

高对映选择性的有机催化的二氟烯醇硅醚与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯的 不对称 Mukaiyama-aldol 反应

刘运林^a 周剑^{*,a,b}

(^a 华东师范大学化学系 绿色化学与化工过程绿色化上海市重点实验室 上海 200062)

(^b 南开大学元素有机重点实验室 天津 300071)

摘要 首次研究了二氟烯醇硅醚 **1** 与 β,γ -不饱和酮酸酯 **2** 的反应. 发现不论使用叔胺或叔胺-氢键给体双功能催化剂, 均专一地发生 Mukaiyama-aldol 反应生成相应的叔醇 **3**. 利用手性氢化奎宁衍生的双功能脲催化剂 **11** 高对映选择性地实现了这一反应, 为合成 α -二氟烷基取代的手性叔醇提供了一种新方法. 不同芳基取代的二氟烯醇硅醚以及 γ 位不同芳基取代的酮酸酯化合物均反应良好. 在所考察的 15 个例子中, 反应产率中等到良好(44%~81%), 对映选择性中等到优秀(72%~96%). 反应产物可方便转化为二氟烷基取代的手性二醇或三醇化合物.

关键词 有机催化; β,γ -不饱和- α -酮酸酯; 二氟烯醇硅醚; Mukaiyama-aldol 反应; α -二氟烷基取代的手性叔醇

Highly Enantioselective Organocatalytic Asymmetric Mukaiyama-aldol Reaction of Difluoroenoxyisilanes with β,γ -Unsaturated α -Ketoesters

Liu, Yunlin^a Zhou, Jian^{*,a,b}

(^a Department of Chemistry, East China Normal University, Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, Shanghai 200062)

(^b State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract We report the first example of catalytic asymmetric reaction of difluoroenoxyisilanes **1** and β,γ -unsaturated α -ketoesters **2**. In the presence of tertiary amine or tertiary amine-H-bonding donor bifunctional catalysts, it was found that the reaction selectively took place at the ketone moiety of ketoesters **2**, and no conjugate reaction happened. Hydronquinine derived urea catalyst **11** was identified as a powerful catalyst for this Mukaiyama-aldol reaction to furnish α -difluoroalkyl substituted tertiary alcohols in good to high yield (44%—81%), with moderate to excellent enantioselectivity (72%—96%). The optimum reaction condition was determined to run the reaction at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ using THF as the solvent, in the presence of 10 mol% of chiral catalyst **11**. The reaction possibly proceeded via the dual activation of both reaction partners: the tertiary amine moiety of catalyst **11** working as a Lewis base to activate difluoroenoxyisilanes **1**, while the urea part of the catalyst as a Brønsted acid to activate carbonyl group of ketoesters **2**. Different aryl substituted difluoroenoxyisilanes **1** and γ -aryl substituted β,γ -unsaturated α -ketoesters **2** all worked well under the established reaction condition, with 15 examples provided. The thus obtained chiral α -difluoroalkyl substituted tertiary alcohols were not only valuable in the medicinal research, but also versatile building blocks for the synthesis of a variety of difluoroalkyl-substituted chiral compounds. For example, the selective reduction of the ketone or ester group of product **3g** has been realized by using NaBH_4 or Et_3SiH as the reducing agents, giving the triol **14** or diol **15** in moderate yield without the loss of *ee*.

Keywords organocatalytic; β,γ -unsaturated α -ketoester; difluoroenoxyisilanes; Mukaiyama-aldol reaction; α -difluoroalkyl substituted tertiary alcohols

1 引言

在有机化合物中选择性地引入氟原子或氟代烷基, 是药学研究中改变化合物的物理、化学以及生物活性的一种重要手段^[1]. 其中, 二氟烷基的选择性引入近年来受到广泛重视, 因为许多研究结果显示在生物活性分子中引入二氟烷基往往可以增强其代谢稳定性, 生物可利

用率(生理有效性), 亲脂性、膜通透性和结合亲和力. 一些代表性的例子见图 1 所示^[2].

二氟甲基比 OH 和 NH 更具亲脂性^[2a], 根据这一特点设计开发出了用于治疗失眠症的药物 Eflornithine (DFMO), 即二氟甲基取代的鸟氨酸脱羧酶抑制剂^[2b,2c]. 吉西他滨(Gemcitabine)是一种高效抗肿瘤药物, 其结构特点是在仲醇结构单元的邻位具有二氟亚甲基^[2d].

* E-mail: jzhou@chem.ecnu.edu.cn; Tel.: 021-62234560; Fax: 021-62234560

Received April 23, 2012; published May 24, 2012.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20902025, 21172075) and the 973 program (No. 2011CB808600).

项目受国家自然科学基金(Nos. 20902025, 21172075)和 973 项目(No. 2011CB808600)资助.

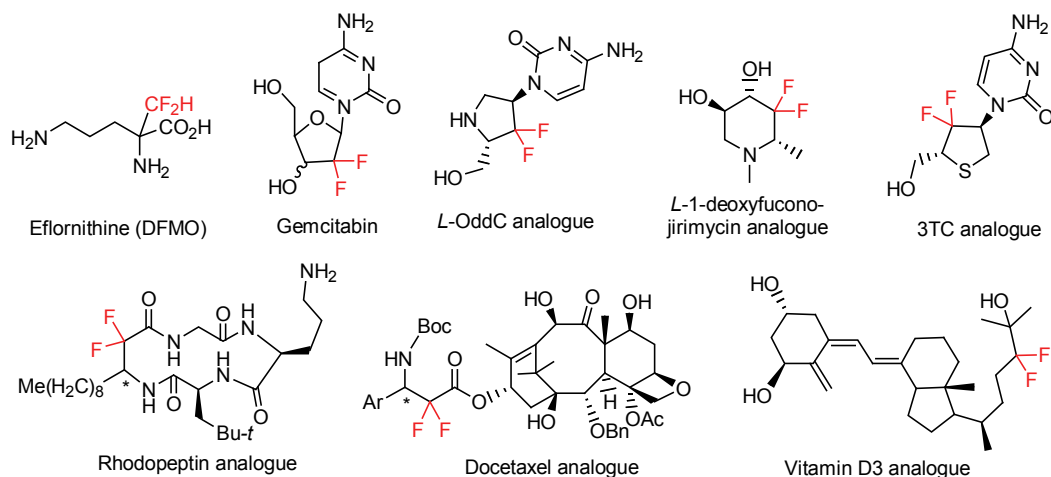


图1 一些代表性的二氟烷基取代的药物分子

Figure 1 Some represented difluoroalkyl-containing drugs

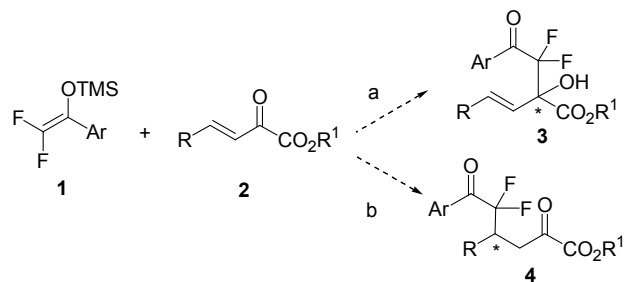
Takayama 等^[2e]发现在维生素 D3 中的叔醇单元的邻位引入二氟亚甲基后也显著改善了其生物活性。此外，二氟亚甲基可以增加其邻位羰基的亲电性，从而使得 α, α -二氟取代的羰基容易形成水合物和半缩醛，可以模拟酶催化的肽键断裂的四面体中间体，从而抑制一系列水解酶的活性^[2f ~ 2h]。比如天然产物 Rhodopeptin^[2i]和 Docetaxel^[2j]等的二氟代类似物显示出比母体分子更强的药理生物活性。

鉴于二氟烷基对化合物性质的显著影响，发展高效的合成方法选择性引入二氟烷基，有助于研究结构与性质的相互关系，发现新的具有特殊性质的先导化合物，进而加快新药开发^[3]。尽管非手性的引入二氟烷基的研究已经取得很大进展，但高对映选择性地构建二氟烷基取代的手性中心的不对称催化研究目前刚处在起步阶段，只有几例报道^[4 ~ 6]。Bandini 小组^[4a]和马军安小组^[4b]分别实现了硝基甲烷和吡啶对 α 位二氟甲基取代的苯乙酮的不对称加成反应。尽管反应的产率高对映选择性优秀，但均只报道了个别例子。周永贵小组^[4c]尝试了对二氟烷基取代的酮亚胺的不对称氢化反应，其报道的几个例子均取得了较好的对映选择性。我们小组于 2011 年首次实现了 TMSCN 对 α 位二氟亚甲基取代的酮亚胺的不对称催化的 Strecker 反应^[4d]，以中等到优秀的产率和对映选择性合成了具有较高应用价值的 α 位二氟甲基取代的季碳胺基腈类化合物。

含有二氟烷基的亲核试剂对醛、酮等亲电试剂的不对称加成反应是构建二氟烷基取代的手性中心的另一种策略。胡金波小组于 2008 年首次尝试了利用该策略来构建二氟烷基取代的手性中心，他们利用手性相转移催化的方法，实现了 $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{H}$ 对芳香醛的不对称加成反应，并最高取得 64% 的对映选择性^[5]。施敏小组首次尝试了二氟烯醇硅醚 **1**^[6a, 6b] 参与的不对称催化反应，并利用手性路易斯酸实现了高对映选择性的对醛衍生的脒的不对称 Mannich 类型的反应^[6c, 6d]。Akiyama 小

组^[6e]利用手性磷酸作为手性催化剂，成功地实现了二氟烯醇硅醚对醛亚胺的加成反应。最近，我们小组发现叔胺可以有效活化二氟烯醇硅醚，进而利用氢化奎宁衍生的手性双功能脒催化剂高对映选择性地实现了二氟烯醇硅醚与靛红的 Mukaiyama-aldol 反应，合成 3 位二氟烷基取代的 3-羟基氧化吡啶^[6f]，并利用该方法实现了天然产物 convolutamydine E 的二氟类似物的全合成。

总体来讲，不对称催化构建二氟烷基取代的手性中心的研究目前处于起步阶段。特别要指出的是，二氟烷基取代的反应底物，不论是亲核还是亲电试剂，其反应活性往往与非氟代的底物相比改变很大，甚至与手性催化剂的作用方式也与非氟代底物不同，这也为不对称催化构建二氟烷基取代的手性中心带来新的挑战^[7]。例如，我们小组发现二氟甲基取代的酮亚胺与(硫)脒的识别模式与非氟代的酮亚胺不同，从而使用单一的硫脒催化剂不能催化 TMSCN 与二氟甲基取代的酮亚胺的 Strecker 反应，但是能催化非氟代类似物的反应^[4d]。此外，我们还发现在相同条件下，苯乙酮能够与靛红发生 aldol 反应，而二氟甲基取代的苯乙酮则不能^[6f]。这些例子也说明了发展二氟烷基取代的手性中心的不对称催化构建方法，还有助于提高催化活性和改善选择性控制这两个不对称催化中的关键科学问题的研究。

图2 二氟烯醇硅醚 **1** 与 β, γ -不饱和酮酸酯 **2** 可能反应途径Figure 2 The possible reaction pathway of difluoroenoxyisilanes **1** and β, γ -unsaturated α -ketoesters **2**

近年来,我们小组致力于发展具有四取代碳手性中心的手性砌块的不对称催化合成新方法^[8],并特别关注二氟烷基取代的四取代碳手性中心的不对称催化构建.在前期工作基础上^[4d,6f],我们拟拓展叔胺作为路易斯碱^[9]高效活化二氟烯醇硅醚这一发现在不对称催化中的应用,发展二氟烯醇硅醚 **1** 与 β,γ -不饱和酮酸酯 **2** 的反应,如图 2 所示. β,γ -不饱和酮酸酯 **2** 是一类反应活性很高的多官能团底物,在不对称催化中得到广泛应用^[10].原则上,二氟烯醇硅醚既可与酮酸酯 **2** 的酮羰基发生 Mukaiyama-aldol 反应(途径 a),也可发生共轭加成反应(途径 b).如能很好地控制反应的区域选择性得到单一的加成产物,不论是二氟烷基取代的叔醇 **3** 还是羰基化合物 **4**,都可以方便地进行转化,合成各种二氟烷基取代的手性化合物.我们发现利用手性叔胺催化剂,可以高效活化二氟烯醇硅醚与 β,γ -不饱和酮酸酯专一地发生

不对称 Mukaiyama-aldol 反应合成叔醇化合物 **3**,本简报报道这一研究的初步结果.

2 结果与讨论

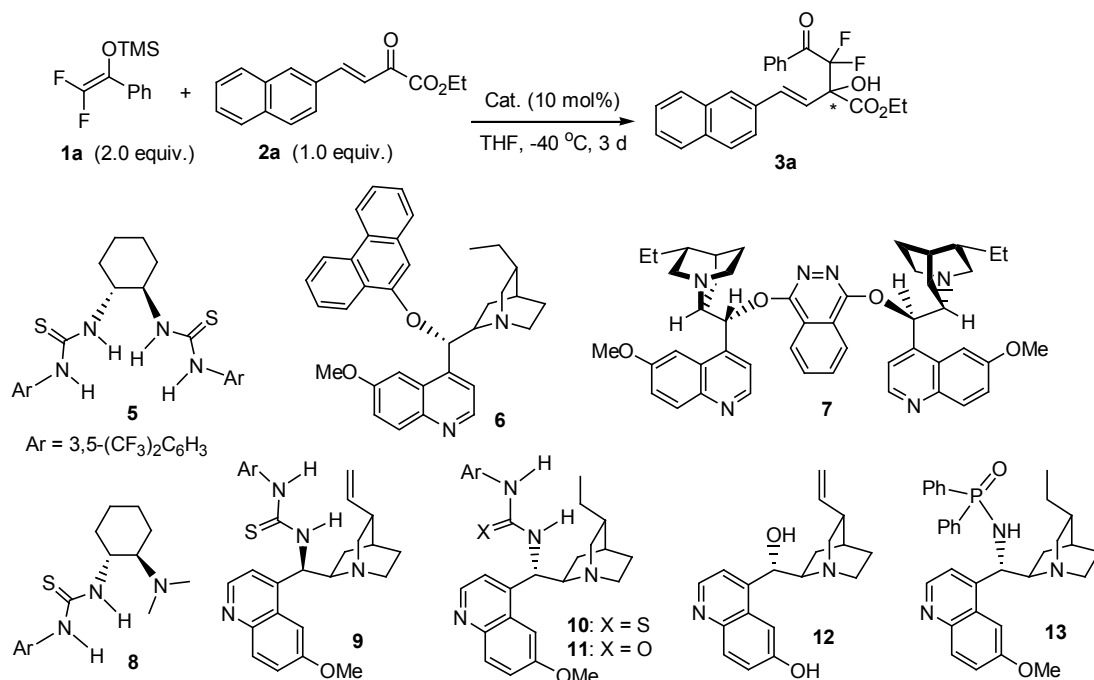
2.1 催化剂结构对反应的对映选择性影响考察

我们首先尝试了 DMAP(4-二甲氨基吡啶)催化的二氟烯醇硅醚 **1a** 和 β,γ -不饱和酮酸酯 **2a** 的反应,发现反应在 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应 3 d, 就可以 43% 的产率专一地生成叔醇化合物 **3a**, 但并未得到共轭加成的产物(Entry 1, 表 1). 在此基础上,我们利用该反应作为模板反应,以四氢呋喃为溶剂,在 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下考察了不同手性催化剂在该反应中的反应情况,详细结果见表 1 所示.

手性硫脲催化剂 **5** 也可催化该反应^[11],但是反应进行缓慢,在 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应 3 d, 只能以 5% 的产率和 5%

表 1 催化剂结构对反应的对映选择性影响

Table 1 Effect of different chiral catalysts on Mukaiyama-aldol reaction



Entry ^a	Catalyst	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	DMAP	43	—
2	5	5	5
3	6	9	63
4	7	10	21
5	8	24	51
6 ^d	9	31	60
7	10	35	89
8	11	42	91
9	12	15	19
10	13	5	11

^a 反应规模为 0.10 mmol; ^b 分离产率; ^c 手性 HPLC 测定; ^d 绝对构型相反.

的 *ee* 值得到产物 **3a** (Entry 2), 显示利用氢键给体催化剂难以有效活化酮酸酯 **2a** 来实现反应. 接下来我们利用金鸡纳碱衍生物 **6** 和 **7** 作为手性 Lewis 碱来对该反应进行不对称催化的研究^[12], 发现虽然这两种催化剂能够分别实现 63%和 21%的 *ee* 值, 但是反应活性很不理想, 产物 **3a** 的产率仅有 9%和 10% (Entries 3~4). 因此, 我们决定利用手性路易斯碱-布朗斯特酸双功能催化剂来尝试反应, 试图通过同时活化反应的亲电试剂和亲核试剂来改善反应活性(Entries 5~10). 使用 Takemoto 催化剂 **8**^[11e], 反应的产率提高到了 24% (Entry 5), 虽然 *ee* 值只有 51%, 这说明双功能催化剂的确有助于反应产率的提高. 进一步对不同手性双功能催化剂进行筛选, 发现奎宁定衍生的双功能硫脲催化剂 **9** 可以取得 60%的 *ee* 值(Entry 6). 金鸡纳碱衍生物 C9 位的绝对构型对反应的对映选择性有重大影响, 当使用氢化奎宁衍生的硫脲催化剂 **10** 时, 反应在 -40 °C 下反应 3 d, 能以 35%的产率和 89%的 *ee* 值得到目标产物 **3a** (Entry 7). 而将硫脲催化剂改为脲的时候, 即使用催化剂 **11**^[12f] 可以进一步提高反应的产率到 42%, 同时反应的对映选择性可以达到优秀 91% (Entry 8). 我们还尝试了具有不同布朗斯特酸部分的手性叔胺双功能催化剂, 如(酚)醇羟基为氢键给体的催化剂 **12** 和次磷酸酰胺为氢键给体的催化剂 **13**^[13], 发现其催化活性和反应手性控制能力均不如手性双功能脲催化剂 **11** (Entries 9~10). 因此, 我们利用氢化奎宁衍生的手性脲双功能催化剂 **11** 作为最适合的催化剂对反应的其它条件进行了研究.

2.2 溶剂和温度对反应的对映选择性影响考察

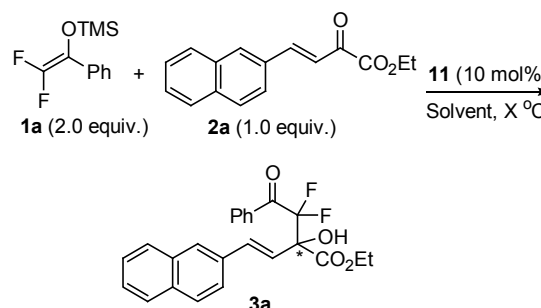
在 -40 °C 和使用催化剂 **11** 的条件下, 我们考察了反应的溶剂对反应活性和选择性的影响, 见表 2 所示. 从表中结果可以看出, 不同溶剂对反应的产率和 *ee* 值具有明显影响. 当反应在二氯甲烷、甲苯及乙酸乙酯中进行时, 反应的产率都很低(5%~9%), 所得产物 **3a** 的 *ee* 值都在 80%左右(Entries 1~3). 当反应在乙腈中进行时, 产率比在上述溶剂中略高, 但也只有 18%, 而选择性变化不大(Entry 4). 当反应在乙醇中进行时, 产率进一步提高到 25%, 而令人惊奇的是反应的对映选择性仅略微降低到 74% (Entry 5), 这也说明乙醇不论作为布朗斯特酸还是作为路易斯碱都很难促进该反应^[9,11], 否则其引发的背景反应将大幅降低反应的 *ee* 值. 四氢呋喃被证明是该反应的最佳溶剂, 催化剂 **11** 在其作为溶剂时表现出了最好的催化反应活性和手性诱导能力(Entry 6).

接下来, 我们还考察了温度对反应对映选择性的影响. 随着反应温度从 -40 °C 上升到 0 °C, 反应的 *ee* 值逐渐从 91%下降到 83%, 而在相同的反应时间内, 产率从 42%略微上升到 57% (Entries 8~11). 由于反应在温度为 -40 °C 进行时, 虽然产物 **3a** 的 *ee* 值高达 91%, 但反应 3 d 后原料还有剩余, 产率仅为 42%. 因此, 我们扩

大反应的规模为 0.25 mmol, 同时延长反应时间为 7 d, 这样产率可以提高到 68%, 产物 **3a** 的 *ee* 值保持不变, 仍然为 91% (Entry 7).

表 2 溶剂及温度对反应的对映选择性影响

Table 2 Effect of solvents and temperature on Mukaiyama-aldol reaction



Entry ^a	Solvent	Time/d	Temp./°C	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1	DCM	3	-40	8	83
2	Toluene	3	-40	9	83
3	EtOAc	3	-40	5	80
4	CH ₃ CN	3	-40	18	82
5	EtOH	3	-40	25	74
6	THF	3	-40	42	91
7 ^d	THF	7	-40	68	91
8	THF	3	-30	50	88
9	THF	3	-20	48	87
10	THF	3	-10	57	86
11	THF	3	0	54	83

^a 0.10 mmol 规模; ^b 分离产率; ^c 手性 HPLC 测定; ^d 0.25 mmol 规模.

2.3 底物的普适性考察

通过以上条件筛选实验, 我们确认在使用 10 mol% 的手性催化剂 **11**, 四氢呋喃作为反应溶剂和 -40 °C 的条件下考察反应的普适性. 反应的规模为 0.25 mmol, 实验结果见表 3.

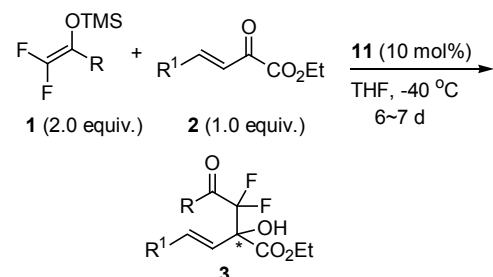
我们首先考察了酮酸酯 **2a** 与不同芳基取代的二氟烯醇硅醚 **1a**~**1e** 的反应情况, 发现反应可以以中等的产率(44%~62%)和良好到优秀的 *ee* 值(88%~93%)得到相应的目标产物 **3a**~**3e** (Entries 1~5). 烯醇硅醚芳基间位和对位上的取代基虽然对反应的选择性没有较大的影响, 但是反应的产率均比没有取代的苯基二氟烯醇硅醚 **1a** 要低. 由于目前没有合适的提纯烷基取代的二氟烯醇硅醚的方法(现有制备方法只能得到烯醇硅醚和 DMF 的混合物), 因此没有考察烷基取代的二氟烯醇硅醚在该反应中的应用情况.

其次, 利用苯基取代的二氟烯醇硅醚 **1a** 与酮酸酯 **2b**~**2g** 进行反应, 考察了酮酸酯 γ 位苯环上取代基对反应的影响. 发现酮酸酯 **2b**~**2g** 的反应都较顺利, 从而以中等到良好的产率(61%~81%)和良好到优秀的 *ee* 值(88%~96%)得到相应的目标产物 **3f**~**3k** (Entries 6~

11). 当苯环上的对位或间位的取代基为氯原子时, 反应的速率较快, 产物 **3g** 和 **3h** 的产率可达到 80% 以上, *ee* 值仅略微下降至 88% (Entries 7~8). 而当苯环上的邻位或对位的取代基是溴原子的时候, 反应的产率有所下降 (Entries 9~10), 但苯环邻位的溴原子明显使得反应的对映选择性有所上升, 如产物 **3j** 的 *ee* 值可以达到 96% (Entry 10). 而当苯环上的对位为硝基、氰基和三氟甲基时, 反应可以顺利的进行, 但是所得到的目标产物 **3k**~**3m** (Entries 11~13) 的 *ee* 值有所下降 (72%~84%), 可能是由于底物硝基、氰基和三氟甲基与催化剂的氢键有作用, 进而影响了催化剂和底物中羰基的相互作用, 使得产物 *ee* 值下降. 当苯环的对位被给电子的甲基取代时, 反应同样进行得很顺利, 产物 **3n** 可以以 71% 的产率和 93% 的 *ee* 值获得 (Entry 14). γ 位噻吩基取代的酮酸酯 **2k** 的反应速率比其它酮酸酯稍慢, 同时产物 **3o** 的 *ee* 值降低为 84% (Entry 15).

表 3 底物的普适性考察

Table 3 The evaluation of substrate scope



Entry ^a	1	2	3	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1	1a : R=Ph	2a : R ¹ =2-naphthyl	3a	68	91
2	1b : R= <i>m</i> -MeC ₆ H ₄	2a : R ¹ =2-naphthyl	3b	62	88
3	1c : R= <i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	2a : R ¹ =2-naphthyl	3c	51	90
4	1d : R= <i>m</i> -ClC ₆ H ₄	2a : R ¹ =2-naphthyl	3d	52	93
5	1e : R= <i>p</i> -ClC ₆ H ₄	2a : R ¹ =2-naphthyl	3e	44	91
6	1a : R=Ph	2b : R ¹ =Ph	3f	74	90
7	1a : R=Ph	2c : R ¹ = <i>p</i> -ClC ₆ H ₄	3g	80	90
8	1a : R=Ph	2d : R ¹ = <i>m</i> -ClC ₆ H ₄	3h	81	88
9	1a : R=Ph	2e : R ¹ = <i>p</i> -BrC ₆ H ₄	3i	61	89
10	1a : R=Ph	2f : R ¹ = <i>o</i> -BrC ₆ H ₄	3j	69	96
11	1a : R=Ph	2g : R ¹ = <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	3k	47	73
12	1a : R=Ph	2h : R ¹ = <i>p</i> -CNC ₆ H ₄	3l	58	84
13	1a : R=Ph	2i : R ¹ = <i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	3m	75	72
14	1a : R=Ph	2j : R ¹ = <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	3n	71	93
15	1a : R=Ph	2k : R ¹ =2-thienyl	3o	53	84

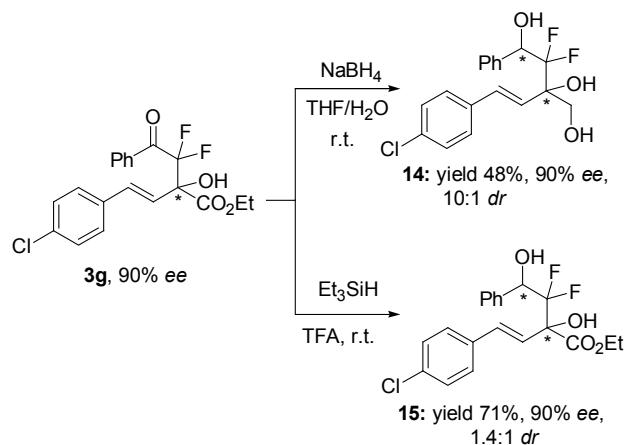
^a 反应规模 0.25 mmol; ^b 分离产率; ^c 手性 HPLC 测定.

需要指出的一点是不论是在条件筛选中, 还是在底物普适性考察中, 我们均没有观察到共轭加成产物 **4**, 所有反应均专一地与酮酸酯的酮羰基发生 Mukaiyama-aldol 反应生成叔醇 **3**. 这一现象与胡金波等在研究 PhSO₂CF₂H 形成的二氟甲基碳负离子对 α,β -不饱和酮类

化合物的加成反应的选择性一致^[14], 可用他们提出的“负氟效应”, 结合软硬酸碱理论加以说明. 二氟烯醇硅醚经叔胺活化后形成的二氟取代的碳负离子“硬度”较高, 因此反应选择性地与“硬度”更高的酮酸酯 **2** 的 α -酮羰基发生加成反应, 而不是与“硬度”较低的 γ 位发生共轭加成反应.

2.4 产物的转化研究

检验合成方法的一个重要标准是考察其合成的产物能否方便进行转化. 该反应得到的手性叔醇化合物 **3** 具有碳碳双键、酮羰基和酯基, 可方便进行各种转化. 例如, 在 NaBH₄ 作为还原剂的情况下^[15], 产物 **3g** 中的酮羰基和酯基均被还原成醇, 从而以 48% 的产率, 90% 的 *ee* 值及 10:1 非对映选择性得到多羟基化合物 **14**. 而采用三乙基硅氢作为还原剂时^[16], 则选择性地还原酮羰基, 以 71% 的产率, 90% 的 *ee* 值及 1.4:1 的非对映选择性得到二醇化合物 **15**. 化合物 **14** 和 **15** 含有多个羟基, 还可以进行更多的转化.



3 结论

我们首次研究了二氟烯醇硅醚 **1** 与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯 **2** 的反应. 发现该反应专一地发生 Mukaiyama-aldol^[17] 反应生成相应的二氟烷基取代的叔醇. 利用氢化奎宁衍生的手性双功能脲催化剂 **11**, 我们成功地实现了高对映选择性地不对称催化合成 α -二氟烷基取代的手性叔醇 **3**, 为这一类重要化合物提供了一个新的高选择性合成方法. 在所考察的 15 个例子中, 反应产率中等到良好, 对映选择性中等到优秀 (最高可以达到 96%), 手性叔醇 **3** 不仅在药物研究中具有重要价值, 同时自身也是非常重要的合成砌块, 可以进行多种转化合成一系列具有二氟烷基取代的手性化合物. 总之, 本工作再次印证了叔胺-(硫)脲催化剂可以有效地催化二氟烯醇硅醚与羰基化合物的加成反应, 为发展新的叔胺-氢键给体催化剂和构建二氟烷基取代的手性中心的研究工作提供了有益的借鉴.

References

- [1] For reviews, see: (a) Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, doi: 10.3762/bjoc.6.38; (b) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308; (c) Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3; (d) Schlosser, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *110*, 1496; (e) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455.
- [2] (a) Erickson, J. A.; McLoughlin, J. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626; (b) Bey, P.; Gerhart, F.; Dorsselaer, V. V.; Danzin, C. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1551; (c) Perrin, S. R.; Hauck, W.; Ndzie, E.; Blehaut, J.; Ludemann-Hombouer, O.; Nicoud, R.-M.; Pirkle, W. H. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 817; (d) Chou, T. S.; Heath, P. C.; Patterson, L. E.; Poteet, L. M.; Lakin, R. E.; Hunt, A. H. *Synthesis* **1992**, 565; (e) Ando, K.; Koike, F.; Kondo, F.; Takayama, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 189; (f) Gelb, M. H.; Svaren, J. P.; Abeles, R. H. *Biochemistry* **1985**, *24*, 1813; (g) Gelb, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3146; (h) Damon, D. B.; Hoover, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6439; (i) Nakayama, K.; Kawato, H. C.; Inagaki, H.; Nakajima, R.; Kitamura, A.; Someya, K.; Ohta, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 977; (j) Uoto, K.; Ohsuki, S.; Takenoshita, H.; Ishiyama, T.; Iimura, S.; Hirota, Y.; Mitsui, I.; Terasawa, H.; Soga, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1793.
- [3] For reviews, see: (a) Hu, J.; Zhang, W.; Wang, F. *Chem. Commun.* **2009**, 7465; (b) Tozer, M. J.; Herpin, T. F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8619; For recent examples, see: (c) Zhao, Y.; Huang, W.; Zheng, J.; Hu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5342; (d) Han, C.; Kim, E. H.; Colby, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5802; (e) Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S. K.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153; (f) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5524; (g) Wu, J.; Zhao, W.; Cao, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1380; (h) Liu, Y.-L.; Zeng, X.-P.; Zhou, J. *Chem. Asian J.* **2012**, DOI: 10.1002/asia.201200289.
- [4] (a) Bandini, M.; Sinisi, R.; Umani-Ronchi, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4360; (b) Nie, J.; Zhang, G.-W.; Wang, L.; Fu, A.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Chem. Commun.* **2009**, 2356; (c) Chen, M.-W.; Duan, Y.; Chen, Q.-A.; Wang, D.-S.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5075; (d) Liu, Y.-L.; Shi, T.-D.; Zhou, F.; Zhao, X.-L.; Wang, X.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3826; For chiral auxiliary-controlled method, see: (e) Ni, C.; Liu, J.; Zhang, L.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 786; (f) Liu, J.; Hu, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11443; (g) Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882; (h) Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2489; (i) Ramachandran, P. V.; Tafelska-Kaczmarek, A.; Sakavuyi, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4044; (j) Huguenot, F.; Billac, A.; Brigaud, T.; Portella, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2564; (k) Bravo, P.; Capelli, S.; Meille, S. V.; Seresini, P.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2321.
- [5] Ni, C.; Wang, F.; Hu, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, doi: 10.3762/bjoc.4.21.
- [6] (a) Amii, H.; Kobayashi, T.; Hatamoto, Y.; Uneyama, K. *Chem. Commun.* **1999**, 1323; (b) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 357; (c) Yuan, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 1709; (d) Yuan, Z.; Mei, L.; Wei, Y.; Shi, M.; Kattamuri, P. V.; McDowell, P.; Li, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2509; (e) Kashikura, W.; Mori, K.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1860; (f) Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1919.
- [7] (a) Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1; (b) Hanamoto, T.; Fuchikami, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4969; (c) Sparr, C.; Gilmour, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6520.
- [8] For our selected examples in this area: (a) Liu, Y.-L.; Wang, B.-L.; Cao, J.-J.; Chen, L.; Zhang, Y.-X.; Wang, C.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15176; (b) Cao, J.-J.; Zhou, F.; Zhou, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4976; (c) Ding, M.; Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Wang, C.-H.; Zhao, X.-L.; Zhou, J. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2035; (d) Qian, Z.-Q.; Zhou, F.; Du, T.-P.; Wang, B.-L.; Ding, M.; Zhao, X.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2009**, 6753; (e) Cao, Z.-Y.; Zhang, Y.; Ji, C.-B.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6398; (f) Zhou, F.; Cao, Z.-Y.; Zhang, J.; Yang, H.-B.; Zhou, J. *Chem.-Asian J.* **2012**, *7*, 233; (g) Zhou, F.; Ding, M.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Adv. Syn. Catal.* **2011**, *353*, 2945; (h) Ding, M.; Zhou, F.; Qian, Z.-Q.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2912; (i) Ji, C.-B.; Liu, Y.-L.; Cao, Z.-Y.; Zhang, Y.-Y.; Zhou, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6118; (j) Ji, C.-B.; Liu, Y.-L.; Zhao, X. L.; Guo, Y. L.; Wang, H. Y.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1158; (k) Zhou, F.; Ding, M.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3178; (l) Chen, L.; Zhou, F.; Shi, T. D.; Zhou, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4354.
- [9] For Lewis base catalysis, see: (a) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432; (b) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560; (c) Gawronski, J.; Wascinska, N.; Gajewy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5227; (d) Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526.
- [10] For selected examples of asymmetric addition to the carbonyl of β,γ -unsaturated α -ketoesters, see: (a) Zheng, C.; Wu, Y.; Wang, X.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2690; (b) Zhao, S.-L.; Zheng, C.-W.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1046; (c) Zhao, S.-L.; Zheng, C.-W.; Wang, H.-F.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2811; (d) Chan, S. H.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1179; (e) Peng, L.; Wang, L.-L.; Bai, J.-F.; Jia, L.-N.; Guo, Y.-L.; Luo, X.-Y.; Wang, F.-Y.; Xu, X.-Y.; Wang, L.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4774; For selected examples of asymmetric conjugate addition reaction of β,γ -unsaturated α -ketoesters, see: (f) Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498; (g) Zhou, J.; Tang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 429; (h) Cao, C.-L.; Chun, X.-L.; Kang, Y.-B.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4151; (i) Desimoni, G.; Faita, G.; Toscanini, M.; Boiocchi, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3630; (j) Zhao, S.-L.; Zheng, C.-W.; Wang, H.-F.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2811; (k) Zhou, L.; Lin, L.; Wang, W.; Ji, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3601; (l) Zhu, Y.; Chen, X.; Xie, M.; Dong, S.; Qiao, Z.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11963; (m) Dong, Z.; Feng, J.; Fu, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1118; (n) Zhu, Y.; Xie, M.; Dong, S.; Zhao, X.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8202; (o) Gao, Y.; Ren, Q.; Ang, S.-M.; Wang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3691; (p) Xu, Z.; Liu, L.; Wheeler, K.; Wang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3484; (q) Lv, J.; Zhang, L.; Zhou, Y.; Nie, Z.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6610; (r) Song, J.; Guo, C.; Chen, P.-H.; Yu, J.; Luo, S.-W.; Gong, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7786.
- [11] For Brønsted acid catalysis, see: (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744; (b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713; (c) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187; (d) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719; (e) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299.
- [12] For the application of cinchona alkaloid derivative in asymmetric catalysis, see: (a) Tian, S. K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621; (b) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499; (c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632; (d) Yeboah, E. M. O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725; (e) Marcelli, T.; Hiemstra, H. *Synthesis* **2010**, 1229; (f) Pesciulli, A.; Quigley, C.; Tallon, S.; Gun'ko, Y. K.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6409.
- [13] Liu, Y.-L.; Zhou, F.; Cao, J.-J.; Ji, C.-B.; Ding, M.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3847.
- [14] Ni, C.; Zhang, L.; Hu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5699.
- [15] Shanmugam, P.; Vaithiyanathan, V.; Viswambharan, B. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 296.
- [16] Ohemengt, K. A.; Roth, B. J. *Med. Chem.* **1991**, *34*, 1394.
- [17] (a) Mukaiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5590; (b) Adachi, S.; Harada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3661; (c) Bella, M.; Gasperi, T. *Synthesis* **2009**, 1583.

(Cheng, F.)