

## 负载脯氨酸及其衍生物催化的不对称 C-C 键形成反应研究进展

刘玉霞<sup>1,2,a</sup>, 杨 柳<sup>2</sup>, 马志伟<sup>1</sup>, 王川川<sup>1</sup>, 陶京朝<sup>1,b</sup><sup>1</sup>郑州大学化学系, 河南郑州 450052<sup>2</sup>河南工程学院材料与化学工程系, 河南郑州 450007

**摘要:** 近年来脯氨酸及其衍生物催化的不对称有机反应受到了广泛关注, 将其负载于载体上使用也引起了人们的极大兴趣. 负载方式大致分为 3 种: 共价键负载, 离子对结合或物理吸附等作用负载, 以及在离子液体中的两相催化剂. 本文对近年来出现的负载脯氨酸及其衍生物催化的不对称反应 (Aldol 反应、Michael 加成反应) 研究进展进行了综述.

**关键词:** 负载型催化剂; 有机催化; L-脯氨酸; 碳-碳键形成反应

中图分类号: O643 文献标识码: A

收稿日期: 2011-04-18. 接受日期: 2011-06-13.

<sup>a</sup>通讯联系人. 电话: (0371)67718909; 传真: (0371)67717623; 电子信箱: liuyuxia\_41@126.com

<sup>b</sup>通讯联系人. 电话/传真: (0371)67767200; 电子信箱: jctao@zzu.edu.cn

基金来源: 国家自然科学基金 (20372059); 河南工程学院博士基金 (D09002).

## Research Progress in Supported Proline and Proline Derivatives as Recyclable Organocatalysts for Asymmetric C-C Bond Formation Reactions

LIU Yuxia<sup>1,2,a</sup>, YANG Liu<sup>2</sup>, MA Zhiwei<sup>1</sup>, WANG Chuanchuan<sup>1</sup>, TAO Jingchao<sup>1,b</sup><sup>1</sup>Department of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China<sup>2</sup>Department of Material and Chemistry Engineering, Henan Institute of Engineering, Zhengzhou 450007, Henan, China

**Abstract:** In recent years, L-proline and L-proline derivatives were successfully used as organocatalysts in asymmetric reactions. There are three different general approaches for organocatalyst immobilization: covalently supported catalysts, non-covalently supported catalysts, and biphasic catalysts in ionic liquids. This review summarizes some immobilized organocatalysts, highlighting their application, recoverability, and reusability in Aldol and Michael addition reactions.

**Key words:** supported catalyst; organocatalysis; L-proline; carbon-carbon bond formation reaction

Received 18 April 2011. Accepted 13 June 2011.

\*Corresponding author. Tel: +86-371-67718909; Fax: +86-371-67717623; E-mail: liuyuxia\_41@126.com

\*Corresponding author. Tel/Fax: +86-371-67767200; E-mail: jctao@zzu.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (20372059) and the Doctoral Foundation of Henan Institute of Engineering (D09002).

有机小分子催化剂因其来源丰富、不含金属、高效、稳定、适用性广和环境友好等优点引起了人们极大的兴趣, 近几年来成为不对称催化领域的研究热点<sup>[1~7]</sup>. 自 Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert 反应<sup>[8~11]</sup>后, 直到 2000 年, List 等<sup>[12]</sup>报道了 L-脯氨酸能有效催化分子间直接不对称 Aldol 反应. 此后, L-脯氨酸及其衍生物催化的不对称有机反应引起了人们的

广泛关注. L-脯氨酸可模拟酶催化多种反应<sup>[13~17]</sup>, 已经被成功应用于催化不对称 Aldol 反应<sup>[18~31]</sup>, Robinson 胺基化反应<sup>[9,11,32]</sup>, Mannich 反应<sup>[33~39]</sup>, Michael 加成反应<sup>[40~44]</sup>, 直接  $\alpha$ -胺基化反应<sup>[45~47]</sup>, Diels-Alder 反应<sup>[48~50]</sup>和 Baylis-Hillman 反应<sup>[51~53]</sup>等等.

在不断开发脯氨酸催化新反应体系的同时, 脯氨酸的负载和重复使用也受到了广泛关注. 虽然负

载脯氨酸催化剂能够回收、重复使用多次,但合成成本却较高.值得注意的是,脯氨酸小分子催化剂的用量(摩尔分数)高达30%.另外,由于某些手性催化剂比较昂贵,但将其应用于脯氨酸固载,不仅可回收再利用,还可降低成本和增加过程的绿色性.

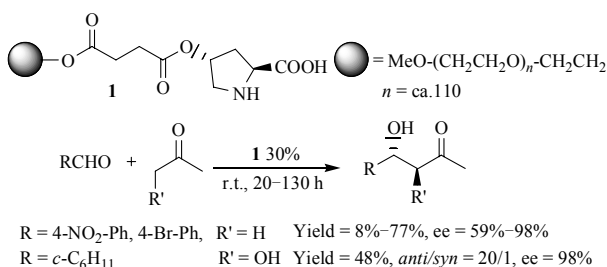
近几年来,已有多篇有关负载手性有机催化剂的综述<sup>[54-57]</sup>;本文将对负载脯氨酸及脯氨酸衍生物催化的不对称C-C键形成反应进行综述.

## 1 负载型催化剂催化的直接不对称 Aldol 反应

### 1.1 负载脯氨酸催化的直接不对称 Aldol 反应

#### 1.1.1 聚乙二醇负载脯氨酸催化剂

Benaglia 等<sup>[58,59]</sup>最先报道了聚乙二醇负载脯氨酸催化剂 **1**,用于催化直接不对称 Aldol 反应(见图式 1).催化效果与非固载的脯氨酸相近,其中羟基丙酮与环己基甲醛反应的 ee 值大于 98%.反应结束后加入溶剂乙醚,可使催化剂沉淀并过滤出来,实现催化剂的回收.虽然重复使用时催化活性略有降低,但立体选择性基本保持不变.



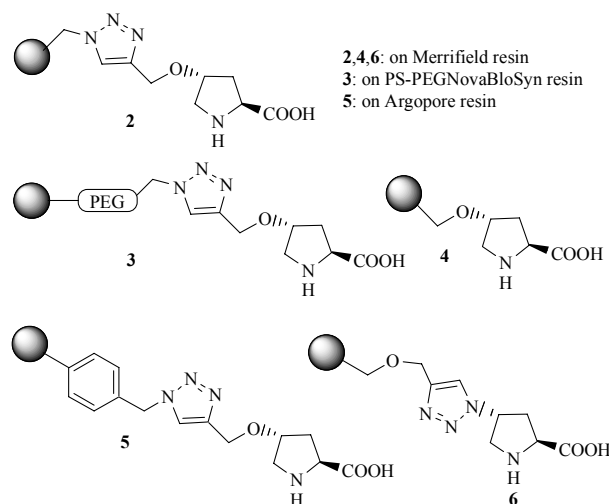
图式 1 聚乙二醇负载脯氨酸催化的 Aldol 反应

Scheme 1. Aldol reaction catalyzed by PEG-supported proline. PEG—polyethylene glycol.

#### 1.1.2 聚苯乙烯负载脯氨酸催化剂

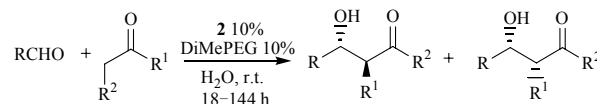
聚苯乙烯树脂负载脯氨酸催化剂最早可追溯到 1985 年,用于催化不对称 Robinson 环化反应<sup>[60]</sup>(见图式 2);近几年又开始涌现出来.

2006 年,Pericàs 课题组<sup>[61]</sup>报道了催化剂 **2**催化的多种酮(环己酮、环戊酮、丙酮和羟基酮)与不同的芳香醛之间的直接不对称 Aldol 反应(见图式 3).结果发现,在有水存在下,立体选择性大大提高,并且加入催化量的聚乙二醇二甲醚,可改善其催化活性.在优化条件下,产物收率达 18%~97%,反/顺比为 58/42~98/2, ee 值为 45%~97%.



图式 2 聚苯乙烯树脂负载的脯氨酸催化剂

Scheme 2. Polystyrene resin-supported proline catalysts.

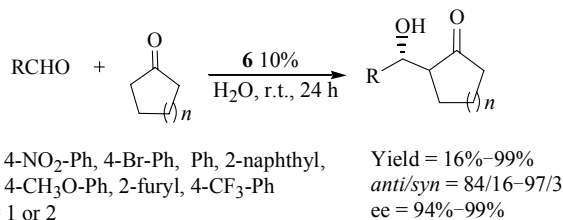


R = 4-NO<sub>2</sub>-Ph, 4-Br-Ph, Ph, 2-naphthyl,  
4-CH<sub>3</sub>O-Ph, 2-furyl, 4-CF<sub>3</sub>-Ph, 2-Cl-Ph  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- etc.

图式 3 聚苯乙烯树脂负载脯氨酸催化剂 **2**催化的 Aldol 反应

Scheme 3. Aldol reaction catalyzed by polystyrene resin-supported proline **2**.

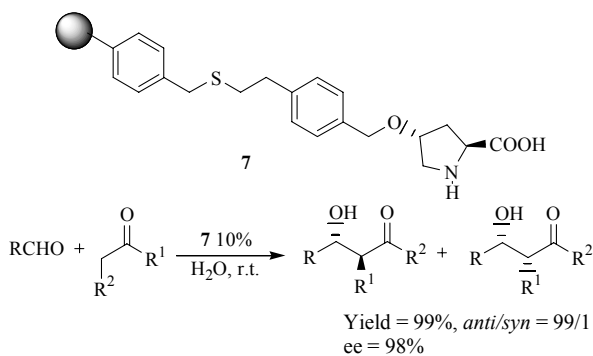
基于上述催化结果,该课题组合成了催化剂 **3-6**,并用于催化水相中的直接不对称 Aldol 反应<sup>[62]</sup>.当采用 10% 的催化剂 **6** 时,产物收率达 16%~99%,顺/反比为 84/16~97/3, ee 值为 94%~98% (见图式 4).当采用催化剂 **2-5** 时,体系呈多相,而用催化剂 **6** 时,形成了类胶束体系,胶束中水含量达到 24%.另外,该类催化剂至少可以重复使用 5 次,其催化活性和立体选择性保持不变.



图式 4 聚苯乙烯树脂负载脯氨酸催化剂 **6** 水相中催化的 Aldol 反应

Scheme 4. Aldol reaction catalyzed by polystyrene resin-supported proline **6** in water.

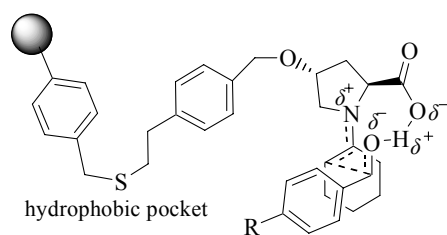
2007 年, Gruttadauria 课题组<sup>[63]</sup>报道了聚苯乙烯树脂负载的脯氨酸催化剂 **7**, 先用于催化环己酮与 4-取代苯甲醛之间的 Aldol 反应, 底物转化率达 71%~98%, 顺/反比为 92/8~96/4, ee 值为 93%~98%. 随后, 该小组又对反应条件进行了优化, 并拓展了反应底物<sup>[64]</sup>. 结果发现, 在 DMSO, DMF 或 CHCl<sub>3</sub> 等溶剂中, 只有加入少量水时, 催化反应才能进行, 但产物收率较低. 在优化的条件下, 催化剂 **7** 能够很好的催化该反应 (见图式 5).



图式 5 聚苯乙烯树脂负载脯氨酸催化剂 **7** 催化的 Aldol 反应

Scheme 5. Aldol reaction catalyzed by polystyrene resin-supported proline **7**.

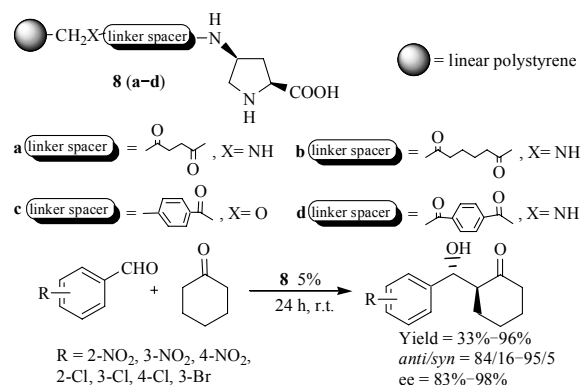
作者提出了可能的催化过渡态模型 (见图式 6), 解释了负载后催化效果优于小分子脯氨酸的原因. 亲水性的催化中心脯氨酸在疏水性聚合物与水的界面上, 提供了一个疏水中心, 使得疏水底物在这个中心上顺利进行反应.



图式 6 催化剂 **7** 催化 Aldol 反应可能的过渡态模型

Scheme 6. Proposed transition state model of Aldol reaction catalyzed by **7**.

Tao 课题组<sup>[65,66]</sup>报道了线性聚苯乙烯负载的脯氨酸催化剂 **8**, 不仅实现了催化剂的回收再利用, 还实现了均相催化. 另外, 还考察了含不同支链的催化剂 **8** 在含水有机相和水相中对环己酮与芳香醛之间的直接不对称 Aldol 反应的催化性能 (见图式 7).



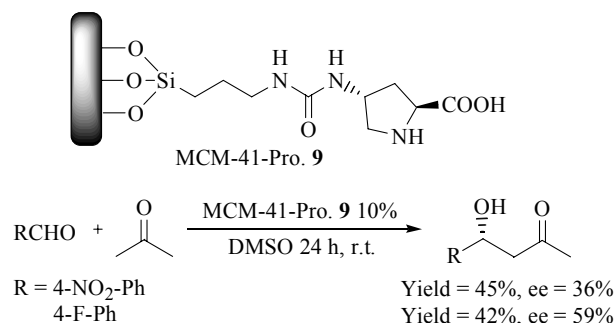
图式 7 线性聚苯乙烯负载脯氨酸催化剂 **8** 催化的 Aldol 反应

Scheme 7. Aldol reaction catalyzed by linear polystyrene-supported proline **8**.

结果表明, 在 DMF:H<sub>2</sub>O(15:1) 体系中催化剂的活性和对映选择性最高. 用 5% 的催化剂催化环己酮与芳香醛的 Aldol 反应, 即可获得相当或优于 5% 小分子催化剂所具有的催化效果. 在室温下, 产物的收率高达 94%; 产物的 ee 值最高可达 98%. 并且, 催化剂至少可以重复使用 5 次, 而催化活性和立体选择性均没有明显降低.

### 1.1.3 硅胶负载脯氨酸催化剂

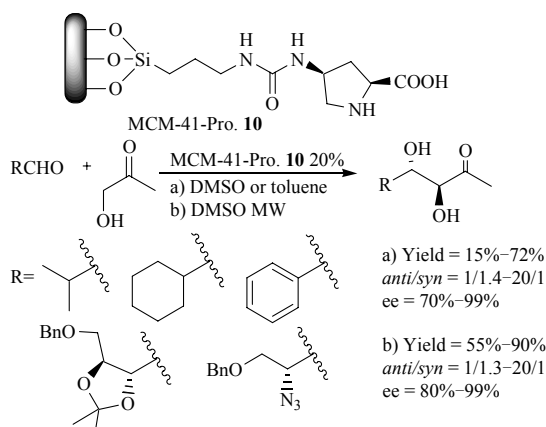
除了聚苯乙烯树脂外, 硅胶也是常用的载体. 2001 年, Sakthivel 等<sup>[18]</sup>采用硅胶以吸附方式负载的脯氨酸催化剂, 但立体选择性较低. 因此, 多种 MCM-41 键连的脯氨酸催化剂被合成出来. 最早是以 MCM-41 为载体的催化剂 **9**, 用于催化芳香醛与丙酮之间的直接不对称 Aldol 反应, 但是催化活性和立体选择性均较低 (见图式 8)<sup>[67]</sup>. 并且, 催化剂循环使用 3 次后, 其性能就明显下降.



图式 8 MCM-41 负载脯氨酸催化剂 **9** 催化的 Aldol 反应  
Scheme 8. Aldol reaction catalyzed by MCM-41-supported proline **9**.

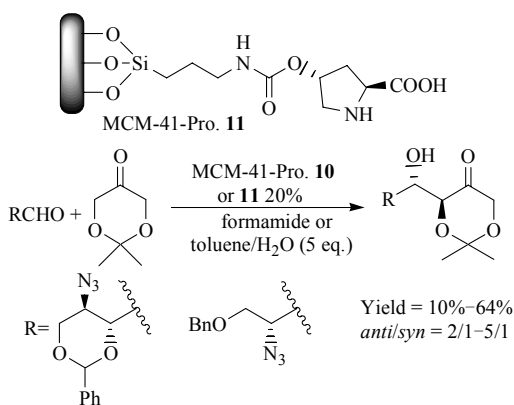
2005 年, Fernández-Mayoralas 课题组<sup>[68]</sup>报道了

与 **9** 类似的催化剂 **10**, 用于催化羟基酮与多种醛的直接不对称 Aldol 反应, 其催化活性和立体选择性均较高 (见图式 9)。但是, 当以羟基酮为供体时, ee 值却较低。并且, 在以异丁醛与羟基酮的反应为模板, 测试催化剂的回收再利用性能时发现, 催化剂重复使用 2 次后, 产物的收率明显降低, 但非对映选择性保持不变。



图式 9 MCM-41 负载脯氨酸催化剂 **10** 催化的 Aldol 反应  
Scheme 9. Aldol reaction catalyzed by MCM-41-supported proline **10**.

2007 年, 该课题组<sup>[69]</sup>进一步研究此类催化剂的催化性能, 发现当加入少量水 (5 当量) 时, 催化活性和立体选择性均明显提高; 但水加入过多 (10 或 20 当量) 又使得催化活性大大降低 (见图式 10)。



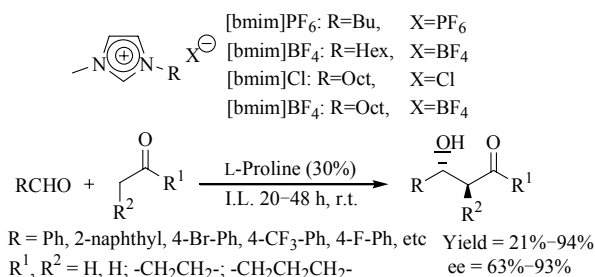
图式 10 MCM-41 负载脯氨酸催化剂 **11** 在含水介质中催化 Aldol 反应  
Scheme 10. Aldol reaction catalyzed by MCM-41-supported proline **11** in the presence of water.

### 1.1.4 离子液体负载脯氨酸催化剂

#### 1.1.4.1 在简单的离子液体中催化

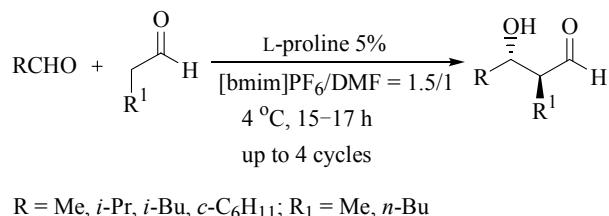
近几年来, 离子液体在不对称有机催化中的应

用也受到了人们的重视。最初离子液体作为反应介质而用于脯氨酸催化不对称 Aldol 反应, 从而达到催化剂的回收再利用<sup>[70,71]</sup>。在离子液体介质中, 用 30% 的 L-脯氨酸催化丙酮与取代芳香醛的不对称 Aldol 反应, 产物收率达 21%~94%, ee 值为 63%~89%。催化剂重复使用 3 次后, 其催化活性和立体选择性均有所下降。在同样的反应介质中, 环酮与取代芳香醛的 Aldol 反应产物收率高达 91%, 顺/反比和 ee 值分别高达 20/1 和 93% (见图式 11)。



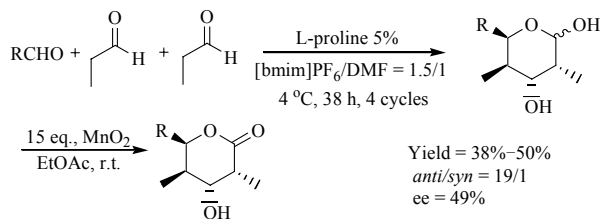
图式 11 离子液体中脯氨酸催化的 Aldol 反应  
Scheme 11. Aldol reaction catalyzed by proline in ionic liquids.

将离子液体用于醛的交叉 Aldol 反应也得到较好的催化结果<sup>[72]</sup>。以 [bmim]PF<sub>6</sub>/DMF = 1.5/1 为反应介质, 用 5% 的脯氨酸在 4 °C 反应 15~17 h, 即可得到 69%~78% 的产物收率, 3/1~19/1 的顺/反比和 99% 以上的 ee 值 (见图式 12)。



图式 12 离子液体中脯氨酸催化醛的交叉 Aldol 反应  
Scheme 12. Cross-aldol reaction catalyzed by proline in ionic liquids.

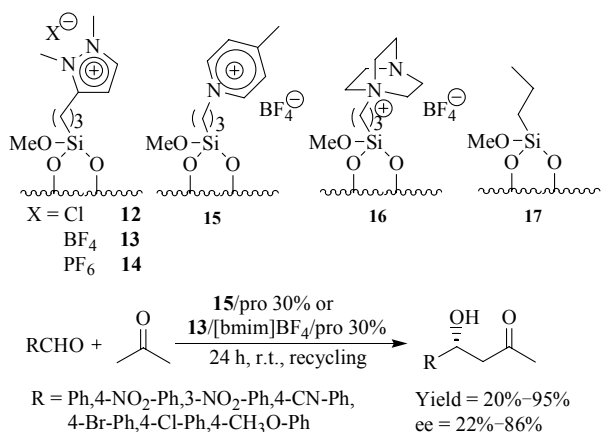
且该方法被成功用于多取代吡喃糖的立体选择性合成 (见图式 13)。



图式 13 多取代吡喃糖的立体选择性合成  
Scheme 13. Stereoselective synthesis of pyranose.

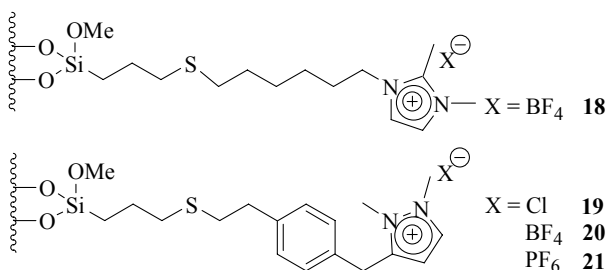
### 1.1.4.2 在负载的离子液体中催化

由于离子液体相对比较昂贵, 故同时实现催化剂和离子液体的回收是十分必要的. 2004 年, Gruttadauria 等<sup>[73]</sup>最先提出用负载的离子液体作反应介质的构思; 2006 年, 他们合成了 6 种硅胶负载的离子液体 **12**~**17**, 并用于脯氨酸催化丙酮与芳香醛的不对称 Aldol 反应<sup>[74]</sup>, 得到 12%~55% 的产物收率, 而 ee 值受载体的影响较大. 在介质 **13** 和 **15** 中反应活性和立体选择性较高, 重复使用 7 次后, 立体选择性仍较高, 但催化活性缓慢下降 (见图式 14).



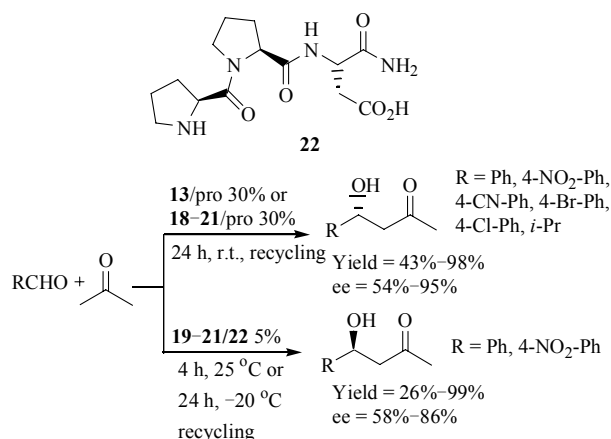
图式 14 在硅胶负载的离子液体中脯氨酸催化 Aldol 反应  
Scheme 14. Aldol reaction catalyzed by proline in silica-supported ionic liquids.

随后, Gruttadauria 课题组<sup>[75]</sup>在载体与离子液体中间引入桥链, 合成出 4 种新的负载型离子液体 **18**~**21** (见图式 15), 并将其用于催化丙酮与多种醛的不对称 Aldol 反应. 其中在介质 **20** 中反应性能最佳, 重复使用 9 次而产物收率和对映选择性基本保持不变.



图式 15 负载的离子液体  
Scheme 15. Supported ionic liquid.

若用三肽 **22** 作催化剂, 依然是在介质 **20** 中反应性能最佳, 虽然重复使用 4 次后, 收率从 91% 降



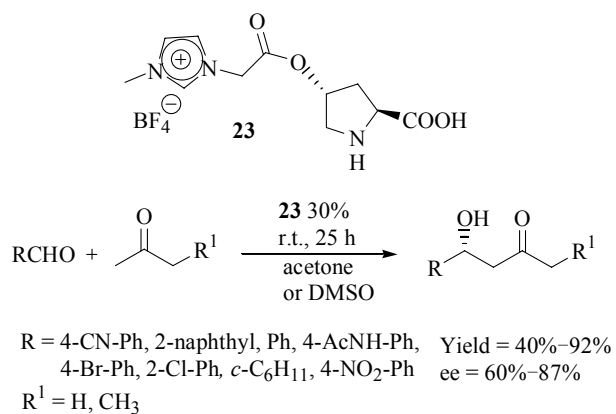
图式 16 在硅胶负载的离子液体中催化剂 **22** 催化的 Aldol 反应

Scheme 16. Aldol reaction catalyzed by catalyst **22** in silica-supported ionic liquids.

到 42%, 但 ee 值基本保持在 83% (见图式 16).

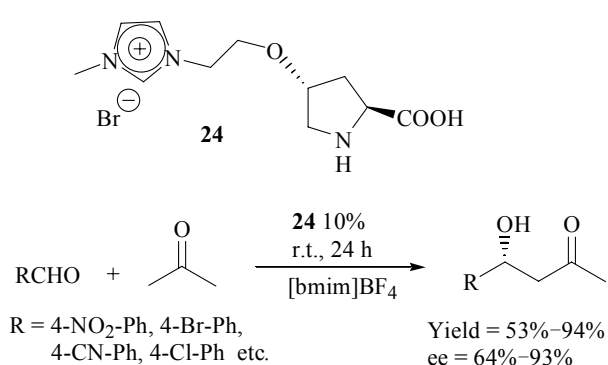
### 1.1.4.3 将脯氨酸负载到离子液体上催化

脯氨酸等催化中心还可通过共价键键连或离子对等作用负载到离子液体上, 同时达到回收离子液体和催化剂的目的. 例如, 将离子液体负载的脯氨酸催化剂 **23** 用于催化丙酮或丁酮与多种醛的直接不对称 Aldol 反应 (见图式 17)<sup>[76]</sup>. 在纯酮溶剂中的催化效果优于小分子脯氨酸催化剂, 回收的催化剂仍可达到 68%~64% 的收率和 85%~82% 的 ee 值.



图式 17 离子液体负载脯氨酸催化剂 **23** 催化的 Aldol 反应  
Scheme 17. Aldol reaction catalyzed by ionic liquid-supported proline **23**.

随后, Wang 课题组<sup>[77]</sup>报道了类似的催化剂 **24**, 用于催化丙酮与各种醛的直接不对称 Aldol 反应, 也得到了较好的结果 (见图式 18). 他们还考察了催化剂的重复使用性能, 虽然催化活性有所下降, 但立

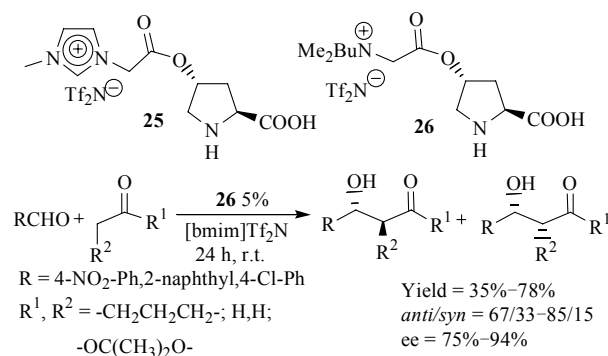


图式 18 离子液体负载脯氨酸催化剂 **24** 催化的 Aldol 反应

**Scheme 18.** Aldol reaction catalyzed by ionic liquid-supported proline **24**.

体选择性保持不变。

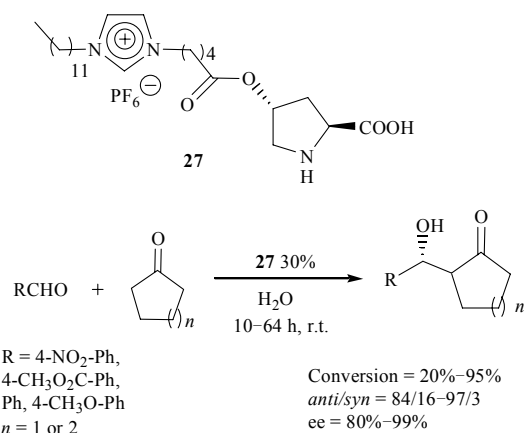
离子液体负载的脯氨酸催化剂 **25** 和 **26** 也被用于催化直接不对称 Aldol 反应<sup>[78]</sup>。用 5% 的催化剂 **26** 在室温下反应 24 h, 即可得到较好的结果 (见图式 19)。催化剂重复使用 3 次, 收率逐渐下降 (75%→30%), 但 ee 值只稍有下降 (85%→80%)。



图式 19 离子液体负载脯氨酸催化剂 **26** 催化的 Aldol 反应  
**Scheme 19.** Aldol reaction catalyzed by ionic liquid-supported proline **26**.

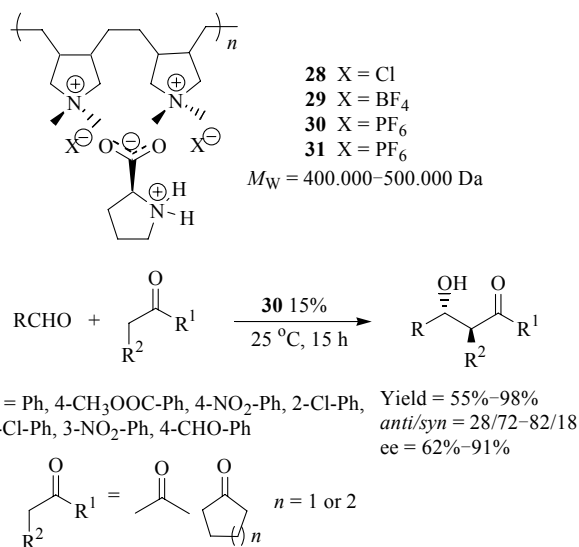
2008 年, Zlotin 课题组<sup>[79]</sup>报道了离子液体负载脯氨酸催化剂 **27**, 在含水介质中催化环酮与芳香醛的不对称 Aldol 反应, 底物转化率达 95%; ee 值 >99%; 并且催化剂可以重复使用 5 次, 而其催化活性和立体选择性均保持不变 (见图式 20)。

2006 年, Zlotin 小组<sup>[80]</sup>报道了自负载离子液体通过离子对作用负载脯氨酸催化剂 **28~31**, 首先考察了在此类介质中脯氨酸催化丙酮和苯甲醛的 Aldol 反应性能。当催化剂用量为 15%, 在 25 °C 反应



图式 20 离子液体负载脯氨酸在含水介质中催化的 Aldol 反应

**Scheme 20.** Aldol reaction catalyzed by ionic liquid-supported proline in the presence of water.

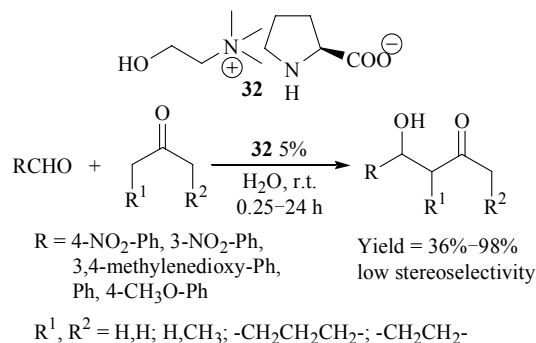


图式 21 离子液体负载脯氨酸催化的 Aldol 反应

**Scheme 21.** Aldol reaction catalyzed by ionic liquid-supported proline.

15 h 时, 发现只有 **30** 和 **31** 重复使用 2 次后收率 (54%) 和 ee (67%) 均无下降。然后以 **30** 为催化剂, 对反应底物进行了扩展, 反应结果与前述文献相近 (见图式 21)。另外, 催化剂 **30** 至少可重复使用 6 次, 而催化活性和对映选择性基本保持不变。

随后, Han 课题组<sup>[81]</sup>报道了离子液体通过离子对作用负载脯氨酸催化剂 **32**, 并用于催化不对称 Aldol 反应。虽然用 30% 的催化剂, 在很短的时间内即可高收率得到产物, 但令人遗憾的是, 几乎没有立体选择性 (见图式 22)。

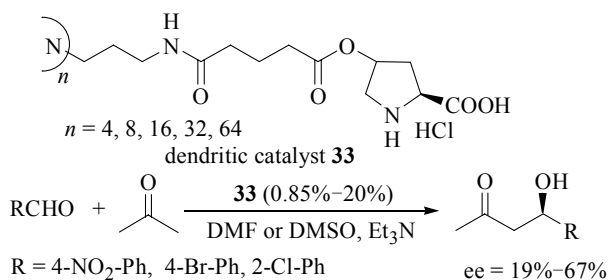


图式 22 离子液体负载脯氨酸催化剂 **32** 催化的 Aldol 反应

Scheme 22. Aldol reaction catalyzed by ionic liquid-supported proline **32**.

### 1.1.5 超支化聚合物负载脯氨酸催化剂

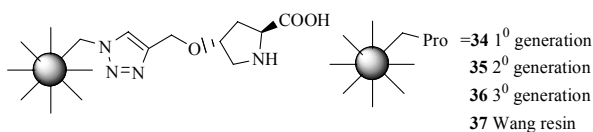
Bellis 等<sup>[82]</sup>合成了超支化聚合物负载脯氨酸催化剂 **33**, 并考察了其催化丙酮与取代苯甲醛的直接不对称 Aldol 反应. 由于受催化剂溶解性的限制, 反应只能在 DMF 或 DMSO 中进行, 不过也取得较好的结果 (见图式 23).



图式 23 超支化聚合物负载脯氨酸催化的 Aldol 反应

Scheme 23. Aldol reaction catalyzed by dendrimer-supported proline.

Portnoy 课题组<sup>[83]</sup>在考察负载脯氨酸催化剂 **34**~**37** 催化不对称 Aldol 反应的性能时, 探讨了超支化程度的影响 (见图式 24). 虽然具有一定超支化程度的催化剂 **34** 和 **35** 的活性和立体选择性比催化剂 **37** 高, 但重复使用 3 次后其活性大大降低; 而催化剂 **37** 可实现多次循环使用, 但其催化活性和立体选择性均较低.

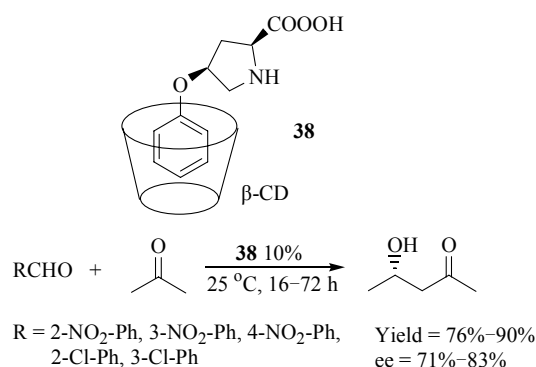


图式 24 超支化聚合物负载脯氨酸催化剂 **34**~**37**

Scheme 24. Dendrimer-supported proline catalysts **34**–**37**.

### 1.1.6 环糊精负载脯氨酸催化剂

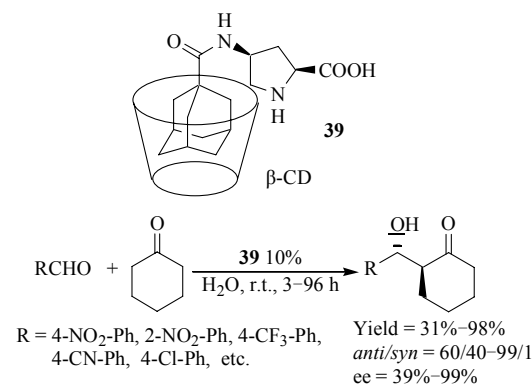
$\beta$ -环糊精负载脯氨酸催化剂也可用于催化不对称 Aldol 反应. 例如, 催化剂 **38**<sup>[84]</sup>可催化丙酮与芳香醛的不对称 Aldol 反应. 用 10% 的催化剂就可取得较高的收率和 ee 值. 并且, 此催化剂至少可重复使用 4 次, 而其催化活性和对映选择性保持不变 (见图式 25).



图式 25 环糊精负载脯氨酸催化剂 **38** 催化的 Aldol 反应

Scheme 25. Aldol reaction catalyzed by cyclodextrin-supported proline **38**.

随后, 类似的催化剂 **39**<sup>[85]</sup>和 **40**<sup>[86]</sup>也用于催化水相中环己酮与芳香醛的不对称 Aldol 反应, 均得到很高的催化活性和立体选择性 (见图式 26 和 27).

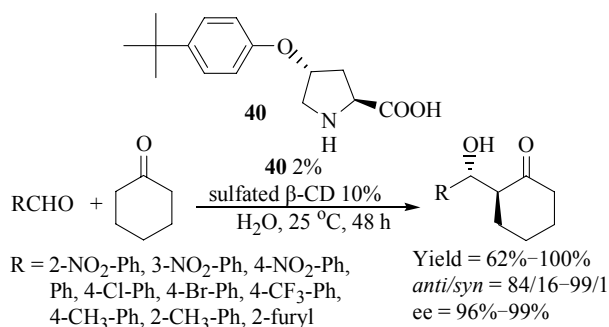


图式 26 环糊精负载脯氨酸催化剂 **39** 催化的 Aldol 反应

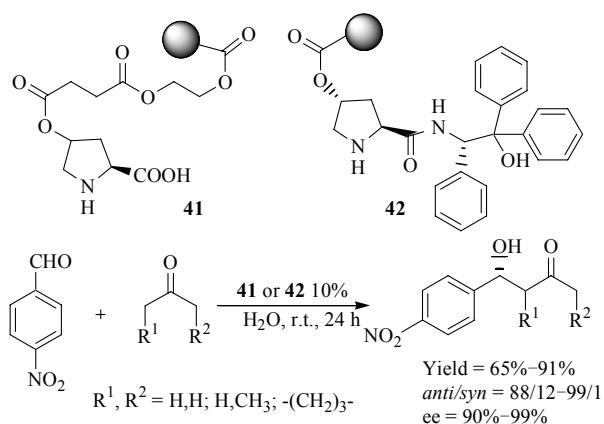
Scheme 26. Aldol reaction catalyzed by cyclodextrin-supported proline **39**.

### 1.1.7 聚丙烯酸酯负载脯氨酸催化剂

2009 年, Hansen 课题组<sup>[87]</sup>报道了聚丙烯酸酯负载的脯氨酸催化剂 **41**, 考察了它在水相中催化不对称 Aldol 反应的性能. 其中环己酮与对硝基苯甲醛的产物收率达 91%, 顺/反比和 ee 值分别高达 99/1 和 99%. 用负载脯氨酸酰胺 **42** 作催化剂, 丙酮与



图式 27 环糊精负载脯氨酸催化剂 **40** 催化的 Aldol 反应  
Scheme 27. Aldol reaction catalyzed by cyclodextrin-supported proline **40**.



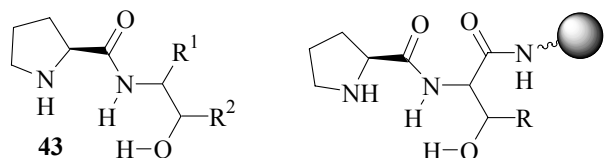
图式 28 聚丙烯酸酯负载脯氨酸催化的 Aldol 反应  
Scheme 28. Aldol reaction catalyzed by acrylic polymer-supported proline.

对硝基苯甲醛的产物收率高达 93%, ee 值也高达 91% (见图式 28).

## 1.2 负载脯氨酸衍生物催化的直接不对称 Aldol 反应

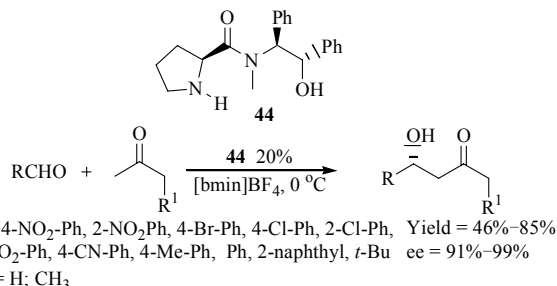
### 1.2.1 负载脯氨酸酰胺类催化剂

简单的脯氨酸酰胺催化剂对不对称 Aldol 反应的催化活性并不高, 但具有化合物 **43** (见图式 29) 结构的脯氨酸酰胺催化剂却表现出较高的催化活性和立体选择性<sup>[88]</sup>.



图式 29 脯氨酸酰胺及负载脯氨酸酰胺催化剂的一般结构  
Scheme 29. General structure of substituted prolinamides and supported prolinamides.

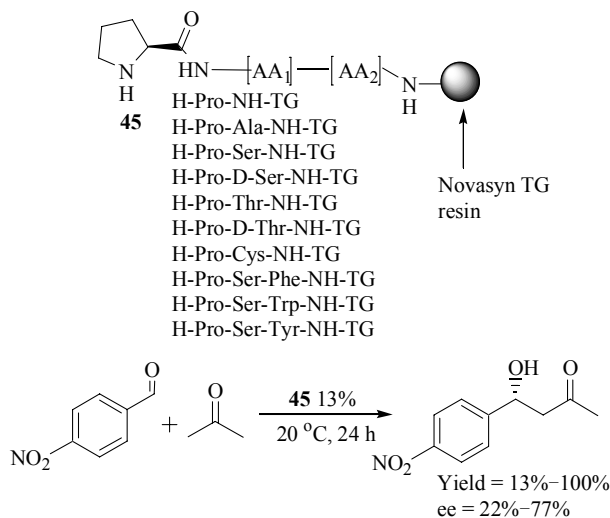
Jiang 课题组<sup>[89]</sup>报道了脯氨酸酰胺催化剂 **44** 在离子液体中催化不对称 Aldol 反应, 得到了较好的结果, 并可重复使用 4 次而对映选择性几乎不变 (见图式 30).



图式 30 脯氨酸酰胺催化剂 **44** 在离子液体中催化的 Aldol 反应

Scheme 30. Aldol reaction catalyzed by prolinamide **44** in ionic liquid.

Davis 课题组<sup>[90]</sup>报道了一系列具有化合物 **43** 骨架的负载二肽 (三肽) 类催化剂 **45**, 用于催化丙酮与 4-硝基-苯甲醛之间的不对称 Aldol 反应 (见图式 31), 产物收率达 13%~99%, ee 值为 22%~77%. 以负载三肽为催化剂时立体选择性较高, 但收率较低. 他们还考察了溶剂、温度和反应时间对催化性能的影响. 结果发现, 以丙酮作溶剂, 在  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  下反应 41 h 的反应性能最佳, 收率可达 98%, ee 值达 82%.

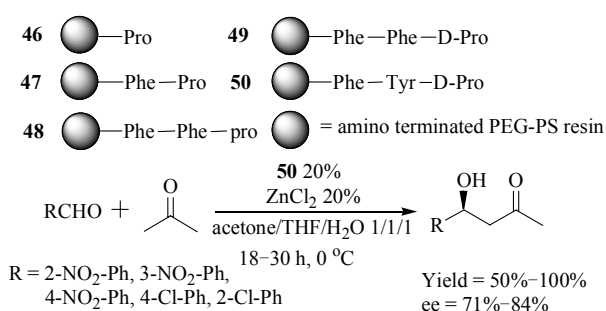


图式 31 负载寡肽催化的 Aldol 反应  
Scheme 31. Aldol reaction catalyzed by supported oligopeptide.

与此同时, Kudo 课题组<sup>[91]</sup>报道了聚苯乙烯-聚乙二醇 (PS-PEG) 树脂负载的二肽和三肽催化剂

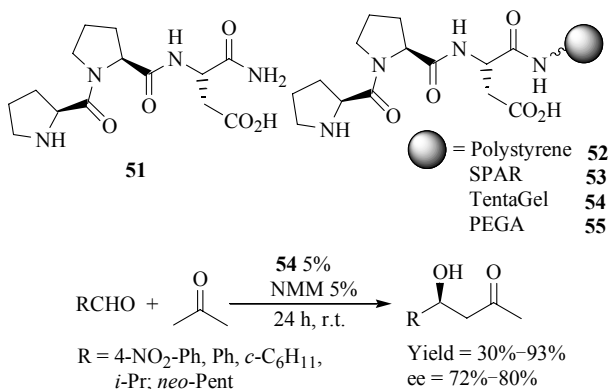


46~50. 这些催化剂具有较高的催化活性, 室温下在水相中反应 6 h, 收率高达 78%~99%, 但立体选择性相对较低 ( $ee = 12\% \sim 34\%$ ). 当以丙酮/水/四氢呋喃 (体积比 1:1:1) 为溶剂, 催化剂和助催化剂  $ZnCl_2$  用量均为 20% 时, 催化剂 **48** 和 **50** 的性能较好 (**48**: 收率 >99%,  $ee = 64\%$ ; **50**: 收率 >66%,  $ee = 73\%$ ), 但所得产物具有相反的立体构型 (*S* 型). 用催化剂 **50** 催化丙酮与带吸电子基团苯甲醛之间的 Aldol 反应, 收率为 50%~99%,  $ee = 71\% \sim 84\%$  (见图式 32). 催化剂可重复使用 5 次, 而催化活性和立体选择性保持不变, 但每次均需加入  $ZnCl_2$ .



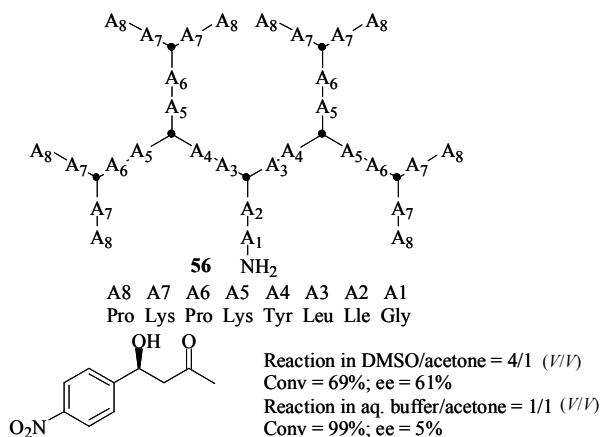
图式 32 聚苯乙烯-聚乙二醇负载寡肽催化的 Aldol 反应  
 Scheme 32. Aldol reaction catalyzed by PS-PEG-supported oligopeptide.

三肽催化剂 **51** 是催化丙酮与各种醛不对称 Aldol 反应的有效催化剂, 有时催化剂用量仅为 1%, 立体选择性比脯氨酸还要高<sup>[92]</sup>. 因此, 文献[93]合成了负载三肽催化剂 **52**~**55**, 用于催化丙酮与多种醛不对称 Aldol 反应, 得到了较好的反应结果 (见图式 33). 这些催化剂至少可重复使用 8 次而立体选择性保持不变, 但其活性在重复使用 3 次后有所降低.



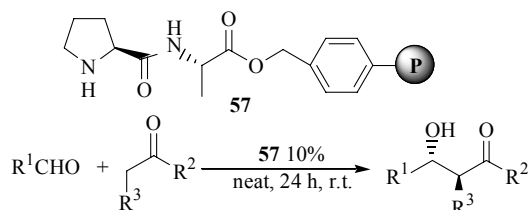
图式 33 负载三肽催化剂 **54** 催化的 Aldol 反应  
 Scheme 33. Aldol reaction catalyzed by supported tripeptide **54**.

一些多肽超支聚合物 (见图式 34) 也被用于模拟醛缩酶不对称合成羟基酮化合物<sup>[94]</sup>. 只有催化剂 **56** 被成功用于催化不对称 Aldol 反应,  $ee$  值为 61%, 但其活性较低, 反应 36 h, 底物转化率只有 69%. 而在水相中用 1% 的催化剂反应 3 h, 底物转化率即可达 99% 以上, 但没有对映选择性.



图式 34 超支聚合物催化剂 **56** 的结构及催化结果  
 Scheme 34. Structure of dendrimer **56** and its catalytic results.

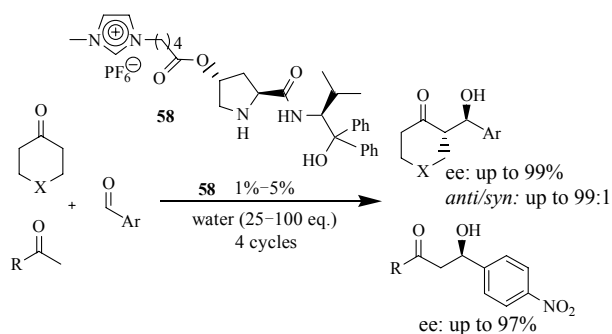
2008 年 Wang 课题组<sup>[95]</sup>报道了 Merrifield 树脂负载的二肽催化剂 **57**, 并考察了其在无外加溶剂条件下催化不对称 Aldol 反应的性能, 收率高达 98%, 顺/反比和  $ee$  值分别达 90/10 和 96% (见图式 35). 并且催化剂至少可重复使用 5 次, 其活性和立体选择性均无明显降低.



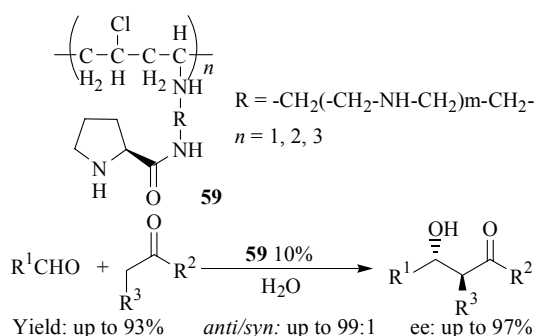
图式 35 Merrifield 树脂负载二肽催化剂 **57** 催化的 Aldol 反应  
 Scheme 35. Aldol reaction catalyzed by Merrifield resin-supported dipeptide **57**.

2010 年, 离子液体负载的脯氨酸衍生物催化剂 **58** 也被用于催化直接不对称 Aldol 反应<sup>[96]</sup> (见图式 36). 在水相中用 1%~5% 的催化剂催化环酮反应,  $ee$  值和顺/反比分别高达 99% 和 99; 催化链状酮的反应  $ee$  值也高达 97%, 并且催化剂至少可循环使用 4 次.

Cui 课题组<sup>[97]</sup>将负载脯氨酸衍生物催化剂 **59** 用于



图式 36 离子液体负载脯氨酸酰胺催化催化的 Aldol 反应  
Scheme 36. Aldol reaction catalyzed by ionic liquid-supported prolinamide.



图式 37 负载脯氨酸酰胺催化催化的 Aldol 反应  
Scheme 37. Aldol reaction catalyzed by supported prolinamide 59.

含水介质中催化直接不对称 Aldol 反应, 收率高达 93%, ee 值和顺/反比分别高达 97% 和 99/1 (见图式 37), 并且催化剂至少可以重复使用 15 次, 虽然其活性缓慢降低, 但立体选择性基本不变。

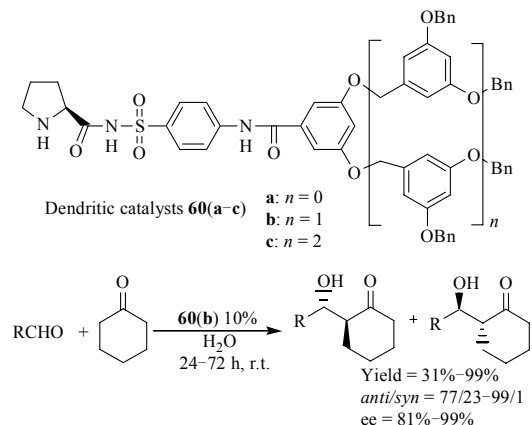
### 1.2.2 负载脯氨酸磺酰胺类催化剂

聚合物负载的磺酰胺 **60(a-c)** 也被用于催化直接不对称 Aldol 反应<sup>[98]</sup>。在有水存在条件下考察了其催化环己酮和对硝基苯甲醛的反应, 并与小分子磺酰胺催化剂的性能进行比较, 发现催化剂 **60(b)** 的催化性能最好 (见图式 38)。

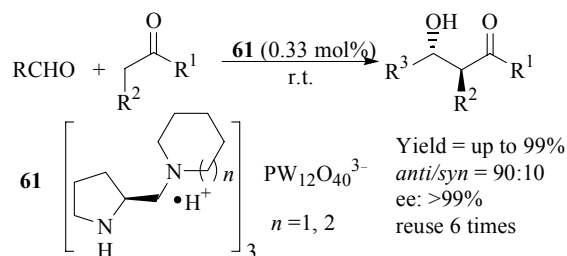
### 1.2.3 负载手性二胺催化剂

Cheng 课题组<sup>[99,100]</sup>报道了杂多酸负载手性二胺催化剂 **61**, 在不到 1% 的催化剂用量下, 直接不对称 Aldol 反应收率即可达 99%, ee 值高达 99% (见图式 39)。并且在保持立体选择性不变的前提下, 催化剂至少可重复使用 6 次。

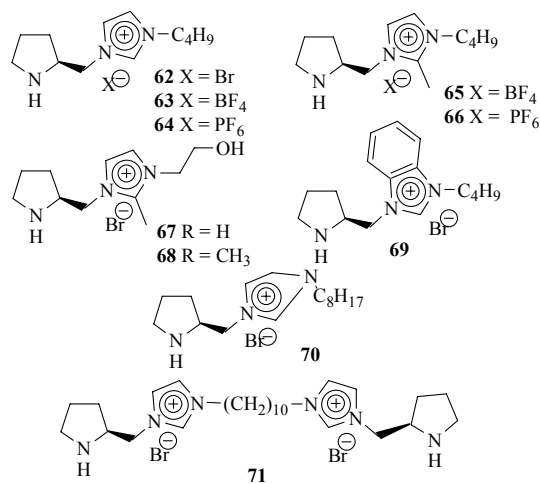
2007 年, Cheng 课题组<sup>[101]</sup>将一系列离子液体负载手性二胺催化剂 **62~71** (见图式 40) 用于催化丙酮与 4-硝基苯甲醛的不对称 Aldol 反应, 产物收率达



图式 38 负载磺酰胺催化剂 **60** 催化的 Aldol 反应  
Scheme 38. Aldol reaction catalyzed by supported sulfamide **60**.



图式 39 多金属杂多酸负载二胺催化剂催化的 Aldol 反应  
Scheme 39. Aldol reaction catalyzed by polyoxometalate acids-supported diamine.

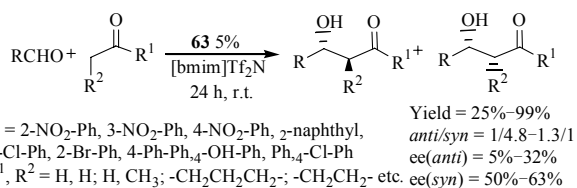


图式 40 离子液体负载的脯氨酸衍生物催化剂  
Scheme 40. Ionic liquid-supported proline derivatives.

28%~99%。

在水 (20%) 和乙酸 (5%) 存在下, 以 **63** 为催化剂时收率较高; 在此条件下拓展了反应底物, 虽然收率较高, 但立体选择性较低 (见图式 41)。

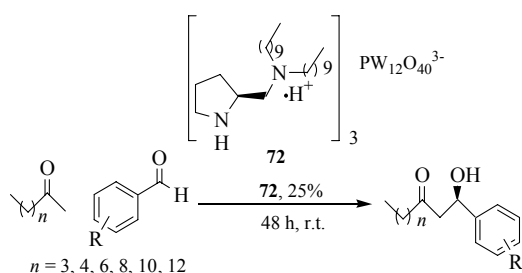
最近, 杂多酸负载的手性二胺催化剂 **72** (见图



图式 41 离子液体负载二胺催化剂催化的 Aldol 反应

Scheme 41. Aldol reaction catalyzed by ionic liquid-supported diamine.

式 42) 也被用于催化直接不对称 Aldol 反应<sup>[102]</sup>, 产物收率和 ee 值均可达 90%, 且催化剂至少可以重复使用 4 次。

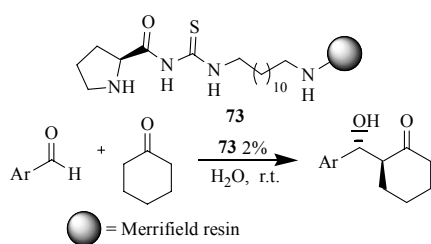


图式 42 杂多酸负载二胺催化剂 72 催化的 Aldol 反应

Scheme 42. Aldol reaction catalyzed by polyoxometalate acid-supported diamine 72.

### 1.2.4 负载手性硫脲催化剂催化

Merrifield 树脂负载的硫脲催化剂 **73** 也被用于催化直接不对称 Aldol 反应<sup>[103]</sup>. 在水相中用 2% 的催化剂即可达到 84% 的收率和 97% 的 ee 值 (见图式 43).



图式 43 Merrifield 树脂负载硫脲催化剂 73 催化的 Aldol 反应

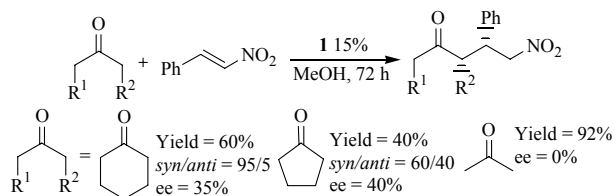
Scheme 43. Aldol reaction catalyzed by merrifield resin-supported sulfourea 73.

## 2 负载脯氨酸及衍生物催化的 Michael 加成反应

### 2.1 负载脯氨酸催化剂

Benaglia 课题组<sup>[104]</sup>报道的聚乙二醇负载脯氨酸

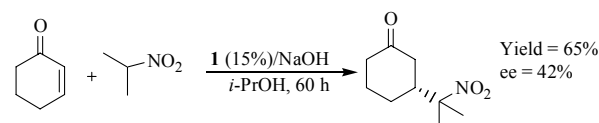
酸催化剂 **1** 也能很好地催化酮与硝基烯烃的 Michael 加成反应 (收率 60%, 非对映选择性达 95:5), 与小分子脯氨酸催化剂性能相似, 但对映选择性较低 ( $ee = 40\%$ ). 催化剂重复使用 4 次, 收率 (60%→18%)、非对映选择性 (95/5→90/10) 和对映选择性 (35%→20%) 均有所降低 (见图式 44).



图式 44 聚乙二醇负载脯氨酸催化的 Michael 加成反应

Scheme 44. Michael addition catalyzed by PEG-supported proline.

用催化剂 **1** 催化 2-硝基丙烷与环己烯酮的 Michael 加成时, ee 值为 50%, 但收率只有 36%. 若延长反应时间, 收率升高到 65%, 但 ee 值降至 42%. 催化剂重复使用时, 收率不下降, 但 ee 值从 42% 下降到 32% (见图式 45).



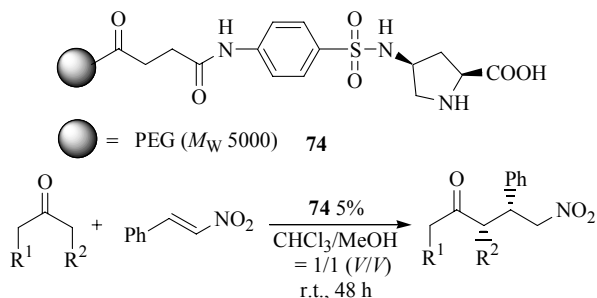
图式 45 负载脯氨酸催化的 2-硝基丙烷与环己烯酮的 Michael 加成

Scheme 45. Michael addition catalyzed by supported proline between 2-nitropropane and cyclohexene ketone.

Zhao 课题组<sup>[105]</sup>合成了类似的聚乙二醇负载脯氨酸催化剂 **74**, 并用于环己酮与硝基烯烃的 Michael 加成反应. 结果显示, 用 5% 的催化剂 **74** 时反应结果较好 (收率 = 92%, 顺/反比 = 98/2,  $ee = 46\%$ ); 但对映选择性不及小分子催化剂 (收率 = 54%, 顺/反比 = 98/2,  $ee = 54\%$ ). 随后, 他们又拓展了反应底物, 收率 39%~94%, 顺/反比 = 98/2,  $ee = 5\%$ ~86%, 优于前述的负载催化剂 **1** (见图式 46).

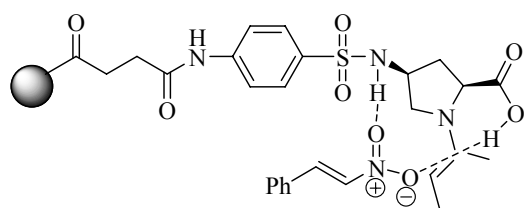
Zhao 课题组同时给出了可能的过渡态模型 (见图式 47). 令人遗憾的是, 该催化剂重复使用 4 次后, 收率 (94%→24%) 和对映选择性 (60%→10%) 便大大降低.

2004 年, Toma 课题组<sup>[106]</sup>在离子液体中进行脯氨酸催化硝基烯烃与二羰基化合物或醛、酮的 Michael 加成反应. 收率 = 0%~90%, 顺/反比 = 1/1~



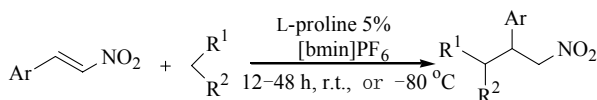
图式 46 聚乙二醇负载脯氨酸 74 催化的 Michael 加成反应

Scheme 46. Michael addition catalyzed by PEG-supported proline 74.



图式 47 催化剂 74 催化 Michael 加成反应可能的过渡态模型

Scheme 47. Proposed transition state model of Michael addition catalyzed by 74.



图式 48 离子液体中脯氨酸催化的 Michael 加成反应

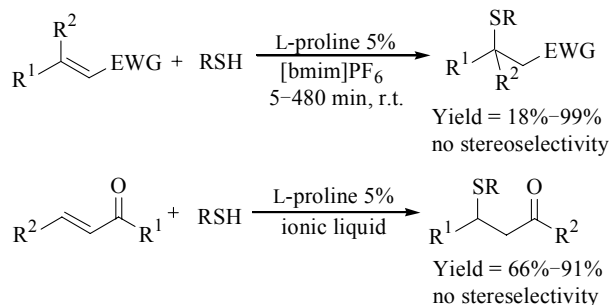
Scheme 48. Proline catalyzed Michael addition in ionic liquid.

12/1, ee = 0%~60% (见图式 48).

2006 年, 该课题组<sup>[107]</sup>又报道了离子液体中脯氨酸催化的  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物与硫酚或硫醇的 Michael 加成反应. 他们一方面在 [bmim]PF<sub>6</sub> 离子液体中对反应底物进行了大量筛选, 产物收率可达 18%~99%, 但几乎没有立体选择性; 另一方面, 以  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物与硫酚的 Michael 加成为模型反应, 对离子液体介质进行了筛选<sup>[108]</sup>, 虽然在短时间 (10 min) 内即高收率 (76%~99%) 地得到产物, 但产物均无立体选择性, 并且在没有脯氨酸存在下也能得到 Michael 加成产物 (见图式 49).

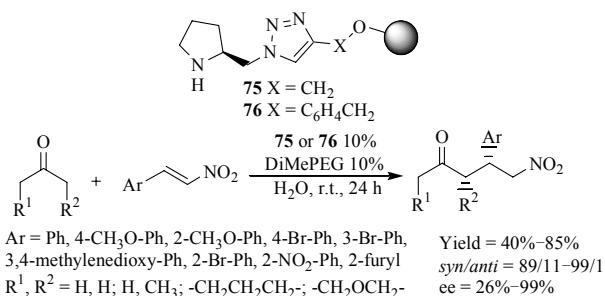
## 2.2 负载脯氨酸衍生物催化剂

Pericàs 课题组<sup>[109]</sup>报道了聚苯乙烯树脂负载脯氨酸衍生物催化剂 **75** 和 **76**, 并用于催化不对称



图式 49 离子液体中脯氨酸催化硫酚与  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的 Michael 加成

Scheme 49. Michael addition between aryl mercaptan and  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone catalyzed by proline in ionic liquid.



图式 50 聚苯乙烯负载脯氨酸衍生物 **75** 和 **76** 催化的 Michael 加成反应

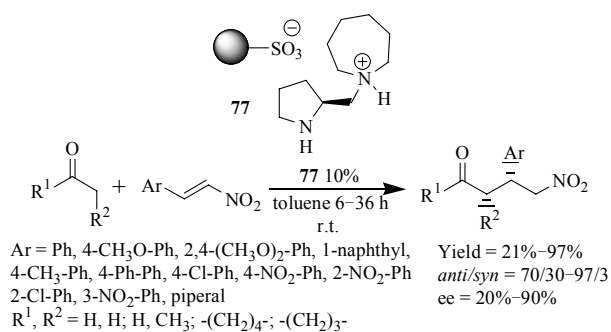
Scheme 50. Michael addition catalyzed by polystyrene-supported proline-derivatives **75** and **76**.

Michael 加成反应. 在优化条件下, 催化剂 **75** 和 **76** 均表现出良好的催化性能 (见图式 50). 且催化剂可重复使用 3 次, 而产率和立体选择性均无明显下降.

Cheng 课题组<sup>[110]</sup>制备了聚苯乙烯树脂通过离子对负载的脯氨酸衍生物催化剂 **77**, 并考察了其对于酮与硝基烯烃的 Michael 加成反应的催化性能. 以环己酮为底物时, 催化效果较好 (收率 = 56%~97%, 顺/反比 = 93/7~96/4, ee = 68%~90%). 以环戊酮、丙酮或异丁酮为底物时, 催化效果中等 (见图式 51).

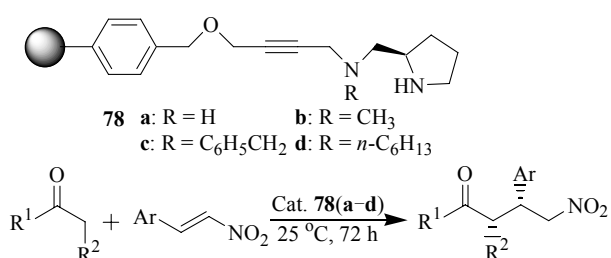
Wang 课题组<sup>[111]</sup>将 Merrifield 树脂负载的二胺催化剂 **78** (a~d) 用于催化环己酮与硝基烯烃的 Michael 加成反应, 收率高达 92%, dr (非对映体过量值) 和 ee 值分别高达 99/1 和 98% (见图式 52).

近年来, 人们发现脯氨酸硅醚具有优异的不对称催化性能, 它的负载化同样引起了人们的兴趣. 2006 年, Zhao 课题组<sup>[112]</sup>报道了聚合物负载的脯氨酸硅醚催化剂 **79**~**82**, 并将其用于催化醛与硝基烯



图式 51 聚苯乙烯负载脯氨酸衍生物 77 催化的 Michael 加成反应

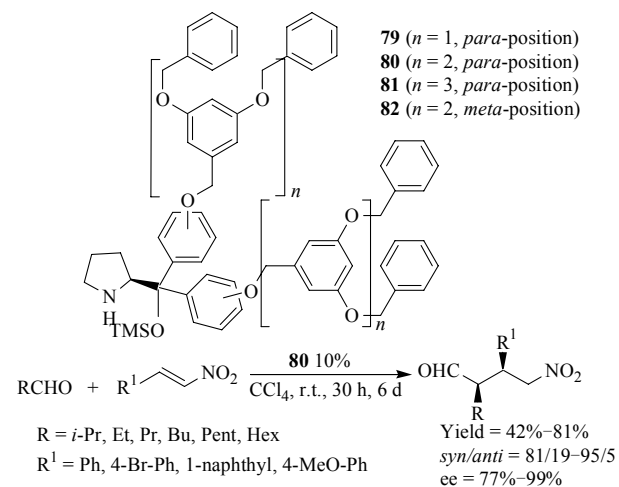
Scheme 51. Michael addition catalyzed by polystyrene-supported proline-derivatives 77.



图式 52 Merrifield 树脂负载二胺催化剂 78 催化的 Michael 加成反应

Scheme 52. Michael addition catalyzed by Merrifield resin-supported diamine.

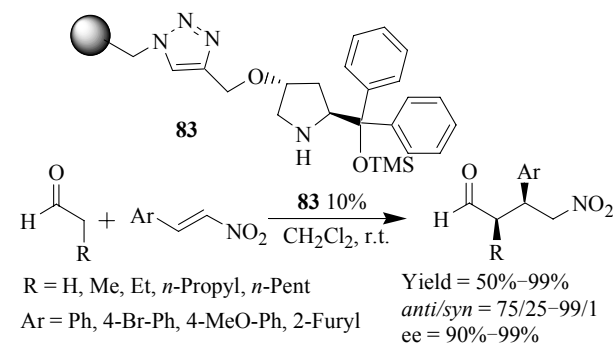
烃的 Michael 加成反应. 在优化条件下, 用 10% 的催化剂 80 能够高收率、高立体选择性地得到 Michael 加成产物 (见图式 53). 并且此催化剂可重复使用 4 次, 但其活性 (81%→65%) 和非对映选择性



图式 53 负载脯氨酸硅醚 80 催化的 Michael 加成反应  
Scheme 53. Michael addition catalyzed by supported prolinol silyl ether 80.

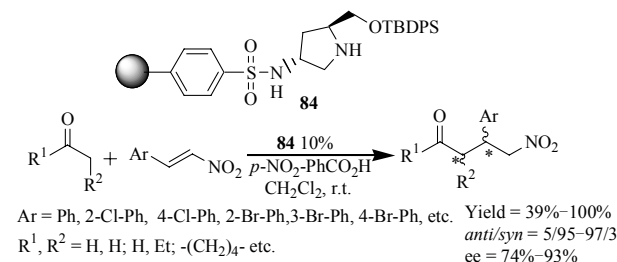
(81/19→75/25) 有所降低.

Pericas 课题组<sup>[113]</sup>和 Peng 课题组<sup>[114]</sup>分别报道了负载的脯氨酸硅醚催化剂 83 和 84 催化的醛/酮与硝基烯烃的 Michael 加成反应. 在优化条件下, 催化剂 83 和 84 都表现出了很好的活性和立体选择性 (见图式 54, 55). 并且 83 和 84 重复使用 6 次后, 尽管产率略有下降, 但立体选择性基本保持不变.



图式 54 聚苯乙烯负载脯氨酸硅醚 83 催化的 Michael 加成反应

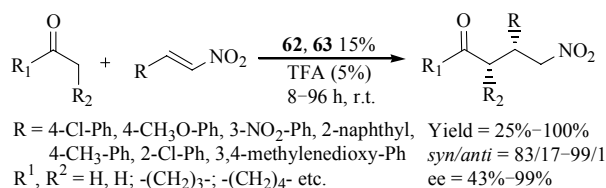
Scheme 54. Michael addition catalyzed by polystyrene-supported prolinol silyl ether 83.



图式 55 负载脯氨酸硅醚 84 催化的 Michael 加成反应  
Scheme 55. Michael addition catalyzed by supported prolinol silyl ether 84.

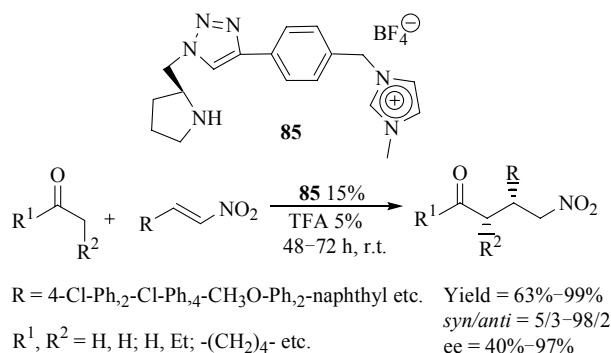
离子液体通过共价键负载脯氨酸衍生物催化剂催化 Michael 加成反应也引起人们的注意. Cheng 课题组<sup>[115]</sup>将离子液体负载脯氨酸衍生物催化剂 62~68 用于催化硝基烯烃与醛、酮的 Michael 加成反应. 在三氟乙酸存在下, 用 5% 的催化剂 62 或 63, 可高收率、高立体选择性地得到 Michael 加成产物 (见图式 56). 催化剂 63 重复使用 4 次后, 其催化活性有所下降, 但立体选择性不变.

随后, Liang 课题组<sup>[116]</sup>合成了类似催化剂 85, 并用于催化醛、酮与硝基烯烃的 Michael 加成反应. 当以环己酮为反应底物时, 收率和立体选择性均较高 (见图式 57). 并且该催化剂可重复使用 4 次, 产



图式 56 离子液体负载脯氨酸衍生物催化的 Michael 加成反应

Scheme 56. Michael addition catalyzed by ionic-liquid-supported proline-derivatives.

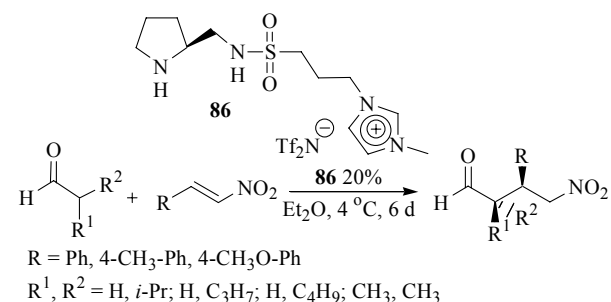


图式 57 离子液体负载脯氨酸衍生物 85 催化的 Michael 加成反应

Scheme 57. Michael addition catalyzed by ionic-liquid-supported proline-derivatives 85.

率和立体选择性均没有明显下降。

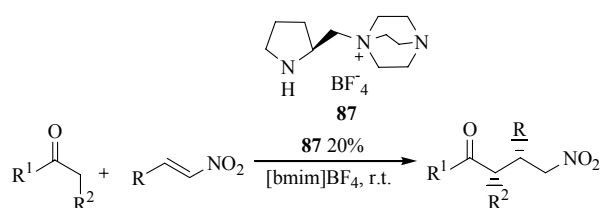
Headley 课题组<sup>[117]</sup>合成了离子液体负载型催化剂 **86**, 并用于催化醛与硝基烯烃的 Michael 加成, 得到中等的收率 (29%~64%) 和较高的立体选择性 (顺/反比 = 89/11~97/3, ee = 64%~88%) (见图式 58)。



图式 58 离子液体负载脯氨酸衍生物 86 催化的 Michael 加成反应

Scheme 58. Michael addition catalyzed by ionic-liquid-supported proline-derivatives 86.

最近, 离子液体负载手性二胺催化剂 **87** 也用于催化不对称 Michael 加成反应<sup>[118]</sup>. 收率高达 100%, ee 值和顺/反比分别高达 97% 和 99/1 (见图式 59)。



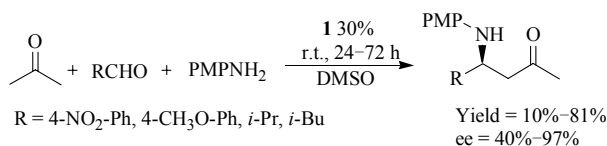
图式 59 离子液体负载二胺催化剂催化的 Michael 加成反应

Scheme 59. Michael addition catalyzed by ionic-liquid-supported proline diamine.

### 3 负载脯氨酸及其衍生物催化的其它反应

#### 3.1 Mannich 反应

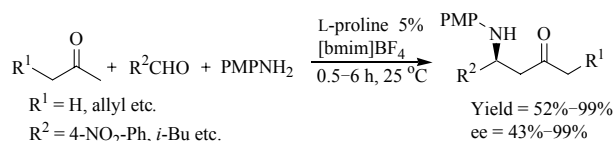
Benaglia 等<sup>[58,59]</sup>还考察了聚乙二醇负载脯氨酸催化剂 **1** 对不对称 Mannich 反应的催化性能 (见图式 60), 收率达 81%, ee 值高达 97%。并且催化剂至少可以重复使用 3 次, 而立体选择性保持不变。



图式 60 聚乙二醇负载脯氨酸催化的 Mannich 反应

Scheme 60. Mannich reaction catalyzed by PEG-supported proline.

在离子液体[bmim]BF<sub>4</sub>中 L-脯氨酸也可催化醛或酮的不对称 Mannich 反应 (见图式 61)。在 5% 的脯氨酸催化下能快速反应, 并且立体选择性很高; 催化剂可重复使用 4 次而保持立体选择性不变, 但收率有所降低 (99%→83%)<sup>[119]</sup>。



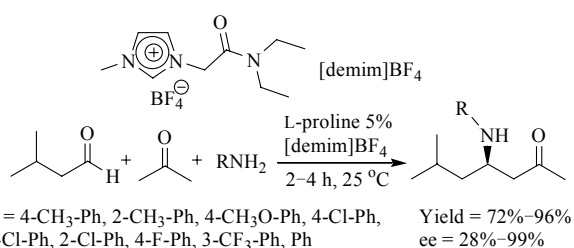
图式 61 在离子液体[bmim]BF<sub>4</sub>中脯氨酸催化 Mannich 反应

Scheme 61. Mannich reaction catalyzed by proline in [bmim]BF<sub>4</sub>.

Liu 等<sup>[120]</sup>发现, 将离子液体[bmim]BF<sub>4</sub>酰化后用于催化不对称 Mannich 反应效果更好 (见图式 62); 且催化剂至少可以重复使用 4 次而保持立体选择性不变, 但收率略有降低 (96%→85%)。

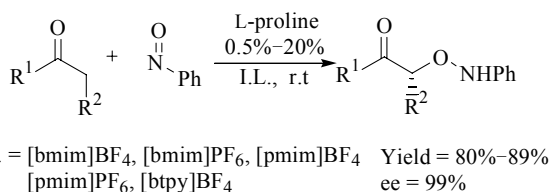
#### 3.2 醛酮的 α-氧胺化反应

在离子液体中 L-脯氨酸也可催化醛或酮的不对称 α-氧胺化反应<sup>[121]</sup>. 他们首先考察了 L-脯氨酸



图式 62 在离子液体 [demim]BF<sub>4</sub> 中脯氨酸催化的 Mannich 反应

Scheme 62. Mannich reaction catalyzed by proline in [demim]BF<sub>4</sub>.

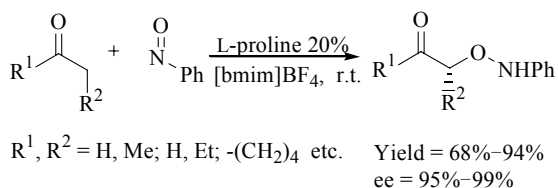


图式 63 在多种离子液体中脯氨酸催化醛和酮的  $\alpha$ -氧胺化反应

Scheme 63.  $\alpha$ -Aminoxylation of aldehydes and ketones catalyzed by proline in ionic liquids.

在一系列离子液体中对丙醛和环己酮的  $\alpha$ -氧胺化反应的催化性能, 收率和 ee 值分别高达 89% 和 99% (见图式 63)。

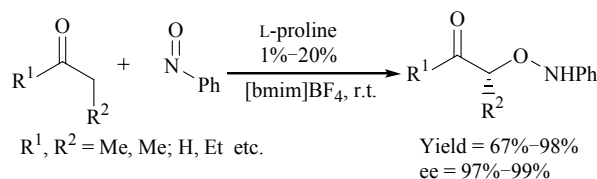
随后, 在离子液体 [bmim]BF<sub>4</sub> 中对反应底物进行了拓展, 均得到了很好的反应结果 (见图式 64)。以丙醛和环己酮为底物, 考察了催化剂的重复使用性能, 发现该催化剂至少可使用 6 次, 但其活性略有降低 (94%  $\rightarrow$  81%)。



图式 64 在离子液体 [bmim]BF<sub>4</sub> 中脯氨酸催化醛和酮的  $\alpha$ -氧胺化反应

Scheme 64. Proline catalyzed  $\alpha$ -aminoxylation of aldehydes and ketones in [bmim]BF<sub>4</sub>.

与此同时, Guo 等<sup>[122]</sup>在离子液体 [bmim]BF<sub>4</sub> 中考察了 L-脯氨酸对多种醛和酮的  $\alpha$ -氧胺化反应的催化性能, 也取得较好的反应结果 (见图式 65)。



图式 65 在离子液体 [bmim]BF<sub>4</sub> 中脯氨酸催化醛和酮的  $\alpha$ -氧胺化反应

Scheme 65.  $\alpha$ -aminoxylation of aldehydes and ketones catalyzed by proline in [bmim]BF<sub>4</sub>.

## 4 结语与展望

综上所述, 近年来负载脯氨酸及其衍生物催化的研究取得了很大的进展, 通过不同的负载方式、不同的载体及负载不同的脯氨酸衍生物, 开发出了许多新型的高活性、高立体选择性且方便回收利用的有机催化剂。然而, 这些负载脯氨酸类催化剂仍存在一些问題: (1) 聚苯乙烯或硅胶等通过共价键负载的多相催化剂, 既方便回收利用, 又避免催化中心流失, 但其催化活性往往较低; (2) 可溶性聚合物通过共价键负载的催化剂虽然实现了均相催化, 催化活性相对较高, 但很难保证催化剂全部回收; (3) 通过共价键负载的催化剂往往需要多步合成, 因此只能选择廉价易得的或反应收率较高的小分子催化剂进行负载; (4) 通过离子对负载或在离子液体中催化剂, 虽然克服了合成上的缺点, 但催化剂易流失, 且离子液体的成本较高。

因此, 寻找新的具有高活性、高立体选择性及高回收率的负载型有机催化剂仍是令人十分期待的课题 (例如, 比脯氨酸及其衍生物更复杂的有机小分子催化剂的负载, 其它载体的开发等等)。另外, 有机催化剂不用从反应体系分离的连续催化方法还未见文献报道, 我们坚信很快将会实现这种催化方法。

## 参 考 文 献

- Guillena G, Najera C, Ramon D J. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**: 2249
- Pellissier H. *Tetrahedron*, 2007, **63**: 9267
- Guillena G, Ramon D J. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**: 1465
- Dalko P I, Moisan L. *Angew Chem, Int Ed*, 2004, **43**: 5138
- List B. *Chem Rev*, 2007, **107**: 5413
- Houk K N, List B. *Acc Chem Res*, 2004, **37**: 487
- Ibrahim I, Zou W, Casas J, Sundén H, Córdova A. *Tetrahedron*, 2006, **62**: 357

- 8 Hajos Z G, Parrish D R. DE 2 102 623. 1971
- 9 Hajos Z G, Parrish D R. *J Org Chem*, 1974, **39**: 1615
- 10 Eder U, Wiechert R, Sauer G. DE 2014757. 1971
- 11 Eder U, Sauer G, Wiechert R. *Angew Chem, Int Ed*, 1971, **10**: 496
- 12 List B, Lerner R A, Barbas C F III. *J Am Chem Soc*, 2000, **122**: 2395
- 13 List B. *Tetrahedron*, 2002, **58**: 5573
- 14 Jarvo E R, Miller S J. *Tetrahedron*, 2002, **58**: 2481
- 15 Notz W, Tanaka F, Barbas C F III. *Acc Chem Res*, 2004, **37**: 580
- 16 郑欣, 王永梅. 化学进展 (Zheng X, Wang Y M. *Progr Chem*), 2008, **20**: 1675
- 17 李经纬, 徐利文, 夏春谷. 有机化学 (Li J W, Xu L W, Xia Ch G. *Chin J Org Chem*), 2004, **24**: 23
- 18 Sakthivel K, Notz W, Bui T, Barbas C F III. *J Am Chem Soc*, 2001, **123**: 5260
- 19 Suri J T, Mitsumori S, Albertshofer K, Tanaka F, Barbas C F III. *J Org Chem*, 2006, **71**: 3822
- 20 Grondaland C, Enders D. *Tetrahedron*, 2006, **62**: 329
- 21 Suri J T, Ramachary D B, Barbas C F III. *Org Lett*, 2005, **7**: 1383
- 22 Ibrahem I, Cordova A. *Tetrahedron Lett*, 2005, **46**: 3363
- 23 Storer R I, MacMillan D W C. *Tetrahedron*, 2004, **60**: 7705
- 24 Casas J, Sunden H, Cordova A. *Tetrahedron Lett*, 2004, **45**: 6117
- 25 Pan Q, Zou B, Wang Y, Ma D. *Org Lett*, 2004, **6**: 1009
- 26 Northrup A B, Mangion I K, Hettche F, MacMillan D W C. *Angew Chem, Int Ed*, 2004, **43**: 2152
- 27 Allemann C, Gordillo R, Clemente F R, Cheong P H Y, Houk K N. *Acc Chem Res*, 2004, **37**: 558
- 28 Thayumanavan R, Tanaka F, Barbas C F III. *Org Lett*, 2004, **6**: 3541
- 29 Pidathala C, Hoang L, Vignola N, List B. *Angew Chem, Int Ed*, 2003, **42**: 2785
- 30 Giacalone F, Gruttadauria M, Agrigento P, Lo Meo P, Noto R. *Eur J Org Chem*, 2010: 5696
- 31 An Y J, Zhang Y X, Wu Y, Liu Z M, Pi C, Tao J C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**: 688
- 32 Bui T, Barbas C F III. *Tetrahedron Lett*, 2000, **41**: 6951
- 33 List B. *J Am Chem Soc*, 2000, **122**: 9336
- 34 Cordova A, Notz W, Zhong G, Betancort J M, Barbas C F III. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**: 1842
- 35 List B, Pojarliev P, Biller W T, Martin H J. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**: 827
- 36 Notz W, Tanaka F, Watanabe S, Chowdari N S, Turner J M, Thayumanavan R, Barbas C F III. *J Org Chem*, 2003, **68**: 9624
- 37 Chowdari N S, Suri J T, Barbas C F III. *Org Lett*, 2004, **6**: 2507
- 38 Hayashi Y, Tsuboi W, Ashimine I, Urushima T, Shoji M, Sakai K. *Angew Chem, Int Ed*, 2003, **42**: 3677
- 39 Cordova A. *Synlett*, 2003, 1651
- 40 List B, Pojarliev P, Martin H J. *Org Lett*, 2001, **3**: 2423
- 41 Betancort J M, Barbas C F III. *Org Lett*, 2001, **3**: 3737
- 42 Enders D, Seki A. *Synlett*, 2002: 26
- 43 Gryko D. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**: 1377
- 44 Mangion I K, MacMillan D W C. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**: 3696
- 45 Bögevig A, Juhl K, Kumaragurubaran N, Zhuang W, Jørgensen K N. *Angew Chem, Int Ed*, 2002, **41**: 1790
- 46 List B. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**: 5656
- 47 Suri J T, Steiner D D, Barbas C F III. *Org Lett*, 2005, **7**: 3885
- 48 Sabitha G, Fatima N, Reddy E V, Yadav J S. *Adv Synth Catal*, 2005, **347**: 1353
- 49 Thayumanavan R, Dhevalapally B, Sakthivel K, Tanaka F, Barbas C F III. *Tetrahedron Lett*, 2002, **43**: 3817
- 50 Ramachary D B, Chowdari N S, Barbas C F III. *Tetrahedron Lett*, 2002, **43**: 6743
- 51 Shi M, Jiang J K, Li C Q. *Tetrahedron Lett*, 2002, **43**: 127
- 52 Chen S H, Hong B C, Su C F, Sarshar S. *Tetrahedron Lett*, 2005, **46**: 8899
- 53 Imbriglio J E, Vasbinder M M, Miller S J. *Org Lett*, 2003, **5**: 3741
- 54 Cozzi F. *Adv Synth Catal*, 2006, **348**: 1367
- 55 Benaglia M, Pugliesi A, Cozzi F. *Chem Rev*, 2003, **103**: 3401
- 56 Corma A, Garcia H. *Adv Synth Catal*, 2006, **348**: 1391
- 57 Benaglia M. *New J Chem*, 2006, **30**: 1525
- 58 Benaglia M, Celentano G, Cozzi F. *Adv Synth Catal*, 2001, **343**: 171
- 59 Benaglia M, Cinquini M, Cozzi F, Puglisi A, Celentano G. *Adv Synth Catal*, 2002, **344**: 533
- 60 Kondo K, Yamano T, Takemoto K. *Makromol Chem*, 1985, **186**: 1781
- 61 Font D, Jimeno C, Pericàs M A. *Org Lett*, 2006, **8**: 4653
- 62 Font D, Sayalero S, Bastero A, Jimeno C, Pericàs M A. *Org Lett*, 2008, **10**: 337
- 63 Giacalone F, Gruttadauria M, Mossuto-Marculescu A, Noto R. *Tetrahedron Lett*, 2007, **48**: 255
- 64 Gruttadauria M, Giacalone F, Mossuto Marculescu A, Lo Meo P, Riela S, Noto R. *Eur J Org Chem*, 2007: 4688
- 65 Liu Y X, Sun Y N, Tan H H, Liu W, Tao J C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**: 2649
- 66 Liu Y X, Sun Y N, Tan H H, Tao J C. *Catal Lett*, 2008, **120**: 281
- 67 Dhar D, Beadham I, Chandrasekaran S. *Proc Indian Acad Sci Chem Sci*, 2003, **115**: 365
- 68 Calderón F, Fernández R, Sánchez F, Fernández-Mayoralas A. *Adv Synth Catal*, 2005, **347**: 1395
- 69 Doyagüez E G, Calderón F, Sánchez F, Fernández-Mayoralas A. *J Org Chem*, 2007, **72**: 9353
- 70 Kotrusz P, Kmentová I, Gotov B, Toma Š, Solčániová E. *Chem Commun*, 2002: 2510
- 71 Loh T P, Feng L C, Yang H Y, Yang J Y. *Tetrahedron Lett*, 2002, **43**: 8741
- 72 Cordova A. *Tetrahedron Lett*, 2004, **45**: 3949
- 73 Gruttadauria M, Riela S, Lo Meo P, D'Anna F, Noto R. *Tetrahedron Lett*, 2004, **45**: 6113
- 74 Gruttadauria M, Riela S, Aprile C, Lo Meo P, D'Anna F,



- Noto R. *Adv Synth Catal*, 2006, **348**: 82
- 75 Aprile C, Giacalone F, Gruttadauria M, Mossuto Marculescu A, Noto R, Revell J D, Wennemers H. *Green Chem*, 2007, **9**: 1328
- 76 Miao W, Chan T H. *Adv Synth Catal*, 2006, **348**: 1711
- 77 Zhou L, Wang L. *Chem Lett*, 2007, **36**: 628
- 78 Lombardo M, Pasi F, Easwar S, Trombini C. *Adv Synth Catal*, 2007, **349**: 2061
- 79 Siyutkin D E, Kucherenko A S, Struchkova M I, Zlotin S G. *Tetrahedron Lett*, 2008, **49**: 1212
- 80 Kucherenko A S, Struchkova M I, Zlotin S G. *Eur J Org Chem*, 2006: 2000
- 81 Hu S, Jiang T, Zhang Z, Zhu A, Han B, Song J, Xie Y, Li W. *Tetrahedron Lett*, 2007, **48**: 5613
- 82 Bellis E, Kokotos G. *J Mol Catal A*, 2005, **241**: 166
- 83 Kehat T, Portnoy M. *Chem Commun*, 2007: 2823
- 84 Shen Z, Ma J, Liu Y, Jiao C, Li M, Zhang Y. *Chirality*, 2005, **17**: 556
- 85 Liu K, Haussinger D, Woggon W D. *Synlett*, 2007: 2298
- 86 Huang J, Zhang X, Armstrong D W. *Angew Chem, Int Ed*, 2007, **46**: 9073
- 87 Kristensen T E, Vestli K, Fredriksen K A, Hansen F K, Hansen T. *Org Lett*, 2009, **11**: 2968
- 88 Tang Z, Jiang F, Yu L T, Cui X, Gong L Z, Mi A Q, Jiang Y Z, Wu Y D. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**: 5262
- 89 Guo H M, Cun L F, Gong L Z, Mi A Q, Jiang Y Z. *Chem Commun*, 2005: 1450
- 90 Andrae M R M, Davis A P. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**: 2487
- 91 Akagawa K, Sakamoto S, Kudo K. *Tetrahedron Lett*, 2005, **46**: 8185
- 92 Krattiger P, Kovasy R, Revell J D, Ivan S, Wennemers H. *Org Lett*, 2005, **7**: 1101
- 93 Revell J D, Gantenbein D, Krattiger P, Wennemers H. *Biopolymers*, 2006, **84**: 105
- 94 Kofoed J, Darbre T, Reymond J L. *Org Biomol Chem*, 2006, **4**: 3268
- 95 Yan J C, Wang L. *Synthesis*, 2008, **13**: 2065
- 96 Siyutkin D E, Kucherenko A S, Zlotin S G. *Tetrahedron*, 2010, **66**: 513
- 97 Zou J, Zhao W S, Li R T, Zhang H F, Cui Y C. *J Appl Polym Sci*, 2010, **116**: 1020
- 98 Wu Y, Zhang Y, Yu M, Zhao G, Wang S. *Org Lett*, 2006, **8**: 4417
- 99 Luo S, Li J, Xu H, Zhang L, Cheng J P. *Org Lett*, 2007, **9**: 3675
- 100 Li J, Hu S, Luo S, Cheng J P. *Eur J Org Chem*, 2009: 132
- 101 Luo S, Mi X, Zhang L, Liu S, Xu H, Cheng J P. *Tetrahedron*, 2007, **63**: 1923
- 102 Gao Q, Lu S M, Liu Y, Li C. *Tetrahedron Lett*, 2011, **52**: 3779
- 103 Li J, Yang G X, Qin Y Y, Yang X R, Cui Y C. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**: 613
- 104 Benaglia M, Cinquini M, Cozzi F, Puglisi A, Celentano G. *J Mol Catal A*, 2003, **204-205**: 157
- 105 Gu L, Wu Y, Zhang Y, Zhao G. *J Mol Catal A*, 2007, **263**: 186
- 106 Kotrusz P, Alemayehu S, Toma S, Schmalz H G, Adler A. *Eur J Org Chem*, 2004: 1577
- 107 Kotrusz P, Toma S. *Molecules*, 2006, **11**: 197
- 108 Meciariova M, Toma S, Kostrusz P. *Org Biomol Chem*, 2006, **4**: 1420
- 109 Alza E, Cambeiro X C, Jimeno C, Pericàs M A. *Org Lett*, 2007, **9**: 3717
- 110 Luo S, Li J, Zhang L, Xu H, Cheng J P. *Chem-Eur J*, 2008, **14**: 273
- 111 Liu J, Li P H, Zhang Y C, Ren K, Wang L, Wang G W. *Chirality*, 2010, **22**: 432
- 112 Li Y, Liu X Y, Zhao G. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**: 2034
- 113 Alza E, Pericàs M A. *Adv Synth Catal*, 2009, **351**: 3051
- 114 Chuan Y M, Chen G H, Peng Y G. *Tetrahedron Lett*, 2009, **50**: 3054
- 115 Luo S, Mi X, Zhang L, Liu S, Xu H, Cheng J P. *Angew Chem, Int Ed*, 2006, **45**: 3093
- 116 Wu L Y, Yan Z Y, Xie Y X, Niu Y N, Liang Y M. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**: 2086
- 117 Ni B, Zhang Q, Headley A D. *Green Chem*, 2007, **9**: 737
- 118 Xu D Z, Liu Y J, Shi S, Wang Y M. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**: 2530
- 119 Chowdari N S, Ramachary D B, Barbas C F III. *Synlett*, 2003: 1906
- 120 Liu B, Xu D, Dong J, Yang H, Zhao D, Luo S, Xu Z. *Synth Commun*, 2007, **37**: 3003
- 121 Huang K, Huang Z Z, Li X L. *J Org Chem*, 2006, **71**: 8320
- 122 Guo H M, Niu H Y, Xue M X, Guo Q X, Cun L F, Mi A Q, Jiang Y Z, Wang J J. *Green Chem*, 2006, **8**: 682