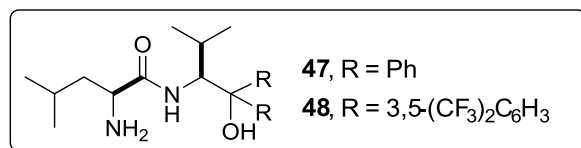
Ar	<i>anti/syn</i>		<i>ee (anti)</i>	
	Xúc tác 38	Xúc tác 39	Xúc tác 38	Xúc tác 39
Ph	94:6	95:5	>99	>99
4-NO ₂ -Ph	86:14	87:13	86	91
4-MeO-Ph	98:2	96:4	99	91
4-CN-Ph	97:3	94:6	83	85
4-CF ₃ -Ph	96:4	98:2	>99	93
4-Cl-Ph	99:1	98:2	99	94
2-Furyl	95:5	97:3	95	96
2-Naphthyl	98:2	99:1	95	98



Hình 7: Mô hình trạng thái chuyển tiếp với sự tham gia của dẫn xuất amide của *L*-proline

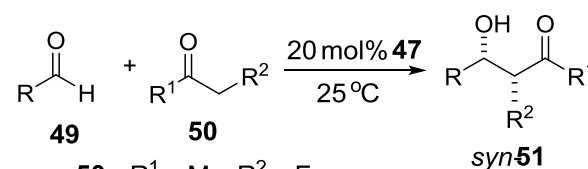
Năm 2007, Gong và cộng sự nghiên cứu thiết kế và tổng hợp hai hệ xúc tác hữu cơ bất đối xứng dạng amide **47** và **48** trên cơ sở amino acid tự nhiên *L*-leuxine.^[19] Các hệ xúc tác được sử dụng trong phản ứng *syn*-aldol hóa trực tiếp có thể áp dụng cho một phổ rộng các aldehyde thơm và ketone. Phản ứng

cho các *syn*-diol với tỉ lệ chọn lọc *syn/anti* và độ chọn lọc đối quang rất cao.



Với hệ xúc tác **47** nói trên, phản ứng *syn*-aldol hóa bất đối xứng trực tiếp từ các ketone mạch hở **50** và các aldehyde thơm **49** có nhóm thế hút electron với tỉ lệ chọn lọc đồng phân *dia* là 15/1 và độ chọn lọc đối quang tới 99 % (bảng 3).^[19]

Bảng 3: Phản ứng *syn*-aldol hóa trực tiếp giữa ketone mạch hở và aldehyde thơm sử dụng xúc tác amide **47** từ *L*-leuxine



50a R¹ = Me, R² = F
50b R¹ = Me, R² = Cl
50c R¹ = Et, R² = Me

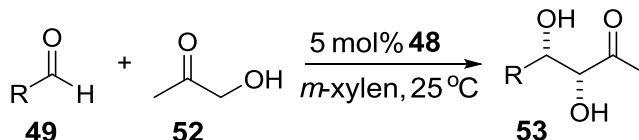
R	50	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)	dr (syn/anti)	ee (%)
4-NO ₂ C ₆ H ₄	50a	48	76	5/1	94
4-NO ₂ C ₆ H ₄	50a	120	45	13/1	99
2-MeOC ₆ H ₄	50a	72	82	>15/1	98
4-CNC ₆ H ₄	50a	48	79	6/1	93
4-NO ₂ C ₆ H ₄	50b	40	81	2.5/1	89
4-CO ₂ Me	50b	72	61	2/1	93
C ₆ H ₄					
4-CNC ₆ H ₄	50b	72	64	2/1	88
3-NO ₂ C ₆ H ₄	50c	48	82	4/1	80

Hệ xúc tác **48** cũng được áp dụng cho phản ứng chọn lọc *syn*-aldol hóa bất đối xứng trực tiếp từ hydroxyacetone **52** và các aldehyde **49** với tỉ lệ chọn lọc đồng phân *dia* tới 20/1 và độ chọn lọc đối quang tới 98% (bảng 4).^[19]

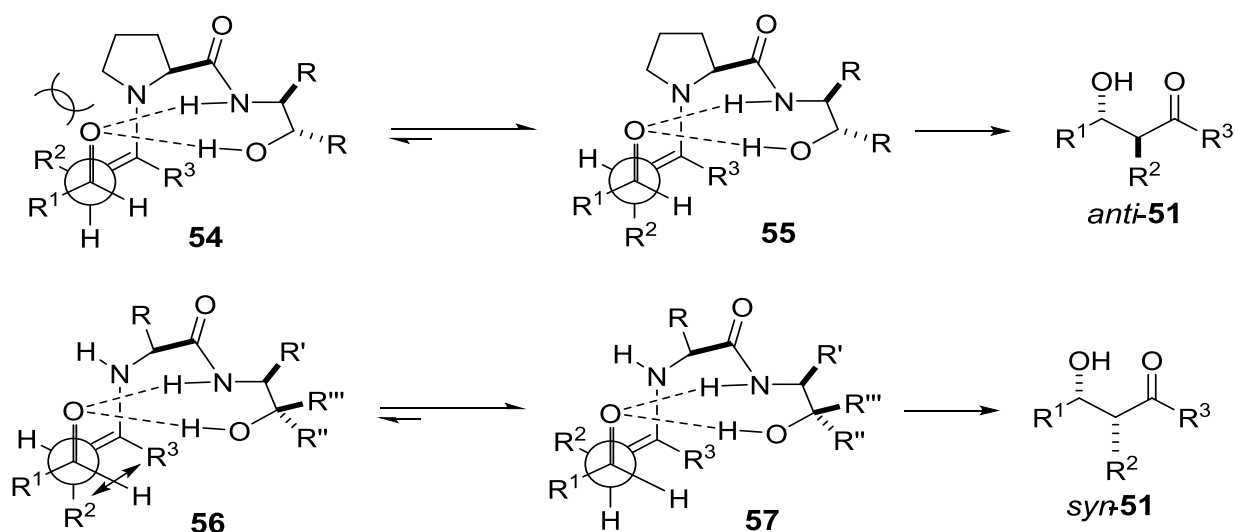
Nhóm tác giả cũng đã đề xuất mô hình thiết kế chất xúc tác từ amide của *L*-proline cho phản ứng *syn*-aldol hóa bất đối xứng đi trực tiếp từ aldehyde và butanon. Tỉ lệ chọn lọc đồng phân *dia* được giải thích tương quan độ bền của hai trạng thái chuyển tiếp **54** và **55** (hình 8).^[20] **54** (dẫn đến *syn*-diol), trong đó enamine tồn tại ở cấu hình *Z*, kém bền hơn **55** (dẫn đến chọn lọc sản phẩm *anti*-diol), trong đó

enamine tồn tại ở cấu hình E, do lực đẩy Van de Waals nội phân tử giữa nhóm thế R² với dị vòng pyrrolidine khi enamine tồn tại ở cấu hình Z.

Bảng 4: Phản ứng *syn*-aldol bất đối xứng trực tiếp từ hydroxyacetone và aldehyde sử dụng xúc tác amide **48** từ *L*-leuxine



R	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)	dr (syn/anti)	ee (%)	R	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)	dr (syn/anti)	ee (%)
4-NO ₂ C ₆ H ₄	12	92	19/1	96	2-BrC ₆ H ₄	36	91	19/1	96
4-CNC ₆ H ₄	36	86	19/1	96	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	48	90	13/1	95
4-MeOC ₆ H ₄	36	95	13/1	95	3,5-Br ₂ C ₆ H ₃	48	82	16/1	94
3-NO ₂ C ₆ H ₄	24	97	16/1	96	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	48	97	10/1	96
3-BrC ₆ H ₄	48	95	13/1	96	3-Cl-4-FC ₆ H ₃	60	86	10/1	94
2-NO ₂ C ₆ H ₄	24	92	>20/1	98	1-BrC ₁₀ H ₆	48	80	16/1	91
2-ClC ₆ H ₄	48	91	16/1	97	cyclo-C ₆ H ₁₁	60	68	>20/1	98
2-FC ₆ H ₄	36	90	10/1	94	<i>i</i> -Pr	60	45	>20/1	98



Hình 8: Mô hình trạng thái chuyển tiếp cho phản ứng *anti*- và *syn*-aldol hóa chọn lọc lập thể sử dụng xúc tác amide chiral

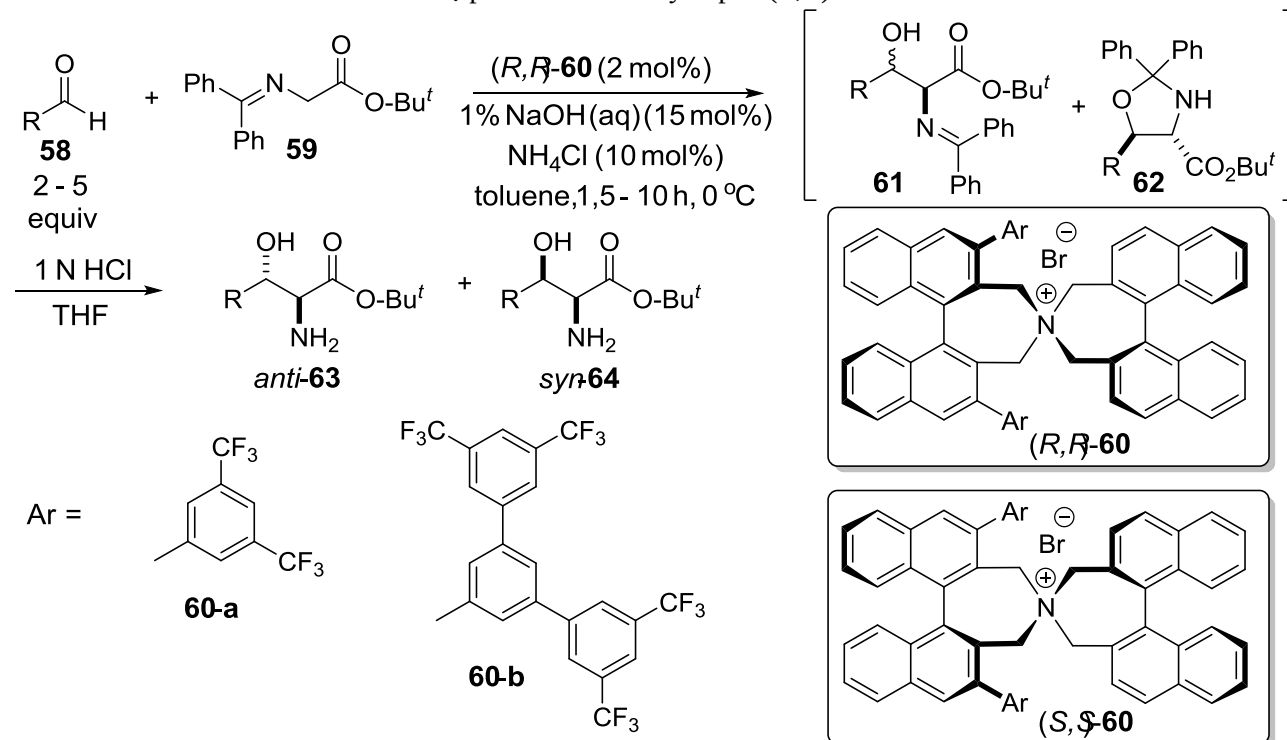
Như vậy, để thực hiện phản ứng *syn*-aldol hóa, phản ứng cần đi qua một trạng thái chuyển tiếp tương tự **54**, trong đó enamine phải tồn tại ở cấu hình Z. Dựa theo mô hình cơ chế phản ứng *syn*-aldol xúc tác bởi amino acid của Barbas, nhóm nghiên cứu đã đề xuất mô hình trạng thái chuyển tiếp **57** để thu được sản phẩm dạng *syn*-diol tương ứng.^[21] Trạng thái chuyển tiếp **56** (dẫn đến sản phẩm *anti*-aldol) kém bền do tương tác đẩy Van de Waals nội phân tử của hai nhóm thế R² và R³.

Maruoka áp dụng hệ xúc tác chuyển pha (muối

amoni bất đối) **60** trong tổng hợp chọn lọc lập thể *anti*-aminoalcohol (bảng 4). Phản ứng được áp dụng cho bazơ Schiff của *tert*-butyl glycinate **59** và aldehyde **58** trong môi trường lưỡng pha hữu cơ/nước với muối amoni chiral **60** ở trên làm chất xúc tác chuyển pha.^[22] Phản ứng aldol hóa của các ester với aldehyde được thực hiện trong điều kiện êm dịu với một lượng nhỏ NaOH 1 % (aq) và NH₄Cl là các chất phụ trợ, tạo ra *anti*-β-hydroxy-α-amino este **63** với hiệu suất chuyển hóa 82 %, tỉ lệ chọn lọc đồng phân *anti/syn* (tối đa là 96:4) với độ tinh

khuyết quang hoạt (của đồng phân *anti*) đạt 98 %.

Bảng 4: Phản ứng aldol bất đối xứng trong tổng hợp *anti*-aminoalcohol sử dụng hệ phức xúc tác chuyển pha (*R,R*)-**60**

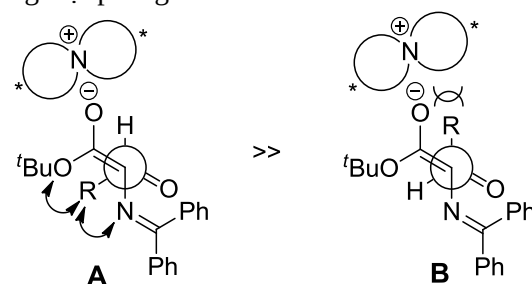


R	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)	<i>anti</i> / <i>syn</i>	ee (<i>anti</i>) (%)	R	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)	<i>anti</i> / <i>syn</i>	ee (<i>anti</i>) (%)
PhCH ₂ CH ₂	1,5	78	73:27	90	CH ₂ =CH(CH ₂) ₂	3	78	73:27	90
PhCH ₂ CH ₂	10	71	92:8	96	CH ₃	8	71	92:8	96
CH ₃ (CH ₂) ₄ CH ₂	10	65	91:9	91	(CH ₃) ₂ CH	10	65	91:9	91
ⁱ Pr ₃ SiOCH ₂	4,5	72	>96:4	98	(CH ₃) ₂ CH	5	72	>96:4	98
BnO(CH ₂) ₃	2	73	58:42	82	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	3	73	58:42	82
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	10	81	37:63	15	Ph	10	81	37:63	15

Trái ngược với mô hình trạng thái chuyển tiếp không vòng cho amoni enolate, tỉ lệ chọn lọc đồng phân *syn/anti* cao của phản ứng aldol hóa trực tiếp với sự ưu tiên hình thành sản phẩm cộng *anti*-aldol có mặt xúc tác chuyển pha **60** là do sự ưu tiên hình thành (*E*)-enolate (cấu trúc **A**, hình 9).^[23] Sự chọn lọc lập thể bất thường này là kết quả của lực đẩy nội phân tử rất mạnh giữa cấu trúc vòng của muối amoni bậc 4 (xúc tác chuyển pha bất đối xứng) với nhóm thế R (ở cấu trúc **B**, hình 9), mạnh hơn tương tác xen kẽ của nhóm R (hợp phần aldehyde) với nhóm ^tBuO và với hợp phần 2-imino (ở cấu trúc **A**). Do đó, trạng thái chuyển tiếp **B** kém bền hơn nhiều so với trạng thái chuyển tiếp **A**.

Giả thiết phản ứng ưu tiên đi qua trạng thái chuyển tiếp **A** được củng cố bởi dữ kiện thực nghiệm tăng độ chọn lọc đồng phân *dia* khi sử dụng

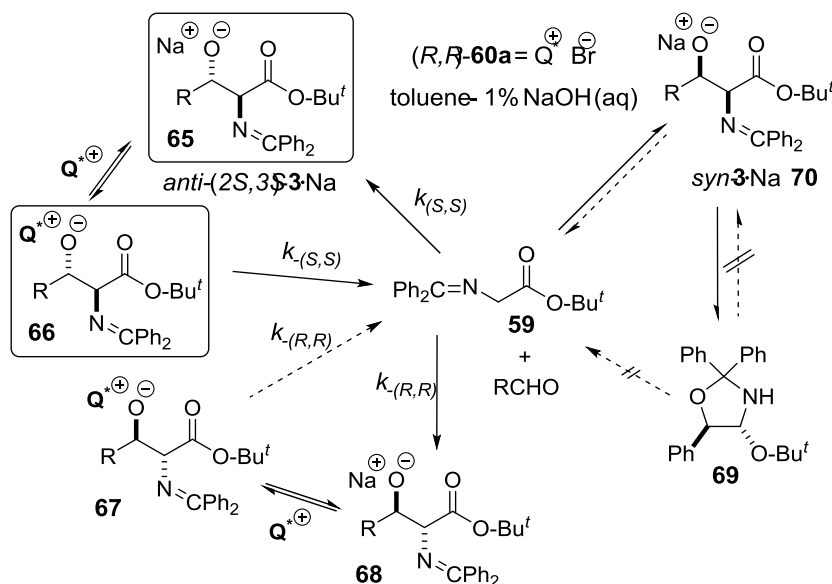
dạng xúc tác **60b** với các nhóm thế vòng kền ở vị trí 3,3'. Cấu hình sản phẩm cho thấy mặt phẳng *re* của enolate bị án ngữ không gian bởi cation amoni bất đối xứng, do đó, aldehyde **58** chỉ tấn công theo hướng mặt phẳng *si*.



Hình 9: Mô hình trạng thái chuyển tiếp cho phản ứng aldol hóa sử dụng hệ xúc tác muối amoni bất đối xứng

Nghiên cứu còn cho thấy trong môi trường bazơ [(*R,R*)-**60a** (2 mol%), 1 % NaOH (aq) (2 đương lượng), toluene, 0 °C], phản ứng *retro*-aldol hóa cạnh tranh theo thời gian với các sản phẩm trung gian như mô tả trong hình 10. Trong điều kiện này, chất xúc tác chuyển pha bất đối xứng trao đổi ion với sản phẩm cộng aldol, tạo ra một hỗn hợp đồng

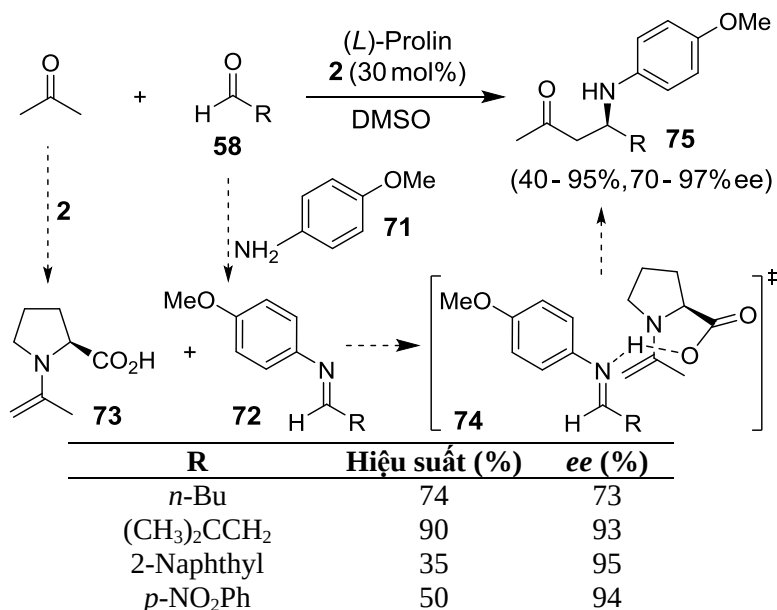
phân *syn* và *anti*; giai đoạn *retro*-aldol sau đó có độ chọn lọc phân giải động học cao hơn sự chọn lọc đối quang của phản ứng aldol ($k_{(S,S)}/k_{(R,R)} > k_{(S,S)}/k_{(R,R)}$). Chất xúc tác chuyển pha chiral, có kích thước công kênh, dạng (*R,R*)-**60a**, sẽ tham gia trao đổi ion ưu tiên với dạng *anti*-(2*S*,3*S*)-**3**·Na **65** và làm thuận lợi cho quá trình *retro*-aldol của hợp chất này.



Hình 10: Phản ứng *retro*-aldol hóa cạnh tranh trong điều kiện (*R,R*)-**60a** (2 mol%), 1% NaOH (aq) (2 đương lượng), toluen, 0 °C

Năm 2000, List đã cho thấy *L*-proline **2** cũng xúc tác hiệu quả cho phản ứng Mannich bất đối ba cấu tử gồm acetone, *p*-anisidine **71** và aldehyde **58** trong DMSO (hình 11).^[24] Trình tự của phản ứng như sau: phản ứng ngưng tụ của **58** và **71** mang lại imine **72**; ở một nhánh khác, acetone ngưng tụ với

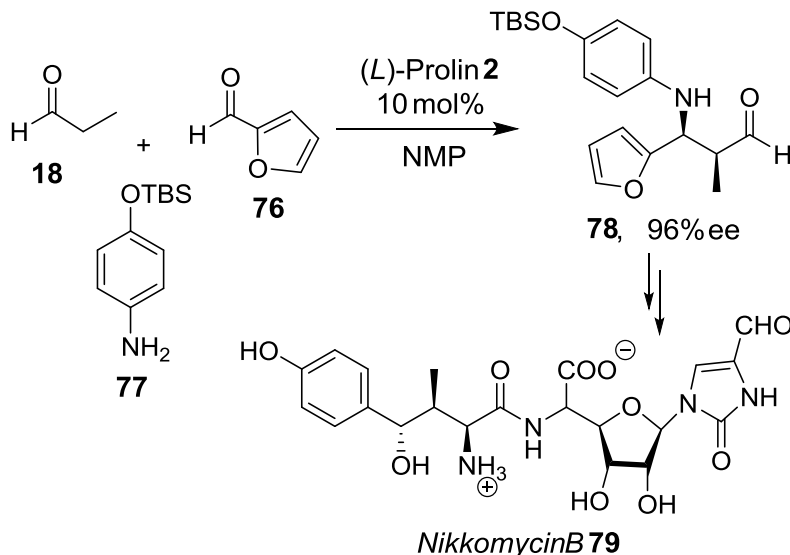
L-proline **2** tạo ra enamine **73**. Phản ứng của **72** với **73** đi qua trạng thái chuyển tiếp **74** cho amine bất đối **75**. Mặt khác, nếu cho acetone phản ứng trực tiếp với imine **72** có mặt xúc tác *L*-proline **2** cũng mang lại sản phẩm **75** với hiệu suất và độ chọn lọc tương đương.



Hình 11: Phản ứng Mannich bất đối ba cấu tử sử dụng xúc tác *L*-proline

Năm 2005, Hayashi và cộng sự cũng ứng dụng thành công xúc tác *L*-proline **2** cho phản ứng Mannich bất đối ba cấu tử trong tổng hợp toàn phần hợp chất tự nhiên Nikkomycin B **79** (hình 12).^[25] Ở

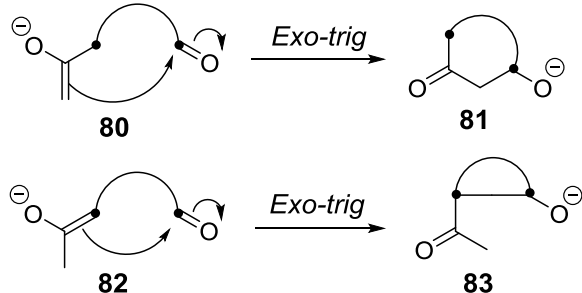
giai đoạn này, cấu hình của các nguyên tử carbon mang nhóm amino và nhóm methyl trong sản phẩm trung gian **78** được kiểm soát cho phù hợp với cấu trúc của sản phẩm cuối **79**.



Hình 12: Phản ứng Mannich bất đối ba cấu tử với xúc tác *L*-proline trong tổng hợp toàn phần Nikkomycin B

3. Phản ứng aldol hóa bất đối nội phân tử

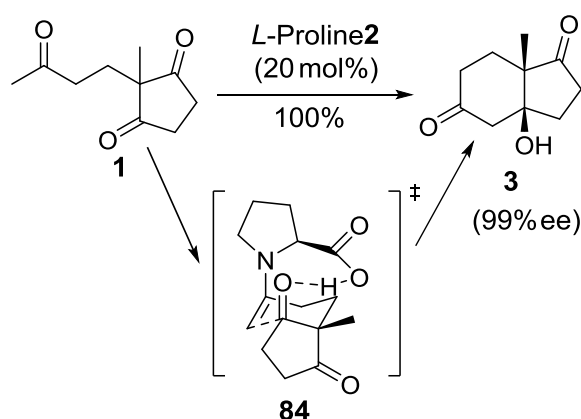
Phản ứng aldol hóa nội phân tử có thể xảy ra đối với các hợp chất có chứa đồng thời hai nhóm carbonyl trong phân tử. Phản ứng aldol hóa nội phân tử thường tạo ra sản phẩm vòng 5 hoặc 6 cạnh ưu tiên hơn so với các sản phẩm vòng 3, 4 hoặc các vòng lớn hơn 6 cạnh. Các quy luật đóng vòng của Baldwin có thể được áp dụng trong phản ứng aldol hóa nội phân tử để dự đoán các sản phẩm tạo thành (hình 13).^[26]



Hình 13: Quy luật đóng vòng của Baldwin áp dụng cho phản ứng aldol hóa nội phân tử

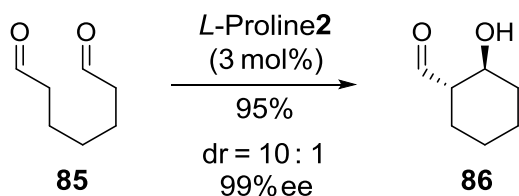
Phản ứng aldol hóa bất đối xứng nội phân tử cũng có thể xảy ra nếu sử dụng các chất xúc tác chiral thích hợp. Từ những năm 1970, các nhóm nghiên cứu của Hajos, Parrish, Wiechert, Eder và Sauer đã phát hiện ra rằng *L*-proline **2** có thể xúc tác cho phản ứng aldol hóa bất đối nội phân tử của **1** cho sản phẩm **3** với hiệu suất chuyển hóa 100 % và độ

chọn lọc lập thể tuyệt vời (99 % ee) (hình 14).^[27] Gần đây, List và Houk đã đề xuất mô hình trạng thái chuyển tiếp **84** để giải thích cho sự hình thành chọn lọc lập thể của sản phẩm. Theo mô hình này, trạng thái chuyển tiếp trong đó enamine tạo thành từ methyl ketone mạch hở tấn công nucleophile vào nguyên tử carbon ketone ở vòng 5 cạnh tồn tại ở cấu dạng ghế do có liên kết hydro của H nhóm carboxyl trong hợp phần *L*-proline với nguyên tử oxi của ketone vòng.^[3]



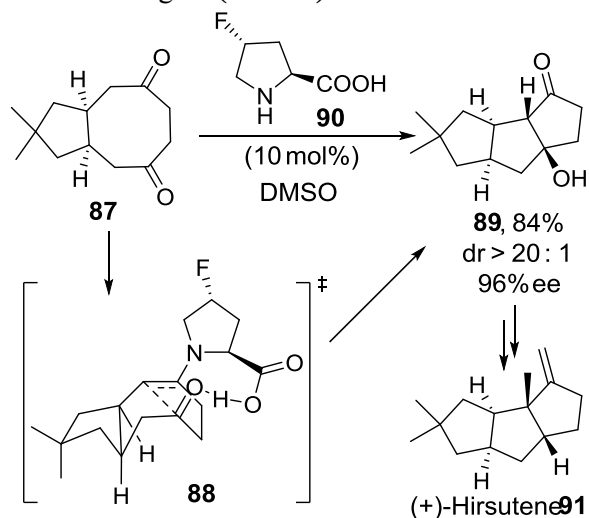
Hình 14: Phản ứng aldol hóa bất đối nội phân tử của triketone sử dụng xúc tác *L*-proline tạo ra β -hydroxy ketone

Phản ứng aldol hóa bất đối nội phân tử của **85** với xúc tác *L*-proline **2** (3 mol%) tạo ra sản phẩm cyclohexane thể **86** với hiệu suất chuyển hóa 95% và độ chọn lọc đối quang lên tới 99 % (hình 15).^[29]



Hình 15: Phản ứng aldol hóa bất đối nội phân tử của dialdehyde sử dụng xúc tác *L*-proline

Gần đây, List và Chandler đã phát hiện ra rằng dẫn xuất thể fluor **90** của *L*-proline **2** có thể xúc tác cho phản ứng aldol hóa bất đối nội phân tử của diketone vòng **87** (hình 16).^[29]



Hình 16: Tổng hợp toàn phần (+)-Hirsutene chọn lọc lập thể sử dụng dẫn xuất thể fluor của *L*-proline làm xúc tác

Phản ứng hoàn thành sau 15 h cho sản phẩm *cis/anti/cis* β -hydroxyketone **89** với hiệu suất chuyển hóa 84% và dư lượng đối quang cao (96 %). Trong cùng điều kiện phản ứng, xúc tác *L*-proline **2** chỉ cho sản phẩm với độ chọn lọc lập thể thấp. Sự chọn lọc lập thể của phản ứng được giải thích qua mô hình trạng thái chuyển tiếp **88** (hình 16).^[29] Trong mô hình này, vòng 8 cạnh của enamine tạo thành từ một nhóm C=O của ketone **87** với fluoro-*L*-proline **90** tồn tại ở dạng thuyền do liên kết hydro của nguyên tử oxy nhóm C=O ketone thứ hai với nguyên tử H nhóm carboxyl của fluoro-*L*-proline **90**. Cấu dạng này được định hình bởi các liên kết tương đối “lông lẻo”, nhưng chính nguyên tử fluor, một mặt có kích thước nhỏ bé để không ảnh hưởng đến hoạt tính của *L*-proline **2** trong giai đoạn tạo enamine, mặt khác lại làm cho trạng thái chuyển tiếp **88**, trong đó nguyên tử fluor âm điện mạnh ở khác phía nguyên tử oxy âm điện mạnh của nhóm C=O ketone (so với mặt phẳng vòng pyrrolidine) ổn định hơn nhiều nếu

chúng ở cùng phía, đã dẫn đến sự chọn lọc lập thể cao của phản ứng. Hợp chất thiên nhiên (+)-Hirsutene **91** được tổng hợp thành công sau một vài bước chuyển hóa từ sản phẩm trung gian **89**.

4. KẾT LUẬN

Bài báo tổng quan này là phần tiếp theo của bài tổng quan phần 1,^[30] mang lại những thông tin cập nhật nhất về phản ứng aldol hóa chọn lọc lập thể, các hướng phát triển mới 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. So sánh với các phương pháp aldol hóa bất đối khác, phản ứng aldol hóa sử dụng các chất xúc tác hữu cơ chiral (*organocatalysts*) có thể là một lựa chọn hiệu quả, ưu việt hơn. Ưu điểm của phản ứng aldol hóa bất đối xúc tác hữu cơ là tránh được việc sử dụng các phức kim loại quý, nhất là các kim loại nặng và các nguyên tố đắt hiếm. Theo quan điểm của hóa học xanh, những quy trình như vậy vừa tiết kiệm chi phí, vừa thân thiện với môi trường, không gây ô nhiễm sản phẩm. Việc tổng quan tài liệu cho thấy các phản ứng aldol hóa bất đối liên phân tử và nội phân tử sử dụng các chất xúc tác hữu cơ chiral đã chứng tỏ được tầm quan trọng của chúng trong tổng hợp các hợp chất hữu cơ có cấu trúc phức tạp với độ chọn lọc lập thể rất cao, từ các hợp chất thiên nhiên đến các dược phẩm chữa bệnh cho con người.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. B. List. The Ying and Yang of asymmetric aminocatalysis, *Chem. Commun.*, **2006**, 819.
2. B. List. Introduction: Organocatalysis, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413.
3. S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List. Asymmetric enamine catalysis, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5471.
4. D. W. C. MacMillan. The advent and development of organocatalysis, *Nature*, **2008**, *18*, 455.
5. B. M. Trost, C. S. Brindle. The direct catalytic asymmetric aldol reaction, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1600.
6. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395.
7. L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List. Kinetic and stereochemical evidence for the involvement of only one proline molecule in the transition states of proline-catalyzed intra- and intermolecular Aldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16.

8. B. List, L. Hoang, H. J. Martin. New mechanistic studies on the proline-catalyzed aldol reaction, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5839.
9. S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List. Quantum mechanical predictions of the stereoselectivities of proline-catalyzed asymmetric intermolecular Aldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.
10. K. N. Houk, B. List. Asymmetric organocatalysis, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 487.
11. A. B. Northrup, D. W. MacMillan. Two-step synthesis of carbohydrates by selective aldol reactions, *Science*, **2004**, *305*, 1752.
12. P. M. Pihko, A. Erkkila. Effect of additives on the proline-catalyzed ketone-aldehyde aldol reactions, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7607.
13. J. Carpenter, A. B. Northrup, D. Chung, J. J. M. Wiener, S.-G. Kim, D. W. C. MacMillan. Application in total synthesis of Callipeltoside C, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3568.
14. W. Notz, B. List. Catalytic asymmetric synthesis of anti-1,2-diols, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7386.
15. L. Peng, H. Liu, T. Zhang, F. Zhang, T. Mei, Y. Li, Y. Li. Novel construction of the brassinolide side chain, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5107.
16. V. Maya, M. Raj, V. K. Singh. Highly enantioselective organocatalytic direct Aldol reaction in an aqueous medium, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2593.
17. M. Raj, V. Maya, S. K. Ginotra, V. K. Singh. Highly enantioselective direct aldol reaction catalyzed by organic molecules, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4097.
18. a) B. List, L. Hoang, H. J. Martin. New mechanistic studies on the proline-catalyzed aldol reaction, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2004**, *101*, 583; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List. Quantum mechanical predictions of the stereoselectivities of proline-catalyzed asymmetric intermolecular aldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.
19. X.-Y. Xu, Y.-Z. Wang, L.-Z. Gong. Design of organocatalysts for asymmetric direct syn-Aldol reactions, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4247.
20. (a) Z. Tang, F. Jiang, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu. Enantioselective direct aldol reactions catalyzed by l-prolinamide derivatives, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2004**, *101*, 5755; (b) Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Yu. A highly efficient organocatalyst for direct aldol reactions of ketones with aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9285.
21. S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III. Direct catalytic asymmetric synthesis of anti-1,2-amino alcohols and syn-1,2-diols through organocatalytic anti-Mannich and syn-aldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 288.
22. T. Ooi, M. Kameda, M. Taniguchi, K. Maruoka. Development of highly diastereo- and enantioselective direct asymmetric Aldol reaction of a glycinate Schiff base with aldehydes catalyzed by chiral quaternary ammonium salts, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9685.
23. R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata. Tris(dialkylamino)sulfonium enolates: Synthesis, structure, and reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1598.
24. B. List. The direct catalytic asymmetric three-component Mannich reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9336.
25. Y. Hayashi, T. Urushima, M. Shin, M. Shoji. The stereoselective synthesis of α -substituted β -amino secondary alcohols based on the proline-mediated, asymmetric, three-component Mannich reaction and its application to the formal total synthesis of Nikkomycins B and Bx, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11393.
26. J. E. Baldwin. Rules for ring closure, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 734.
27. Z. G. Hajos, D. R. Parrish. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615.
28. U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert. New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 496.
29. C. L. Chandler, B. List. Catalytic, asymmetric transannular Aldolizations: Total synthesis of (+)-Hirsutene, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 6737.
30. N. T. Thuan, H. Nguyen, D. T. Tuan. Stereoselective aldol reaction. Part 1: Recent developments and applications in organic synthesis, *Vietnam J. Chem.*, **2017**, *55*, 265.

Liên hệ: **Ngô Thị Thuận**

Khoa Hóa học-Trường Đại học Khoa học Tự nhiên-Đại học Quốc gia Hà Nội
19-Lê Thánh Tông-Hoàn Kiếm-Hà Nội
E-mail: ntthuan.dhth@gmail.com
Điện thoại: +84- 359717172.