

文章编号: 1001-3555(2022)06-0584-19

## 有机催化不对称 Michael/ 环化串联反应的研究进展

穆宏文<sup>1,2</sup>, 金言<sup>1</sup>, 王黎明<sup>2</sup>, 郑明善<sup>1\*</sup>, 金璞<sup>1,2\*</sup>

(1. 延边大学药学院, 吉林 延吉 133000; 2. 吉林医药学院药学院, 吉林 吉林 132013)

**摘要:** 串联反应能够减少反应步骤、简化操作、降低成本、实现高效率转化, 符合原子经济性和绿色化学理念. 特别是有机催化的不对称串联环化反应以一锅法连续催化多个化学反应, 为高效合成多手性中心环状结构提供了新方法. 不对称 Michael / 环化串联反应是构建光学活性化合物的常用方法之一, 近些年, 各种有机小分子催化剂应用于不对称 Michael/ 环化串联反应的报道不断增加, 并且取得了重大进展. 我们根据不同的催化剂类型综述了近5年来关于不对称 Michael/ 环化串联反应的研究进展, 并对有机催化不对称 Michael/ 环化串联反应的发展趋势进行了展望.

**关键词:** Michael/ 环化串联反应; 不对称催化; 有机小分子催化剂

**中图分类号:** O643.32      **文献标志码:** A      **DOI:** 10.16084/j.issn1001-3555.2022.06.007

Michael反应是有机合成领域中的重要反应, 是指亲电的共轭体系(Michael受体)与亲核的负碳离子(Michael给体)进行的共轭加成, 是活性亚甲基化物烷基化的一种重要方法, 也是最常用于构筑C—C键的方法之一<sup>[1-2]</sup>. 不对称Michael/环化串联反应是指包含Michael加成和环化反应的串联反应, 常用于构建具有多个手性中心的复杂环状结构, 如广泛存在的双环、含氧杂环、螺环和多环结构等<sup>[3-6]</sup>, 也是合成许多天然产物和药物骨架结构的关键反应<sup>[7-8]</sup>. 因此, 成为不对称反应的研究热点.

近些年, 有机催化的不对称Michael/环化串联反应备受关注, 各种有机催化剂如手性膦类<sup>[9-13]</sup>、金鸡纳碱类<sup>[14-22]</sup>、(硫)脲类<sup>[23-27]</sup>等有机催化剂以及一些金属<sup>[28-34]</sup>催化剂被应用于不对称Michael/环化串联反应, 并取得了重大进展. 我们根据不同的催化剂类型进行分类, 综述了近5年来有机催化不对称Michael/环化串联反应的研究进展.

### 1 手性膦类催化剂

2018年, Hodík小组<sup>[35]</sup>开发了一种新的方法制备具有烷基、烯基、炔基、芳基或杂芳基的螺环二氢喹诺酮类手性化合物, 该小组利用有机膦催化剂

Cat 1催化炔丙基醇和环状 $\beta$ -氧代酯的不对称多米诺Michael加成/内酰胺化串联反应(图1). 研究发现, 该反应体系具有良好的普适性, 以38%~81%的产率, 优异的非对映选择性(>20:1 dr)和对映选择性(高达99:1 er)得到目标产物. 这种一步多米诺迈克尔加成-内酰胺化过程反应条件温和、原料价廉易得, 一步反应产生具有两个相邻手性中心的螺环产品, 其中一个手性季碳中心. 且机理研究表明, 手性磷酸和手性二磷酸镁均能作为催化活性物质, 但是原位生成的手性磷酸镁盐能产生更快速的反应和更高的收率.

2019年, Xiao实验组<sup>[36]</sup>报道了有机膦催化剂Cat 2催化3-烯炔(7-氮杂)羟基吡啶与3-苯并咪唑基乙烯基酮的不对称Rauhut-Currier/Michael加成串联反应(图2). 研究发现, 该反应条件温和(在0.4 nm分子筛的存在下, 5%(摩尔分数)的Cat 2在甲苯溶剂中于5 °C条件下反应12 h), 以57%~93%的产率, 最高达>19:1 dr和优秀的对映选择性(96%~>99% *ees*)得到产物, 当反应规模扩大>1000倍, 仍能够保持产品的*ee*值. 实现了对苯并咪唑底物以[4+2]环加成的形式直接进行不对称脱芳反应, 所得手性产物可以进一步转化为其他的 $\alpha$ -羟甲基化或多环骨

收稿日期: 2022-07-10; 修回日期: 2022-08-16.

基金项目: 国家自然科学基金项目(NNSFC, Grant Nos. 81660646); 吉林省科技厅自然科学基金项目(YDZJ202201ZYTS552)资助(Supported by the National Natural Science Foundation of China (NNSFC, Grant Nos. 81660646) and Natural Science Foundation of Jilin Province (YDZJ202201ZYTS552)).

作者简介: 作者简介: 穆宏文(1998-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 有机合成及不对称催化(Mu Hong-wen(1998-), female, Postgraduate, research field: organic synthesis and asymmetric catalysis).

\* 通信联系人, E-mail: zhengmingshan@ybu.edu.cn; jinying2288@163.com.

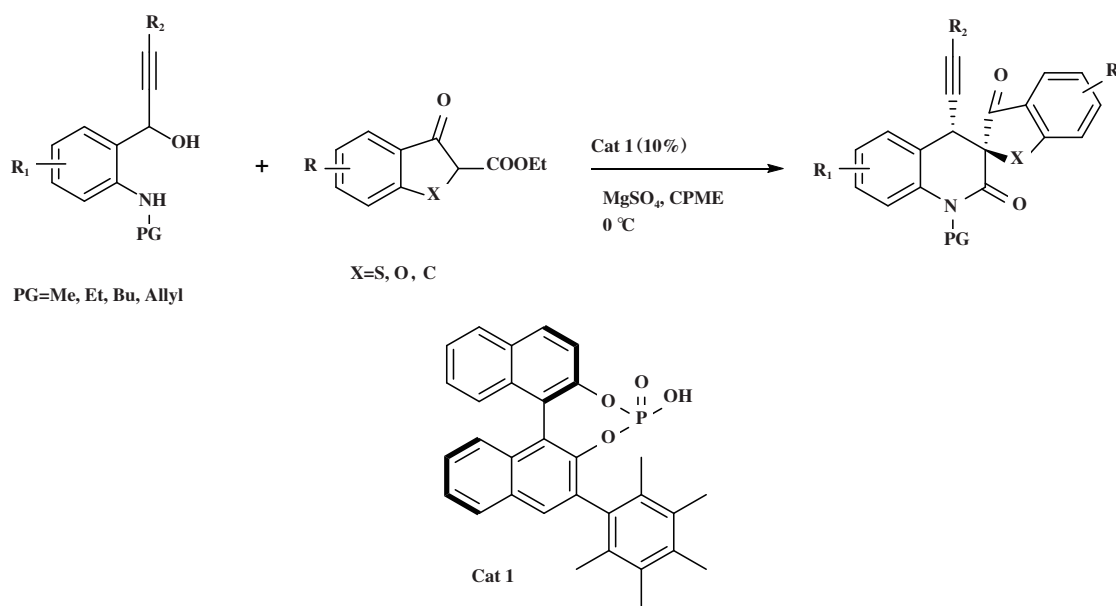


图1 催化剂 Cat 1 催化多米诺 Michael 加成/内酰胺化串联反应

Fig.1 Cat 1 Catalyzes domino Michael addition/lactamization tandem reaction

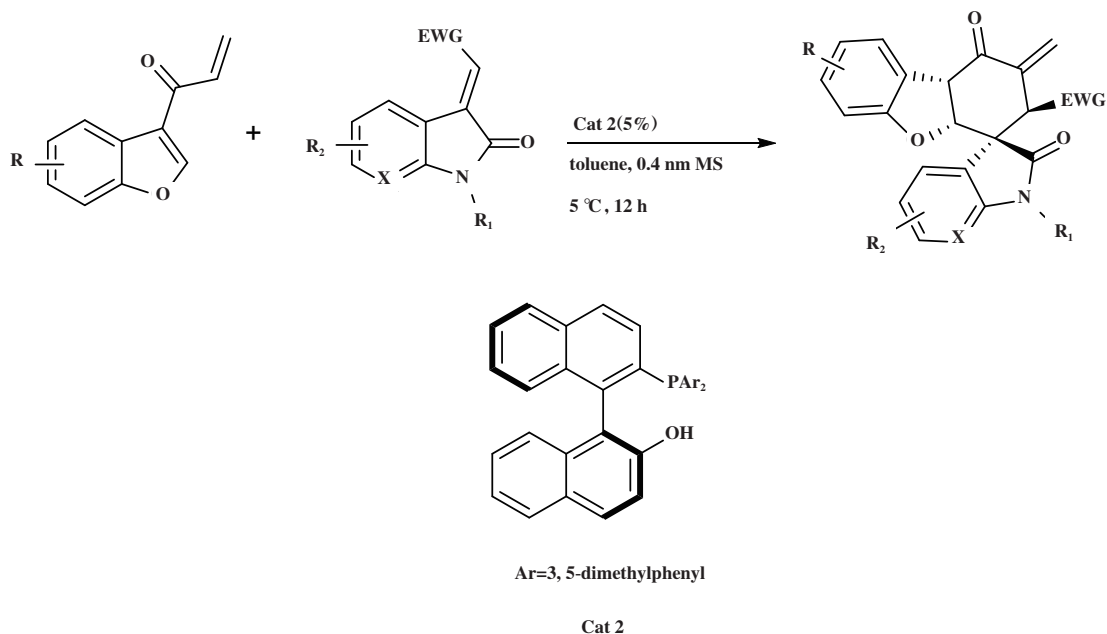


图2 催化剂 Cat 2 催化Rauhut-Currier/Michael加成串联反应

Fig.2 Cat 2 Catalyzes the Rauhut-Currier/Michael addition tandem reaction

架衍生物, 值得一提的是转换过程中, 产物的立体选择性没有发生变化。

2019年, Xia小组<sup>[37]</sup>发展了一种手性磷酸催化剂 Cat 3 参与的不对称 Michael/Retro-Mannich/Mannich 串联反应(图3), 在 10%(摩尔分数) 催化剂作用下, 合成一系列的 3-(吡啶-3-基)-吡咯烷类化

合物, 该串联反应条件温和, 能以 65%~91% 的收率, 最高达 >19 : 1 dr 和 54%~92% 的对映选择性获得产物。实验组通过 DFT 计算, 提出了一种可能的催化循环机理(图4), 该反应被证实为 3 步反应: 首先, 在 Cat 3 的存在下, 吡啶环的 C3 位与  $\alpha, \beta$ -不饱和酮 (INT0 至 INT1) 完成 Michael 加成反应, 该步反应是

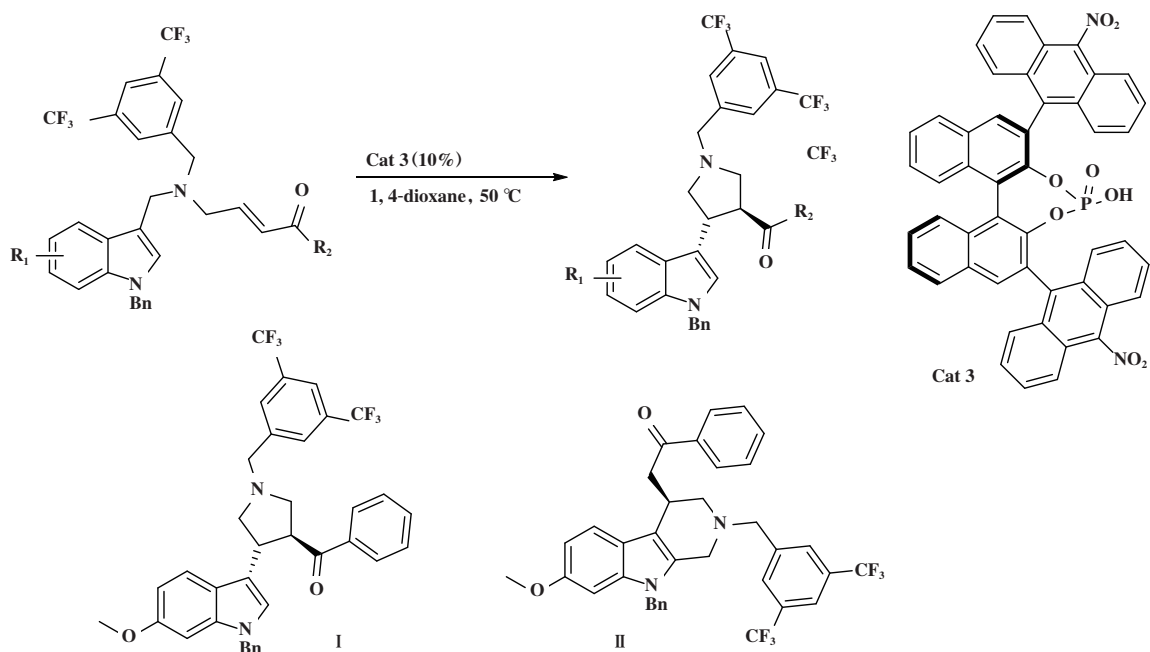


图3 催化剂 Cat 3 催化 Michael/Retro-Mannich/Mannich 串联反应  
Fig.3 Cat 3 Catalyzes Michael/Retro-Mannich/Mannich tandem reaction

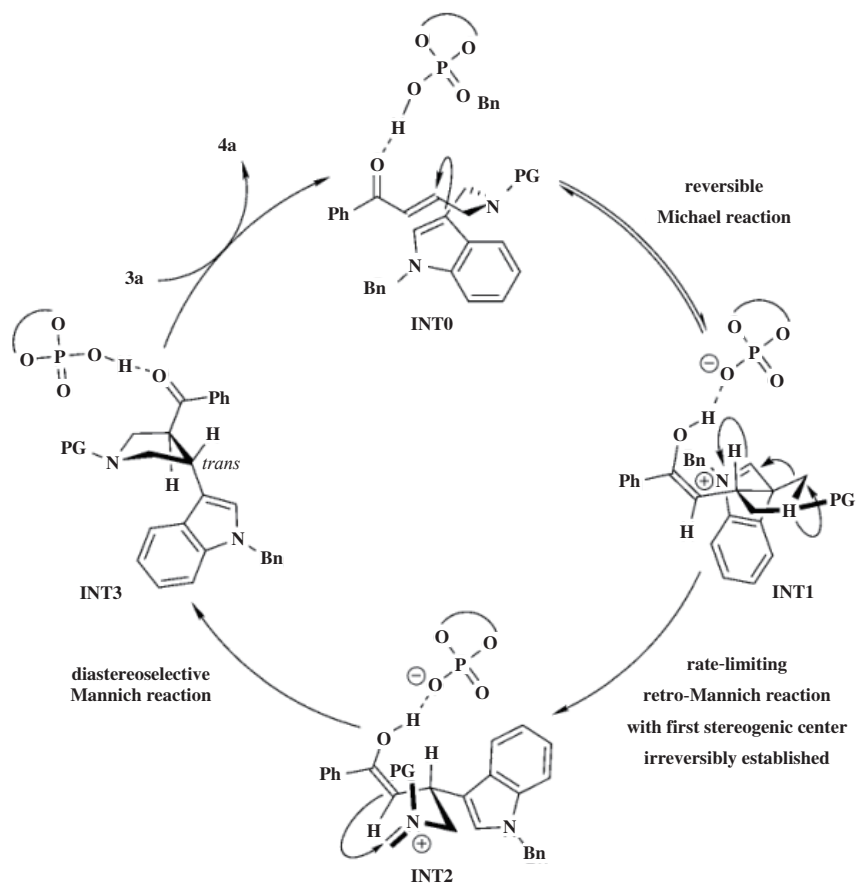


图4 催化剂 Cat 3 催化 Michael/Retro-Mannich/Mannich 串联反应机理  
Fig.4 Mechanism of Michael/Retro-Mannich/Mannich tandem reaction catalyzed by Cat 3

可逆的。随后, INT1 发生 Retro-Mannich 反应(INT1 至 INT2), 建立第一个立体中心。由于该步具有最高的能垒, 因此, 该步限制了整个反应的速率。最后, INT2 发生 Mannich 反应生成 INT3, 该步反应具有优异的非对映选择性。其中反式-3-(吡啶-3-基)吡咯的形成主要是因为相应的闭环过渡态中存在最小的空间斥力。同时, 实验组还研究了两种可能的副反应途径, 即吡啶环的 C2 位对 INT0 的  $\alpha, \beta$ -不饱和酮部分或 INT2 的亚胺部分的亲核攻击, 因此在原

料吡啶的苯环上引入 6-OMe 基团可增强 C2 位的亲核性, 从而主产物将由 I 变为 II, 该副反应路径具有能量竞争性。

2020 年, Gao 小组<sup>[38]</sup>报道了使用手性膦类催化剂 Cat 4 催化环状 1,3-二羰基化合物与  $\beta, \gamma$ -不饱和  $\alpha$ -酮酯的不对称 Michael 加成/环化串联反应(图 5)。该研究以 25%~99% 的产率和对映选择性(55%~94%)得到了目标产物, 也为构建光学纯 9-烷基四氢萘酮提供了一种简便的合成方法。

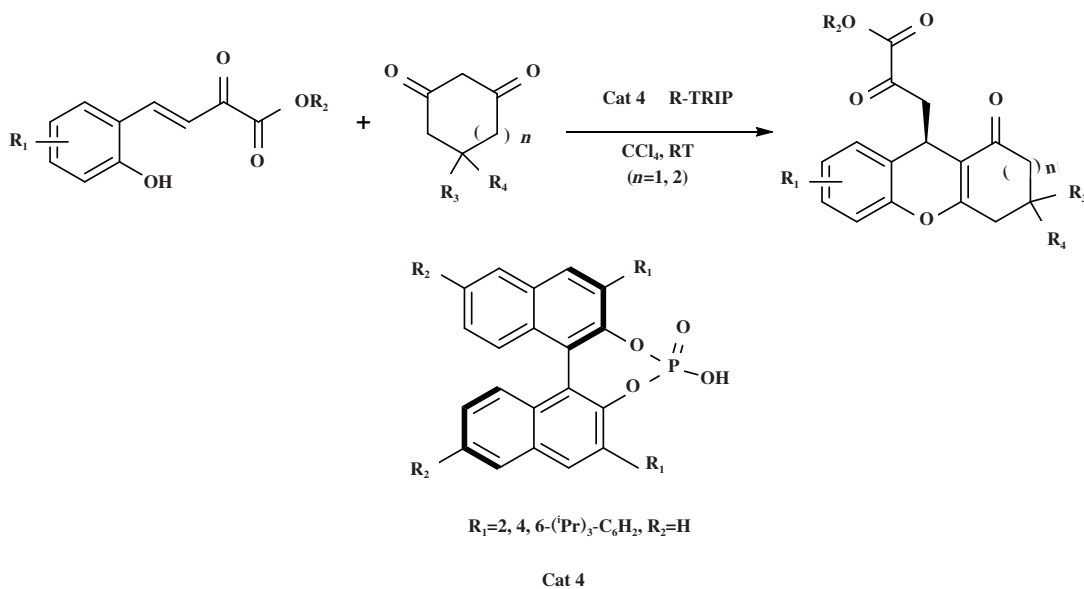


图5 催化剂 Cat 4 催化 Michael 加成/环化串联反应

Fig.5 Cat 4 Catalyzes Michael addition/cyclization tandem reaction

2021 年, Gao 小组<sup>[39]</sup>利用 L-异亮氨酸衍生的酰胺膦催化剂 Cat 5 催化  $\gamma$ -芳基-3-丁酸的三聚化反应, 该反应经历了异构化为烯丙酸酯、[3+2] 环化和 Michael 加成等一系列反应(图 6)。通过“一锅法”立体选择性地合成了含季碳中心的环戊烯类化合物, 18 种  $\gamma$ -芳基-3-丁酸底物均适用于该反应, 以 25%~85% 的产率, 优秀的对映选择性(95%~>99% *ees*) 得到手性环戊烯衍生物。但催化剂用量过大(30% (摩尔分数)), 研究发现当催化剂用量分别降低至 20% 和 10% (摩尔分数) 时, 产品的 *ee* 保持不变(97% *ee*), 但产率明显降低, 分别下降了 15% 和 39%, 即使延长反应时间, 产率也没有提高。

## 2 手性方酰胺类催化剂

2018 年, Hu 小组<sup>[40]</sup>报道了 1,3-环己二酮和 3-烯-2-羟吡啶之间的高对映选择性 Michael/ 环化串

联反应(图 7)。在 5% (摩尔分数) 的双功能有机催化剂 Cat 6 的作用下, 以优秀的产率(97%~99%) 和最高达 > 99% 的对映选择性得到手性螺(2-氨基-4H-吡喃-羟吡啶) 衍生物。

2018 年, Song 小组<sup>[41]</sup>利用方酰胺催化剂 Cat 7 催化 2-对甲苯磺酰氨基查尔酮和 2-硫代-4-噻唑酮衍生物之间的不对称 *aza*-Michael/Michael 加成串联反应(图 8), 合成具有 3 个连续立体中心的手性螺噻唑酮四氢喹啉化合物。以最高达 > 99% 的产率, > 25 : 1 *dr* 的非对映选择性和 31%~96% 的对映选择性得到目标产物。

2019 年, Xian 小组<sup>[42]</sup>报道了双功能方酰胺催化剂 Cat 8 催化的 1,3-环己二酮和  $\alpha, \beta$ -不饱和吡啶酰胺类化合物之间的不对称 Michael 加成/内酯化串联反应(图 9), 筛选出的催化剂体系以中等到优秀的收率(50%~99%) 和对映选择性(49%~99%) 得到 3,4-

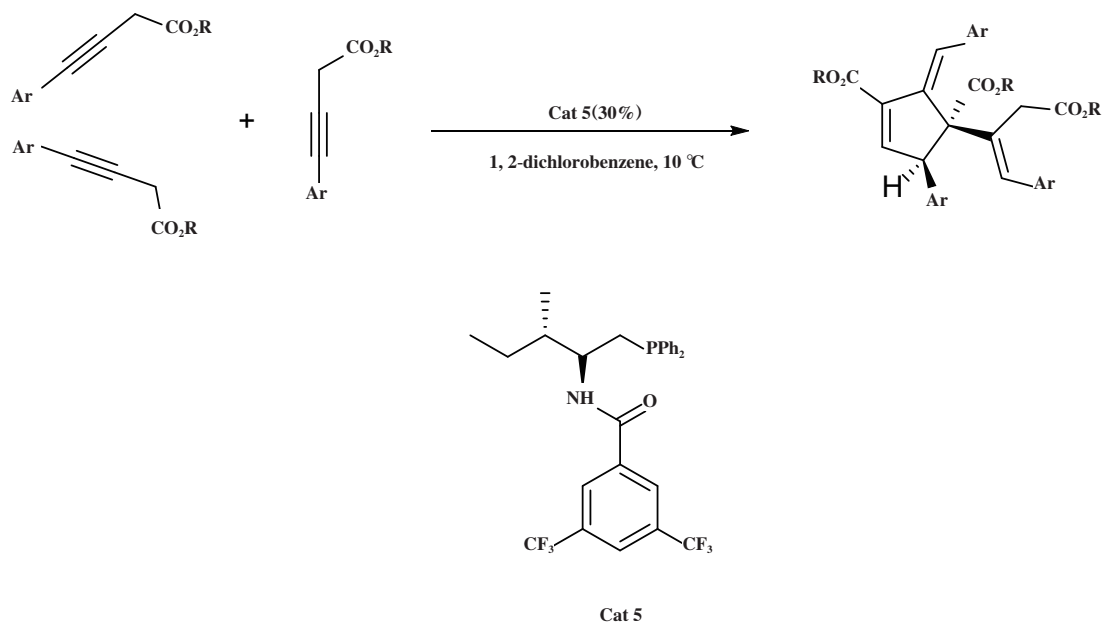


图6 催化剂 Cat 5 催化异构化/[3+2]环化/Michael 加成串联反应

Fig.6 Cat 5 Catalyzes isomerization/[3+2]cyclization/Michael addition tandem reaction

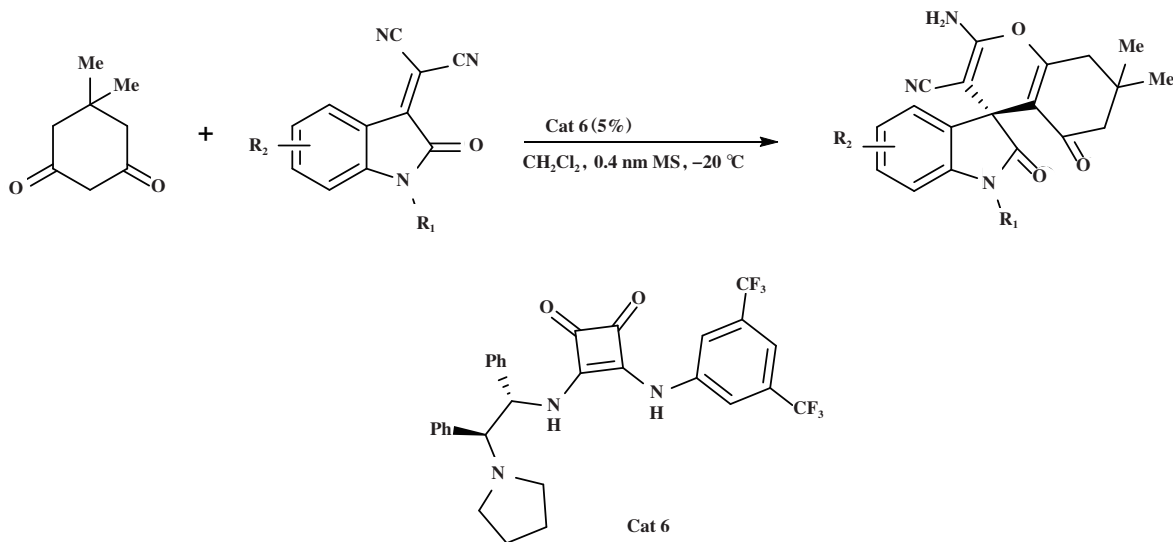


图7 催化剂 Cat 6 催化 Michael/环化串联反应

Fig.7 Cat 6 Catalyzes Michael/cyclization tandem reaction

二氢吡喃-2-酮, 对不同取代的  $\alpha, \beta$ -不饱和 N-酰基杂环表现出普适性. 值得一提的是, 实验组对催化剂用量没有进行筛选, 直接使用了 20%(摩尔分数) 的催化剂.

2019年, Chen 小组<sup>[43]</sup>报道了一种金鸡纳生物碱衍生的硫方酰胺催化剂 Cat 9 为催化剂催化苯甲酰丙二腈和硝基烯烃的不对称 Michael/Henry 串联反应(图 10). 该反应以良好的收率和高达 98% 的对

映选择性合成了含手性中心的环戊烯类化合物. 基于实验数据和初步理论分析(Hartree-Fock 计算), 提出了硫方酰胺催化不对称 Michael 加成反应和辅助 E2 消除的机理. 该小组推测反应机理可能是(图 11): 两种底物硝基烯烃和苯甲酰丙二腈均被双功能硫方酰胺 Cat 9 协同活化, 通过过渡态 TS1 形成第一个 C—C 键. 生成的迈克尔加合物通过 TS2 进行分子内 Henry 反应, 优先形成中间体 B, 而 A 则由于空间排

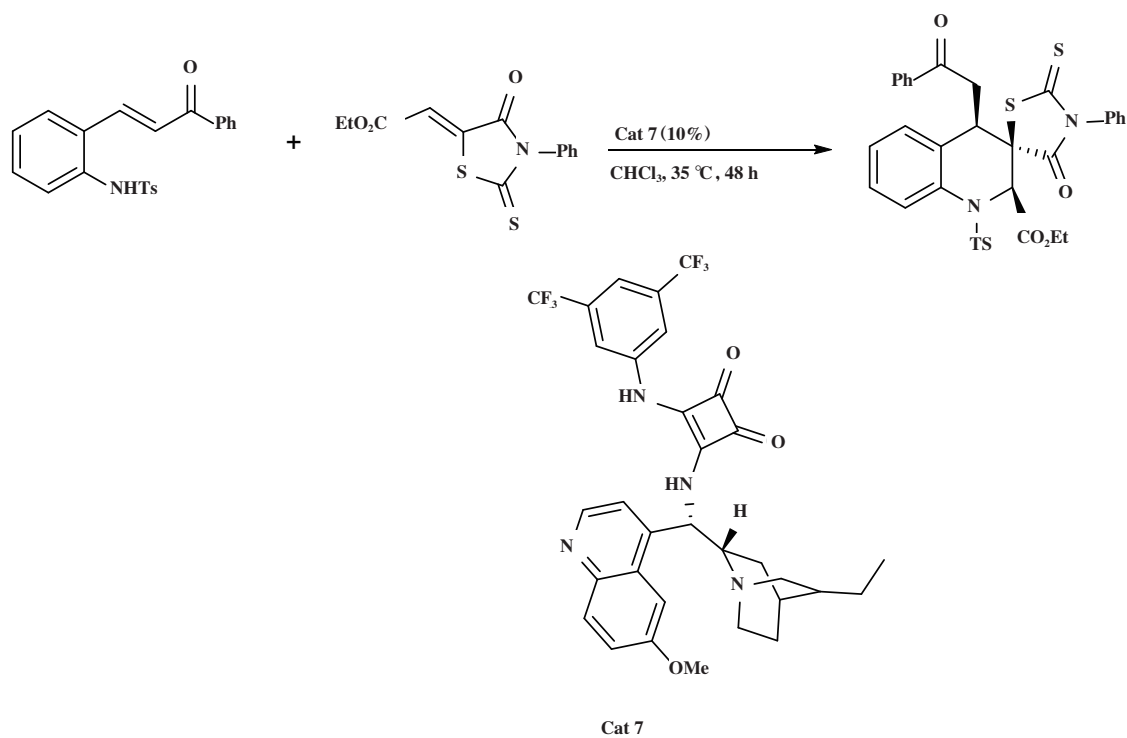
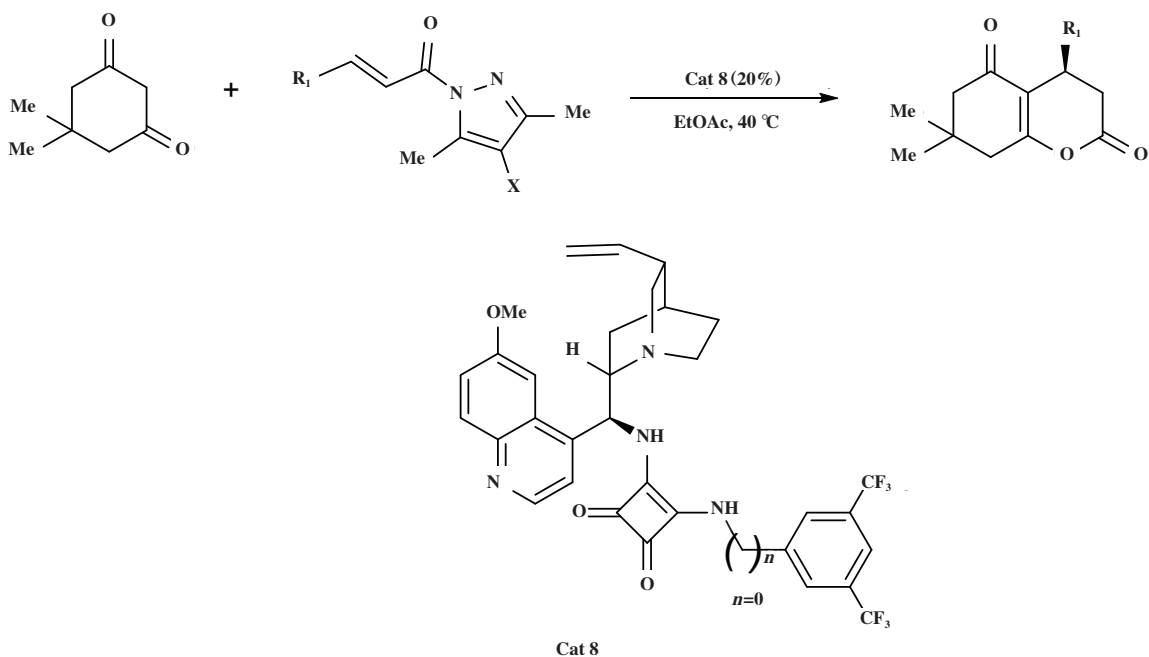
图 8 催化剂 Cat 7 催化 *aza*-Michael/Michael 加成串联反应Fig.8 Cat 7 Catalyzes *aza*-Michael/Michael addition tandem reaction

图 9 催化剂 Cat 8 催化 Michael 加成/内酯化串联反应

Fig.9 Cat 8 Catalyzes Michael addition/lactonization tandem reaction

斥而受到不利影响. 此外, 中间体的计算研究显示 B 在热力学上比 A 更稳定. 然后中间体 B 的羟基部分对近端氰基进行分子内亲核进攻得到双环中间体 C.

最后, 中间体 C 通过 E1 消除转化为异构体 E 和 F 的混合物, 或通过 E2 消除转化为单一异构体 E. 虽然理论分析表明 F 具有较高的稳定性, 但是在实验过

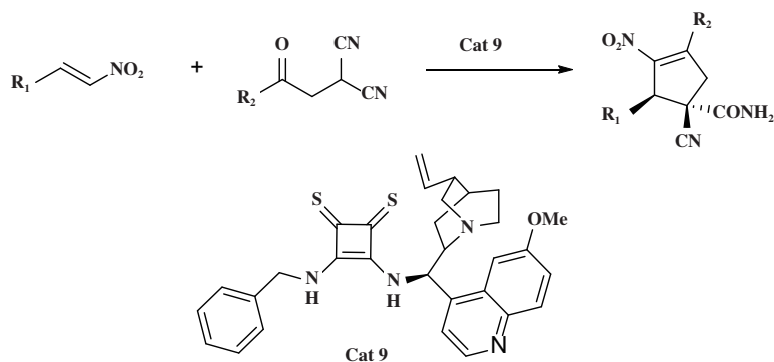


图10 催化剂 Cat 9 催化 Michael/Henry 串联反应  
Fig.10 Cat 9 Catalyzes Michael/Henry tandem reaction

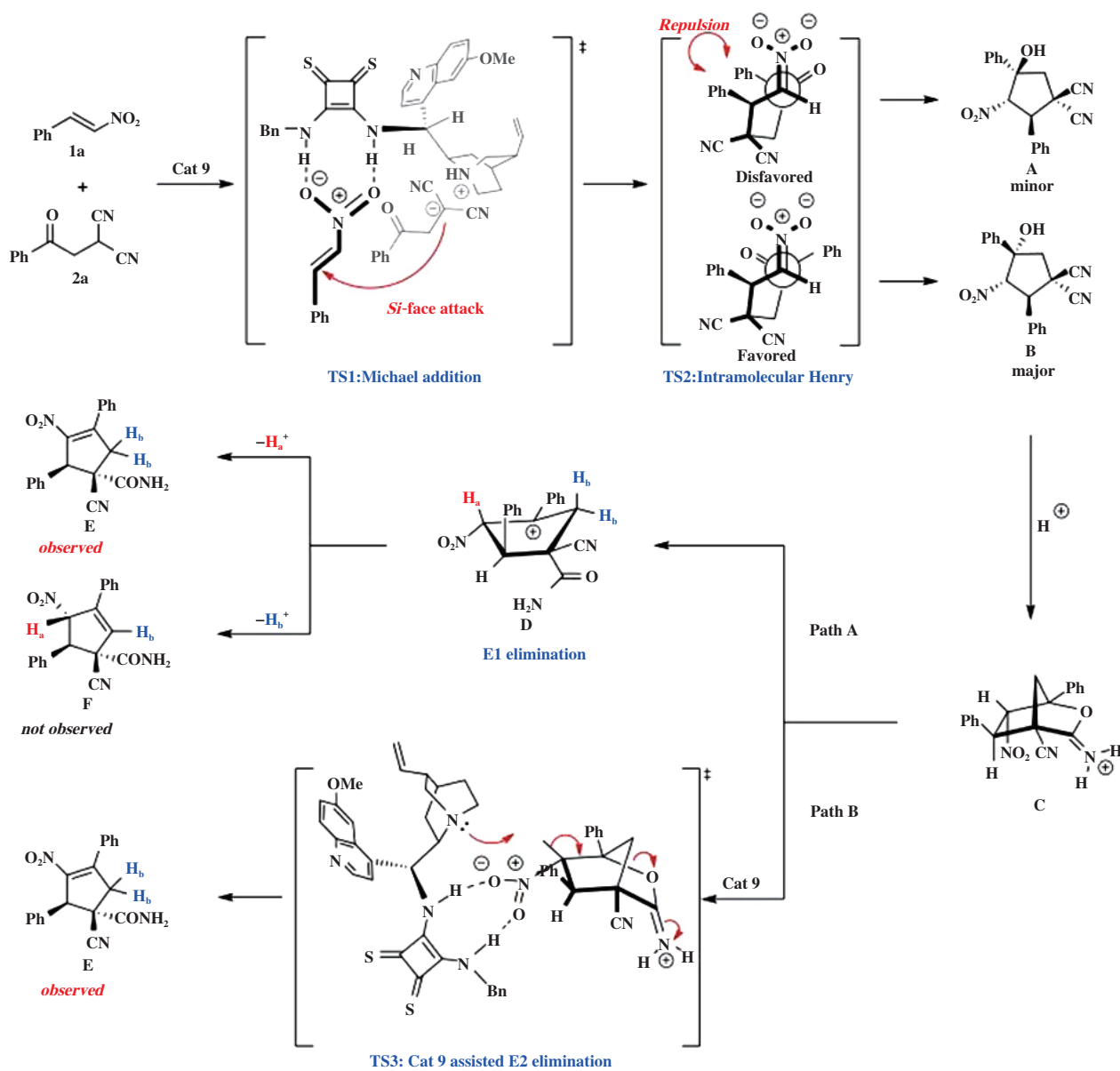


图11 催化剂 Cat 9 催化 Michael/Henry 串联反应机理

Fig.11 Mechanism of Michael/Henry tandem reaction catalyzed by Cat 9

程中没有观察到此情况, 因此, 提出了催化剂 Cat 9 辅助 E2 消除的机理。

2019年, Zhao 小组<sup>[44]</sup>报道了双功能方酰胺催化剂 Cat 10 催化肉桂酰基-3-亚甲基吡啶、三氟乙酰红酮亚胺和 3-异硫氰酸氧吡啶三组分的不对称 Michael/Mannich-Michael 环化串联反应, 通过一锅法合成复杂的具有双螺吡啶-螺吡啶骨架化合物(图 12)。反应以 81%~95% 的收率和最高达 > 20 : 1 dr, 99% ee 得到手性产物。

2020年, Tang 实验组<sup>[45]</sup>报道了 3-亚甲基吡啶酮与  $\alpha, \beta$ -取代的酰基酰胺的不对称 *aza*-Michael/Michael 环化串联反应(图 13), 提供了一条以方酰胺为催化剂合成螺氧吡啶-2-酮衍生物的有效途径。该反应在温和条件下使用催化剂 Cat 11 以高达 99% 的产率和立体选择性(>20 : 1 dr, 99% ee) 获得目标产物, 在此类螺氧吡啶-2-酮衍生物中生成了相邻的 4 个手性中心。研究发现, 该催化体系对于吡啶环上 C-5、C-6 和 C-7 位置不同取代底物均表现出优良的普适性, 吸电子基较供电子基更有利于反应的产率。

2021年, Ni 实验组<sup>[46]</sup>报道了在手性双功能方酰胺催化剂的作用下, 实现了硝基炔和 3-吡咯烷酮的不对称 Michael/Friedel-Crafts 串联反应(图 14)。研

究发现最优催化体系为: 室温条件下, 10%(摩尔分数) 的 Cat 12 在溶剂二氯甲烷中反应 24 h, 最终以 32%~95% 的产率和对映选择性(65%~97%) 获得了不同取代的一系列多环氮杂螺环化合物。该方法具有反应条件温和、不含金属, 官能团相容性好等特点。

2021年, Gong 小组<sup>[47]</sup>将奎宁衍生的方酰胺催化剂 Cat 13 用于 4-异硫氰基吡啶酮与苯甲酰丙烯酸乙酯的不对称 Michael 加成/环化串联反应(图 15), 合成了具有 3 个相邻手性中心的螺环化合物。该方法以 73%~91% 的产率和最高达 95% 的对映选择性获得具有两个相邻叔碳中心的螺吡啶酮衍生物。

2022年, Liu 小组<sup>[48]</sup>报道了 3-异硫氰酸硫代丁内酯与亚烷基吡啶酮的不对称 Michael/环化串联反应(图 16), 用于选择性地构建具有光学活性的双[吡啶酮-硫代丁内酯]骨架。研究发现最优催化体系为: 10%(摩尔分数) 的 Cat 14, 以甲苯为溶剂, 室温条件下反应, 最终产物的产率为 80%~90%, dr>20 : 1, ee 为 86%~>99%。

### 3 手性(硫)脲类催化剂

2019年, Chen 实验组<sup>[49]</sup>报道了在手性硫脲催化剂 Cat 15 的作用下, 通过不对称 Michael/环化串

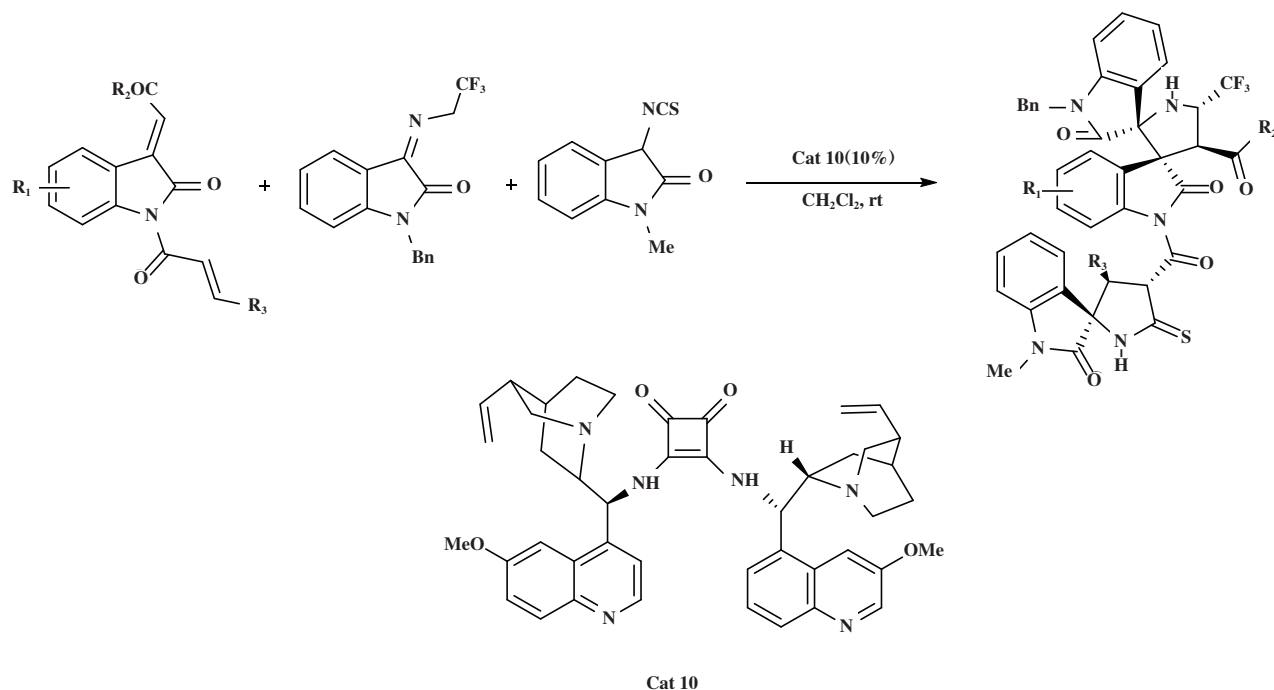


图 12 催化剂 Cat 10 催化 Michael/Mannich-Michael 环化串联反应

Fig.12 Cat 10 Catalyzes Michael/Mannich-Michael cyclization tandem reaction



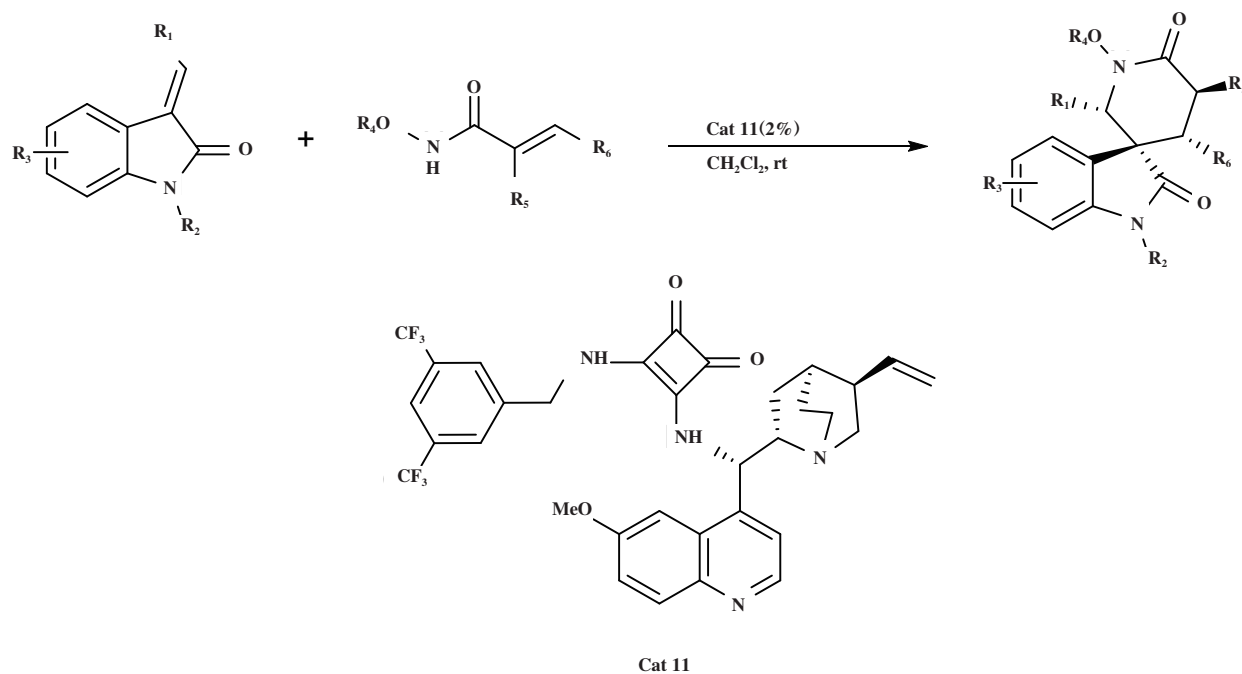
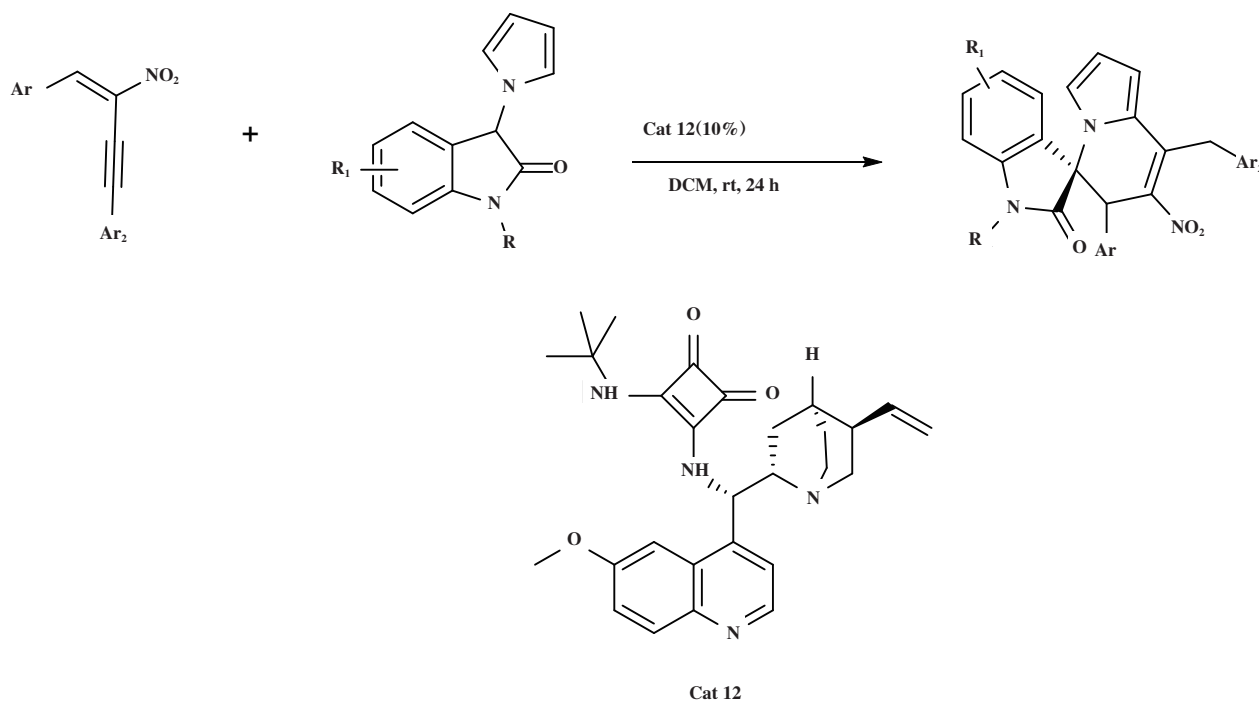
图13 催化剂Cat 11催化 $\alpha$ -Michael/Michael环化串联反应Fig.13 Cat 11 Catalyzes the  $\alpha$ -Michael/Michael cyclization tandem reaction

图14 催化剂Cat 12催化Michael/Friedel-Crafts串联反应

Fig.14 Cat 12 Catalyzes Michael/Friedel-Crafts tandem reaction

联反应获得手性3-硝基-4-色满酮类化合物(图17)。合成了一系列具有连续C2/C3立体中心的3,3-二取

代-3-硝基-4-色满酮类化合物,具有较高的非对映选择性和对映选择性(高达99% *ee*)。实验组研究发

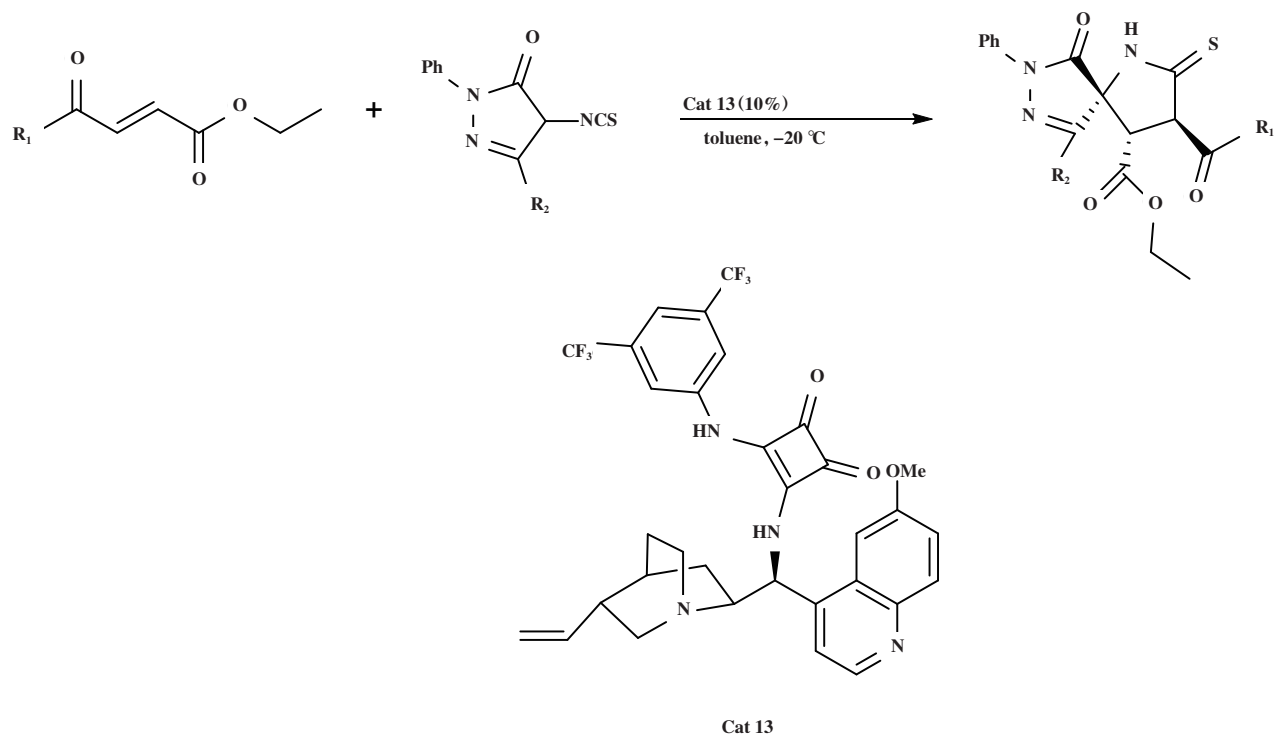


图15 催化剂 Cat 13 催化 Michael 加成/环化串联反应

Fig.15 Cat 13 Catalyzes Michael addition/cyclization tandem reaction

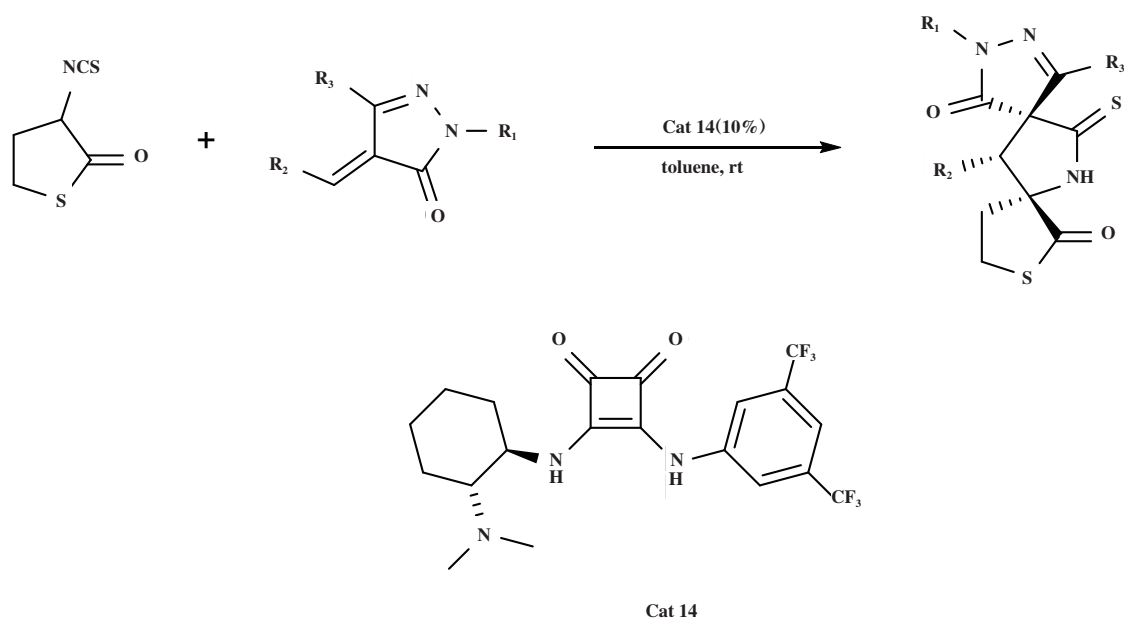


图16 催化剂 Cat 14 催化 Michael/环化串联反应

Fig.16 Cat 14 Catalyzes Michael/cyclization tandem reaction

现: 当环化的外消旋体 3-硝基-4-色满酮的酯基被转化为酰胺时, 可以得到更好的生物活性. 所以对生成的几种手性 3-硝基-4-色满酮进行了酯-酰胺

转化(图 18). 最终的体外生物学评价表明, 外消旋体 A 在体外对前列腺癌 DU145 细胞和 PC3 细胞显示出最强的抗肿瘤活性, (2*S*, 3*S*)-A 具有比其外消

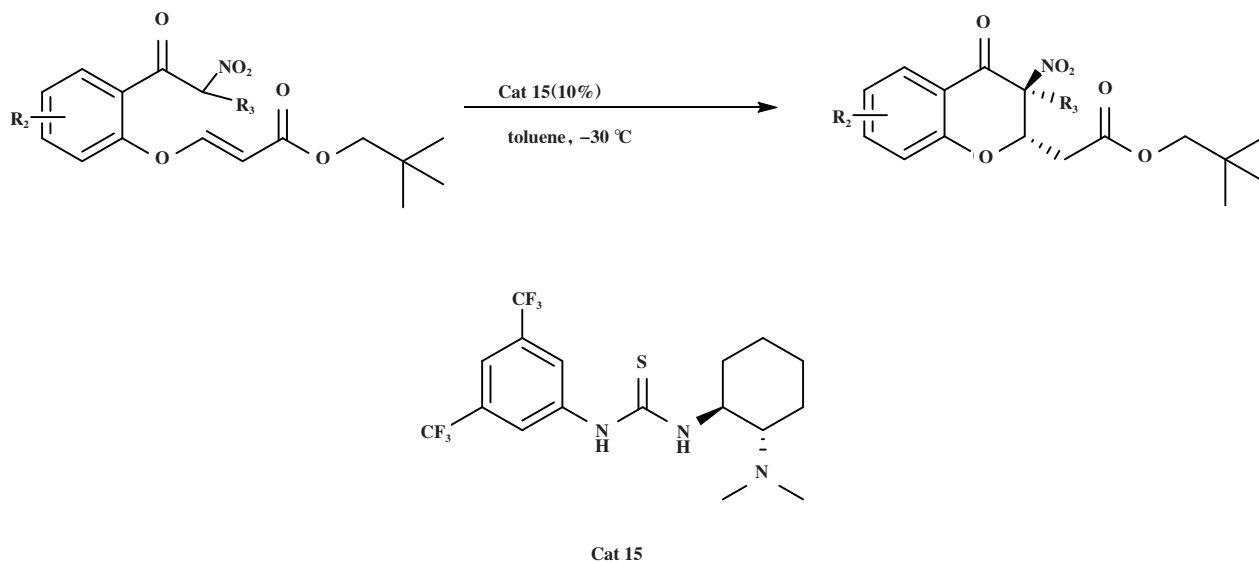


图17 催化剂 Cat 15 催化 Michael/环化串联反应

Fig.17 Cat 15 Catalyzed Michael/cyclization tandem reaction

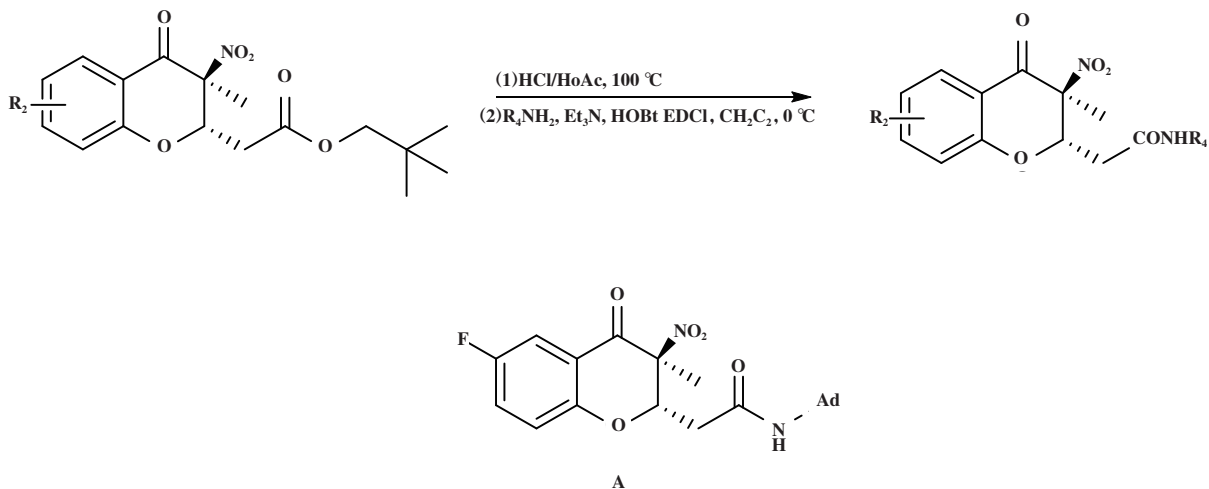


图18 将酯转化为酰胺类化合物的反应

Fig.18 Reaction for converting esters to amides

旋体 A 及其对映体(2*R*, 3*R*)-A 更强的抑制活性, (2*S*, 3*S*)-A 对 DU145 细胞的抑制活性为(2*R*, 3*R*)-A 的 2.6 倍, 这也表明了不对称催化方法学的发展对药物研究的重要影响. 值得一提的是, 在芳环上含有不同取代基的底物在此转化过程中立体选择性保持不变.

2019年, Silm 小组<sup>[50]</sup>开发了一种新的、高效的有机催化级联反应用以合成具有 4H-吡喃骨架的手性化合物, 利用金鸡纳碱-硫脲双功能催化剂 Cat 16

催化环戊烷-1,2-二酮与亚苄基丙二腈的不对称 Michael 加成/环化串联反应(图 19). 研究发现, 该催化体系对于 *R* 为芳基的底物具有良好的立体选择性, 能以 35%~81% 的产率和对映选择性(44%~74%) 得到具有 4H-吡喃骨架的手性化合物. 文章提出的反应机理为(图 20): 两种反应物均由催化剂活化, 亚苄基丙二腈与硫脲部分的两个 NH 通过氢键活化, 而环戊烷-1,2-二酮通过氢键与奎宁环的叔胺氮作用. 第一步迈克尔加成反应是决定产物立体构型的

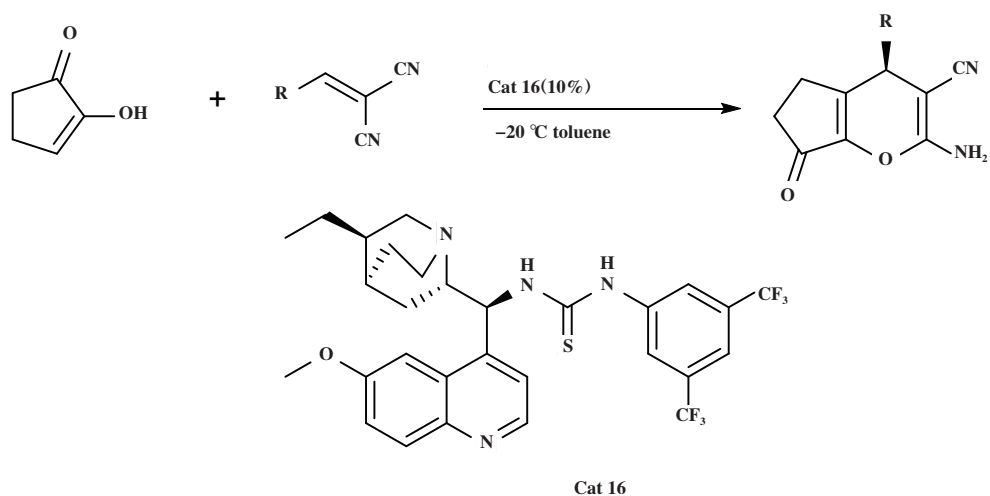


图 19 催化剂 Cat 16 催化 Michael 加成/环化串联反应

Fig.19 Cat 16 Catalyzes Michael addition/cyclisation tandem reaction

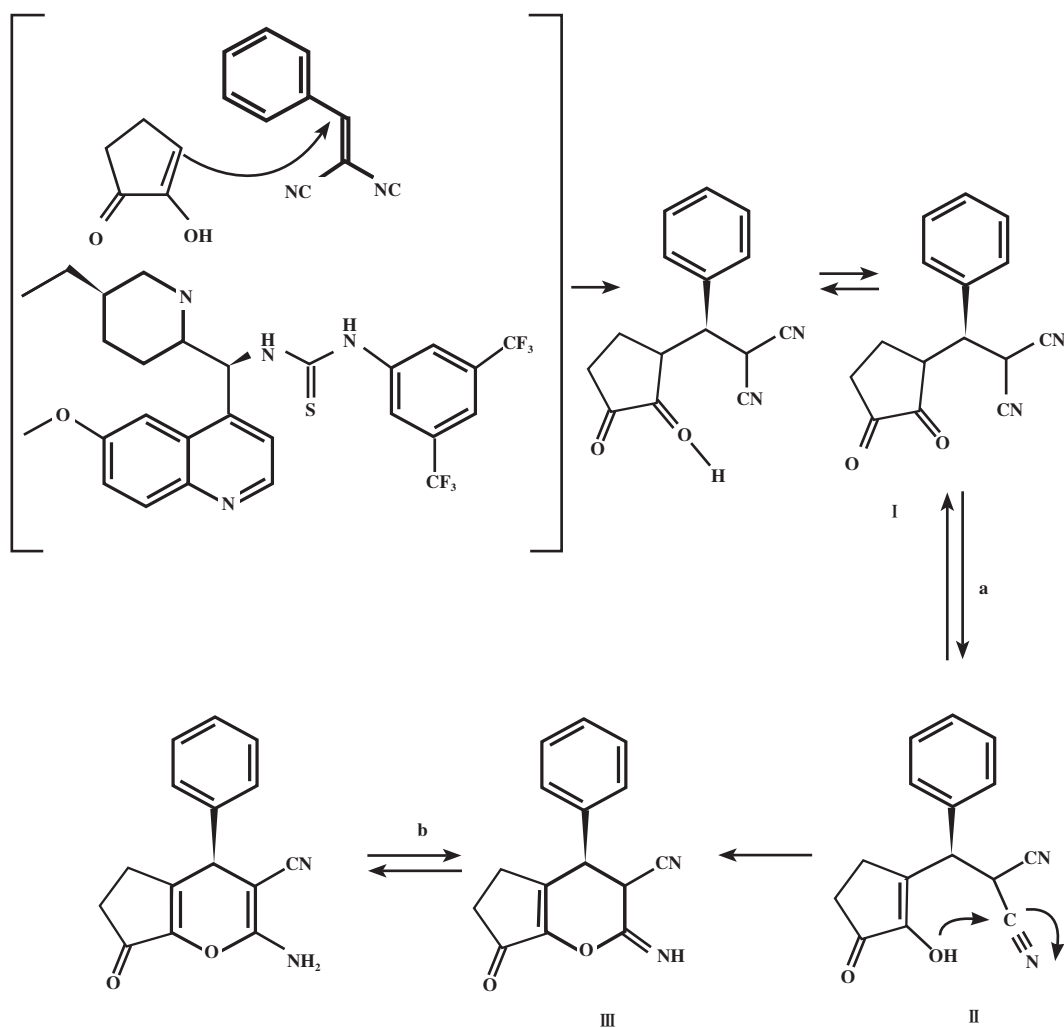


图 20 催化剂 Cat 16 催化 Michael 加成/环化串联反应机理

Fig.20 Mechanism of Michael addition/cyclisation tandem reaction catalyzed by Cat 16

关键步骤. 根据产物的构型, 环戊烷 1,2-二酮从 Si 面进攻亚苄基丙二腈, 从而得到了具有 *R* 构型的中间体 I. 第二步, 中间体 I 发生烯醇互变异构得到中间体 II. 烯醇 II 对氰基的 O-亲核进攻导致环化反应, 得中间体 III. 第三步, 中间体 III 发生烯胺互变异构

得到 *R* 构型的产物.

2019年, Romano小组<sup>[51]</sup>建立了一种利用手性脲类催化剂 Cat 17 对映选择性制备光学纯 3,3-二取代异吲哚酮骨架化合物的方法(图 21). 该方法用于催化酮苄腈与硝基甲烷的不对称 Henry/laza-Michael

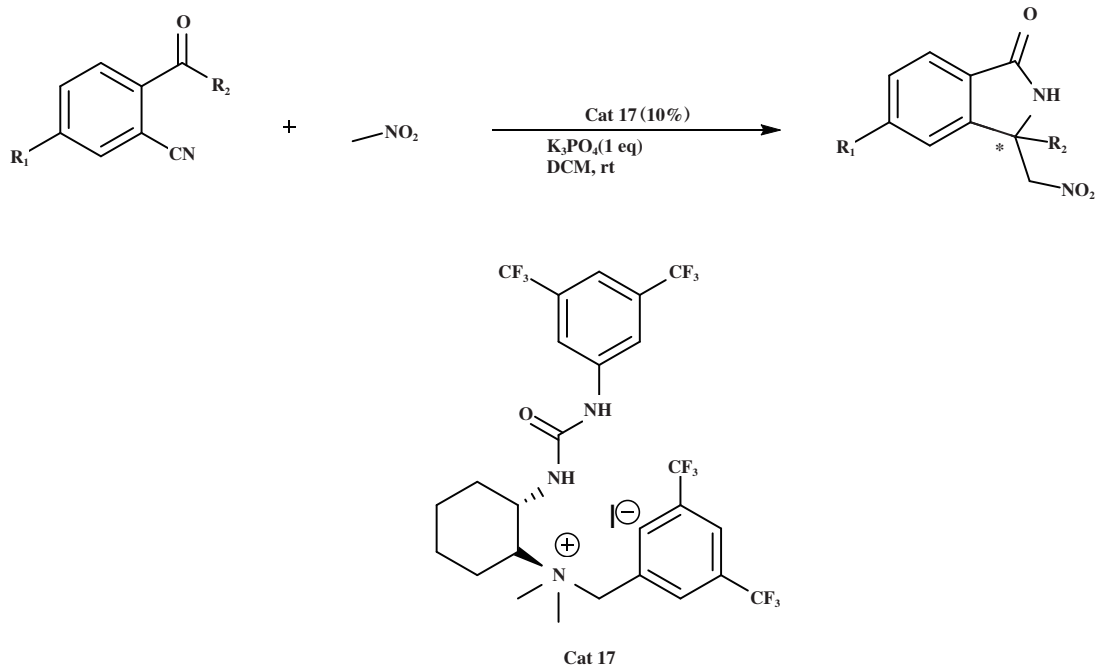


图 21 催化剂 Cat 17 催化 Henry/laza-Michael 串联反应

Fig.21 Cat 17 Catalyzes the Henry/laza-Michael tandem reaction

串联反应, 该催化体系能以优异的产率(95%~99%)得到一系列目标化合物, 但是反应立体选择性较低, 仅为 4%~45% *ee*.

2019年, Konda小组<sup>[52]</sup>利用辛可尼定衍生的硫脲催化剂 Cat 18 有机催化靛红、丙二腈和 1,3-二羰基化合物的不对称 Knoevenagel/Michael/环合串联反应, 实现了三组分立体选择性合成螺环[4H-吡喃-3,3'-氧吲哚]衍生物(图 22). 以 71%~92% 的产率和 38%~87% *ee* 得到螺氧吲哚产品. 实验发现, 在水添加剂的存在下, 产品的 *ee* 值提高了 15%.

2020年, Zhang小组<sup>[53]</sup>开发了一种利用色酮羟吲哚/苯并咪唑酮合成子与 3-取代的亚甲基苯并咪唑酮的分子间/分子内 Michael 环化加成串联反应, 获得了光学纯的双螺环[苯并咪唑-羟吲哚/苯并咪唑-色满酮]衍生物(图 23). 研究发现, 对于 3-取代的亚甲基苯并咪唑酮与色酮羟吲哚的反应体系, Cat 19/Et<sub>2</sub>O 催化体系具有良好普适性, 当色酮环上被吸电子或供电子基团取代时, 能以 70%~93%

的产率和优异的立体选择性(均大于 20 : 1 *dr* 和 96%~>99% *ee*) 得到产物 I, 并可放大至 g 级. 对于另一个反应体系, 即 3-取代的亚甲基苯并咪唑酮与苯并咪唑酮的反应, 催化剂 Cat 19/(Et<sub>2</sub>O : DCM=1 : 1) 催化体系同样显示出良好的催化性能(93%~>99% *ee*, 最高达 >20 : 1 *dr*), 得到产物 II. 这是双功能色酮-苯并咪唑酮合成子定向有机催化串联反应的第一个例子, 也是合成双螺[苯并咪唑-羟吲哚]和双螺苯并咪唑酮的第一个例子, 在药物研发中具有潜在的应用价值.

2020年, Li小组<sup>[54]</sup>报道了利用手性催化剂 Cat 20, 以 *N*-3-氟乙酰基氨基酸为起始原料, 在温和的条件下合成 *N,O*-缩酮衍生物的环化/Michael 加成串联反应(图 24). 通过高效的原子经济性反应生成了噁唑酮 *N,O*-缩酮衍生物, 同时构建了邻位的季碳和叔碳立体中心, 产率为 58%~96%, *dr* 高达 >20 : 1, *ee* 达 96%. 他们提出的反应机理为(图 25): 首先, *N*-3-氟乙酰基氨基酸在缩合剂 DCC 的作用下转化为相应

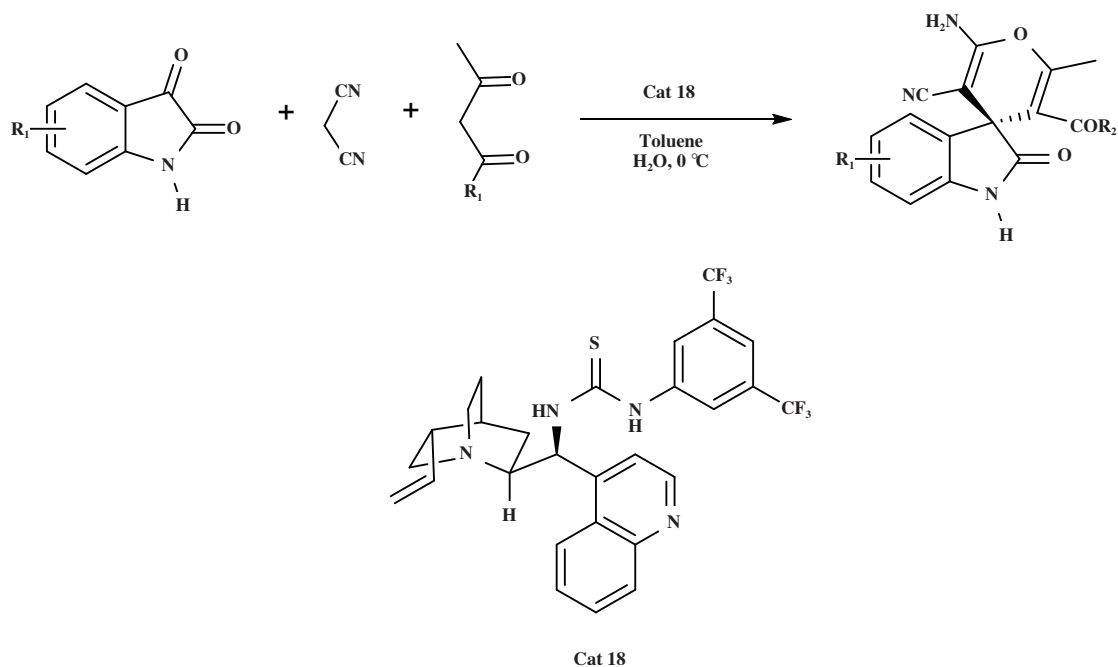


图 22 催化剂 Cat 18 催化 Knoevenagel/Michael/ 环合串联反应

Fig.22 Cat 18 Catalyzes Knoevenagel/Michael/cyclization tandem reaction

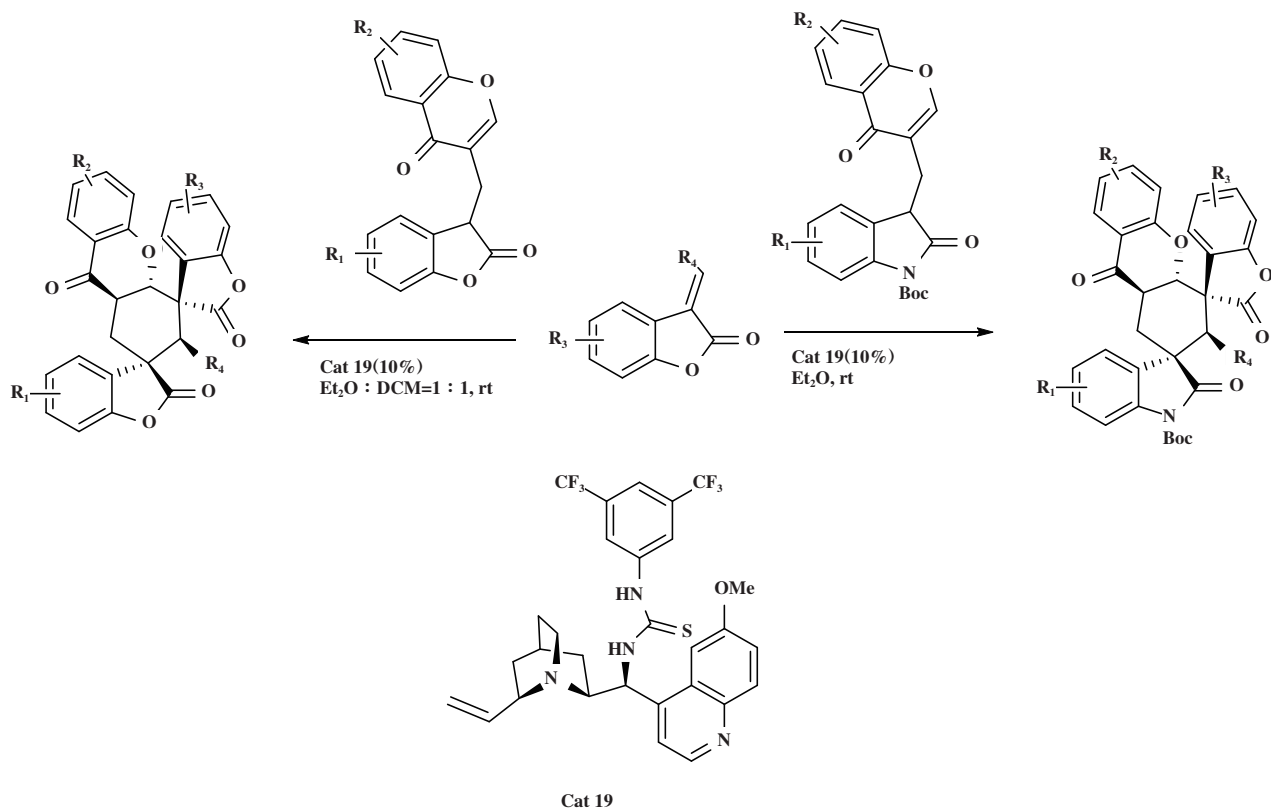


图 23 催化剂 Cat 19 催化分子间/分子内 Michael 环化加成串联反应

Fig.23 Cat 19 Catalyzes inter-/intramolecular Michael cycloaddition tandem reaction

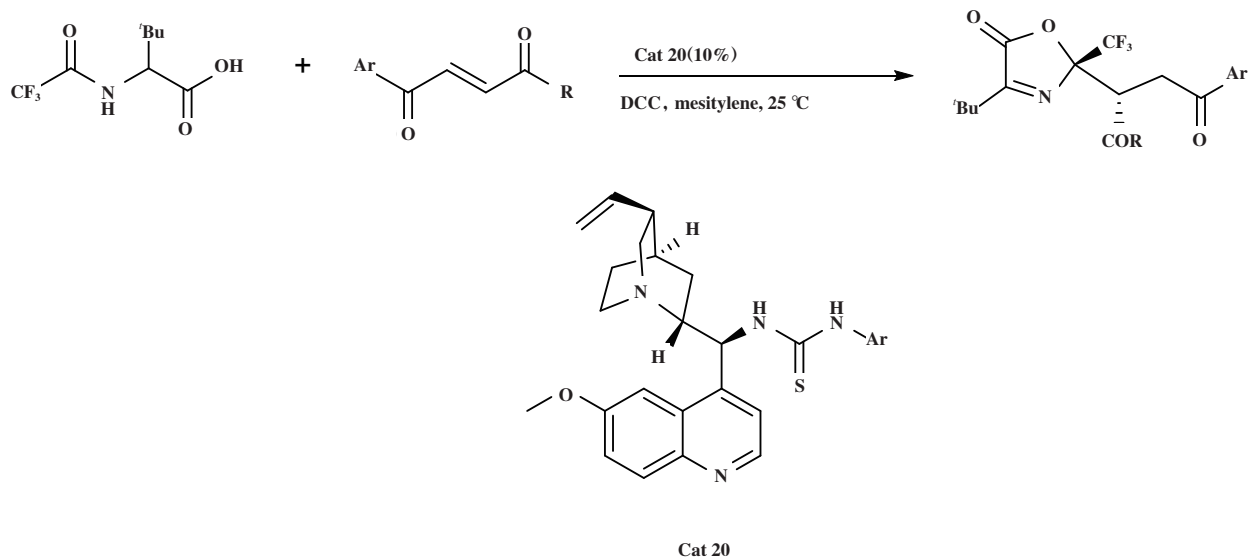


图24 催化剂 Cat 20 催化环化/Michael 加成串联反应

Fig.24 Cat 20 Catalyzes cyclization/Michael addition tandem reaction

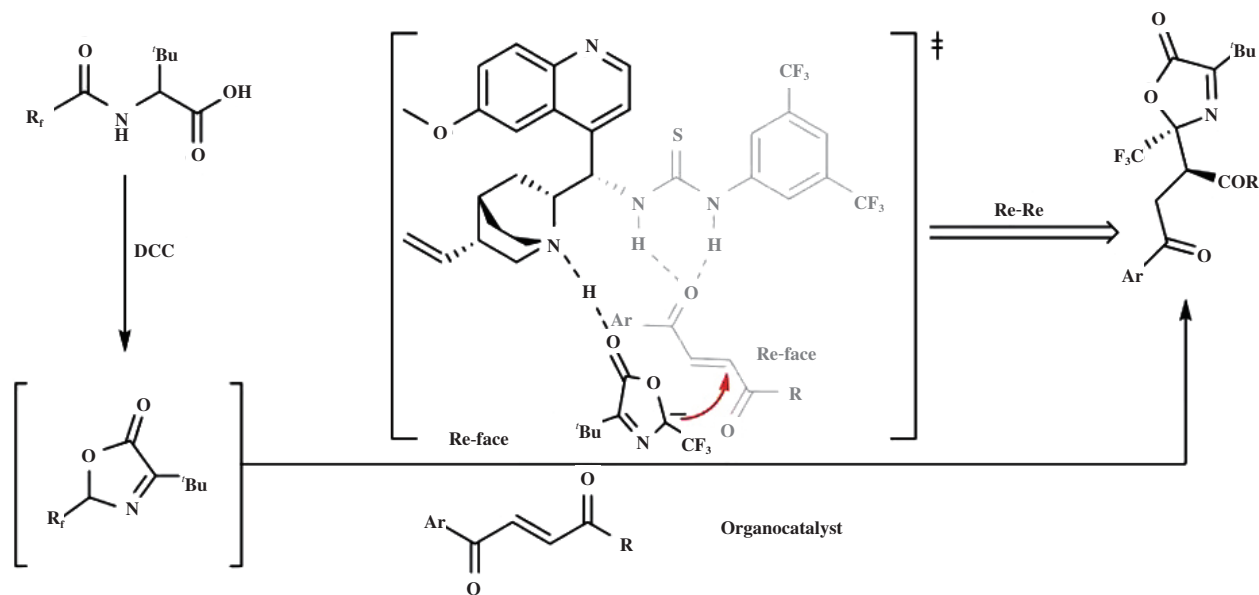


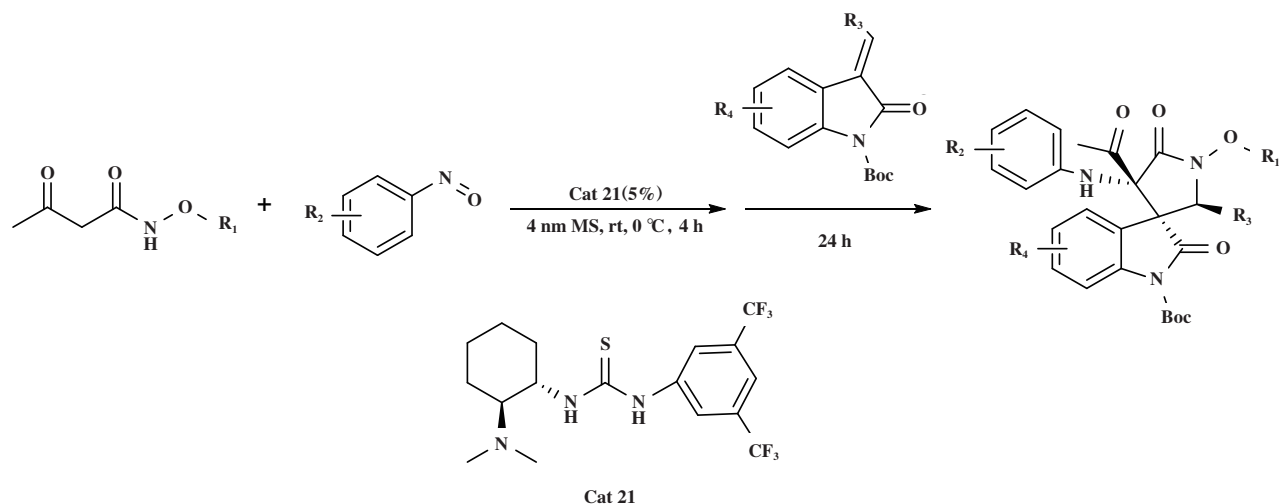
图25 催化剂 Cat 20 催化环化/Michael 加成串联反应机理

Fig.25 Mechanism of cyclization/Michael addition tandem reaction catalyzed by Cat 20

的中间体. 由于 Brønsted 碱催化剂中氮的碱性, 中间体发生去质子化, 生成稳定的  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> 碳负离子. 然后, 亲核试剂的羰基与双功能催化剂的 R<sub>3</sub>NH<sup>+</sup> 通过氢键活化, 催化剂的硫脲部分通过氢键与另一底物丁烯酸酯的羰基作用. 中间体从 *Re* 面进攻丁烯酸酯导致环化反应, 最终得到 *S* 构型的噁唑酮 *N*, *O*-缩酮

衍生物.

2022年, Li 小组<sup>[55]</sup>报道了在手性硫脲催化剂 Cat 21 的作用下, 通过催化  $\alpha$ -亚胺- $\beta$ -氧代丁酰胺的 *aza*-Michael/Mannich 串联反应(图26), 对映选择性地合成了一系列 3,3'-螺氧吡啶  $\gamma$ -内酰胺类化合物. 34 种底物均适用于该反应, 以 32%~78% 的产

图26 催化剂 Cat 21 催化 *aza*-Michael/Mannich 串联反应Fig.26 Cat 21 catalyzes the *aza*-Michael/Mannich tandem reaction

率, >10 : 1 dr 的非对映选择性和 95%~>99% 的对映选择性得到目标产物。

#### 4 总结与展望

综上所述, 有机催化不对称 Michael/ 环化串联反应在近年来取得了很大进展. 在 3 类有机小分子催化剂中, 关于含方酰胺结构催化剂的报道最多, 我们所述的方酰胺类和硫脲类催化剂都是以双功能活化底物的方式的不对称诱导反应, 这两类中的大多数催化剂结构中包含金鸡纳碱骨架结构. 一方面是金鸡纳碱奎宁环上的氮作为亲核试剂活化底物, 另一方面方酰胺或硫脲部分作为亲电试剂通过氢键活化底物. 这两个官能团能精准地诱导底物, 通过优势途径进行反应, 并稳定过渡态, 使反应顺利进行. 有机磷催化剂催化 Michael/ 环化串联反应的研究有限, 既有作为碱的叔膦类<sup>[36,39]</sup>, 也有作为酸的膦酸类<sup>[35,37-38]</sup>, 但是绝大部分催化剂结构中包含了轴手性联萘酚的结构. 因此, 对于有机磷类催化剂, 通过修饰联萘酚结构来改善催化性能是至关重要的.

有机催化不对称 Michael/ 环化串联反应为合成具有多种立体中心化合物提供了一种简便方法, 具有广阔的发展空间, 但此类反应目前仍然存在着局限性, 如反应类型有待于扩展、催化剂种类有限、催化剂用量大等问题. 因此, 开发新型高性能、价廉易得的手性催化剂, 扩展反应类型, 拓宽底物范围, 获得更好的立体选择性等仍然是研究的重点. 随着

不对称催化领域研究的不断深入, 有机催化不对称 Michael/ 环化串联反应在有机合成领域将具有更大的应用价值.

#### 参考文献 :

- [1] Fotouhi L, Heravi M M, Zadsirjan V, *et al.* Electrochemically induced michael addition reaction: An overview [J]. *Chem Rec*, 2018, **18**(11): 1633-1657.
- [2] Wang Li-ming(王黎明), Chen Zhe(陈哲), Zhao Mei-jun(赵美君), *et al.* Thiourea derivatives organocatalyzed asymmetric michael addition reaction of anthrone with nitroalkenes(硫脲衍生物有机催化蒽酮与硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应) [J]. *J Mol Catal (China)*(分子催化), 2018, **32**(2): 187-193.
- [3] Rullo M, Pisani L. 4-Hydroxycoumarins as michael donors in asymmetric routes to polycyclic coumarins (microreview) [J]. *Chem Heterocyclic Com<sup>+</sup>*, 2018, **54**(4): 394-396.
- [4] Reznikov A N, Klimochkin Y N. Recent developments in highly stereoselective michael addition reactions catalyzed by metal complexes [J]. *Synthesis*, 2020, **52**(6): 781-795.
- [5] Wang Y, Du D M. Recent advances in organocatalytic asymmetric oxa-Michael addition triggered cascade reactions [J]. *Org Chem Front*, 2020, **7**(20): 3266-3283.
- [6] Nagorny P, Cichowicz N. New strategy based on sequential michael/aldol reactions for the asymmetric synthesis of cardenolides [J]. *Strateg Tactics Org Synth*, 2016, **12**



- (9): 237–267.
- [ 7 ] Nising C F, Bräse S. Recent developments in the field of oxa-Michael reactions[ J ]. *Chem Soc Rev*, 2012, **41**(3): 988–999.
- [ 8 ] Nising C F, Bräse S. The oxa-michael reaction: From recent developments to applications in natural product synthesis [ J ]. *Chem Soc Rev*, 2008, **37**(6): 1218–1228.
- [ 9 ] a. Li Y F, Wang H M, Su Y W, *et al.* Phosphine-catalyzed [ 3+2 ] cycloaddition reaction of  $\alpha$ -diazoacetates and  $\beta$ -trifluoromethyl enones: A facile access to multisubstituted 4-(trifluoromethyl)pyrazolines[ J ]. *Org Lett*, 2018, **20**(20): 6444–6448.  
b. Liu Meng-li(刘梦力), Zeng Bo(曾波), Hu Bo(胡波), *et al.* Influence of electronic and steric factors of phosphine ligands upon palladium-catalyzed alkoxy-carbonylation(膦配体电子和空间效应对钯催化羰化酯化反应的影响)[ J ]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2022, **36**(3): 253–273.
- [ 10 ] Lorton C, Castanheiro T, Voituriez A. Catalytic and asymmetric process via P~ III /P~ V =O redox cycling: Access to (trifluoromethyl)cyclobutenes via a michael addition/wittig olefination reaction[ J ]. *J Am Chem Soc*, 2019, **141**(26): 10142–10147.
- [ 11 ] Kishi K, Takizawa S, Sasai S. Phosphine-catalyzed dual umpolung domino michael reaction: Facile synthesis of hydroindole- and hydrobenzofuran-2-carboxylates[ J ]. *ACS Catal*, 2018, **8**(6): 5228–5232.
- [ 12 ] Zhang J Y, Miao Z W. Bisphosphine catalyzed sequential [ 3 + 2 ] cycloaddition and michael addition of ynones with benzylidenepyrazolones via dual  $\alpha'$ ,  $\alpha'$ -C(sp<sup>3</sup>)-H bifunctionalization to construct cyclopentanone-fused spiro-pyrazolones[ J ]. *Org Biomol Chem*, 2018, **16**(48): 9461–9471.
- [ 13 ] Cao Z Y, Zhou F, Zhou J, *et al.* Development of synthetic methodologies via catalytic enantioselective synthesis of 3,3-disubstituted oxindoles[ J ]. *Acc Chem Res*, 2018, **51**(6): 1443–1454.
- [ 14 ] a. Formánek B, Tauchman J, Císarová I, *et al.* Access to spirocyclic benzothiophenones with multiple stereocenters via an organocatalytic cascade reaction[ J ]. *J Org Chem*, 2020, **85**(13): 8510–8521.  
b. Ge Wei-wei(葛伟伟), Kong Fan-hua(孔凡华), Huang Li-hua(黄力华). Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -arylpropanol compounds by chiral phosphoramidate compounds catalysts (手性磷酰胺类化合物不对称催化合成  $\alpha$ -芳基丙醇类化合物)[ J ]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2022, **36**(1): 22–31.
- [ 15 ] Mondal B, Balha M, Pan S C. Organocatalytic asymmetric spirocyclization reactions of cyclic 2,4-dienones with cyanoketones: Synthesis of spiro-dihydropyrano cyclohexanones[ J ]. *Org Biomol Chem*, 2019, **17**(34): 7849–7853.
- [ 16 ] Tamanna, Hussain Y, Sharma D, *et al.* Asymmetric synthesis of cyclohexenone-fused isochromans via quinidine-catalyzed domino peroxyhemiacetalization/oxa-michael addition/desymmetrization sequence[ J ]. *J Org Chem*, 2022, **87**(9): 6397–6402.
- [ 17 ] Huang Z C, Zou Y, Xiang M, *et al.* 3-Amino oxindole schiff base as synthon for enantioselective preparation of spiro [ oxindol-3,2' -pyrrol ] from a michael/cyclization reaction catalyzed by a bifunctional cinchona[ J ]. *Org Lett*, 2021, **23**(6): 2227–2231.
- [ 18 ] Yang H Z, Wang Q Q, Luo Y, *et al.* Enantioselective synthesis of trifluoromethyl substituted cyclohexanones via an organocatalytic cascade Michael/aldol reaction[ J ]. *Org Biomol Chem*, 2020, **18**(8): 1607–1611.
- [ 19 ] Zhang Y P, Yong Y, Zhao J Q, *et al.* Chiral bifunctional amine-squaramide-catalyzed highly diastereo- and enantioselective michael/aldol cascade reaction of 2-mercaptobenzaldehyde and  $\alpha, \beta$ -unsaturated 7-azaindoline amides[ J ]. *J Org Chem*, 2019, **84**(12): 7984–7994.
- [ 20 ] Song Y K, Wang J, Deng S M, *et al.* Quinidine-catalyzed enantioselective domino Michael addition/cyclization process: Synthesis of chiral 1,4-dihydro-pyridine containing benzosultams[ J ]. *Mol Catal*, 2022, **520**: 112165.
- [ 21 ] Lin Ye(林晔), Du Da-Ming(杜大明). Recent advances in squaramide-catalyzed asymmetric cascade reactions for the synthesis of spirooxindoles(方酰胺催化的不对称串联反应合成螺环氧吲哚衍生物研究进展)[ J ]. *Chin J Org Chem*(有机化学), 2020, **40**(10): 3214–3236.
- [ 22 ] a. Wang Li-ming(王黎明), Yang Wen-xin(杨文鑫), Zhang Jun-wei(张俊伟), *et al.* Michael/ cyclization tandem reaction of 4-hydroxycoumarin with  $\beta$ -nitroolefins(4-羟基香豆素与  $\beta$ -硝基烯烃的不对称Michael加成/环化串联反应)[ J ]. *Chem Res Appl*(化学研究与应用), 2022, **34**(4): 834–841.  
b. Mu Hong-wen(穆宏文), Du Nan(杜楠), Wang Li-ming(王黎明), *et al.* Organocatalyzed enantioselective aldol reaction of isatins and acetoacetates(脲衍生物有机催化靛红与乙酰乙酸酯的不对称 Aldol 反应)[ J ]. *J Mol Catal (China)*(分子催化), 2022, **36**(1): 51–57.
- [ 23 ] Zhang Y, Liu J Y, Zhang X H. Organocatalytic enantioselective michael-aldol[ 3+2 ] annulation for the synthesis

- of nitro-methanobenzo[7]annulenes[J]. *Eur J Org Chem*, 2021, **2021**(35): 5008–5011.
- [24] Wang B, Wang X H, Huang W, *et al.* Protecting group-directed diastereodivergent synthesis of chiral tetrahydronaphthalene-fused spirooxindoles via bifunctional tertiary amine catalysis[J]. *J Org Chem*, 2019, **84**(16): 10349–10361.
- [25] Murakami H, Yamada A, Kenichi M, *et al.* Novel aza-michael addition-asymmetric protonation to  $\alpha, \beta$ -unsaturated carboxylic acids with chiral thiourea-boronic acid hybrid catalysts[J]. *Asian J Org Chem*, 2021, **10**(5): 1097–1101.
- [26] Bai M, Chen Y Z, Cui B D, *et al.* Thiourea-catalyzed asymmetric domino Michael-cyclization reaction of 3-isothiocyanato oxindoles with  $\beta, \gamma$ -unsaturated  $\alpha$ -keto esters for the synthesis of spirocyclic oxindoles[J]. *Tetrahedron*, 2019, **75**(14): 2155–2161.
- [27] Tan Fen(谭芬), Xiao Wen-jing(肖文精), Zeng Guo-ping(曾国平). Recent advances in 3-isothiocyanato oxindoles engaged asymmetric cascade reactions(3-异硫氰酸酯氧化吲哚参与的不对称串联反应研究进展)[J]. *Chin J Org Chem*(有机化学), 2017, **37**(4): 824–840.
- [28] Das B G, Shah S, Singh V K. Copper catalyzed one-pot three-component imination-alkynylation-aza-michael sequence: Enantio- and diastereoselective syntheses of 1,3-disubstituted isoindolines and tetrahydroisoquinolines[J]. *Org Lett*, 2019, **21**(13): 4981–4985.
- [29] Shu T, Zhao L, Li S, *et al.* Asymmetric synthesis of spirocyclic  $\beta$ -lactams via copper-catalyzed kinugasa/michael domino reactions[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, **57**(34): 10985–10988.
- [30] Liu M M, Yang X C, Hua Y Z, *et al.* Dinuclear zinc-catalyzed asymmetric tandem reaction of  $\alpha$ -hydroxy-1-indanone: Access to spiro[1-indanone-5,2'- $\gamma$ -butyrolactones][J]. *Org Lett*, 2019, **21**(17): 7089–7093.
- [31] Fan W T, Yang X P, Lv H P, *et al.* Chiral binaphthyl box-copper-catalyzed enantioselective tandem michael-ketalization annulations for optically active aryl and heteroaryl fused bicyclic nonanes[J]. *Org Lett*, 2020, **22**(10): 3936–3941.
- [32] Lee J, Wang S B, Callahan M, *et al.* Copper(II)-catalyzed tandem decarboxylative michael/aldol reactions leading to the formation of functionalized cyclohexenones[J]. *Org Lett*, 2018, **20**(7): 2067–2070.
- [33] Xu H, Tan Y X, Xie P P, *et al.* Rhodium(III)-catalyzed asymmetric reductive cyclization of cyclohexadienone-containing 1,6-dienes via an anti-michael/michael cascade process[J]. *ACS Catal*, 2021, **11**(13): 8015–8022.
- [34] Fang G S, Zheng C W, Cao D D, *et al.* Asymmetric cyclizations via a sequential michael addition/conia-ene reaction by combining multi-functional quaternary phosphonium salt and silver catalysis[J]. *Tetrahedron*, 2019, **75**(18): 2706–2716.
- [35] Hodík T, Schneider C A. Highly enantio- and diastereoselective synthesis of spirocyclic dihydroquinolones via domino michael addition-lactamization of ortho-quinone methide imines[J]. *Chem Eur J*, 2018, **24**(68): 18082–18088.
- [36] Xiao B X, Jiang B, Song X, *et al.* Phosphine-catalysed asymmetric dearomative formal [4 + 2] cycloadditions of 3-benzofuranyl vinyl ketones[J]. *Chem Comm*, 2019, **55**(21): 3097–3100.
- [37] Xia Z L, Zheng C, Liang X W, *et al.* Manipulation of spiroindolenine intermediates for enantioselective synthesis of 3-(indol-3-yl)-pyrrolidines[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, **58**(4): 1158–1162.
- [38] Gao Y Q, Hou Y, Chen J H, *et al.* Asymmetric synthesis of 9-alkyl tetrahydroxanthenones via tandem asymmetric Michael/cyclization promoted by chiral phosphoric acid[J]. *Org Biomol Chem*, 2021, **19**(2): 348–354.
- [39] Gao Y J, Zhang J, Shan W Y, *et al.* Enantioselective phosphine-catalyzed trimerization of  $\gamma$ -aryl-3-butynoates via isomerization/[3 + 2] cyclization/michael addition cascade[J]. *Org Lett*, 2021, **23**(16): 6377–6381.
- [40] Hu J L, Sha F, Li Q, *et al.* Highly enantioselective Michael/cyclization tandem reaction between dimedone and isatylidene malononitriles[J]. *Tetrahedron*, 2018, **74**(50): 7148–7155.
- [41] Song Y X, Du D M. Asymmetric synthesis of highly functionalized spirothiazolidinone tetrahydroquinolines via a squaramide-catalyzed cascade reaction[J]. *Org Biomol Chem*, 2018, **16**(48): 9390–9401.
- [42] Xian J L, Chen L, Ye L, *et al.* Enantioselective synthesis of fused dihydropyranones via squaramide-catalyzed Michael addition/lactonization cascade reaction[J]. *Tetrahedron*, 2019, **75**(15): 2350–2356.
- [43] Chen C, Wei R, Yi X, *et al.* Diastereo- and enantioselective synthesis of functionalized cyclopentenes containing a quaternary chiral center via a thiosquaramide-catalyzed cascade michael-henry reaction[J]. *J Org Chem*, 2019, **84**(23): 15655–15661.
- [44] Zhao B L, Du D M. Asymmetric synthesis of spirooxindoles with seven stereocenters via organocatalyzed one-

- pot three-component sequential cascade reactions[ J ]. *Adv Synth Catal*, 2019, **361**(14): 3412–3419.
- [ 45 ] Tang Q G, Cai S L, Wang C C, *et al.* Organocatalytic Aza-michael/michael cyclization cascade reaction: Enantioselective synthesis of spiro-oxindole piperidin-2-one derivatives[ J ]. *Org Lett*, 2020, **22**(9): 3351–3355.
- [ 46 ] Ni Q J, Wang X Y, Zeng D, *et al.* Organocatalytic asymmetric synthesis of Aza-spirooxindoles via michael/friedel-crafts cascade reaction of 1,3-nitroenynes and 3-pyrrolyloxindoles[ J ]. *Org Lett*, 2021, **23**(6): 2273–2278.
- [ 47 ] Gong W J, Du X, Wang W Y, *et al.* Squaramide-catalyzed asymmetric Michael/cyclization of 4-isothiocyanato pyrazolones and  $\alpha, \beta$ -unsaturated ketones[ J ]. *Tetrahedron Lett*, 2021, **78**: 153259.
- [ 48 ] Liu R M, Zhang M, Han X X, *et al.* Catalytic asymmetric Michael/cyclization reaction of 3-isothiocyanato thiobutylolactone: An approach to the construction of a library of bispiro[ pyrazolone-thiobutylolactone ] skeletons[ J ]. *Org Biomol Chem*, 2022, **20**(25): 5060–5065.
- [ 49 ] Chen H Q, Tang J, Liu T, *et al.* Enantioselective synthesis of chiral 3-alkyl-3-nitro-4-chromanones via chiral thiourea-catalysed intramolecular Michael-type cyclization[ J ]. *Org Biomol Chem*, 2021, **19**(34): 7403–7408.
- [ 50 ] Silm E, Kaabel S, Järving I, *et al.* Asymmetric organocatalytic michael addition-cyclisation cascade of cyclopentane-1,2-dione with alkylidene malononitriles[ J ]. *Synthesis*, 2019, **51**(22): 4198–4204.
- [ 51 ] Romano F, Mola A D, Palombi L, *et al.* Synthesis and organocatalytic asymmetric nitro-aldol initiated cascade reactions of 2-acylbenzonitriles leading to 3,3-disubstituted isoindolinones[ J ]. *Catalysts*, 2019, **9**(4): 327–337.
- [ 52 ] Konda S, Jakkampudi S, Arman H D, *et al.* Enantioselective synthesis of spiro[ 4H-pyran-3,3'-oxindole ] derivatives catalyzed by cinchona alkaloid thioureas: Significant water effects on the enantioselectivity[ J ]. *Synth Commun*, 2019, **49**(21): 2971–2982.
- [ 53 ] Zhang M, Wang J X, Chang S Q, *et al.* Highly efficient enantioselective synthesis of bispiro[ benzofuran-oxindole/ benzofuran-chromanone ]s through organocatalytic inter/intramolecular Michael cycloaddition[ J ]. *Chin Chem Lett*, 2020, **31**(2): 381–385.
- [ 54 ] Li L Y, Yang T X, Zhang T, *et al.* Organocatalytic asymmetric tandem cyclization/michael addition via oxazol-5(2h)one formation: Access to perfluoroalkyl-containing N,O acetal derivatives[ J ]. *J Org Chem*, 2020, **85**(19): 12294–12303.
- [ 55 ] Li X T, Tian H Z, Sun X W. Organocatalytic Aza-michael/mannich cascade reaction: Synthesis of enantioenriched 3,3'-spirooxindole  $\gamma$ -lactams[ J ]. *J Org Chem*, 2022.

## Research Progress of Organocatalytic Asymmetric Michael/Cyclization Tandem Reaction

MU Hong-wen<sup>1,2</sup>, JIN Yan<sup>1</sup>, WANG Li-ming<sup>2</sup>, ZHENG Ming-shan<sup>1\*</sup>, JIN Ying<sup>1,2\*</sup>

( 1. School of Pharmaceutical Sciences, Yanbian University, Yanji 133000, China; 2. Department of Pharmacy, Jilin Medical University, Jilin 132013, China )

**Abstract:** Reduction of reaction steps, simplified operations, cutting costs, and high-efficiency transformations can be achieved through Tandem reactions, which are in line with the concept of atom economy and green chemistry. In particular, the organocatalytic asymmetric tandem cyclization can accomplish domino chemical reactions in a one-pot manner, which provides a novel method for the efficient synthesis cyclic compounds with multiple stereocenters. The asymmetric Michael/cyclization Tandem reaction is one of the common methods to construct optically active cyclic structure. In recent years, reports on the application of various organocatalysts to asymmetric Michael/cyclization tandem reactions have been increasing, and much progress has been made in this fields. We reviewed the research progress on the asymmetric Michael/cyclization tandem reaction in the nearly five years according to different catalyst types, and the development trend of asymmetric Michael/cyclization tandem reaction in organocatalysis is prospected.

**Key words:** Michael/cyclization tandem reaction; asymmetric catalysis; organocatalysts