不对称有机催化 Michael 加成/半缩醛胺化/酰亚胺正离子
环化串联反应研究进展

陈杰 刘钦 戴小鸯 聂凇凇 房辉辉 吴小余*

(上海大学化学系 上海 200444)

摘要 随着近十多年来不对称有机小分子催化的发展, 以这类催化为基础的串联反应也取得了很大的进展. 综述了近几年来不对称有机催化 Michael 加成/半缩醛胺化/酰亚胺正离子环化串联反应构建手性氮杂多环结构的研究进展, 介绍了国内外多个课题组对这一类反应的研究结果以及该类反应在生物碱合成中的应用.

关键词 有机催化; 串联反应; 氮杂多环; 生物碱

Progress in Asymmetric Organocatalyzed Michael Addition/
Hemi-aminoacetalization/Acyliminium-Cyclization
Cascade Reactions

Chen, Jie Liu, Qin Dai, Xiaoyang Nie, Linlin Fang, Huihui Wu, Xiaoyu*

(Department of Chemistry, Shanghai University, Shanghai 200444)

Abstract During the last decades along with the development of asymmetric organocatalysis, tremendous achievements have been made in asymmetric organocatalytic domino or cascade reactions. Herein, the examples of domino or cascade reactions based on asymmetric organocatalyzed Michael addition are described. More specifically, this review aims to cover and discuss the hemi-aminoacetalization/acyliminium-cyclization initiated by Michael addition, and the application of this type of reactions in the synthesis of alkaloids.

Keywords organocatalysis; cascade reaction; N-containing multi cycles; alkaloid

含氮杂环化合物是有机化合物中的一个大类, 而其中含氮杂多环结构是众多具有生理活性的药物分子及天然产物生物碱中最常见的一类化合物的基本骨架^[1]. 在自然界中, 手性物质是广泛存在的, 构成生命的基本物质, 如糖和氨基酸, 都是手性的; 与之相对应, 生物体系中的酶和细胞中的受体也是具有手性的. 因此, 对于作用于这些酶和受体的配体化合物, 例如具有生理活性的含氮杂环药物分子以及生物碱, 手性也是其中一个常见的属性. 因此近几十年来, 如何高效地构建这类氮杂多环结构, 并将其应用于活性药物分子或生物碱的合成一直是一个研究热点^[2].

自 2000 年以来, 不对称有机小分子催化发展迅猛, 作为一个新兴的不对称催化领域研究热点, 受到了极大的关注^[3]. 得益于有机小分子催化领域的迅速发展, 最

近几年, 不对称催化串联反应也取得了很大的进展^[4]. 在没有金属催化剂存在的情况下, 从一些简单的起始原料出发, 以串联反应的方式, 以较高的产率和优异的对映选择性构建结构复杂的产物. 其中, 不乏以有机催化串联反应的方式构建手性含氮杂环的例子^[3i,4f].

在各种不同成氮杂环的环化反应中, 经由亚胺正离子中间体的环化可能是应用最广泛和最有效的方法^[5], 例如著名的 Pictet-Spengler (PS) 人名反应^[6]. 相比合成氮杂环的其它方法, 亚胺正离子环化有明显的两大优点: 其一, 亚胺正离子具有非常高的反应活性, 能被各种不同的亲核试剂所进攻, 例如富电子芳烃(PS 反应)、烯丙基三甲基硅、烯烃双键、杂原子等; 其二, 亚胺正离子为平面潜手性结构, 使得在环化反应中以手性诱导的方式引入新手性中心成为可能, 这在手性氮杂多环结

* E-mail: wuxy@shu.edu.cn

Received August 28, 2012; revised September 12, 2012; published online September 18, 2012.

Project supported by the the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20802043, 21072125).

国家自然科学基金(Nos. 20802043, 210072125)资助项目.

构的合成中的优势尤为明显。

本文的主要目的是介绍不对称有机催化 Michael 加成^[7,8]在合成手性氮杂多环结构的串联反应中的应用,覆盖范围主要包括以下两类: 1,3-二羰基化合物对 α,β -不饱和醛或者酮进行 Michael 加成,而后末端带有亲核试剂的伯胺与 Michael 加和物反应,以串联反应的方式得到手性氮杂多环结构产物(Eq. 1); 胺基链末端带有亲核试剂的活泼亚甲基对 α,β -不饱和醛或者酮进行 Michael 加成,而后以串联反应的方式得到手性氮杂多环结构产物(Eq. 2)。

1 有机催化串联反应合成喹啉里西汀衍生物

在文献报道的不对称有机催化 Michael 加成反应中,以最为简单的三种情况为例子(Scheme 1): 丙二酸二烷基酯 **1**、乙酰乙酸乙酯(**2**)和环状 1,3-二羰基化合物 **3** 在脯氨酸衍生的手性二级胺 **8** 催化下,对 α,β -不饱和醛进行加成,分别可以得到 3 种 1,5-二羰基化合物 **5**、**6** 和 **7**^[7]。自然界中存在数千种结构各异的单萜吲哚生物,而这些生物碱的生源合成均可以追溯到异胡豆苷(strictosidine),而异胡豆苷在生物体系中是由色胺 **9**(或者取代色胺)与裂环马钱子甙(**10**)在异胡豆苷合成酶(STRs)作用下发生 PS 反应而得到(Scheme 2)^[9]。将化合物 **5**~**7** 与裂环马钱子甙(**10**)进行比较,不难发现这几种类型化合物同为 1,5-二羰基化合物。众所周知,PS 反应是在酸性条件下进行的,那么以活泼亚甲基化合物 **1**~**3** 为亲核试剂,与 α,β -不饱和醛 **4** 进行反应,控制反应条件,在反应结束后再加入色胺 **9a**,将有可能实现一锅法三组分串联反应。由于在第一步 1,4-加成中以不对称有机小分子催化进行手性诱导,因此这类反应可以被认为是有有机催化串联反应。此外,亲核试剂也可以不局限于 Scheme 1 所示的这几种,而色胺或者其它末端带有亲核试剂的伯胺类化合物,除了可以作为第三组分参与反应,也可以先与活泼亚甲基化合物通过特定形式的共价键结合在一起,再参与串联反应。本文将大致按照文章发表先后顺序,按照不同类别对近几年来这一类串联反应的发展进行介绍。

Scheme 1

Scheme 2

1.1 以活泼亚甲基酰胺类化合物为亲核试剂合成喹啉里西汀衍生物

1.1.1 以芳香基取代乙胺与丙二酸酯衍生的酰胺为亲核试剂

2009 年, Franzén 和 Fisher^[10a]率先报道了不对称有机小分子催化一锅法合成吲哚喹啉里西汀和苯并喹啉里西汀衍生物的方法。这两类骨架结构广泛存在于天然产物生物碱当中^[11],因此研究高效率构建这类结构的新方法很有实际意义。如 Scheme 3 所示,在他们的反合成分析中,产物 **12** 中的 12b 位手性可以通过酰亚胺正离子 **13** 的分子内手性诱导下的 PS 反应而得到;而 **13** 是由醛 **14** 自发的形成六元环的半缩醛胺后,再在酸的促进下形成亚胺正离子;醛 **14** 由色胺衍生的活泼亚甲基酰胺化合物 **11** 与 α,β -不饱和醛 **4** 在手性二级胺的催化下,发生不对称 Michael 加成得到。

在对反应条件进行摸索之后, Franzén 和 Fisher 发现在第一步 Michael 加成反应中,手性二级胺催化剂 **8a** 最

Scheme 3

为有效. **8a** 通过与 **4a** 形成 α,β -不饱和亚胺正离子 **17** 的形式, 对 β -位进行活化; 而后 **11** 中的活泼亚甲基进攻 β -位, 得到手性醛 **18**; 醛 **18** 与半缩醛胺 **19** 之间以平衡的形式存在, 由于 **19** 为六元环结构, 因此这一平衡偏向于 **19**; 而 **19** 中 C-3 位由于其连接有两个吸电子基团, 在环状结构中异构化成反式结构在热力学上具较大优势, 由此决定了 2,3-反式相对构型; 最后在 HCl 作用下, **19** 中的半缩醛胺转化为酰亚胺正离子, 吡啶 2-位在低温下以动力学优势过渡态进攻, 以 85/15 的比例得到 **15a** 和 **16a**, 产率和 *ee* 值得分别为 57% 和 88% (Scheme 3).

此外, 该文作者在后续的研究中发现^[10b], 如果在第二步 PS 反应中在较高温度下进行, 例如 TFA/70 °C 条件下, 环化产物则以热力学稳定的产物 **16a** 为主(表 1). 一系列的芳香基团取代 α,β -不饱和醛, 包括含给电子基团和吸电子基团芳基, 被用于该一锅法串联反应. 通过控制反应的第二步, 使用动力学或热力学控制反应条件, 以 38%~74% 的产率和 89%~96% 的 *ee* 值得到环

化产物, 异构体 **15** 和 **16**, *dr* 值为 90:10~17:83. 杂芳环 α,β -不饱和醛, 如 2-呋喃基取代的底物, 同样可以用于该反应, 只是对映选择性较差(50% *ee*). 与芳香基团取代 α,β -不饱和醛相反, 如果使用烷基取代的 α,β -不饱和醛, 该反应则无法进行. 即便反应的第一步是在较高温度下进行, 也未能得到环化产物, 仅观察到反应原料分解.

除了色胺之外, 其它一些芳基乙胺衍生物也同样可以用于该串联反应, 通过使用不同的反应条件, 改变反应的温度, 可以得到不同主产物的串联环化结果 (Scheme 4). 至于反应的非对映选择性以 **4a** 与 **11** 之间的反应为例, 可以通过过渡态 **I** 和 **II** 解释 (Scheme 5): 在低温反应条件下, 吡啶 2-位从亚胺正离子平面位阻较小的一侧进攻(过渡态 **I**), 得到热力学上较不稳定的产物 **15a**; 而在 70 °C 反应条件下, 虽然在过渡态 **II** 中, 吡啶与半椅式酰亚胺正离子六元环上的竖直键位上 H 原子位阻较大, 然而产物仍以热力学稳定的 **16a** 为主.

表 1 有机催化 α,β -不饱和醛 4 与活泼亚甲基化合物 11 之间的串联反应Table 1 Organocatalyzed cascade reactions between α,β -unsaturated aldehydes 4 and active methylene compounds 11

Entry	Ar	t/d	T/°C	Acid	Yield%	ee/%	dr
1	Ph	3	3	HCl	69	94	85 : 15
2	Ph	3	3	TFA	64	94	18 : 82
3	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	5	r.t.	HCl	53	95	90 : 10
4	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	5	r.t.	TFA	36	94	17 : 83
5	4-MeO-C ₆ H ₄	1	3	HCl	71	89	83 : 17
6	4-MeO-C ₆ H ₄	1	3	TFA	38	88	18 : 82
7	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	3	40	HCl	47	96	72 : 28
8	2-Furyl	3	3	HCl	74	50	69 : 31

Scheme 4

Scheme 5

1.1.2 以芳香基取代乙胺与乙酰乙酸衍生的酰胺为亲核试剂

从 2009 年开始, 本小组也开展了一些有机小分子催化串联反应的研究, 并陆续发表了一些研究结果^[12]. 2011 年, 我们报道了以乙酰乙酰胺(**21**)为亲核试剂的串联反应, 与 Franzén 和 Fisher 的结果类似, 得到的产物也是吡啶啉里西汀和苯并啉里西汀. 最初的设想如 Scheme 6 所示, 得到 3-位为乙酰基取代的多环产物 **23**. 与 Franzén 和 Fisher 所使用的丙二酸衍生的酰胺 **11** 相比, 化合物 **21** 中的活泼亚甲基更容易烯醇化, 反应活性相应的也更高一些. 据此, 我们认为以 **21** 为亲核试剂, 有可能与反应活性相对较低的烷基取代 α,β -不饱和醛 **4** 反应. 此外, 预先引入乙酰基还有另外一个好处: 在许多单萜吡啶生物中, 3-位上通常含有一个二碳原子的取代基团^[11](Scheme 7), 通过 **21** 中预先引入乙酰基片断使得反应产物可以方便的通过后续的实验步骤转化为乙基或者乙烯基.

Scheme 6

Scheme 7

以色胺衍生的 β -羰基酰胺 **24a** 和肉桂醛 **4a** 为模板底物, 对反应条件进行摸索. 包括对反应溶剂和温度进行摸索, 对酸添加剂进行筛选. 最后, 我们得到一个最优的反应条件(Scheme 8). 令我们感到惊喜的是, 得到的产物是稳定的烯醇式异构体, 而酮式结构的互变异构体 **23** 很少.

Scheme 8

确定了最佳反应条件之后, 我们对底物的适用性进行了考察(表 2). 首先, 对亲电试剂 α,β -不饱和醛的底物适用性进行研究, 将其与亲核试剂 β -羰基酰胺 **24a** 反应. 不管 α,β -不饱和芳醛的取代基是吸电子基团还是给电子基团, 都能较好地进行反应, 得到中等到良好的产率(56%~90%), 良好到优秀的对映选择性(75%~98%).

为了进一步拓展反应底物, 拓宽这类不对称有机催化串联反应的适用性, 我们用取代的吲哚环和 3,4-二甲氧基苯基代替 **24a** 中的吲哚部分. 当用 5 位吲哚环甲氧基取代的色胺 **24b** 和 5 位吲哚环溴取代的色胺 **24c** 为反应底物时, 反应得到预想的效果, 产率分别为 76%和 56%, 对映选择性分别为 94%和 87% (Eq. 3). 以 3,4-二

甲氧基苯基取代的 β -羰基酰胺 **24d** 为底物, 反应同样能很好地进行, 以优良的产率和对映选择性得到苯并喹啉里西汀. 令人欣喜的是, 在此反应中, 也只得到一种非对应异构体(Eq. 4).

表 2 有机催化 α,β -不饱和醛 **4** 与 β -羰基酰胺 **24a** 之间的串联反应

Table 2 Organocatalyzed cascade reaction between α,β -unsaturated aldehydes **4** and **24a**

Entry	Ar	t/h	Yield/%	ee/%
1	2-Br-C ₆ H ₄	16	73	93
2	3-Br-C ₆ H ₄	24	56	94
3	4-Br-C ₆ H ₄	16	70	97
4	4-Cl-C ₆ H ₄	16	76	94
5	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₄	24	78	98
6	4-F-C ₆ H ₄	16	90	92
7	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	24	66	95
8	2-MeO-C ₆ H ₄	60	95	85
9	4-MeO-C ₆ H ₄	60	70	77

(3)

(4)

C-2 位置带有烷基取代基的吲哚喹啉里西汀和苯并喹啉里西汀在一些天然碱的全合成中是常见的合成中

间体(Scheme 7). 为了进一步实现串联反应不对称合成在天然产物的合成中的应用, 我们将 α,β -不饱和脂肪醛 **4b~4d** 作为反应底物对串联反应进行研究(Scheme 9). 与 α,β -不饱和芳基醛的反应类似, 得到相应的环化产物. 然而, 得到的是酮和烯醇两种互变异构体的混合物. 而且, 这一对互变异构体不能通过柱层析进行分离. 在这种情况下, 尝试将乙酰基转化为 *E* 式的亚乙基结构. 由串联反应得到的粗产物经 NaBH_4 还原后, 得到醇类中间体, 不需纯化, 直接按照 Martin 等^[13]报道的方法进行消除反应, 最终得到消除产物 **27**, 产率为 20%~22%, 对映选择性达到 98%.

在完成以上这些工作后, 我们尝试将所发展的方法应用于 epi-Gessoschizol 的合成^[12d](Scheme 10). β -羰基酰胺 **24a** 和 O-MOM 取代的 α,β -不饱和醛 **4e** 进行串联反应, 之后还原消除, 得到化合物 **27e**, 产率为 26%, 对映选择性为 97%. 化合物 **27e** 已具有 Gessoschizol 的基本骨架, 只需要对酰胺羰基进行还原和羟基去保护即可转化为 epi-Gessoschizol. 在 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 以 DIBAL-H 为还原剂, **27e** 中的酰胺羰基被还原为亚甲基, 得到化合物 **28**. 以 THF 为溶剂, 对化合物 **28** 用 $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{ HCl}$ 进行处理, 脱除 MOM 保护基即得到 Gessoschizol, 最后两步总产率为 72%.

Scheme 9

Scheme 10

在我们小组报道了上述研究结果之后, Franzén 等^[14]随后报道了同样以 **24a** 和 **24d** 为亲核试剂的串联反应. 他们所使用的 α,β -不饱和醛 **4f** 与我们小组所使用的 **4e** 类似, 区别在于 **4f** 为游离羟基. 他们对这一串联反应进行仔细的研究, 并将 **24a** 和 **24d** 与 **4f** 之间的串联反应应用于多个柯楠因生物碱和吐根碱的合成. 通过控制串联反应中的第二步, 即酸性条件下的 PS 反应, 可分别得到 **12a-29**, **12b-29**, **12a-30** 和 **12b-30** (Scheme 11). 化合物 **29** 和 **30** 经过数步简单的反应之后, 可分别得到 **31** 和 **32**, 而 **31** 和 **32** 再经过若干步反应, 即可用于数个生物碱的合成(Scheme 12).

1.2 1,3-二羰基化合物、芳基乙胺和 α,β -不饱和醛三组份反应合成喹啉里西汀衍生物

1.2.1 以 β -羰基酯为 1,3-二羰基化合物的串联反应

在 2010 年初, 我们小组报道了手性二级胺催化的乙酰乙酸乙酯、 α,β -不饱和醛和色胺三组份 Michael-加成/PS 串联反应. 反应分两步进行, 在第 1 步中, 在手性胺基醇催化下乙酰乙酸乙酯(**2a**)对肉桂醛(**4a**)进行 Michael 加成; 当这一步反应结束后, 加入色胺和苯甲酸, 对反应体系进行加热, 通过酸催化的 Pictet-Spengler

Scheme 11

Scheme 12

反应, 即可以 79% 的产率, 92% 的 *ee* 值得到相应的串联产物(Scheme 13). 在该反应中, 未发现 **33a** 的 12b- β 异构体生成. 该串联反应的关键点在于, 第一步反应得到的六元环半缩醛(hemiacetal)在加入色胺之后, 转化为半缩醛胺, 后者再在酸性条件转化为亚胺正离子. 亚胺正离子通过类似 Scheme 5 中所示的动力学控制过渡态 **I**, 得到环化产物 **33**.

Scheme 13

得到这一初步结果之后, 我们对反应条件进行优化, 包括对反应溶剂和温度进行摸索, 对催化剂进行筛选. 反应的最佳溶剂为甲苯, 催化剂 **8a** 和 **8b** 都能较好促进该反应的进行; 为了获得较好的选择性, 以 **8a** 为催化剂时反应可在较低的温度下进行(-15 °C), 而以位阻较大的 **8b** 为催化剂时, 反应温度以 10 °C 为宜; 在两步反应中所使用的酸均为苯甲酸, 其中第二步需要在 50 °C 下反应 24 h. 得到最优反应条件后, 我们对这一串联反应的底物进行拓展. 发现该反应的底物普适性较好, 对芳基取代的不饱和醛(R³=Ar)和链状烷基取代的不饱和醛(R³=Alk)均适用(表 3). 以芳香取代和杂芳环取代的 α,β -不饱和醛为底物时, 该串联反应给出的产率为 76%~93%, 对映选择性 88%~95%. 而对于烷基取代的 α,β -不饱和醛, 反应的产率和对映选择性相比芳香取代的底物要低一些.

除了乙酰乙酸乙酯(**2a**)之外, 还可以拓展到其它的 β -羰基酯 **2b**~**2e**, 5-位上引入吸电子或给电子基团的色胺也同样适用于该反应(表 4). 通过三组不同底物之间的组合, 可以方便地得到各种取代组合的多环产物, 反应产率为 51%~95%, 对映选择性 80%~96%.

表 3 有机催化乙酰乙酸乙酯(**2a**), α,β -不饱和醛 **4** 和色胺 **9a** 之间的三组分一锅法串联反应

Table 3 Organocatalyzed one-pot three-component cascade reactions between **2a**, **4** and **9a**

$\text{2a} + \text{4} \xrightarrow[\text{BzOH}]{\text{cat. 8}} \text{tryptamine 9a} \rightarrow \text{Product}$				
Entry	Cat.	R	Yield/%	ee/%
1	8a	Ph	79	92
2	8a	4-Br-C ₆ H ₄	76	93
3	8a	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	81	89
4	8b	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	91	93
5	8b	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₄	86	95
6	8b	3-Furanyl	93	88
7	8b	Me	56	81
8	8b	<i>n</i> -Pr	68	85
9	8a	CO ₂ Et	58	67
10	8b	CO ₂ Et	59	69

表 4 有机催化 β -酮酯 **2**, α,β -不饱和醛 **4** 和色胺 **9** 之间的三组分一锅法串联反应

Table 4 Organocatalyzed one-pot three-component cascade reactions of β -ketoesters **2**, α,β -unsaturated aldehydes **4** and tryptamines **9**

Entry	Cat.	2	4	9	Yield/%	ee/%
1	8b	2a	4a	9b	70	93
2	8a	2a	4b	9b	93	93
3	8b	2a	4a	9c	67	94
4	8a	2a	4b	9c	57	92
5	8a	2b	4a	9a	95	92
6	8a	2c	4a	9a	95	96
7	8a	2d	4a	9a	95	87
8	8b	2d	4a	9a	73	96
9	8a	2e	4a	9a	92	94
10	8b	2d	4c	9a	51	80

在我们报道上述研究结果之后, Rueping 等^[15]在

2011 年发展了类似的三组分串联反应, 所使用的催化剂为 Brønsted 酸(Eq. 5). 在对各种不同的质子酸进行筛选之后, 发现二苯基磷酸酯的催化效果最好, 对各种不同的反应底物取得的产率为 71%~88%. 在该反应体系中, 不管是芳基取代的, 还是烷基取代的 α,β -不饱和醛都能很好的适用. 与我们的结果相似, 反应的非对映选择性很高, 基本未检测到 **33** 的非对映异构体产生. 需要指出的是, 该反应所使用的催化并非手性催化剂. 当然, Rueping 等^[16]尝试了近几年来比较热门的手性磷酸, 只是效果不佳, 最高仅取得 49% ee. 此外, Rueping 等对该反应提出了可能的反应机理(Scheme 14).

Scheme 14

1.2.2 以丙二酸酯为 1,3-二羰基化合物的串联反应

在上述提到的几个反应体系中, 串联产物两个手性中心中的氢原子以处于反式的为主. 虽然 Franzén 等声称在热力学环化条件下, 能得到顺式产物, 但总的来说选择性不佳.

2010 年, 我们小组对丙二酸酯 **1**, α,β -不饱和醛 **4** 和色胺 **9a** 的串联反应进行研究. 我们希望以丙二酸酯 **1** 代替乙酰乙酸乙酯 **2** 对 Scheme 13 中所示的反应进行类似的研究, 能得到以顺式结构 **16** 为主的环化产物 (Scheme 15). 显然, 化合物 **5** 可以很容易地由丙二酸二

甲酯与 α,β -不饱和醛在手性氨基醇硅醚 **8a** 催化下反应而得到^[8]. 化合物 **5** 和色胺 **9a** 在酸性条件下加热, 先发生 Pictet-Spengler 反应, 得到反应中间体 **39**, 进而内酰胺化将得到化合物 **15** 和(或)**16**. 与前面几种反应模式不同, 在 Scheme 15 所示的反应中的环化步骤是先 PS 环化, 再内酰胺化形成六元环.

Scheme 15

以丙二酸二甲酯(**1a**)、肉桂醛(**4a**)与色胺 **9a** 为模板底物, 对反应条件进行摸索. 包括对反应溶剂和温度进行摸索, 对酸进行筛选. 最后, 我们得到一个最优的反应条件(Scheme 16). 令我们感到惊喜的是, 该反应仅得到 H-2/H-12b 顺式的产物(90% yield, 98% ee).

Optimal conditions for step 2: 1 equiv. **5a**, 1.5 equiv. **9a**, 1 equiv. TFA, DCM as solvent (10 mmol·L⁻¹), heated at 50 °C for 12 h

Scheme 16

得到最优反应条件后, 我们对这一串联反应的底物进行拓展(表 5). 发现该反应的底物普适性较好, 对芳基 ($R^2 = \text{Ary}$)取代的不饱和醛和链状烷基取代的不饱和醛 ($R^2 = \text{Alkyl}$)均适用. 对于芳基取代的不饱和醛底物, 能以中等到良好的产率得到串联产物. 而对于烷基取代的不饱和醛底物, 产率较低. 除了少数底物, 其它都能以大于 90% ee 的选择性得到产物.

表 5 有机催化丙二酸酯 **1**, α,β -不饱和醛 **4** 和色胺 **9** 之间的三组份串联反应

Table 5 Organocatalyzed three-component cascade reactions of dialkyl malonates **1**, α,β -unsaturated aldehydes **4** and tryptamines **9**

Entry	R ¹	R ²	R ³	Yield/%	ee/%
1	H	4-Br-C ₆ H ₄	Me	64	97
2	H	4-F-C ₆ H ₄	Me	85	98
3	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	Me	67	98
4	H	4-Me-C ₆ H ₄	Me	73	97
5	H	2-MeO-C ₆ H ₄	Me	85	95
6	H	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	72	96
7	H	2-Br-C ₆ H ₄ CH=CH	Me	43	98
8	H	4-F-C ₆ H ₄ CH=CH	Me	54	92
9	H	Me	Me	42	88
10	H	Et	Me	41	93
11	H	<i>n</i> -Pr	Me	41	93
12	Br	Ph	Me	86	99
13	H	Ph	Et	52	98
14	MeO	Ph	Me	75	98
15	H	Ph	Bn	52	97

此外, 我们亦对该反应可能的反应机理进行推测. 如 Scheme 17 所示, 色胺 **9a** 和醛 **5a** 在酸作用下发生 PS 反应得到的中间产物 **39** 存在两种不同构型(**39a** 和 **39a'**); 二者之间通过碳氮键的断裂存在一个平衡, 其中 **39a** 在内酰胺化过程中的过渡态 **III**, 在空间位阻上远小于 **39a'**在内酰胺化过程中的过渡态 **IV** 或 **V**. 通过过渡态 **III** 可得到热力学稳定的 C-2, C-12b 顺式产物.

2012 年, Córdova 等^[17]将我们小组所发展的方法应用于数个生物碱的合成. 以 α,β -不饱和醛 **4g** 为亲电试剂, 在手性二级胺 **ent-8a** 的催化下, 与丙二酸二甲酯 (**1a**)发生 Michael 加成反应; 所得到的化合物 **5b** 再与色胺反应得到 **16b** (Scheme 18). 反应总产率为 47%, 非对映选择性大于 20 : 1, ee 值为 92%. 随后, 用四氢铝锂还原 **16b**, 以 70%产率得到醇 **40**; 使用 Swern 氧化条件将醇 **40** 氧化为醛 **41** (87% yield), 再通过甲基 Wittig 试剂延长一个碳原子(>99% yield), 最后 Pd/C 条件下, 氢化双键同时脱除苄基保护基团即得到生物碱 dihydro-corynanthenol (86% yield). 在该合成路线中, Córdova 等仅以 5 步反应即可以 24%总产率完成 dihydro-corynanthenol 的全合成(Scheme 18). 此外, Córdova 等以类似的策略完成了数个吐根生物碱的合成.

Scheme 17

Scheme 18

1.2.3 以 1,3-二酮类化合物为亲核试剂的串联反应

2008 年, Jørgensen 等^[18]报道了环状的 1,3-二羰基化合物 **3** 对 α,β -不饱和醛 **4** 的 Michael 加成. 以手性二级胺 **8b** 及苯甲酸为催化剂, DCM 为溶剂在 $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ 进行. 第一步反应结束后, 再以醋酸酐对半缩醛的羟基进行保护, 以中等到良好的产率, 优异的对映选择性得到产物 **44** (Eq. 6).

2011 年, 我们小组和 Rueping 小组^[12e,19]同时报道了反应 Eq. 6 在合成手性吲哚多环结构中的应用. 与 Jørgensen 等的 Michael 加成反应条件不同, 我们小组和 Rueping 小组的加成反应条件均为在较高的 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下进行, 同时在这一步无需添加苯甲酸或其它添加剂. 待第一步反应结束后, 加入色胺和 TFA, 在 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加热 12 h, 通过 PS 环化反应, 即可得到 5 环结构产物 **46** (Scheme

19). 该反应具有较高的非对映选择性和对映选择性, dr 值 $6:1\sim 20:1$, ee 值 $73\%\sim 97\%$, 对于多数反应底物可得到优异的对映选择性. 与我们小组所使用的 PS 反应条件略有不同, Rueping 等使用醋酸也取得跟我们类似的结果. 该串联反应具有较好的底物普适性, 对于芳基和烷基取代 α,β -不饱和醛都能很好的适用. 此外, 除了 1,3-环己二酮 **3a** 之外, 以其它环状二酮, 如五元环的环状二酮 **3b** 以及取代的 1,3-环己二酮 **3c~3d** 为亲核试剂, 反应也可以很好的进行. 色胺吲哚环上同样也可以引入取代基团, 如甲氧基、卤素和甲基等 (Scheme 20).

Scheme 19

Scheme 20

1.3 色胺、丙炔酸酯和 α,β -不饱和醛三组份串联反应

丙炔酸酯是构成 C_3 结构单元的重要化合物, 它可以通过 Diels-Alder 反应、Michael 加成、卤原子的加成和各种环化反应来实现杂环和芳香类化合物的合成^[20,21]. 其结构非常活泼, 具有多个反应点(Scheme 7)^[21].

由于丙炔酸酯具有丰富的化学反应位点, 这一类化合物被广泛地用于多组分反应^[22]. 然而以丙炔酸酯为反应底物进行的不对称催化反应较少有文献报道, 仅有的几个例子主要局限于在手性配体存在下以金属炔化物的形式, 如炔基铟对亲电试剂进行加成反应^[23].

2011 年, 我们小组^[12f]成功发展了一种丙炔酸酯、色胺和 α,β -不饱和醛进行三组份一锅法串联反应, 综合丙炔酸酯和色胺独特的化学反应特性, 在手性二级胺的作用下与 α,β -不饱和醛进行反应合成吲哚啉啉里西汀. 如 Scheme 21 所示, 色胺 **9** 与丙炔酸酯 **47** 进行加成而得到的 β -烯胺酯 **48** 与 α,β -不饱和醛 **4** 在二级胺手性催化剂 **8**

Scheme 21

和酸的共同作用下, 形成中间体醛 **49**, 再经过亚胺离子中间体进行 Pictet-Spengler 成环反应, 得到产物 **50**. 在该串联成环过程中, 总共产生了 4 个新键(2 根碳碳键和 2 根碳氮键)和 2 个手性中心.

以色胺 **9a** 和丙炔酸乙酯(**47a**)为模板底物(Scheme 22), 进行第一步 Michael 加成, 之后在手性二级胺催化剂 **8** 和苯甲酸的催化作用下, 加入 2-己烯醛 **4d** 进行第二步 Michael 加成. 在 20 °C 下, 将色胺和丙炔酸乙酯溶解于 DCM 中搅拌, 再加入 2-己烯醛 **4d**、催化剂 **8a** (10 mol%)和苯甲酸(10 mol%). 在 20 °C 下, 搅拌 24 h 得到环化产物 **50a**, 产率为 30%, *ee* 值为 69%. 这样的初始结果证明了引入 β -烯胺酯进行 Michael 加成和 Pictet-Spengler 成环串联反应的可行性.

Optimal reaction conditions: **9a** (0.1 mmol), **47a** (0.11 mmol), **4d** (0.15 mmol), cat. **8b** (10 mol%) and benzoic acid (10 mol%) in DCM (0.2 mL)

Scheme 22

进一步对反应条件优化, 发现最优反应条件为: 室温下, 以 DCM 为溶剂, **8b** 为催化剂, 苯甲酸为添加剂. 我们对添加剂亦进行了筛选, 发现酸对该反应的影响并不大, 但相对来说苯甲酸效果更好. 在最优条件下, 以 75%产率和 94% *ee* 得到产物 **50a**.

确定了最优条件之后, 我们对该反应的底物进行了拓展(表 6). 我们首先以色胺 **9a**、丙炔酸乙酯(**47a**)和一系列的脂肪族 α,β -不饱和醛 **4** 进行一锅法三组份串联反应, 均能以良好到优良的对映选择性得到单个非对映异构体的多取代吲哚啉啉里西汀产物结构. 在这个串联反应中, α,β -不饱和醛的反应效果并不好, 虽经多次尝试, 得到的反应产物很混乱. 为了进一步拓展底物范围, 我们以色胺衍生物和带不同取代基团的丙炔酸酯为反应底物, 分别进行尝试, 反应效果也比较理想, 以中等产率和良好的对映选择性得到串联产物.

为了进一步说明这一串联反应在合成中的潜在应用价值, 我们对环化产物进行转化(Eq. 7). 在 0 °C 下, 以四氢呋喃为溶剂, 以硼氢化钠为还原剂在醋酸中对 **50a** 进行还原^[24], 得到 1 : 1 的混合产物 **51** 和 **52**. 在还原过程中, C-2 位和 C-12b 位的手性保持不变.

表 6 有机催化 α,β -不饱和醛 4、色胺 9 和丙炔酸酯 47 之间的三组分串联反应Table 6 Organocatalyzed three-component cascade reactions of α,β -unsaturated aldehydes 4, tryptamines 9 and alkyl propiolates 47

Entry	R ¹	R ²	R ³	Yield/%	ee/%
1	H	Et	<i>n</i> -Pr	75	94
2	H	Et	Me	88	77
3	H	Et	Et	64	94
4	H	Et	CH ₃ (CH ₂) ₄	70	94
5	H	Et	CH ₃ (CH ₂) ₆	62	96
6	H	Et	MOMO(CH ₂) ₂	49	93
7	H	Me	<i>n</i> -Pr	54	93
8	H	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	51	93
9	Me	Et	<i>n</i> -Pr	66	93
10	MeO	Et	Me	62	93
11	MeO	Et	Et	64	88
12	MeO	Et	<i>n</i> -Pr	55	93
13	MeO	Me	<i>n</i> -Pr	58	93
14	MeO	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	41	79
15	Br	Et	<i>n</i> -Pr	31	95

2 有机催化串联反应合成噁唑啉及噁嗪杂多环结构

上述例子中,在环化反应步骤都是以富电子芳环作为亲核试剂,对亚胺正离子进行进攻。而杂原子,例如O, S 和 N 同样可以作为亲核试剂,可与环状亚胺正离子反应形成噁唑啉环、噁嗪环和咪唑啉环等结构^[5]。在药物化学研究领域,氮杂多环是十分常见的结构片段,因此研究如何构建这类结构,特别是研究这类结构的手性构建有很大的实际应用意义^[25]。2010年,叶金星等^[26~28]报道了一系列的末端带有杂原子的活泼亚甲基化合物与 α,β -不饱和醛或酮之间的不对称有机催化串联反应,取得了很好的结果。下面按照所使用的亲核试剂的结构不同,对叶金星等的研究成果予以介绍。

2.1 以邻氨基苯酚与丙二酸酯衍生的酰胺为亲核试剂

以活泼亚甲基化合物 **53a** 和 α,β -不饱和醛 **4a** 为模板底物,对反应条件进行摸索优化^[26]。反应分两步操作,首先是手性二级胺催化的 Michael 加成。经筛选,发

现在该步反应中最优的反应条件为:以手性二级胺 **8a** 为催化剂,以 DCM 为溶剂,在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下进行。在第二步环化反应中,加入对甲苯磺酸酐酰亚胺正离子的产生继而发生环化反应。在最优的反应条件下,该模板反应能以 90% 的产率, 92 : 8 的 *dr* 值和 96% 的 *ee* 值得到含噁唑啉环的多环结构产物 **54a** (Eq. 8)。

该串联反应对各种不同的反应底物具有较好的普适性(表 7),在邻氨基苯酚片段上可引入不同的取代基团,而对反应结果基本没有影响;对于芳香取代的 α,β -不饱和醛,不管是引入吸电子还是给电子基团,该反应都能取得较好的结果。此外,值得一提的是, **53a** 同样能

对烷基取代的 α,β -不饱和醛进行加成, 只是反应的 *dr* 值不佳, 小于 3 : 1. 这一点, 与 Franzén 小组所使用的丙二酸酯衍生的酰胺 **11** 有很大的不同, 后者对于烷基取代的 α,β -不饱和醛反应根本无法进行, 即使升高反应温度也没有加成反应发生.

表 7 有机催化 α,β -不饱和醛 **4** 和酰胺 **53** 之间的串联反应

Table 7 Organocatalyzed cascade reactions between α,β -unsaturated aldehydes **4** and amides **53**

Entry	R ¹	R ²	Yield/%	<i>dr</i>	<i>ee</i> /%
1	H	Ph	90	92 : 8	96
2	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	55	93 : 7	94
3	H	4-FC ₆ H ₄	64	95 : 5	98
4	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	83	92 : 8	90
5	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	82	92 : 8	85
6	H	CH ₃	93	73 : 27	92
7	H	CH ₃ CH ₂	60	67 : 33	94
8	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	86	93 : 7	94
9	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	81	94 : 6	96
10	Cl	3-CH ₃ C ₆ H ₄	54	95 : 5	96
11	Cl	2-ClC ₆ H ₄	33	93 : 7	99

至于该串联反应的机理, 与前面提到的几种类似, 先是 Michael 加成得到半缩醛胺 **55**, 其中酯基与苯基以热力学稳定的反式结构存在; 然后在酸性条件下, 产生亚胺正离子中间体; 最后酚羟基对正离子进行进攻, 其选择性主要是从苯基相反的一侧进行进攻(Scheme 23).

Scheme 23

2.2 以邻氨基苯甲酸及其类似物与丙二酸酯衍生的酰胺为亲核试剂

同样是在 2010 年, 叶金星等^[27]还报道了邻氨基苯甲酸及其类似物与丙二酸酯衍生的酰胺 **55** 与 α,β -不饱和醛 **4** 之间的串联反应(Eq. 9). 反应条件与第 2.1 节中的类似, 只是最佳的反应温度为室温. **55a** 和 **55b** 在结构上一个为苯甲酰胺, 另一个为苯甲酸, 然而反应的最终产物却都是 **56a**. 这说明反应过程中, **55a** 中的苯甲酰胺在酸性条件下水解成羧酸. 同时, 他们还发现, 在同样的

反应条件下, 以 **55a** 为亲核试剂时不管在反应速度上, 还是在最终产物的对映选择性方面, 都要优于 **55b**. 这可能是因为 **55b** 中的羧酸在 Michael 加成过程中, 可能会与手性二级胺催化剂相互作用, 而导致反应相对而言较难以进行. 此外, 相比第 2.1 节中的反应, 以 **55a** 为亲核试剂的反应非对映选择性较差, 对于其与 **4a** 的模板反应即便在最优反应条件下也仅达到 4 : 1, 反应产率和对映选择性分别为 74% 和 97%.

该串联反应同样也具有较好的底物普适性, 作者尝试了各种芳香取代的 α,β -不饱和醛, 不管是引入吸电子还是给电子基团, 该反应都能以中等到良好的产率, 大于 90% 的对映选择性, 得到各种含噁唑的杂多环结. 非对映选择性较差, 介于 79 : 21 至 86 : 14 之间.

而对于另外一种邻氨基苯甲酸衍生的邻氨基苄醇与丙二酸酯反应得到的活泼亚甲基化合物 **55c**, 上述串联反应也可以很好地给出各种噁唑三环结构产物(Eq. 10). 与 **55c** 相比较, 产率有很大的提高, 各种反应底物都能以优良的产率得到串联产物. 可能是由于, 羟甲基较之羧基在空间位阻上较小的原因, 在成噁唑环这一步给出的非对映选择性进一步下降, 为 1 : 1 至 2 : 1.

以邻氨基苯甲酰胺(**58**)代替色胺 **9a**, Rueping 小组^[19]尝试了其于环己二酮和 α,β -不饱和醛的不对称 Michael 加成产物之间的反应(Eq. 11). 与 Eq. 10 不同的是, 在 Rueping 等的反应体系中, 苯甲酰胺并未发生水解, 而是仍旧以 NH₂ 的状态对酸性条件下产生的酰亚胺正离子进行加成, 以单一异构体的形式, 66% 的产率和 99% 的对映选择性得到噁唑多环产物 **59**. 这可能是因为 Rueping 小组使用相对较弱的醋酸促进串联反应, 而叶金星等使用相对较强的对甲苯磺酸或者 HBr. 在强酸性条件下, 苯甲酰胺片断水解成苯甲酸片断.

2.3 以 55c 为亲核试剂对 α,β -不饱和酮的 Michael 加成/环化串联反应

在手性二级胺催化的不对称 Michael 加成中, 所使用的亲电试剂一般为 α,β -不饱和醛, 很少有 α,β -不饱和酮的报道. 最近, 叶金星等^[28]以金鸡纳碱衍生的多官能团化的伯胺 **61** 为催化剂, 成功发展了 **55c** 和 α,β -不饱和酮 **60a** 之间的串联反应(Eq. 12). 以甲基苯乙烯基酮(**60a**)为模板底物, 对该串联反应的两步进行详细地优化. 在对一系列的手性胺催化剂进行筛选之后, 发现 **61** 的催化效果最好. 在第一步反应中使用较少量的 1,4-二氧六环为溶剂, 反应在室温下进行. 而在第二步反应中, 加入较大量的 DCM 进行稀释, 再加入 HBr, 通过这样的优化可使得反应的非对映选择性有很大的提高. 催化剂的量最低可以降到 2 mol%, 只是 Michael 加成反应的时间较长通常需要数天. 在最优反应条件下, 对于模板底物, 以 88% 的产率, 9:1 的 *dr* 值和 93% 的 *ee* 值得到串联产物 **62a**. 与其它同类型的串联反应类似, 该反应的不对称选择性来源于第一步的胺催化 Michael 加成. 但是, 在第二步反应, 即醇羟基进攻亚胺正离子这一步, 该反应的选择性却与前面其它类似反应体系在该位置的选择性有很大不同.

该串联反应具有较好的底物普适性, 叶金星等尝试了各种不同甲基芳香烯基甲基酮和 **55c** 之间的反应, 均能以优良的产率, 高非对映选择性和优良的对映选择性

得到串联产物. 此外他们还尝试了, 几种烷基烯基甲基酮或乙基酮和 **55c** 之间的反应, 均能以大于 90% 的产率和对映选择性, 高非对映选择性得到串联产物.

此外, 对于环状的 α,β -不饱和酮, 以 **63** 为例进行了尝试(Eq. 13). 该反应需要在大当量的催化剂促进下, 长时间反应才能有效的进行, Michael 加成这一步需要 9 d. 而第二步, 需要在室温下反应 4 d. 最终能以 26% 产率和 95% *ee* 得到串联产物.

3 其它不对称有机催化 Michael 加成/酰亚胺正离子环化反应

在不对称有机催化的几种不同催化模式中, 手性 Brønsted 酸催化是其中很重要的一大类, 其中应用最为广泛的是手性磷酸催化剂^[16]. 2009 年, 龚流柱等^[29]以手性磷酸为催化剂, 成功发展了噁唑啉酮 **65**, α,β -不饱和酮 **4** 和伯胺 **66** 之间的三组分串联反应(Eq. 15). 由于存在伯胺 **66** 对噁唑啉酮 **65** 直接开环生成酰胺的竞争, 反应条件的摸索和筛选对该串联反应的成功进行尤为重要. 经过仔细的筛选, 发现以联萘酚衍生的手性磷酸 **67** 为催化剂, 以氯仿为溶剂, 在 0 °C 下反应, 可以有效地抑制副反应的发生. 经优化后, 该反应能以良好的产率, 优秀的对映选择性得到环化产物 **68**. 该反应具有很好的底物普适性, 对于不同的 R^1 , R^2 以及 Ar 基团, 反应都能很好的进行, 通过几种基团的组合, 可以方便地合成数十种环化产物.

随后, 龚流柱等将 Eq. 15 中的芳胺 **66** 改成 α 位苄基和氨基取代的丙二酸酯 **69** (Scheme 24), 在类似的反应条件下可以得到环化产物 **70**; 虽然在苄基芳环上带有强给电子基团, 但是仅在手性磷酸的条件下, 由于磷酸酸性较弱, 在这一步反应中 PS 反应并未发生; 因此, 需要加入更强的酸促进 PS 反应. 在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作用下, **70** 中的烯胺形成酰亚胺正离子 **71**, 富电子芳环进攻亚胺碳原子得到产物 **72**. 该反应具有很好的非对映选择性, 在产物 **72** 中含三个手性中心, 但是仅仅生成一个非对映体. 尝试改变 **4** 和 **69** 中的 R^1 和 R^2 , 该反应均能很好的进行.

Scheme 24

2011 年, 陈应春等^[30]以手性二级胺 **8a** 为催化剂, 以 N 原子上带有强吸电子砒基的 1,3-二烯 **73** 为亲电试剂, 以末端带有芳香基团的脂肪醛 **74** 为亲核试剂, 发展了一种高效构建杂多环结构 **75** 的反应 (Eq. 16). 首先, **73** 和 **74** 在 **8a** 催化下发生类似 Diels-Alder 反应的过程, 得

到半缩醛胺 **76**; 而 **76** 在酸性条件下, 产生磺酰亚胺正离子 **77**; 最后发生 Friedel-Crafts 反应得到稠环产物 **75** (Scheme 25).

Scheme 25

前面提到的几类反应的底物中, 除了 Franzén 等的部分反应底物, 通常都是使用含富电子芳基的试剂. Franzén 等虽然成功应用了普通的芳香环底物, 但是需要在较剧烈的反应条件下才能成环^[10b]. 强酸性和高温的剧烈反应条件通常会带来两个负面的影响, 其一是反应产率通常会较低, 其二是反应的选择性通常较差. 陈应春等通过在双烯底物 **73** 中引入强吸电子的砒基, 使得反应在环化这一步可以在相对温和的室温下进行. 即便是对于不含给电子基团的苯基, 该反应也能很好进行.

该反应具有很好的底物普适性, 部分结果如 Scheme 26 所示. 对于所有反应底物, 均能以单一非对

Scheme 26

映异构体得到高光学纯的环化产物, 其中多数底物给出接近光学纯的产物. 脂肪醛 **74** 末端为苯基时, 也能以 85% 的产率得到产物. 此外, 脂肪链上还可引入杂原子. 不过, 该反应的双烯底物仅局限于芳基和酯基取代, 而对于其它取代基团, 并未见报道.

最近, 许鹏飞等^[31]报道了 α -羰基丁内酰胺(**78**), α,β -不饱和醛 **4** 和色胺 **9** 的三组分串联反应(Scheme 27). 该反应与第 1.2.3 节中介绍的串联反应相似, 不同之处在于第 1.2.3 节中的串联反应以 1,3-二羰基化合物为 Michael 加成给体, 而许鹏飞等以 1,2-二羰基为亲核试剂. 反应条件也略有不同, 许鹏飞等以 *ent*-**8a** 为催化剂, 苯甲酸为添加剂, 促进 Michael 反应, 同时在这一步引入手性; 而后, 再加入色胺 **9** 和等物质的量的苯甲酸, 通过 PS 反应环化得到五元环结构的产物 **79**. 在底物拓展方面, 作者主要对不同 α,β -不饱和醛进行尝试; 该反应对各种芳香取代不饱和醛具有较好的普适性, 都能以良好的产率, 优异的对映选择性得到串联产物, 反应的非对映选择性大于 2:1.

Scheme 27

References

- [1] For reviews, see: (a) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239.
(b) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.
(c) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.
(d) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285.
(e) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963.
(f) Clement, N. D.; Cavell, K. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3845.
(g) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.
(h) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395.
(i) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.
(j) Jakopin, Z.; Dolenc, M. S. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 651.
- [2] For selected references: (a) Enders, D.; Thiebes, T. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 573.
(b) Liddell, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 773.
(c) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 520.
(d) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435.
(e) Saxton, J. E. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 559.
(f) Mitchinson, A.; Nadin, A. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862.
- [3] For selected reviews on organocatalysis, see: (a) Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
(b) List, B.; Yang, J.-W. *Science* **2006**, *313*, 1584.
(c) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819.
(d) Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001.
(e) Special issue on organocatalysis: *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413.
(f) Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
(g) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638.
(h) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138.
(i) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178.
- [4] For selected reviews, see: (a) Yu, X. H.; Wang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037.
(b) Grondal, C.; Matthieu, J.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167.
(c) Alba, A. N.; Companyó, X.; Viciano, M.; Rios, R. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1432.
(d) Bernhard, W.; Muhammad, A.; Sander, S. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 846.
(e) Peng, F. Z.; Shao, Z. H. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 4144.
(f) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237.
- [5] Royer, J.; Bonin, M.; Micou, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311 and references therein.
- [6] Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030.
- [7] For examples of conjugate additions promoted by prolinol TMS ether, see: (a) Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jør-

- gensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305.
- (b) Carlone, A.; Cabrera, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101.
- (c) Carlone, A.; Marigo, M.; North, C.; Landa, A.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 4928.
- [8] For reviews on organocatalytic conjugate additions, see: (a) Tsogova, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701.
- (b) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058.
- (c) Zhu, Q.; Lu, Y. X. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 951.
- (d) Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065.
- (e) Sulzer-Mosse, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123.
- (f) Ying, A. G.; Wu, C. L.; Fu, Y. Q.; Ren, S. B.; Liang, H. D. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1587 (in Chinese).
- (应安国, 武承林, 付永前, 任世斌, 梁华定, 有机化学, **2012**, *32*, 1587.)
- [9] Stöckigt, J.; Antonchick, A. P.; Wu, F. R.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8538.
- [10] (a) Franzén, J.; Fisher, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 787.
- (b) Zhang, W.; Franzen, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 499.
- [11] (a) Cordell, G. A. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Vol. 50, Academic Press, New York, **1998**.
- (b) Szántay, C.; Honty, K. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 25, Ed.: Saxton, J. E., Wiley, New York, **1994**, p. 161.
- (c) Baxter E. W.; Mariano, P. S. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 8, Ed.: Pelletier, S. W., Springer, New York, **1992**, p. 197.
- [12] (a) Wu, X. Y.; Dai, X. Y.; Nie, L. L.; Fang, H. H.; Chen, J.; Ren, Z. J.; Cao, W. G.; Zhao, G. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2733.
- (b) Fang, H. H.; Wu, X. Y.; Nie, L. L.; Dai, X. Y.; Chen, J.; Cao, W. G.; Zhao, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5366.
- (c) Dai, X. Y.; Wu, X. Y.; Fang, H. H.; Nie, L. L.; Chen, J.; Deng, H. M.; Cao, W. G.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3034.
- (d) Wu, X. Y.; Zhang, Y.; Dai, X. Y.; Fang, H. H.; Chen, J.; Cao, W. G.; Zhao, G. *Synthesis* **2011**, 3675.
- (e) Wu, X. Y.; Fang, H. H.; Liu, Q.; Nie, L. L.; Chen, J.; Cao, W. G.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7251.
- (f) Wu, X. Y.; Dai, X. Y.; Fang, H. H.; Nie, L. L.; Chen, J.; Cao, W. G.; Zhao, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10510.
- [13] Deiters, A.; Chen, K.; Eary, C. T.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4541.
- [14] Zhang, W.; Bah, J.; Wohlfarth, A.; Franzén, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13814.
- [15] Rueping, M.; Volla, C. M. R. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 79.
- [16] Reviews on chiral Brønsted acid catalysis: (a) Bolm, C.; Rantanen, T.; Schiffrers I.; Zani, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758.
- (b) Akiyama, T.; Itoh J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999.
- (c) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.
- (d) Doyle A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- (e) Kampen, D.; Reisinger C. M.; List, B. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395.
- (f) Yamamoto H.; Payette, N. In *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Ed.: Pihko P. M., Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, p. 73.
- [17] Lin, S. Z.; Deiana, L.; Tsegai, A.; Córdova, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 398.
- [18] Franke, P. T.; Richter, B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6317.
- [19] Rueping, A. M.; Volla, C. M. R.; Bolte, M.; Raabe, G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2853.
- [20] Hirst, G. C. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 5, Ed.: Paquette, L. A., Wiley, New York, **1995**, p. 3576.
- [21] (a) Tejedor, D.; González-Cruz, D.; Santos-Expósito, A.; Marrero-Tellado, J. J.; de Armas, P.; García-Tellado, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3502.
- (b) Tejedor, D.; López-Tosco, S.; Fabio Cruz-Acosta, F.; Méndez-Abt, G.; García-Tellado, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2090.
- [22] For selected examples of domino reactions and MCRs employing alkyl propiolates as reaction partners, see: (a) Tejedor, D.; Santos-Expósito, A.; García-Tellado, F. *Chem. Commun.* **2006**, 2667.
- (b) Tejedor, D.; Santos-Expósito, A.; García-Tellado, F. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1201.
- [23] For selected examples of asymmetric catalyzed addition of alkyl propiolates to electrophiles, see: (a) Gao, G.; Wang, Q.; Yu, X. Q.; Xie, R. G.; Pu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *45*, 122.
- (b) Lin, L.; Jiang, X.; Liu, W.; Qiu, L.; Xu, Z.; Xu, J.; Chan, A. S. C.; Wang, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2329.
- (c) Trost, B. M.; Weiss, A. H.; Jacobi von Wangelin, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8.
- (d) Fujimori, S.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4964.
- [24] (a) Marshall, J. A.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 421.
- (b) Johnson, W. S.; Bauer, V. J.; Franck, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 72.
- (c) Marshall, J. A.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1485.
- [25] (a) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2239.
- (b) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.
- (c) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.
- (d) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285.
- (e) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963.
- (f) Clement, N. D.; Cavell, K. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3845.
- (g) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.
- (h) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395.
- (i) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.
- [26] Jin, Z. C.; Huang, H. C.; Li, W. J.; Luo, X. Y.; Liang, X. M.; Ye, J. X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 343.
- [27] Jin, Z. C.; Yu, F.; Wang, X.; Huang, H. C.; Luo, X. Y.; Liang, X. M.; Ye, J. X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1809.
- [28] Jin, Z. C.; Wang, X.; Huang, H. C.; Liang, X. M.; Ye, J. X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 564.
- [29] Jiang, J.; Qing, J.; Gong, L. Z. *Chem. Eur. J.* **2011**, *15*, 7031.
- [30] Zhou, S. L.; Li, J. L.; Dong, L.; Chen, Y. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5874.
- [31] Zhu, H. L.; Ling, J. B.; Xu, P. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7737.

(Zhao, C.)