有机小分子不对称催化 Michael 加成的研究进展

应安国* 武承林 付永前 任世斌 梁华定

(台州学院医药化工学院 台州 318000)

摘要 有机小分子催化成为现在最热门的研究领域之一。不对称 Michael 加成反应是合成具有一个或多个手性中心合成砌块和药物中间体的重要方法。介绍了近 3 年来有机小分子伯胺衍生物、吡咯烷衍生物、(硫)脲、手性方酰胺和磷酸等在不对称催化 Michael 加成中的应用研究进展。对各种小分子结构和催化活性的关系、催化剂诱导活化机理以及各种催化体系在药物和关键中间体合成中的应用也进行详细的评述。

关键词 不对称 Michael 加成; 有机催化; 对映选择性; 应用

Progress in the Application of Organocatalysis to Asymmetric Michael Additions

Ying, Anguo* Wu, Chenglin Fu, Yongqian Ren, Shibin Liang, Huading

(School of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Taizhou University, Taizhou 318000)

Abstract Organocatalysis has become one of the most intensively research fields. Asymmetric Michael addition is a key method for synthesis of versatile synthetic buildings and pharmaceutical intermediates, which include one or more stereochemical centers. The organocatalysts reported over the past three years for the asymmetric Michael addition are reviewed including primary amine, pyrrolidine based derivatives, (thio) urea, chiral squaramides and phosphoric acids. The relationship between structure of organocatalysts and their catalytic activities, catalytic reaction mechanism and the applications of these protocols for the preparation of drugs and bioactive intermediates are also introduced.

Keywords asymmetric Michael addition; organocatalysis; enantioselectivity; application

世界上许多药物分子都是手性化合物。通常只有一个对映体是有效的, 而另外的异构体是无效, 甚至有毒的。因此开发出高效、简洁和绿色的方法制备光学活性化合物引起了很多化学家的兴趣。过度金属不对称催化已经在不对称合成领域取得了很大的成功^[1,2], 但是在产品中痕量重金属的存在制约了其在制药工业界的应用。近年来, 由于有机小分子催化剂具有普遍无毒或低毒、高效、高选择性、环境友好以及在空气和水相反应条件中的稳定性被广泛应用于不对称合成中^[3~5]。Michael 加成反应是有机化学中一种非常高效、良好原子经济性的碳—碳形成反应^[6], 因此发展立体选择性 Michael 加成反应在过去几十年一直是有机化学家们努力的目标^[7,8]。结合有机催化的优点, 有机小分子不对称催化 Michael 加成反应得到了迅猛的发展。

有机催化共轭加成反应主要通过以下三种催化剂

与底物、试剂的作用方式对反应的立体选择性进行诱导和控制: (1)形成烯胺或亚胺; (2)氢键; (3)空间位阻。2009 年, Ma 课题组^[9]和 Krishna 小组^[10]分别就有机催化在 Michael 加成反应中的应用进行了评述。但是有机小分子催化 Michael 加成方法体系的发展日新月异, 本文就 2009 年以后有机小分子伯胺衍生物、吡咯烷衍生物、脯氨酸衍生物、(硫)脲、手性方酰胺和磷酸等在不对称催化 Michael 加成中的成功应用进行综述, 分析催化剂结构与性能的关系、催化剂可能的催化反应机理以及它们在制备光学活性多功能药物合成砌块及天然药物中的应用前景。

1 伯胺衍生物

由于亚胺-二级胺过渡态的不稳定性, 伯胺催化剂的研究和开发起步相对较晚^[11~13]。然而, 许多高效酶

* E-mail: agying@tzc.edu.cn

Received March 26, 2012; revised May 5, 2012; published online May 11, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21106090) and the Postdoctoral Foundation of China (No. 2012M511352).

国家自然科学基金(No. 21106090)、中国博士后基金面上(No. 2012M511352)资助项目。

(Aldol 酶、脱氢酶和脱羧基酶等)^[14]的活性点位于伯胺上, 受到启示, 化学家们重新把目光投入了伯胺手性催化剂的开发与应用中。

因为简单酮(如环戊酮)与查尔酮的低反应活性和高位阻性, 它们之间的有机催化不对称合成仍面临很大的困难^[15]。Li 小组^[16]研究了以手性环己二胺(**1**)为催化剂, 己二酸为添加剂, 立体选择性催化环戊酮与查尔酮的 Michael 加成反应(Eq. 1)。研究发现, 各种取代基(给电子、吸电子)取代的查尔酮衍生物都能顺利地与环戊酮发生反应, 得到高产物收率(up to 92%)和优秀的对映选择性(up to 99%), 中等的非对映选择性(*anti*:*syn*=3:1~1:1), 但是通过简单的柱层析和重结晶, 可以将 *dr* 值提高到 99:1。他们提出了可能如 Scheme 1 的机理: Michael 供体(酮)与受体(α,β -不饱和酮)在反应中能同时被环己二胺活化, 在酸添加剂的协助下, 形成二亚胺过渡态 TS1 和 TS2, 从 Scheme 1 上可以看出 TS1 的两反应位点较远, 立体空间不利, TS2 过渡态则更容易生成 (2*R*,1'*S*)构型的加成产物。另外, 他们也尝试了环己酮、苯乙酮与查尔酮的反应。令人遗憾的是, 基本没有反应发生, 原因可能是它们形成的二亚胺酮中间体的不稳定所致的。

Scheme 1

γ -丁烯酸内酯及其衍生物是许多天然产物的主要结构单元, 并且其本身具有一定的生物活性^[17~19], 但是关于有机小分子不对称催化 γ -丁烯酸内酯与查尔酮的加成反应很少^[20]。Li 课题组^[21]尝试把环己二胺同时催化活化双酮形成二亚胺这个新思路用于 γ -丁烯酸内酯与查尔酮的不对称 Michael 加成中(Eq. 2)。 γ -丁烯酸内酯与查尔酮苯环取代基的变化对反应的立体选择性基本没有影响, 反应 6 d 后可得到中等以上的收率和非常满意的 *dr* 值和 *ee* 值。

R¹ = Ph, H; R² = Ph, H, 3,4-Cl₂C₆H₃, 4-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃
Ar¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄
Ar² = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-thienyl

取代马来酰亚胺是合成具有生物活性琥珀亚胺和功能化吡咯烷的主要合成砌块之一^[22,23]。Ye 小组^[24]利用手性伯胺磺酰胺双功能催化剂 **2a** 催化脂肪酮与马来酰亚胺的不对称 Michael 加成进行了研究(Eq. 3)。研究发现, 极性有机溶剂甲醇、乙腈、THF 和二氧六环等会降低反应的选择性与活性, 而采用甲苯等弱极性溶剂则有利于诱导反应的顺利进行, 原因可能是极性溶剂容易与催化剂形成氢键, 从而使催化剂的活性中心失效而降低了催化效果。当 R²=R³ 时, 加成产物将形成一个手性中心, 可得到 63%~99% 的反应收率和 91%~99% 的 *ee* 值; 当 R²≠R³ 时, 产生两个手性中心, 其非对映选择性较低 (1:1~3:1), 而当 R² 与 R³ 为长链(*n*-Pr, *n*-Bu)时, 反应的 *dr* 值有所增加, 可达到 >4:1 以上。至于反应机理, 他们也进行了初探(Eq. 4)。当 R¹=Me, R²=R³=H, R⁴=4-BrC₆H₄ 时, 反应中可能出现了过渡态 **3**。丙酮与催化剂中的伯胺形成烯胺活化物, 而受体的羰基与磺酰胺中 N 上的质子形成氢键, 从而达到活化目的。因此磺酰胺中高位阻取代基团会阻碍氢键的形成, 降低催化效果。从机理与产物的单晶结构中可看出产物为 *S* 构型, 这从另外一个侧面印证了此过渡态模型的合理性。

Wang 小组^[25]同样以手性伯胺-磺酰胺类小分子 **2b** 催化丙酮与硝基烯烃的 Michael 加成(Eq. 5)。研究表明, 各种芳香环或杂芳环取代的硝基烯烃均能有效地与丙酮发生立体选择性加成反应, 反应收率和对映选择性分别可以达到 84%~89%, 93%~98% *ee*。

$R^1 = \text{Me}, \text{trans-PhCH=CH}, \text{trans-}o\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH=CH},$
 $\text{trans-}p\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH=CH}$
 $R^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, n\text{-Pr}, n\text{-Bu}; R^3 = \text{Me}, \text{H}, n\text{-Pr}, n\text{-Bu}$
 $R^2, R^3 = (\text{CH}_2)_5, (\text{CH}_2)_6$
 $R^4 = \text{Ph}, p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, p\text{-BrC}_6\text{H}_4, p\text{-ClC}_6\text{H}_4,$
 $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4, m\text{-ClC}_6\text{H}_4, m\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{Bn},$
 $n\text{-Pr}, i\text{-Pr}, t\text{-Bu}$

$R = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4,$
 $3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4,$
 $2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2, 1\text{-naphthyl},$
 $6\text{-MeO-1-naphthyl}, 2\text{-furyl}, 2\text{-thienyl}$

5-取代-3-吡咯烷-2-酮是许多具有生物活性产物的重要片断^[26~28]. Ye 课题组^[29]以伯胺型催化剂 **4** 立体选择性催化 α,β -不饱和- γ -丁内酰胺与 α,β -不饱和酮的 Michael 加成一步得到含两个手性中心的 5-取代-3-吡咯烷-2-酮衍生物 (Eq. 6). 添加剂大位阻氨基酸 *N*-Boc-*L*-Trp 大大提高了该反应的立体选择性^[30]. Michael 受体中 R^1 可以是各种吸电子或给电子基团取代的芳环、烷基取代 (包括直链或环状烷基) 均可高收率与高选择性地得到

目标加成产物. 他们对催化剂 **4** 产生立体选择性的原因进行了分析: 如 Scheme 2 所示, 底物与催化剂之间形成的亚胺正离子、氢键和空间位阻是产生优秀 *ee*, *dr* 值产物的原因.

Scheme 2

Zhou 课题组^[31]制备了伯胺-硫磷酰胺双功能催化剂 **5**, 用于不对称催化非环状脂肪酮与硝基烯烃的 Michael 加成 (Eq. 7). 研究发现, 无论硝基烯烃的取代基 R 是芳基还是烷基, 均能与脂肪酮顺利发生立体选择性反应, 加成产物收率与光学纯度都非常高. 他们对反应机理也进行了推测. 从 Scheme 3 可看出, 催化剂 **5** 中的伯胺与丙酮生成亲核性强的烯胺; 由于硫磷酰胺 N 上的氢具有酸性, 可成为氢键的供体, 固定 Michael 受体中的硝基基团, 使其从硝基烯烃的 *Si* 面进攻.

Scheme 3

2-取代吲哚是合成生物碱和医药原料药的重要中间体^[32,33]. Wang 课题组^[34]开发出新型的伯胺-仲胺催化剂 **6a**, 用于催化 4,7-二氢吲哚 **7** 与烯酮的 Michael 加成中 (Eq. 8). 烯酮中 β 取代芳香环上取代基团的性质 (电子、空间位阻) 对反应的选择性基本没有影响, 所有反应能在 0 °C, 48 h 内完成, 得到理想的化学收率和立体选择性. 当吲哚 **7** 的 N 被甲基取代 ($R^1 = \text{Me}$), 反应几乎不再进行. 针对这个有趣的现象, 他们从反应机理上进行了解释: 催化剂 **6a** 中的伯胺活性中心通过形成氢键的形式活化烯酮受体, 而二级胺的 N 通过氢键与吲哚 N 上的质子作用, 对吲哚进攻双键的方向进行控制, 使产物具有优秀的光学活性. 当 4,7-二氢吲哚上的 N 被甲基取

(7)

代时, 无法与催化剂的仲胺氢生成氢键, 从而大大削弱了催化剂的活性 (Scheme 4).

Scheme 4

手性功能化环己烯酮存在于许多具有广谱生物活性的天然与合成药物分子片段中^[35~37]. Zhao 小组^[38]以伯胺-仲胺手性小分子 **6b** 催化苯甲酰胺酯与烯酮的 Michael-Aldol-Dehydration 三步连续反应 (Eq. 9). 反应能在室温, 72 h 内完成得到较高收率和非常理想 *ee* 值的环己烯酮衍生物. 但令人遗憾的是, 其非对映选择性 (*dr* 值) 中等. 可能的反应机理如 Scheme 5. 烯酮与催化剂形成亚胺离子, 亲电试剂亚胺的 *Re* 面受到大位阻基团的屏蔽, 更容易从其 *Si* 面进攻. 得到的 Michael 加成产物 **8** 经分子内 Aldol 缩合、脱氢得到三取代、高对映选择性的环己烯酮目标产物.

(9)

以水为溶剂一直是化学工作者的一个重要目标. Wang 小组^[39]尝试把有机小分子 **6b** 用于活泼亚甲基化合物与烯酮的水相 Michael 加成. 结果发现, 虽然有良好的空间选择性, 但是反应收率很低 (9%), 这可能是反应物不溶于水导致反应物之间的传质有困难造成的. 文献^[40]报道, 有机小分子催化剂结构中包含长脂肪链有利于水相中脂溶性反应物的相互作用, 从而使反应能顺利进行. 受这个思路的启发, Wang 课题组^[39]设计出长脂肪链的伯胺-仲胺催化剂 **6c**, 将它用于催化活性亚甲基化合物与 α,β -不饱和酮的 Michael 加成中 (Eq. 10). 反应在 50 °C 水相顺利进行, 可得到中等到良好的化学收率以及优秀的立体对映选择性 (>90% *ee*).

Scheme 5

不对称有机催化硝基烷烃与 α,β -不饱和烯酮的 Michael 加成产物能进一步转化为吡咯烷衍生物^[41]、内酯物^[42]、碳环^[43]和氨基酸类衍生物^[44]等。因此如何高效地得到相应的、高光学纯度的加成产物引起了人们广泛的兴趣^[45,46]。Zhao 小组^[47]将小分子 **6** 进行改良, 在 **6** 的基础上设计出新型催化剂 **9**, 用于硝基烷烃与 α,β -不饱和烯酮的不对称 Michael 加成 (Eq. 11)。烯酮中的 R^1 包括芳香环(各种吸电子基团、给电子基团取代的芳香环)、杂芳香环(呋喃)时, 反应 24 h 后, 均可得到令人满意的收率和立体选择性(84%~99% yields, 86%~91% ee)。当烯酮的 α 位被烷基取代或 R^2 为苯环时, 收率明显下降, 但 ee 值仍然保持在 90% 以上。反应机理与伯胺催化剂 **6** 相似, 烯酮与催化剂中的伯胺形成亚胺离子, 硝基烷烃与 **9** 形成氢键保证进攻方向的选择性。与 **6** 不同的是, **9** 中引入位阻比苯环更大的吡啶基团, 可能更好地

引导亲核试剂从烯酮的 Si 面进攻。

2 吡咯烷衍生物

Chandrasekhar 小组^[48]设计与合成了吡咯烷-吡啶手性小分子 **10**, 用于立体选择性催化羰基化合物与硝基烯酮的 Michael 加成 (Eq. 12)。环己酮、环戊酮、四氢吡喃酮、*N*-甲基哌啶酮或直链酮均能顺利地与 β -芳环取代的硝基烯酮发生反应, 表现出优秀的立体选择性。当亲核试剂为苯乙酮或丙酮时, 反应的收率与空间选择性均明显下降。他们给出了催化剂循环机理如 Scheme 6。首先吡咯烷-吡啶与环己酮作用形成手性烯胺物 **11**, 硝基烯酮通过 TFA 中的质子与催化剂吡啶中的一个氮 (Brønsted 碱位点) 形成的氢键固定, 诱导其进烯胺的 Re 面 (TS-3)。另外, 他们对反应混合物做了 ESI-MS 检测, 发现有中间体 **11**, **12** 与催化剂 **10** 的分子量, 进一步证明了此催化反应机理的合理性。

光学活性的二氢香豆素、色烯是一类重要的苯并吡喃类衍生物, 具有明显的生物及医药活性^[49,50]。Gong 课题组^[51]以二苯基脯氨酸硅醚 **13** 为催化剂, 诱导 (*E*)-2-(2-

Scheme 6

硝基乙烯基)苯酚与脂肪醛的不对称 Michael 加成、半缩醛串联反应得到苯并吡喃物(Eq. 13)^[14]。反应产物具有优秀的对映选择性(主要异构体的 *ee* 值均在 98% 以上),但是非对映选择性偏低。当 $R = \text{Et}$, $X = 6\text{-Me}$ 时,化学收率下降,但 *dr* 值达到了 10:1,这可能是反应本身的低转化率和底物 **15** 苯环上 6 位甲基的位阻双重作用提高了反应的非对映选择性。

市场上 30%~40% 的农药和 20% 的医药产品均含有氟原子^[52,53], 因此制备光学活性的含氟合成砌块引起了人们广泛的兴趣^[54,55]。Wang 小组^[56]用手性二苯基脯氨酸硅醚 **16** 不对称催化 α -氟代丙二酸二甲酯与 α,β -不饱和醛的 Michael 加成(Eq. 14)。反应 2~3 d 后, 给电子或吸电子基团取代的芳环或杂芳环均能与氟代丙二酸二甲酯发生立体选择性反应, 以高收率(87%~96%)和令人满意的立体选择性(80%~95% *ee*)得到目标产物。

Pfaltz 等^[57~59]发展了一种全新、高效的有机小分子筛选方法, 利用 ESI-MS 液质手段检测各种有机小分子

与底物形成中间体的比例确定有机小分子的催化活性性能, 避免了传统催化剂筛选(合成、纯化与分离)带来的麻烦。他们^[60]用这种方法筛选出高对映选择性催化剂 **17**, 用于丙二酸酯与 α,β -不饱和醛的共轭加成(Eq. 15)。反应在 8 h 内完成, 加成产物的收率在 89% 以上, 其光学纯度几乎达到了 100%, 但是当受体 R^1 为烷基(*n*-Bu)时, 收率严重下降, 可能是醛自缩合造成的。

一般来说, 有机小分子催化在 DMSO, DMF 和 CH_2Cl_2 等有机溶剂中进行, 这不符合绿色化学的理念, 如何能使有机小分子催化能在水相中进行成为人们的研究热点。Ni 课题组^[61]设计、合成出二苯基脯氨酸硅醚盐 **18**, 用于脂肪醛与硝基烯烃的 Michael 加成中(Eq. 16)。由于在催化剂 **18** 中引入了亲水基团, 使得此催化反应体系能在水相顺利进行。直链或支链醛能在 **18** 催化下与芳香环、杂芳环、烷基取代的硝基烯烃发生水相不对称 Michael 加成, 产物具有很好的化学收率和立体选择性(74%~99% yields, 95/5~98/2 *dr*, >99% *ee*)。与传统有机相反应比较, 该催化反应体系还具备以下优点: (1) Michael 供体(醛)用量少(分别为 3 mol% 和 2 equiv.); (2) 催化体系可以简单的回收并重复使用 6 次而未发现催化活性和对映选择性有所下降; (3) 在反应过程中未引入任何有机溶剂。

Bolm 等^[62]在有机小分子 **13**, **16**, **17** 和 **18** 的基础上作了改进: 将硅原子直接与吡咯烷的 2 位碳相连, 设计出一种新型的手性小分子催化剂 **19**, 提供了一种开发高效催化剂的新思路. **19** 可以有效地不对称催化正丙醛或正丁醛与芳环取代硝基烯烃的 Michael 加成, 以高收率、优秀立体选择性的得到顺式加成产物(Eq. 17). 催化剂 **19** 的作用机理可能如 Scheme 7. **19** 首先与醛生成亚胺物 **20**, 接着形成烯胺中间体 **21**, **21** 再与硝基烯烃反应, 在硅基团大空间位阻的作用下, 立体选择性生成顺式产物 **22**, 并保证了优秀的对映选择性.

Chen 课题组^[63,64]开发了樟脑修饰的手性催化剂, 在水相 Aldol 反应取得了良好的效果. 受到这个鼓舞, 他们^[65]设计与制备了吡咯烷-樟脑双功能催化剂 **23**, 并用于 α -二取代醛与硝基烯烃的不对称 Michael 反应, 直接构建出含有季碳中心的加成产物(Scheme 8). 他们在优化反应条件时发现: 当酸添加剂为 TFA 或 HCl 时, 反应几乎不进行, 这可能是强酸使吡咯氮质子化, 阻止了亲核烯胺中间体的生成, 从而使催化剂失去催化效果; 当相对较弱的酸-苯甲酸与 **23** 配合使用就能够得到令人满意的反应效果. 受体硝基乙烯中的 R 为 3 或 4 位取代芳香环时, 反应以 84%~98% 的反应收率、83%~93%

Scheme 7

的 *ee* 值得到加成产物; 而 2 位取代引起的空间位阻因素导致反应活性和选择性下降. 取代基团的电子性质对反应几乎没有影响.

Scheme 8

糖作为手性催化剂在一些立体选择性反应中得到成功的应用^[66,67]. 为了进一步拓宽糖在不对称合成领域中的应用, Wang 课题组^[68]以 *D*-葡萄糖和 *L*-脯氨酸为原料, 制备了吡咯烷-糖手性催化剂 **24**, 用于芳环取代的硝基乙烯与酮的 Michael 加成(Eq. 18). 各种取代的硝基烯烃均能有效地与酮反应, 以优秀的收率和高立体选择性得到硝基烷基产物. 但是, 当亲核试剂为环戊酮或丙酮时, 立体选择性明显下降. 与传统有机不对称 Michael 加成体系相比, 该催化体系具有如下优点: (1) 高收率和高选择性(对映选择性和非对映选择性); (2) 无需任何有机溶剂; (3) 无需任何添加剂(酸或碱).

Lombardo 小组^[69,70]发现在有机小分子骨架上引入

离子对有利于提高催化反应的立体选择性。因此设计、合成了带离子对的吡咯衍生物 **25** (Scheme 9), 催化脂肪醛(正丙醛、正丁醛、正戊醛、异戊醛和异丁醛)与各种取代的硝基乙烯的 Michael 加成反应^[71]。水、离子液体和各种有机溶剂都是有效的反应介质, 反应只需 0.25~0.5 mol% 催化剂用量, 1.2~2.0 equiv. 的醛就可以使反应顺利进行, 加成产物 *ee* 值可达到 99.5%。他们认为, 催化剂中的离子对不仅有利于增加催化剂本身在水相的溶解度, 开展水相关反应研究, 更重要的是离子对能够稳定过渡态^[72], 从而使催化剂 **25** 具备高效地催化性能。

Scheme 9

Barbas^[73], List^[74], 和 Enders 等^[75]分别报道了以脯氨酸为催化剂的不对称催化酮与反式-β-硝基芳基乙烯的 Michael 加成, 能得到理想的收率, 但是立体选择性较差, 因此有必要对脯氨酸进行进一步修饰, 设计出离子选择性好的有机小分子催化剂。

Peddinti 小组^[76]报道了基于糖的脯氨酸衍生物 **26**, 立体选择性催化环己酮与硝基乙烯的 Michael 反应(Eq. 19)。研究发现, 硝基烯烃中的苯环上取代基对反应的影响很小, 所有的反应产物均为反式产物, 都有令人满意的化学收率和非对映选择性, 但是 *ee* 值一般。

Chen 课题组^[77]设计了新型的脯氨-樟脑系列衍生物 **27**, 用于空间诱导催化脂肪醛与 β-硝基芳基乙烯的 Michael 加成反应(Eq. 20)。三个小分子中 **27b** 催化效果最好。与一般有机小分子催化比较, 催化剂用量少(5~10 mol%), 供体(醛)用量少(3 equiv.), 给电子或吸电子基团取代的芳基硝基乙烯均能顺利地与脂肪醛反应, 能以较好的收率、优秀的立体选择性(up to 99:1 *dr*, up to

>99% *ee*)得到加成产物。三唑类衍生物是药物化学非常重要的合成砌块, 在材料科学和药物研究中有着广泛的应用^[78,79]。因此为了进一步凸现该有机催化体系的实用性, 他们以 10 mmol 规模, **27b** 催化正丙醛与 β-硝基苯乙烯的反应, 高收率和高立体选择性地得到 **28**, **28** 再进一步转化得到三唑类衍生物 **29** (Scheme 10)。让人高兴的是, 在后续转化中, 产物的光学活性得到了很好地保持。可能的反应机理如 Scheme 10。催化剂 **27b** 中的吡咯氮活化脂肪醛生成烯胺, **27b** 中吡咯环上的 4 位羟基通过与受体中的硝基形成氢键, 构成了如 Scheme 10 所示的过渡态, 从而保证了反应的立体选择性。催化剂中羟基参与形成氢键, 也解释了 **27b** 催化效果优于 **27a** 和 **27c** 的原因。另外, 催化剂中樟脑僵硬的双环结构也是控制其反应选择性的一个重要因素。

Scheme 10

有机小分子吡咯衍生物 **30** 催化脂肪醛的 Michael 加成时, 其催化活性很差, 有学者认为原因可能是在反应中二苯基吡咯醇与醛形成了相对稳定和惰性的半胺物质^[80]. Gong 小组^[81]认为, 如果把 **30** 中的羟基与吡咯氮拉开足够远的距离, 就能在反应中避免这种半胺物质的生成. 于是他们以脯氨-吡咯醇为骨架, 设计出催化剂 **31**, 用于脂肪醛与 β -硝基烯烃的 Michael 反应. 有意思的是, 当 **31a** ($R=H$) 的催化效果明显优于 **31b** ($R=Ph$). 他们利用密度泛函理论(DFT)计算化学方法对这个现象进行了解释. 计算结果表明, 当 $R=H$ 时形成的碳氢键有助于催化剂与硝基烯烃的固定, 因此表现出更好的反应活性和立体选择性. 采用 5 mol% 的 **31a** 为催化剂, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应, 可得到 90% 以上产物收率, 91:9~99:1 的 *dr* 值和 90% 以上的 *ee* 值.

Scheme 11

3 手性(硫)脒

(硫)脒通过与底物中的羰基或硝基形成双重氢键活化, 产生优秀的立体诱导效果, 从而被广泛应用于有机合成中^[82,83]. 近年来, 硫脒-伯胺、硫脒-仲胺、硫脒-叔胺和硫脒-金鸡纳碱等双功能硫脒催化剂在 Michael 加成中已经有了成功的应用.

3.1 硫脒-伯胺催化

Wang 课题组^[84]利用硫脒-伯胺型有机小分子 **32** 不

对称催化硫脒与 α,β -不饱和硝基烯烃的 Michael 加成 (Eq. 21). 反应可得到良好的 *ee* 值 (up to 97%), 但非对映选择性一般, 其顺反异构在 70:30~20:80 之间. 这可能是硫脒与催化剂 **32** 形成烯胺中间体在过渡态 **33** 中有顺反两种构型的存在所导致的. **33** 中的硫脒片断通过氢键固定硝基烯烃, 伯胺与芳硫醚取代酮形成烯胺, 保证了反应的立体选择性. 为了进一步提高该催化体系的实效性, 他们还利用 *m*-CPBA, LiHMDS, O_2 把加成产物进一步氧化为硫磺产物 **34** (Eq. 22). 令人惊喜的是, **34** 的反顺异构选择性达到了 99:1 以上. 其原因可能是锂试剂的酰胺基团的空间位阻可能有利于差向立体选择性的提高.

Wu 小组^[85]利用手性硫脒-伯胺催化剂 **35a** 不对称诱导异丁醛与硝基烯烃 Michael 加成 (Eq. 23, Reaction conditions A). 研究发现, 硝基烯烃的芳基取代基为给电子或吸电子基团时, 反应的立体选择性都非常优秀 ($\geq 98\%$ *ee*), 但是化学收率前者明显低于后者. 另外, 杂芳环(2-furyl)取代的硝基乙烯也是有效的 Michael 受体.

Reaction conditions A: **35a** (10 ~ 30 mol%), CH_2Cl_2 , r.t.

Reaction conditions B: **36** (10 mol%), DABCO (40 mol%), CHCl_3 , r.t.

Chen 课题组^[86]也对己丁醛的不对称 Michael 加成进行了研究(Eq. 23, Reaction conditions B). 对于各种芳环取代的硝基烯烃, 手性小分子硫脲显示出良好的催化活性(80%~96% yields, 90%~97% ee). 他们同时也进行了机理推测: 与 **32** 的催化活化机理相似, 醛与催化剂 **36** 中的伯胺形成烯胺, 从而通过氢键与硫脲固定的硝基烯烃的 Si 面进攻, 得到高光学纯度产物. 反应中的有机碱 DABCO 有助于加快亚胺到亲核性烯胺的转化^[87~89].

Scheme 12

华法令阻凝剂 **37** 中的 *S* 构型比 *R* 构型抗凝活性高 5~8 倍^[90], 因此非常有必要开发出不对称合成方法直接制备 *S* 构型的华法令阻凝剂. Wang 小组^[91]利用硫脲-伯胺双功能催化剂 **35b** 立体选择性催化 4-羟基香豆素与 α,β -不饱和烯酮的 Michael 加成(Eq. 24). 烯酮中苯环取代基的电子、位阻性质对反应速率和选择性影响很小, 均能与 4-羟基香豆素顺利反应, 对映选择性得到加成产物(up to 95% ee). 如将此产物进一步用乙醇简单重结晶, 其 ee 值可提高到 99% 以上, 这显示了该方法有一定工业应用前景.

3.2 (硫)脲-仲胺催化

Wang 小组^[92]以 *L*-脯氨酸与手性二胺为原料制备了硫脲-仲胺手性小分子 **38**, 用于不对称催化 α -二取代醛与硝基烯烃的 Michael 反应(Eq. 25), 以比较满意的对映选择性和收率得到相应的加成产物. Scheme 13 描述了

可能的过渡态. 硫脲与硝基烯烃中的硝基形成氢键, 提高其亲核活性; 催化剂中吡咯氮上与醛生成具有强亲核活性的烯胺, 手性环己二胺骨架保证了加成的立体选择性.

$\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-furyl}, 2\text{-thienyl}, 2\text{-naphthyl}$
 $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}; \text{R}^2, \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_5$

Scheme 13

Tang 课题组^[93]设计出脲-吡咯烷双功能催化剂 **39**, 催化酮与硝基烯烃的 Michael 加成(Eq. 26). 除环戊酮外的各种环状脂肪酮顺利地取代的硝基烯烃发生不对

称 Michael 加成, 以优秀的立体选择性 ($Syn: anti > 50:1$) 和合理的化学收率得到加成产物。当亲核试剂为环戊酮、丙酮和异丁醛时, 反应速率和选择性显著下降。值得注意的是, 催化剂 **39a** 的催化活性明显优于 **39b**。 **39a** 与受体形成一个氢键, **39b** 生成两个氢键, 这与一般有机催化中氢键个数的增加有利于提高手性诱导效果相矛盾。因此, 他们用 DFT 理论分析了其中的原因: 氢键个数的增加, 稳定中间体, 但会引起更多的熵损失, 从而需要更多的扭转能用来扭转酮与硝基烯烃相配位的几何形状, 形成过渡态, 最后导致了反应能垒的增加。

Peng 小组^[94]开发了新型催化剂硫脲-吡咯二硫缩醛物 **40**, 用于酮或醛与硝基烯烃的不对称加成反应。在 5 mol% 的催化剂 **40** 和苯甲酸联合催化下, 无溶剂室温反应得到满意的化学收率 (72%~97%) 和立体选择性 (55%~98% *ee*)。与其它硫脲-仲胺双功能催化剂相似, **40** 中的吡咯氮与羰基物生成烯胺, 而硫脲通过氢键活化受体。由于 **40** 中二-(对甲基苯)-甲基的大空间位阻, 使烯胺有选择性地从硝基烯烃的 *Re* 面进攻, 得到顺式产物。

Scheme 14

3.3 硫脲-叔胺催化

Marini 小组^[95]以典型的硫脲-叔胺手性小分子 **41** 立体选择性催化 α 取代氰基乙酸乙酯与 α, β -不饱和硒酮的 Michael 加成 (Eq. 27)。 α 位芳基取代的氰基乙酸乙酯顺利地与烯基硒酮反应, 以良好的收率和对映选择性生成含季碳手性中心的高度功能化的加成产物 **42**, 但是 α 烷

基取代的亲核试剂并不是理想的 Michael 供体。由于苯基硒酮基团优秀的离去性质^[96,97], **42** 在保持光学纯度的前提下脱去苯基硒酮基团, 转化成许多有用的合成砌块。

Luo 小组^[98]同样利用双功能催化剂 **41a** 催化 3-取代-N-Boc-氧代吡啶与活化端烯的 Michael 加成 (Eq. 28)。3-芳基取代或 3-甲基取代的氧代吡啶与各种烯酮、烯基硫酮之间不对称加成生成具有季碳手性中心的吡啶衍生物, 其收率与对映选择性分别可达到 99% 和 91% 以上。机理分析认为: 催化剂中叔胺以 Lewis 碱形式与氧代吡啶生成烯醇, 加强吡啶 C-3 的亲核活性, 受体中 R^2 的 $S=O$, $C=O$ 与催化剂中硫脲 N-H 形成双氢键, 使加成具有一定的空间选择性 (Scheme 15)。

具有手性季碳中心的 3,3'-二取代苯并咪唑-2(3*H*)-酮具有强生物和药理活性^[99~101]。Li 小组^[102]以硫脲-叔胺小分子 **41b** 不对称催化直接制备该类化合物 (Eq. 29)。

Scheme 15

3-烷基或芳基取代的苯并咪唑与各种芳环、烷基、萘基取代的硝基烯烃反应, 以比较满意的收率(up to 98%), 立体选择性(up to 19 : 1 *dr*, up to 91% *ee*)得到含手性季碳的苯并咪唑衍生物. 研究发现, Michael 受体芳环上取代基的位置对反应的对映选择性有很大的影响, 邻位取代比对位取代更有利于加成产物 *ee* 值的提高. 他们还用 DFT 理论计算、分析了催化体系产生立体选择性的原因, 认为通过催化剂叔胺氮诱导的烯醇氢质子与受体中的硝基形成的额外氢键是催化剂 **41b** 优于其它催化剂的根本原因.

磷酸酯类衍生物中 α 或 β 碳光学纯度对其生物活性有重要影响^[103]. Herrera 课题组^[104]以 Takamoto 催化剂 **42** 不对称有机催化二苯磷酸酯与硝基烯烃, 直接得到对映值富集的 β 硝基磷酸酯加成产物(Eq. 30). 当硝基烯烃中 R 基团为芳基时反应的立体选择性稍微优于烷基. DFT 理论计算可能出现的过渡态(Scheme 16): **TS-4** (*Re* attack)能量低于 **TS-5** (*Si* attack), 这可能是 **TS-5** 中磷酸酯与受体的苯环在空间中相互排挤造成的. 因此, 最后的产物以 R 为主要构型.

Barbas III 小组^[105]对 Takamoto 催化剂中的叔胺进行了调整, 设计出新型、高效的硫脲-叔胺小分子 **43**, 接着以 **43** 为催化 3 取代氧代吡啶与缺电子烯烃的立体选择性反应. 此催化反应体系底物适用性广(吡啶 3 位取代基可以是烯丙基、甲基等, 硝基烯烃取代基可以是芳环、杂芳环和烷基等), 立体选择性好(up to >20 : 1 *dr*, up to 99% *ee*).

R = Ph, 4-MeOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 2-CF₃C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-furyl, 4-BrC₆H₄, 4-BnOC₆H₄, PhCH₂CH₂

Scheme 16

Scheme 17

Zhao 小组^[106]开发了基于酪氨酸的硫脲催化剂 **44** 用于催化 α -氨基取代酮与 β,γ -不饱和 α -酮酸酯的 Michael 加成, 以 91%~95% 的化学收率和 90%~96% 的 *ee* 值得到二氢吡喃(Eq. 31). 此催化反应体系的特点包括催化剂用量少(2 mol%), 底物使用性广(R^1 各种取代的苯环、芳香环, R^2 为烷基, R^3 为芳香基团). 当 R^3 为烷基时, 没有任何反应发生. 由于二氢吡喃衍生物是一类治疗心血管疾病的重要药物, 因此他们将二氢吡喃物进一步转化为二氢吡啶物(Eq. 32), 产物的光学纯度并未下降. 这拓展了该催化反应体系在医药领域的应用前景.

具有季碳手性中心的羟基羧基物 **46** 是合成医药与天然活性物质的重要合成子和合成砌块^[107,108]. 5,5-二取代噁唑-4-酮 **45** 是 **46** 的重要前体(Scheme 18). 因此不对称有机催化 5*H*-噁唑-4-酮与 α,β -不饱和烯酮直接构筑具有手性季碳中心的 **45** 成为许多化学家的热门研究方向. Ye 课题组^[109]以 *L*-亮氨酸为原料合成了新型催化剂 **47**, 立体选择性地催化 5*H*-噁唑-4-酮与 α,β -不饱和烯酮的 1,4-共轭加成反应(Eq. 33). 除了 4-环己基-3-丁烯-2-酮与环己烯酮的非对映选择性稍低外(分别为 10 : 1, 13 : 1 *dr*), 其它 Michael 受体包括芳香基、烷基、直链和环状 α,β -不饱和酮均以高收率和优秀选择性生成了相应的加成产物(81%~97% yields, >30 : 1 *dr*, 92%~>99% *ee*).

Scheme 18

3.4 硫脲-金鸡纳碱催化

构建多功能基取代环己酮衍生物是合成一些具有生物和药物活性的天然产物的重要途径之一^[110,111]. Wang 小组^[112]以芳环或杂芳环取代的二烯酮、硝基甲烷为原料, 硫脲-金鸡纳碱 **48** 为催化剂, 经两步连续 Michael 加成反应, 以高收率、优秀立体选择性得到 4-硝基环己酮(Scheme 19). 当二烯酮两边对称($R^1 = R^2$), 其立体选择性(*dr* 值与 *ee* 值)明显下降. 研究发现, 反应分两步进行(Scheme 19), 1 次 Michael 加成产物 **49** 必须

先分离出来, 再用 KOH 在乙醇中进行分子内二次 Michael 加成成环. 这说明催化剂金鸡纳碱片断中的叔氮的 Brønsted 碱性不足以进行 2 次 Michael 分子内加成. 如果在第一步就加入 KOH, 就会严重降低反式产物的含量, 影响了反应的立体选择性. 因此反应必须分两步操作.

由于吡啶 2 位活性低于 3 位, 因此制备 2-取代吡啶, 尤其是光学活性的 2-取代吡啶衍生物具有重要的科学和应用研究意义^[113,114]. Xu 课题组^[115]同样利用硫脲-金鸡纳碱催化剂 **48** 不对称诱导 1-乙酰基吡啶-3-酮与芳环或杂芳环取代的硝基烯烃的 Michael 加成(Scheme 20). 反应收率高(80%~99%), 选择性好(8 : 1~28 : 1 *dr*, 85~91% *ee*). 他们分析了此催化体系具有优秀立体选择性的原因(Scheme 21): 催化剂中硫脲活化硝基受体, 增加了受体的亲电活性, 催化剂中金鸡纳碱的叔氮与烯醇氢形成氢键, 通过手性邻二胺骨架控制其进攻方向, 生成高光学纯度的 *S,S* 构型产物. 他们还用硼氢化钠对加成产物进行还原, 得到 2-取代的吡啶衍生物 **50**. 令人高兴的是, 虽然消失了 1 个手性中心, 但是 **50** 的光学纯度得到了很好的保持.

Li 和 Wang 等^[116]设计出小分子 **51** 用于催化硝基烯烃与二氢亚吡啶酮基乙酰乙酸乙酯 **52** 的对映选择性 Michael 加成(Eq. 34). 研究发现, 该催化体系立体选择性好, 加成产物 **53** 具有 3 个手性中心(其中 1 个为季碳中心). **53** 经简单还原、内酰胺化得到螺氧代吡啶衍生物. 有研究小组^[117]最近发现螺氧代吡啶衍生物可作为治疗过敏、发炎等疾病的受体对抗剂 CRTH2 (DP2).

Scheme 19

Scheme 20

Scheme 21

4 手性方酰胺

Xu 小组^[118]以简单易得的手性方酰胺 **54** 为催化剂, 立体选择性地催化 4-羟基香豆素、4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮与 β,γ -不饱和- α 酮酸酯的 Michael 加成 (Eq. 35). 反应在 12 h 内完成, 得到的化学收率和对映选择性分别为 65%~93%, 90%~>99% *ee*. 他们提出了一个过渡态模型 (Scheme 22). 催化剂中方酰胺片断与 α -二酮形成双氢键活化, 金鸡纳碱的叔氮有利于供体形成亲核试剂并控制进攻方向, 生成 *R* 构型的主要产物. 他们把该催化剂与硫脲催化剂进行对比发现, 方酰胺型催化剂的催化效果明显优于硫脲催化剂. 原因可能是方酰胺的两个 N—H 键的距离比硫脲更远, 更好地与邻二羰基官能团进行空间匹配 (Scheme 22). 最后他们用计算化学方法对该推测进行了验证.

Scheme 22

硝基甲烷与查尔酮的加成产物可转化为氨基羰基物、吡咯烷衍生物、 γ -内酰胺和 γ -氨基酸等重要药物分子合成前体^[119,120]. Du 课题组^[121]利用方酰胺催化剂 **55** 催化硝基甲烷与查尔酮的不对称 Michael 加成(Scheme 23). 2~5 mol% 的催化量、80 °C 反应就可以高收率和优秀的对映选择性地生成 *R* 或 *S* 构型产物. 查尔酮芳环上的取代基团的电子性质和空间位置对反应的选择性基本无影响, 而对产物的收率有一定影响: 强给电子基团(如 MeO)会导致加成产物收率下降.

Scheme 23

他们最近利用方酰胺小分子 **56** 催化丙二腈与查尔酮的立体选择性共轭加成进行了研究(Eq. 36)^[122]. 发现催化剂量从 10 mol% 下降到 0.5 mol%, 反而稍微提高了反应收率和对映选择性. 这可能是较高浓度方酰胺会导致自缩合, 从而大大降低了其催化活性, 这点与(硫)脲催化剂相似^[123,124]. 各种芳基取代的查尔酮衍生物均能顺利地与丙二腈反应, 以比较满意的收率和选择性得

到 γ -氰基羰基化合物. 当 R^1 为呋喃基(furyl)、环己基(cyclohexyl)和正丁基(Bu)时, 虽然有不错的 *ee* 值, 但是产物收率分别降到了 54%, 23% 和 35%. 至于反应机理, 他们认为 **56** 为双功能催化剂(Scheme 24): 催化剂金鸡纳碱片断中叔氮脱除丙二腈的质子; 同时, 方酰胺片断以 Brønsted 酸作用通过双氢键形式活化查尔酮, 引导丙二腈从查尔酮的 *Re* 面进攻得到 *S*-构型目标产物.

Scheme 24

5 磷酸

手性吡啶骨架广泛分布于许多天然产物和药物分子中^[125~127]. You 课题组^[128]利用光学活性磷酸催化剂 **57** 催化 2-取代吡啶的分子内 aza-Michael 加成环化反应(Eq. 37). R^1 为各种取代的芳香环和 3 位烷基取代的吡啶衍生物均能顺利关环, 以良好的收率(72%~98%)和优秀的立体选择性(87%~93% *ee*)得到多环吡啶. 当 $X = \text{C}, n = 0$ 时, 生成的吡啶并吡啶对映选择性明显下降(69% *ee*). 他们认为, 底物与催化剂中 SiPh_3 基团的空间排挤性是造成反应导向的根本原因, 并且用 DFT 理论计算进行了佐证.

Hiraga 小组^[129]设计出手性磷酸单酯 **58** (Scheme 25), 用于环己酮与硝基烯烃的 Michael 加成. 以 DMSO 为溶剂, 20 mol% 催化剂用量, 20 °C 反应 24 h, 得到满意的反应结果 (87%~99% yields, 77 : 23~95 : 5 *dr*, 79%~87% *ee* for *syn* products). 但是环戊酮、丙酮、2-丁酮、3-戊酮作为 Michael 供体时, 反应活性和选择性均明显下降.

Scheme 25

6 结论与展望

综上所述, 由于具有普遍无毒或低毒、高效、高选择性、环境友好以及在空气和水中的稳定性, 有机小分子不对称催化 Michael 加成已经取得了很大的进展. 相应光学活性的加成产物在保持光学纯度的前提下可以进一步转化为手性药物合成砌块或药物分子. 伯胺衍生物、吡咯烷衍生物、(硫)脲、手性方酰胺和磷酸等有机小分子主要通过和底物形成烯胺或亚胺、氢键、空间位阻等双重或多重功能催化 Michael 加成, 使得催化活性和对映选择性不断提高. 但是目前开发的小分子催化体系普遍存在着催化剂和供体用量过多, 一些催化剂制备繁琐、底物适用范围窄以及催化剂回收使用困难等缺陷. 因此, 从根本催化机理出发, 设计出结构新颖、催化效果更好的有机小分子, 并把它们与离子液体、超顺磁纳米颗粒等新兴负载技术相结合, 提高它们的重复使用性, 这对于利用有机小分子不对称催化 Michael 加成构建含一个或多个手性中心药物合成砌块或手性药物具有重要的意义.

References

- [1] Kazmaier, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5790.
- [2] Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4572.
- [3] Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
- [4] Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267.
- [5] Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4638.
- [6] Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**.
- [7] Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065.
- [8] Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701.
- [9] Li, N.; Xi, G.-H.; Wu, Q.-H.; Liu, W.-H.; Ma, J.-J.; Wang, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1018 (in Chinese). (李宁, 郗国宏, 吴秋华, 刘伟华, 马晶军, 王春, 有机化学, **2009**, 29, 1018.)
- [10] Krishna, P. R.; Sreeshailam, A.; Srinivas, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9657.
- [11] Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
- [12] List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 42, 819.
- [13] Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4638.
- [14] Huge, D. J. In *New Comprehensive Biochemistry*, Vol. 6, Ed.: Page, M. I., Elsevier, Amsterdam, **1984**, pp. 271~301.
- [15] Chen, Y.-C. *Synlett* **2008**, 1919.
- [16] Wang, J.-F.; Wang, X.; Ge, Z.-M.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1751.
- [17] Alali, F. W.; Liu, Y. X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 524.
- [18] Dalpiaz, A.; Pavan, B.; Scaglianti, M.; Vitali, F.; Bortolotti, F.; Biondi, C.; Scatturin, A.; Manfredini, S. *Int. J. Pharm.* **2005**, 291, 171.
- [19] Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, 76, 625.
- [20] Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1192.
- [21] Wang, J.-F.; Qi, C.; Ge, Z.-M.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2124.
- [22] Ballini, R.; Bosica, G.; Cioci, G.; Fiorini, D.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3603.
- [23] Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862.
- [24] Yu, F.; Sun, X.-M.; Jin, Z.-C.; Wen, S.-G.; Liang, X.-M.; Ye, J.-X. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4589.
- [25] Peng, L.; Xu, X.-Y.; Wang, L.-L.; Huang, J.; Bai, J.-F.; Huang, Q.-C.; Wang, L.-X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1849.
- [26] Chapsal, B. D.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1395.
- [27] Ishikawa, H.; Elliott, G. I.; Velcicky, J.; Choi, Y.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10596.
- [28] Nicolaou, K. C.; Dalby, S. M.; Majumder, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14942.
- [29] Huang, H.-C.; Jin, Z.-C.; Zhu, K.-L.; Liang, X.-M.; Ye, J.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 3232.
- [30] Huang, H.; Yu, F.; Jin, Z.; Li, W.; Wu, W.; Liang, X.; Ye, J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5957.
- [31] Lu, A.-D.; Liu, T.; Wu, R.-H.; Wang, Y.-M.; Wu, G.-P.; Zhou, Z.-H.; Fang, J.-X.; Tang, C.-C. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3872.
- [32] Sundberg, R. J. In *The Chemistry of Indoles*, Ed.: Blomquist, A. T., Academic Press, New York, **1970**.
- [33] Laronze, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7925.
- [34] Hong, L.; Sun, W.-S.; Liu, C.-X.; Wang, L.; Wong, K.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11105.
- [35] Klunder, A. J. H.; Zhu, J.; Zwanenburg, B. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1163.
- [36] Miyashita, M.; Saino, M. *Science* **2004**, 305, 495.

- [37] Goeke, A.; Mertl, D.; Brunner, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 99.
- [38] Yang, Y.-Q.; Chai, Z.; Wang, H.-F.; Chen, X.-K.; Cui, H.-F.; Zheng, C.-W.; Xiao, H.; Li, P.; Zhao, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13295.
- [39] Mao, Z.-F.; Jia, Y.-M.; Li, W.-Y.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7428.
- [40] Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734.
- [41] Halland, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331.
- [42] Sil, D.; Sharon, A.; Maulikb, P. R.; Rama, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6273.
- [43] Ballini, R. *Synthesis* **1993**, 687.
- [44] Zhu, S.-L.; Yu, S.-Y.; Ma, D.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 545.
- [45] Mitchell, C. E. T.; Brenner, S. E.; Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2005**, *41*, 5346.
- [46] Mei, K.; Jin, M.; Zhang, S.; Li, P.; Liu, W.; Chen, X.; Xue, F.; Duan, W.; Wang, W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2864.
- [47] Yang, Y.-Q.; Chen, X.-K.; Xiao, H.; Liu, W.; Zhao, G. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4130.
- [48] Chandrasekhar, S.; Kumar, T. P.; Haribabu, K.; Reddy, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 697.
- [49] Nicolaou, K. C.; Pfeifferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G.-Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939.
- [50] O'Kennedy, R.; Thornes, R. D. *Coumarins: Biology, Applications, and Mode of Action*, 1st ed., Wiley, New York, **1997**.
- [51] Lu, D.-F.; Li, Y.-J.; Gong, Y.-F. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6900.
- [52] Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3.
- [53] Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 27.
- [54] Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119.
- [55] Prakash, G. K. S.; Beier, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2172.
- [56] Li, H.; Ji, Y.-F.; Li, J.; Zhang, S.-L.; Yu, C.-G.; Wang, W. *Sci. China Chem.* **2010**, *53*, 135.
- [57] Müller, C. A.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3363.
- [58] Teichert, A.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3360.
- [59] Müller, C. A.; Markert, C.; Teichert, A.; Pfaltz, A. *Chem. Commun.* **2009**, *45*, 1607.
- [60] Fleischer, I.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 95.
- [61] Zheng, Z.-L.; Perkins, B. L.; Ni, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 50.
- [62] Husmann, R.; Jörres, M.; Raabe, G.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12549.
- [63] Tzeng, Z.-H.; Chen, H.-Y.; Huang, C.-T.; Chen, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4134.
- [64] Tzeng, Z.-H.; Chen, H.-Y.; Reddy, R. G.; Huang, C.-T.; Chen, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2879.
- [65] Chang, C.; Li, S.-H.; Reddy, R. J.; Chen, K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1273.
- [66] Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189.
- [67] Mata, Y.; Diéguez, M.; Pàmies, O.; Woodward, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8159.
- [68] Wang, L.; Liu, J.; Miao, T.; Zhou, W.; Li, P.-H.; Ren, K.; Zhang, X.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2571.
- [69] Lombardo, M.; Chiarucci, M.; Trombini, C. *Green Chem.* **2009**, *11*, 574.
- [70] Lombardo, M.; Easwar, S.; Pasi, F.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 276.
- [71] Lombardo, M.; Chiarucci, M.; Quintavalla, A.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2801.
- [72] Zhao, J.-Q.; Gan, L.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2661.
- [73] Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T. Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
- [74] List, B.; Pojerliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423.
- [75] Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26.
- [76] Agarwal, J.; Peddinti, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 117.
- [77] Reddy, R. J.; Kuan, H. H.; Chou, T. Y.; Chen, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9294.
- [78] Whiting, M.; Tripp, J. C.; Lin, Y. C.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Elder, J. H.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7697.
- [79] Reck, F.; Zhou, F.; Girardot, M.; Kern, G.; Eyermann, C. J.; Hales, N. J.; Ramsay, R. R.; Gravestock, M. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 499.
- [80] Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296.
- [81] Lu, D.-F.; Gong, Y.-F.; Wang, W.-Z. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 644.
- [82] Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1520.
- [83] Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- [84] Jiang, X.-X.; Zhang, B.-Z.; Zhang, Y.-F.; Lin, L.; Yan, W.-J.; Wang, R. *Chirality* **2010**, *22*, 625.
- [85] He, T.-X.; Gu, Q.; Wu, X.-Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3195.
- [86] Chen, J.-R.; Zou, Y.-Q.; Fu, L.; Ren, F.; Tan, F.; Xiao, W.-J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5367.
- [87] Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170.
- [88] Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369.
- [89] Zhang, X.-J.; Liu, S.-P.; Li, X.-M.; Yan, M.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2009**, *45*, 833.
- [90] Thomassigny, C.; Prim, D.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1117.
- [91] Mei, R.-Q.; Xu, X.-Y.; Li, Y.-C.; Fu, J.-Y.; Huang, Q.-C.; Wang, L.-X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1566.
- [92] Bai, J.-F.; Xu, X.-Y.; Huang, Q.-C.; Peng, L.; Wang, L.-X. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2803.
- [93] Cao, X.-Y.; Zheng, J.-C.; Li, Y.-X.; Shu, Z.-C.; Sun, X.-L.; Wang, B.-Q.; Tang, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9703.
- [94] Chuan, Y.-M.; Yin, L.-Y.; Zhang, Y.-M.; Peng, Y.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 578.
- [95] Marini, F.; Sternativo, S.; Verme, F. D.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 103.
- [96] Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1752.
- [97] Tiecco, M.; Carlone, A.; Sternativo, S.; Marini, F.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6882.
- [98] Li, X.; Xi, Z.-G.; Luo, S.-Z.; Cheng, J.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 77.
- [99] Ge, H.-M.; Zhu, C.-H.; Shi, D.-H.; Zhang, D.-L.; Xie, D.-Q.; Yang, J.; Ng, S. W.; Tan, R.-X. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 376.
- [100] Pe'rez-Fons, L.; Garzo'n, M. T.; Micol, V. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 161.
- [101] Pertino, M. W.; Theoduloz, C.; Rodri'guez, J. A.; Lazo, V. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 639.
- [102] Li, X.; Xue, X.-S.; Liu, C.; Wang, B.; Tan, B.-X.; Jin, J.-L.; Zhang, Y.-Y.; Dong, N.; Cheng, J.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 413.
- [103] Palacios, F.; Alonso, C.; de los Santos, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 899.
- [104] Aleaine, A.; Marqués-López, E.; Merino, P.; Tejero, T.; Herrera, R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2777.
- [105] Bui, T.; Syed, S.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8758.
- [106] Zhao, S.-L.; Zheng, C.-W.; Wang, H.-F.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2811.

- [107] Masamune, S.; Kim, C. U.; Wilson, K. E.; Spessard, G. O.; Georgiou, P. E.; Bates, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3512.
- [108] Shao, H.; Rueter, J. K.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5240.
- [109] Huang, H.-C.; Zhu, K.-L.; Wu, W.-B.; Jin, Z.-C.; Ye, J.-X. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 461.
- [110] Ho, T. L. *Carbocycle Construction in Terpene Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **1988**.
- [111] Bui, T.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951.
- [112] Wu, B.; Liu, G.-G.; Li, M.-Q.; Zhang, Y.; Zhang, S.-Y.; Qiu, J.-R.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J.; Wang, X.-W. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3992.
- [113] Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404.
- [114] Lee, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15438.
- [115] Liu, Y.-Z.; Cheng, R.-L.; Xu, P.-F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2884.
- [116] Liu, L.; Wu, D.-Y.; Zheng, S.; Li, T.-F.; Li, X.-M.; Wang, S.-N.; Li, J.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 134.
- [117] Crosignani, S.; Page, P.; Missotten, M.; Colovray, V.; Cleva, C.; Arrighi, J. F.; Atherall, J.; Macritchie, J.; Martin, T.; Humbert, Y.; Gaudet, M.; Pupowicz, D.; Miao, M.; Pittet, P. A.; Golzio, L.; Giachetti, C.; Rocha, C.; Bernardinelli, G.; Filinchuk, Y.; Scheer, A.; Schwarz, M. K.; Chollet, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2227.
- [118] Xu, D.-Q.; Wang, Y.-F.; Zhang, W.; Luo, S.-P.; Zhong, A.-G.; Xia, A.-B.; Xu, Z.-Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4177.
- [119] Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933.
- [120] Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257.
- [121] Yang, W.; Du, D.-M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450.
- [122] Yang, W.; Jia, Y.; Du, D.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 332.
- [123] Rao, H. S.; Oh, S. H.; Lee, J. W.; Lee, J. Y.; Chin, J.; Song, C. E. *Chem. Commun.* **2008**, *44*, 1208.
- [124] Tárkány, G.; Király, P.; Varga, S.; Vakulya, B.; Soós, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6078.
- [125] Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278.
- [126] Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1.
- [127] O'Connor, S. E.; Maresh, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532.
- [128] Cai, Q.; Zheng, C.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8666.
- [129] Widiarti, T.; Hiraga, Y.; Kojima, S.; Abe, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1861.

(Qin, X.)