

金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂的研究进展

李 玉

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年12月31日; 录用日期: 2025年3月20日; 发布日期: 2025年3月31日

摘 要

金鸡纳生物碱因其独特的化学结构和廉价的商业可得性使其在不对称合成中具有许多应用, 可以作为有效的有机催化剂或手性配体。不对称相转移催化已成为一个获得手性化合物的重要途径, 利用有机小分子催化的不对称合成反应在过去三十多年时间里得到了快速的发展; 其中, 金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂在不对称相转移催化反应中的应用逐渐广泛, 且取得了较为理想的效果。各种金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂被开发出来, 并都表现出了优秀的催化活性和立体选择性。

关键词

金鸡纳生物碱, 不对称相转移催化, 有机合成

Advances in Cinchona Alkaloids as Chiral Phase-Transfer Catalysts

Yu Li

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Dec. 31st, 2024; accepted: Mar. 20th, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

The unique chemical structure and cheap commercial availability of cinchona alkaloids have given them many applications in asymmetric synthesis as effective organocatalysts or chiral ligands. Asymmetric phase transfer catalysis has become an important route to obtain chiral compounds, and asymmetric synthesis reactions catalyzed by organic small molecules have been developed rapidly in the past three decades; among them, chiral phase transfer catalysts derived from chichenna alkaloids have been widely used in asymmetric phase transfer catalyzed reactions, and they have

achieved relatively satisfactory results. Various chiral phase transfer catalysts derived from cinchona alkaloids have been developed and all of them have shown excellent catalytic activity and stereoselectivity.

Keywords

Cinchona Alkaloids, Asymmetric Phase Transfer Catalysis, Organic Synthesis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

金鸡纳生物碱存在于金鸡纳树及其同属植物的树皮和根皮中，其中奎宁、奎尼丁、辛可宁和辛可尼丁等生物碱占其全部生物碱的 30~60%，并且已被用作治疗各种疾病，奎宁被用于治疗疟疾，奎尼丁有阻止心肌纤维颤动的功能[1]。金鸡纳生物碱在医药、化学等领域发挥了极其重要的作用。

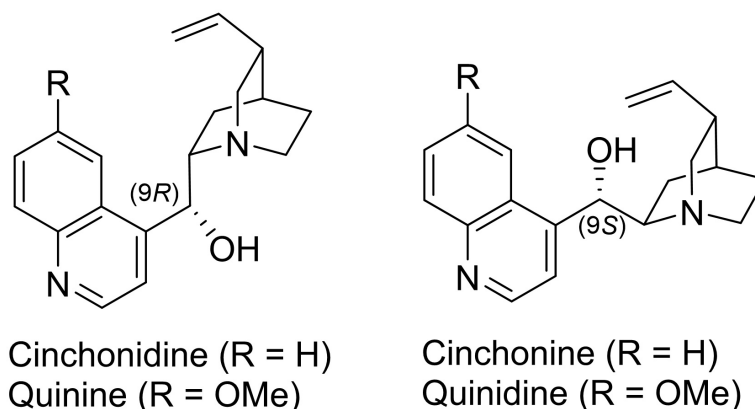


Figure 1. Four cinchona alkaloids
图 1. 四种金鸡纳生物碱

金鸡纳生物碱因其独特的化学结构和廉价的商业可得性使其在不对称合成中具有许多应用，可以作为有效的有机催化剂或手性配体[2]。金鸡纳生物碱具有独特的手性结构，如：具有大空间位阻的三级胺、端烯烃、喹啉环、C(9)位羟基等[3]。通过对其三级胺季铵化，形成所需要的金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂，具有简单有效的合成过程，操作简单，反应条件温和。

不对称相转移催化已成为一个获得手性化合物的重要途径，利用有机小分子催化的不对称合成反应在过去三十多年时间里得到了快速的发展；其中，金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂在不对称催化反应中的应用逐渐广泛，且取得了较为理想的效果[4]。金鸡纳生物碱作为一种天然的相转移有机催化剂来源，已经被广泛地应用于多种不对称催化反应，在烷基化反应、Aldol 反应、Darzens 反应、Baylis-Hillmann 反应、Michael 反应、Mannich 反应、羰基化合物的氰基化反应和环加成等碳碳键形成的反应中，都表现出了优秀的催化性能。金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂经过四十多年的发展，已经在不对称合成取得了显著的成就[5]。各种金鸡纳衍生的手性相转移催化剂被开发出来，并都表现出了优秀的催化活性和立体选择性。

2. 金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂

2.1. N-苄基金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂

1984 年, Merck 研究小组 Dolling 等人[6]首次成功地将金鸡纳季铵盐用作手性催化剂。通过对桥环中的叔胺 N 进行修饰, 开发了一种 N-对三氟甲基苄基金鸡纳生物碱衍生的手性季铵盐相转移催化剂 Cat 1 (如图 2 所示), 实现了 2-芳基茚酮的不对称烷基化反应, 烷基化产物的产率可达 95%, 对映选择性高达 92%。

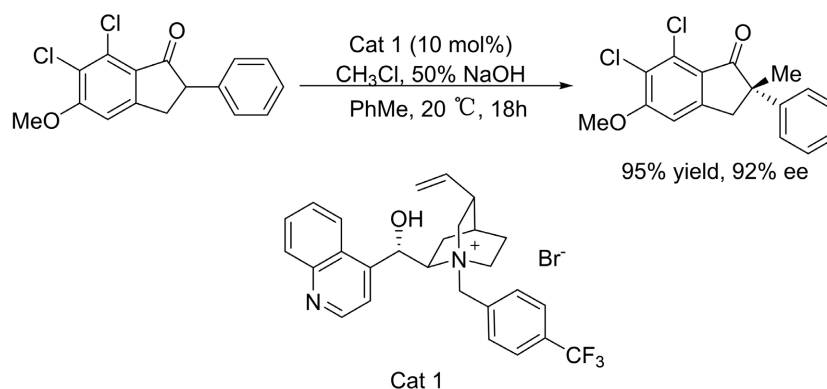


Figure 2. N-p-trifluoromethylbenzyl-cinchona PTCs: first generation

图 2. N-对三氟甲基苄基金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂: 第一代

手性氨基酸是生物系统中最重要的一类分子, 广泛应用于食品、医药、化工、农药等多个领域。具有光学活性氨基酸的合成方法主要为蛋白质水解法和发酵法, 但此两种方法产品种类少, 后处理工艺复杂; 而化学合成法产品丰富, 能用于非天然手性氨基酸的合成; 所以开发高效手性氨基酸的化学合成方法就变得尤为重要。1989 年, O'Donnell 课题组[7]以甘氨酸酯席夫碱为底物, 以金鸡纳衍生的手性季铵盐 Cat 2/Cat 3 (10 mol%)为相转移催化剂(如图 3 所示), 获得中等对映选择性产物, 烷基化产物(R)的产率和 ee 值分别为 75%和 66%, 烷基化产物(S)的产率和 ee 值分别为 85%和 64%; 产物经过简单的酸性水解就可以得到具有光学活性的氨基酸。

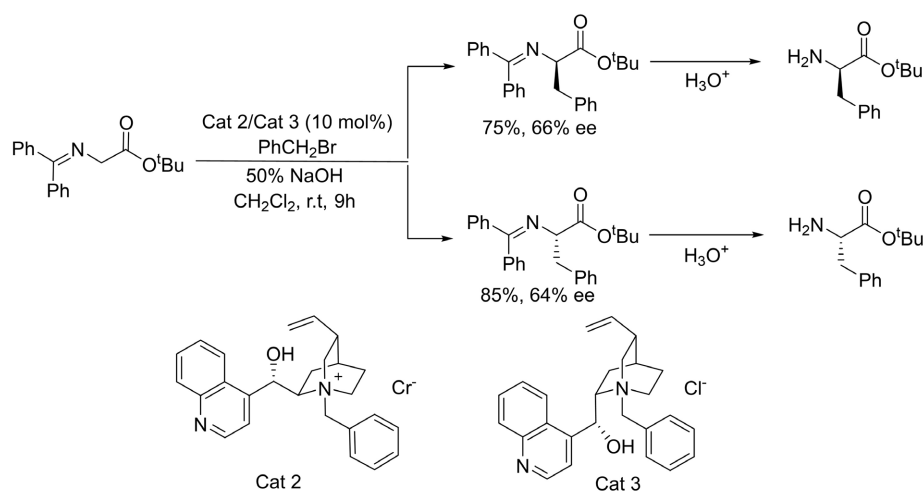


Figure 3. N-benzyl-cinchona PTCs: first generation

图 3. N-苄基金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂: 第一代

2.2. N-9-亚甲基蒽金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂

1997 年, Lygo 课题组[8]开发了一种 N-9-亚甲基蒽金鸡纳生物碱衍生的手性季铵盐相转移催化剂 Cat 4/Cat 5, 所引入的 9-亚甲基蒽侧链与第一代所引入的苄基侧链相比, 位阻更大, 可以更好的控制反应的立体选择性。课题组以甘氨酸酯席夫碱为底物, 以金鸡纳衍生的手性季铵盐 Cat 4/Cat 5 (10 mol%)为相转移催化剂(如图 4 所示), 获得高对映选择性产物, 烷基化产物(R)的产率和 ee 值分别为 63%和 88%, 产物(S)的产率和 ee 值分别为 69%和 91%。

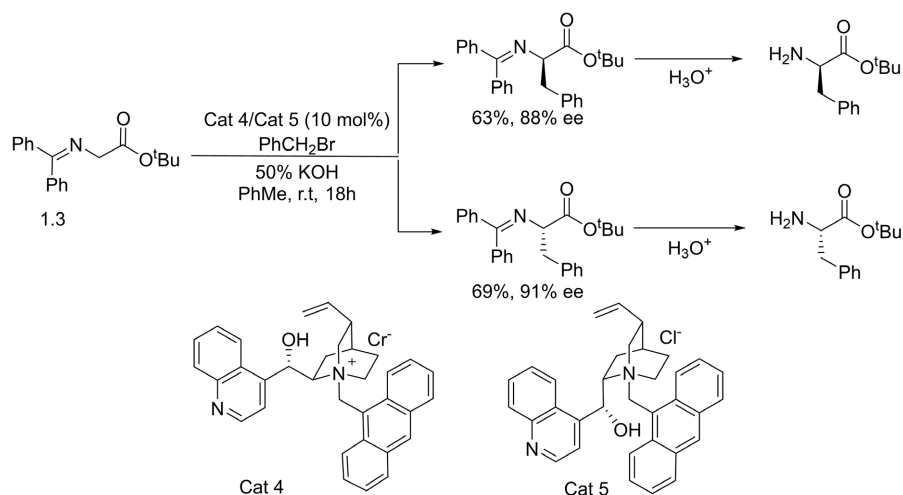


Figure 4. N-9-Anthracenylmethyl-cinchona PTCs: second generation

图 4. N-9-亚甲基蒽金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂: 第二代

1997 年, Corey 课题组[9]对催化剂 Cat 5 进一步地修饰, 开发了 N-亚甲基蒽, C(9)羟基位用烯丙基保护的金鸡纳生物碱衍生的手性季铵盐相转移催化剂 Cat 6 (如图 5 所示), 在甘氨酸酯席夫碱的不对称烷基化反应中, 烷基化产物的产率和对映选择性可以达到 84%和 94%。引入的亚甲基蒽侧链, 并且羟基被烯丙基所修饰, 使得相转移催化剂 Cat 6 变得更加刚性, 与催化剂 Cat 5 相比, 说明催化剂的空间位阻对反应的立体选择性有一定的影响。

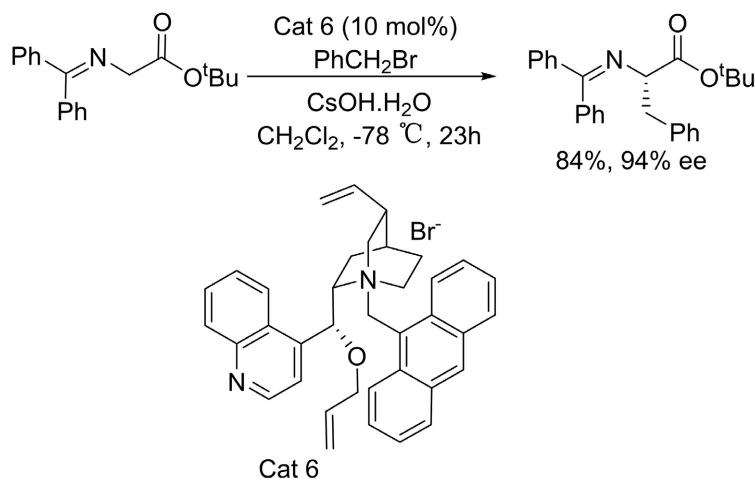


Figure 5. N-9-Anthracenylmethyl-cinchona PTCs: second generation

图 5. N-9-亚甲基蒽金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂: 第二代

由于 N-亚甲基金鸡纳生物碱衍生的手性季铵盐相转移催化剂的成功探索, 2004 年, Shanmugam Elango 课题组[10]开发了一种 N-12-亚甲基金鸡纳生物碱衍生的手性季铵盐相转移催化剂 Cat 7 (如图 6 所示), 在甘氨酸酯席夫碱的不对称烷基化反应中, 烷基化产物的产率和对映选择性可以达到 91%和 94%。N-12-亚甲基侧链由于芳族化合物的扩展平面性和较大空间体积可以有效控制反应的立体选择性。

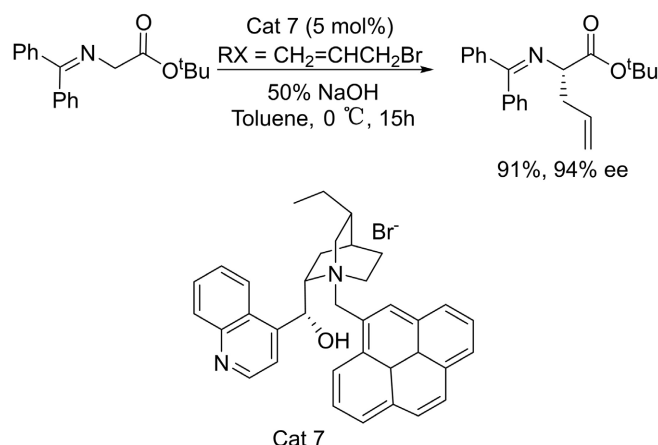


Figure 6. N-12-methylene pyrene-cinchona PTCs: second generation
图 6. N-12-亚甲基金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂：第二代

2.3. 二聚体金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂

基于对金鸡纳生物碱桥环中的叔胺 N 进行修饰, 引入体积较大的亚甲基侧链, 导致立体选择性提高的事实, 2001 年, Hyeung-Geun Park 课题组[11]开发了一种二聚体双功能的金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂(如图 7 所示)。课题组以甘氨酸酯席夫碱为底物, 以邻位二聚体 Cat 8 为相转移催化剂, 获得较低对映选择性产物, 烷基化产物的产率和 ee 值分别为 88%和 35%, 以对位二聚体 Cat 10 为相转移催化剂, 获得高对映选择性产物, 烷基化产物的产率和 ee 值分别为 92%和 86%; 以间位二聚体 Cat 9 为相转移催化剂, 获得较高对映选择性产物, 烷基化产物的产率和 ee 值分别为 94%和 95%; 对映体选择性的提高可能来源于空间位阻对底物的反应面的屏蔽效应, 邻位二聚体 Cat 8 相转移催化剂中的两个金鸡纳基团之间的严重空间排斥可能导致较低的对映选择性, 对位二聚体 Cat 10 相转移催化剂的金鸡纳基团在空间上彼此影响不够, 都会降低屏蔽效应。

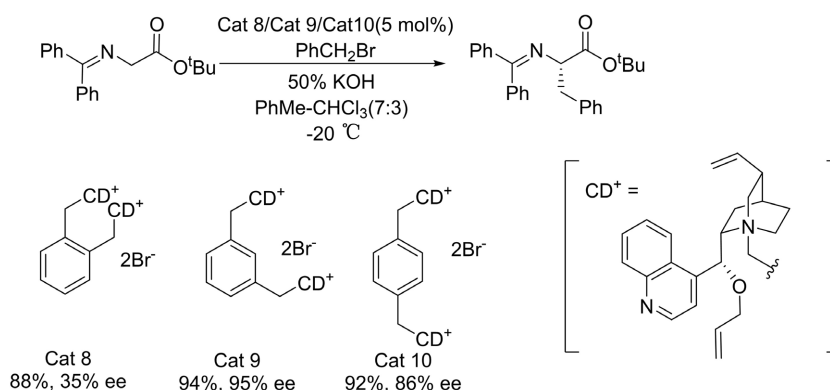


Figure 7. Polymeric cinchona PTCs: third generation
图 7. 二聚体双功能金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂：第三代

2002 年, Hyeung-Geun Park 课题组[12]进一步优化了二聚体催化剂中配体的结构, 开发了一种基于萘基的二聚体双功能的金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂(如图 8 所示)。与催化剂 Cat 9 相比, Cat 11/Cat 12 萘基配体相对于苯基配体减少两个金鸡纳基团之间的空间位阻而提高了空间优势, 形成更有利的构象。

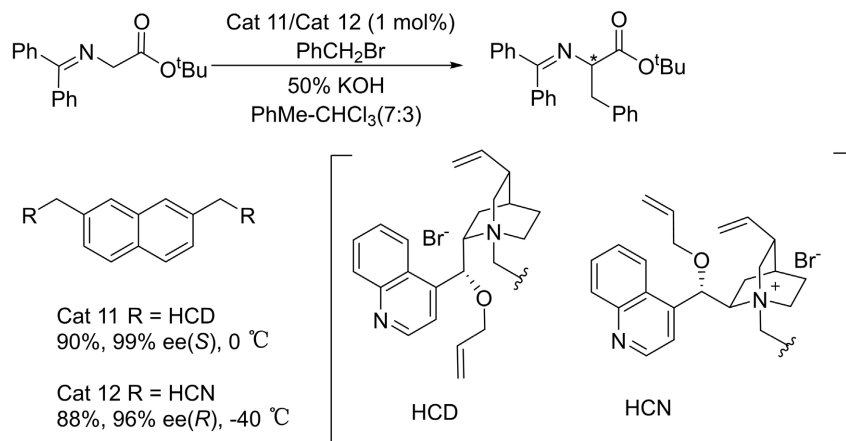


Figure 8. Polymeric cinchona PTCs: third generation

图 8. 二聚体双功能金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂: 第三代

2007 年, Andrus 课题组[13]以酰基咪唑化合物作为底物, 使用金鸡纳生物碱衍生的基于萘基的二聚体双功能的手性相转移催化剂 Cat 13 (如图 9 所示), 得到了相应的烷基化产物, 具有良好的对映选择性 (高达 91% ee)。表现出了二聚体双功能手性相转移催化剂优秀的催化活性和立体选择性。

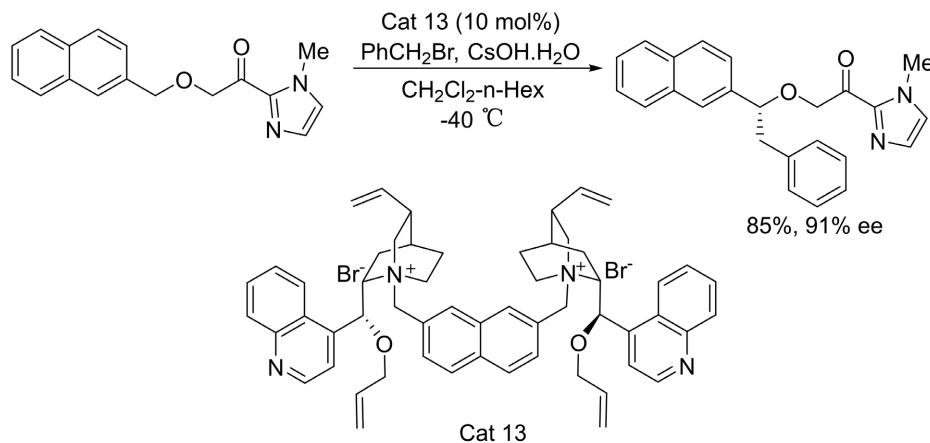
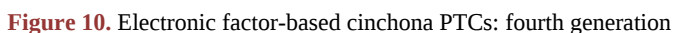


Figure 9. Asymmetric phase transfer-catalyzed alkylation of acylimidazoles

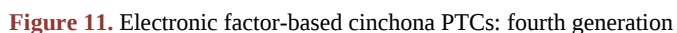
图 9. 酰基咪唑的不对称相转移催化烷基化反应

2.4. 取代基具有电子效应的金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂

由于金鸡纳季铵盐阳离子与阴离子底物的离子对是手性诱导的重要中间体, N(1)-取代基的电子效应可能影响对映选择性。2002 年, Hyeung-geun Park 课题组[14]开发了一种 N-对三氟苄基金鸡纳生物碱衍生的手性季铵盐相转移催化剂 Cat 14 (如图 10 所示)。在甘氨酸酯席夫碱的不对称烷基化反应中, 烷基化产物的产率和对映选择性可以达到 96% 和 98%。吸电子官能团可能通过形成更紧密的结合离子对来提高对映体选择性, 从而可以保持更刚性的构象。



2003 年, Gerard van Koten 课题组[15]开发了一种侧链芳基引入醚类化合物的金鸡纳生物碱衍生的手性季铵盐相转移催化剂 Cat 15 (如图 11 所示), 在甘氨酸酯席夫碱的不对称烷基化反应中, 烷基化产物的产率和对映选择性可以达到 88%和 76%。



2007 年,王永梅教授课题组[16]开发了一种基于苯乙酮的鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂 Cat 16(如图 12 所示)。在甘氨酸酯席夫碱的不对称烷基化反应中,烷基化产物的产率和对映选择性可以达到 94%和 92%。吸电子基团(-COAr)和苯环上取代基的相互作用决定了形成静电相互作用(包括 π -堆积)的强度,使得相转移催化剂保持更刚性的构象,从而保持较高的产率和对映选择性。

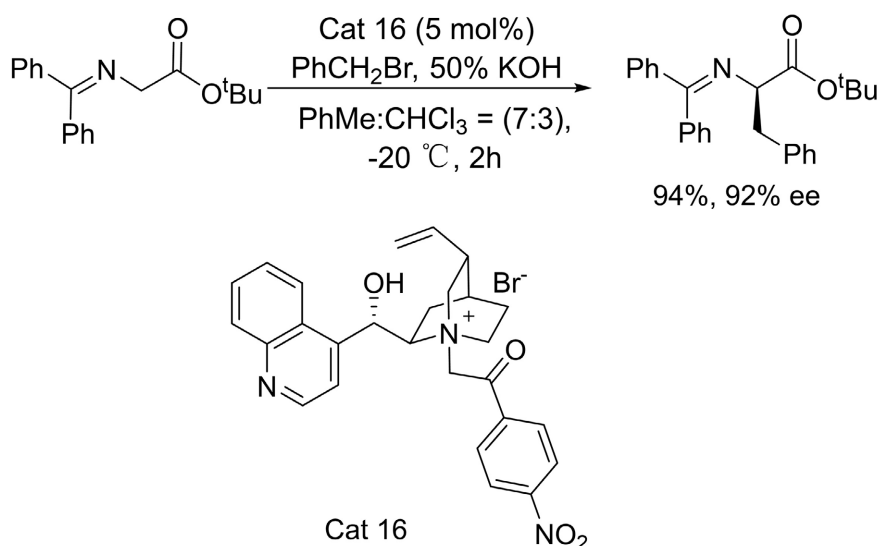


Figure 12. Electronic factor-based cinchona PTCs: fourth generation

图 12. 取代基具有电子效应的金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂：第四代

2008 年, 张生勇教授课题组[17]开发了一种基于苯并三氮唑的金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂 Cat 17 (如图 13 所示)。在甘氨酸酯席夫碱的不对称烷基化反应中, 烷基化产物的产率和对映选择性可以高达 91% 和 99%。Cat 17 既能保持催化剂空间体积又能改变催化剂电子特性。

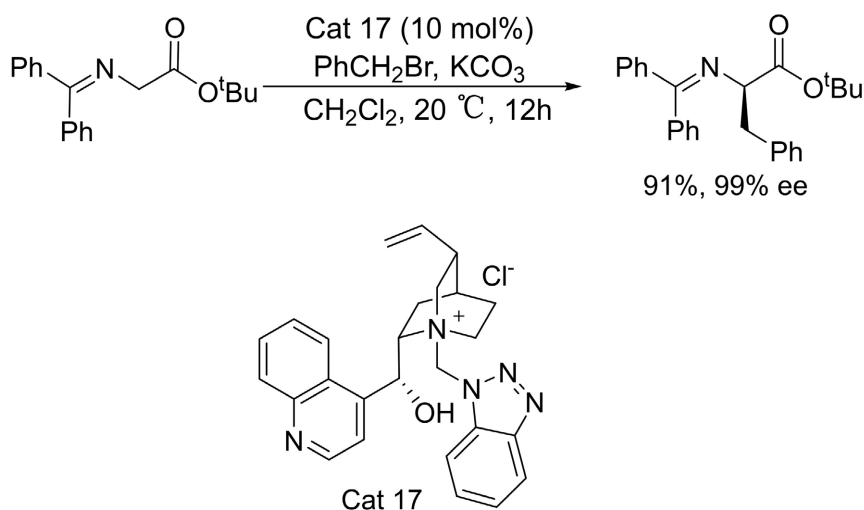


Figure 13. Electronic factor-based cinchona PTCs: fourth generation

图 13. 取代基具有电子效应的金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂：第四代

2019 年, Janusz Jurczak 课题组[18]开发了一种基于酰胺的金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂 Cat 18 (如图 14 所示)。在甘氨酸酯席夫碱的不对称烷基化反应中, 烷基化产物的产率和对映选择性可以高达 97% 和 94%。相转移催化剂的对映体拆分能力关键取决于离子相互作用, 而氢键的方向性和空间位阻使其成为现代相转移催化剂设计过程中的绝佳选择, 如羟基、酰胺和脲官能团等可以充当有效的氢键“促进剂”, 基于酰胺的相转移催化剂, 由于形成定向氢键以及酰胺质子的酸度, 从而允许亲电子试剂精确靶向亲核试剂。

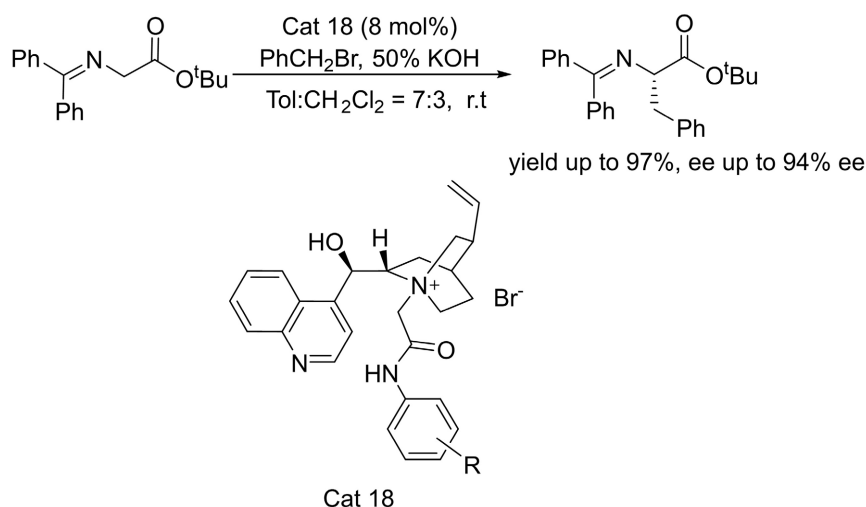


Figure 14. Electronic factor-based cinchona PTCs: fourth generation

图 14. 取代基具有电子效应的金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂：第四代

2016 年, 邓力教授课题组[19]开发了一种侧链引入大位阻基团萘基, 并且 C(9)羟基位用嘧啶保护的金鸡纳生物碱衍生的手性季铵盐相转移催化剂 Cat 19 (如图 15 所示), 实现了亚胺与烯酮不对称 umpolung 反应, 产物 γ -氨基酮的产率和对映选择性可以高达 99% 和 92%, 侧链所引入的大体积基团会阻碍三联苯之间的旋转, 使得相转移催化剂保持更刚性的构象, 从而更有效地与亚胺进行 $\pi-\pi$ 相互作用, 实现了生成具有光学活性 γ -氨基酮的高对映选择性催化反应。

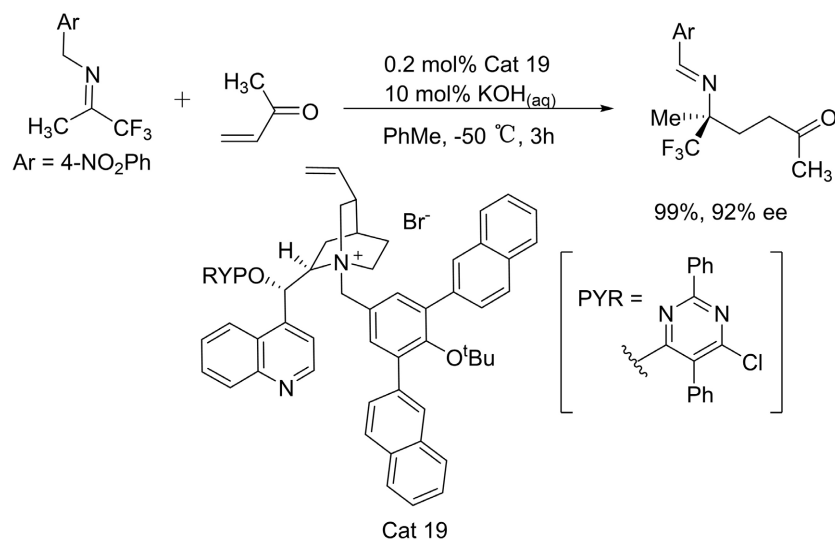


Figure 15. Electronic factor-based cinchona PTCs: fourth generation

图 15. 取代基具有电子效应的金鸡纳生物碱衍生的手性相转移催化剂：第四代

2.5. 其他金鸡纳生物碱衍生催化剂

2018 年, Prasanta Ghorai 课题组[20]开发了一种手性金鸡纳方酰胺催化剂 Cat 20 (如图 16 所示), 实现了分子内氮杂 Michael 加成反应, 产物二氢异喹啉的产率和对映选择性可以高达 90% 和 99%, 双氢键给体(非共价模式)金鸡纳方酰胺催化剂, 通过活化 Michael 受体, 实现了手性 N 杂环的合成[21]。

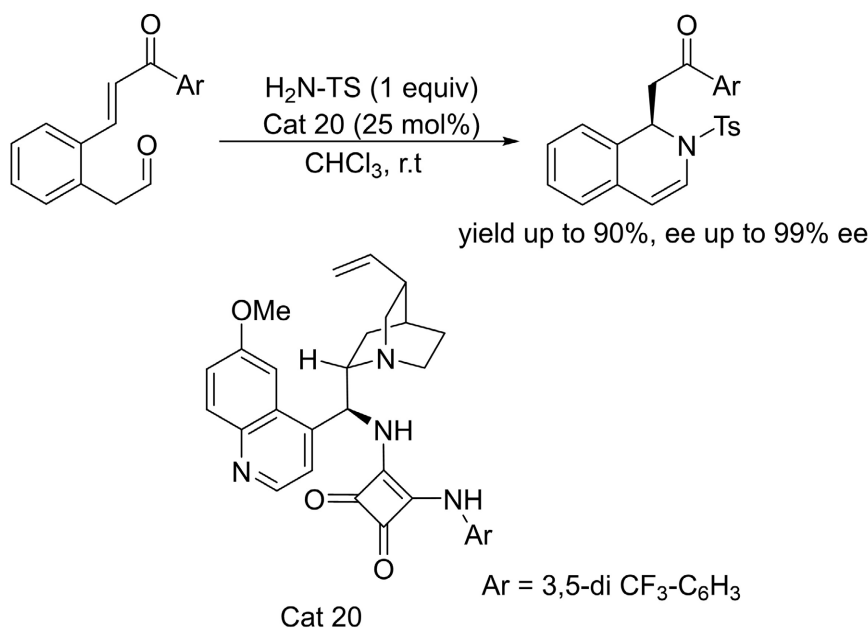


Figure 16. Chrysinafonamide catalyst
图 16. 金鸡纳方酰胺催化剂

作为双氢键给体的金鸡纳方酰胺催化剂已经显示出了优异的催化活性，并且已经被应用于多种不对称催化反应中。2024 年，Tsuyoshi Miura 课题组^[22]开发了一种二氨基亚甲基丙二腈-金鸡纳有机催化剂 Cat 21 (如图 17 所示)，有效地促进了取代呋喃酮衍生物与 β -苯磺酮的不对称直接乙烯基共轭加成反应，产物 γ -烯基- γ -烷基 γ -丁烯二酸衍生物的产率和对映选择性可以高达 95% 和 97%。二氨基亚甲基丙二腈-金鸡纳有机催化剂也可以作为双氢键给体(非共价模式)，通过活化双底物，实现了在 γ -位上的四取代的立体中心的立体选择性构建。

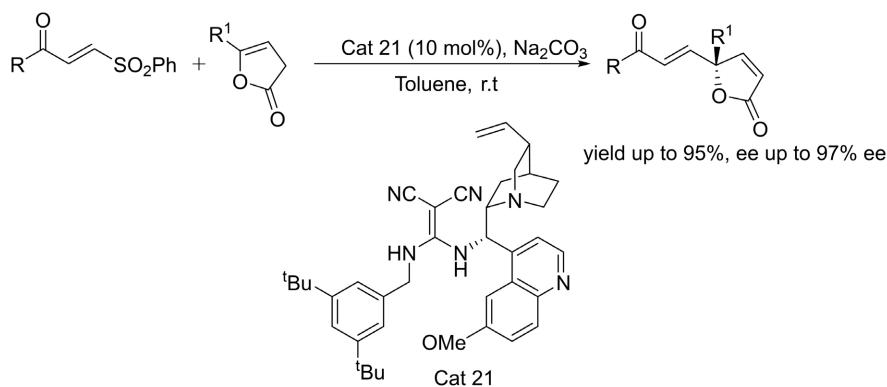


Figure 17. Diaminomethylidene malononitrile-cinchona organocatalysts
图 17. 二氨基亚甲基丙二腈-金鸡纳有机催化剂

2024 年，Ngiap-Kie Lim 课题组^[23]开发了一种金鸡纳-次膦酸催化剂 Cat 22 (如图 18 所示)，实现了对苯磺酰亚胺的不对称 N-酰化反应，产物 N-三氟乙酰基-磺酰亚胺酰胺的产率和对映选择性可以高达 99% 和 99%，奎宁环氮原子和次膦酸盐氧原子可以充当氢键受体，金鸡纳-次膦酸催化剂可以与磺酰亚胺底物有效地形成双氢键结构，实现了含有手性硫基团的合成。

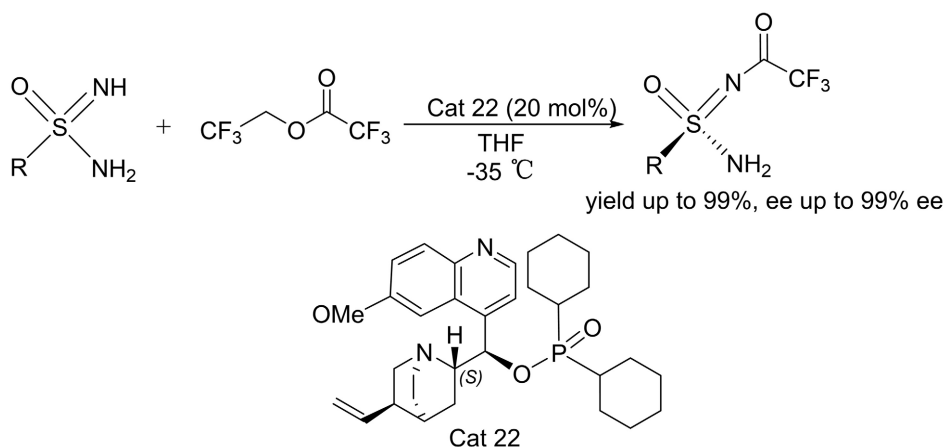


Figure 18. Cinchona-hypophosphite catalysts

图 18. 金鸡纳-次膦酸催化剂

3. 总结

金鸡纳生物碱与简单取代的苄基卤反应制备的催化剂被称为第一代金鸡纳碱衍生的手性相转移催化剂，由 Dolling 等人首次成功报道，之后，Lygo、Corey 等人独立地开发了更有效的 N-亚甲基萘第二代金鸡纳碱衍生的手性相转移催化剂，再到 Hyeung-Geun Park 所开发的第三代二聚体双功能金鸡纳碱衍生的手性相转移催化剂，再到基于第四代取代基具有电子效应的金鸡纳碱衍生的手性相转移催化剂，均说明了金鸡纳碱衍生的手性相转移催化剂在光学异构体的合成上具有非常广阔的应用前景。尽管已经有了这些成功的催化剂及其应用，但在该领域的未来研究中仍然存在一些问题。随着对催化剂多样化需求的增加，未来的主要挑战将是确定新的金鸡纳碱衍生的手性相转移催化剂，以适应更广泛的有机反应。

参考文献

- [1] Wilairatana, P., Krudsood, S., Treeprasertsuk, S., Chalermrut, K. and Looareesuwan, S. (2002) The Future Outlook of Antimalarial Drugs and Recent Work on the Treatment of Malaria. *Archives of Medical Research*, **33**, 416-421. [https://doi.org/10.1016/s0188-4409\(02\)00371-5](https://doi.org/10.1016/s0188-4409(02)00371-5)
- [2] Jew, S.S. and Park, H.G. (2009) Cinchona-Based Phase-Transfer Catalysts for Asymmetric Synthesis. *Chemical Communications*, **46**, 7090-7103. <https://doi.org/10.1039/b914028j>
- [3] Hoffmann, H.M.R. and Frackenpohl, J. (2004) Cover Picture: Recent Advances in *Cinchona* Alkaloid Chemistry (Eur. J. Org. Chem. 21/2004). *European Journal of Organic Chemistry*, **2004**, 4285-4285. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200490042>
- [4] Franco, P., Klaus, P.M., Minguillón, C. and Lindner, W. (2001) Evaluation of the Contribution to Enantioselectivity of Quinine and Quinidine Scaffolds in Chemically and Physically Mixed Chiral Selectors. *Chirality*, **13**, 177-186. <https://doi.org/10.1002/chir.1017>
- [5] Hoffmann, C.V., Pell, R., Lämmerhofer, M. and Lindner, W. (2008) Synergistic Effects on Enantioselectivity of Zwitterionic Chiral Stationary Phases for Separations of Chiral Acids, Bases, and Amino Acids by HPLC. *Analytical Chemistry*, **80**, 8780-8789. <https://doi.org/10.1021/ac801384f>
- [6] Dolling, U.H., Davis, P. and Grabowski, E.J.J. (1984) Efficient Catalytic Asymmetric Alkylations. 1. Enantioselective Synthesis of (+)-Indacrinone via Chiral Phase-Transfer Catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, **106**, 446-447. <https://doi.org/10.1021/ja00314a045>
- [7] O'Donnell, M.J., Bennett, W.D. and Wu, S. (1989) The Stereoselective Synthesis of α -Amino Acids by Phase-Transfer Catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, **111**, 2353-2355. <https://doi.org/10.1021/ja00188a089>
- [8] Lygo, B. and Wainwright, P.G. (1997) A New Class of Asymmetric Phase-Transfer Catalysts Derived from Cinchona Alkaloids—Application in the Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids. *Tetrahedron Letters*, **38**, 8595-8598. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(97\)10293-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(97)10293-3)

- [9] Corey, E.J., Xu, F. and Noe, M.C. (1997) A Rational Approach to Catalytic Enantioselective Enolate Alkylation Using a Structurally Rigidified and Defined Chiral Quaternary Ammonium Salt under Phase Transfer Conditions. *Journal of the American Chemical Society*, **119**, 12414-12415. <https://doi.org/10.1021/ja973174y>
- [10] Elango, S., Venugopal, M., Suresh, P.S. and Eni, (2005) Contrast Performance in Catalytic Ability—New Cinchona Phase Transfer Catalysts for Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids. *Tetrahedron*, **61**, 1443-1447. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.12.005>
- [11] Jew, S., Jeong, B., Yoo, M., Huh, H. and Park, H. (2001) Synthesis and Application of Dimeric *Cinchona* Alkaloid Phase-Transfer Catalysts: α, α' -Bis[o(9)-Allylcinchonidinium]-O, M, or P-Xylene Dibromide. *Chemical Communications*, No. 14, 1244-1245. <https://doi.org/10.1039/b102584h>
- [12] Park, H.G., *et al.* (2002) Highly Enantioselective and Practical Cinchona-Derived Phase-Transfer Catalysts for the Synthesis of α -Amino Acids. *Angewandte Chemie*, **114**, 3162-3164.
- [13] Hashimoto, T. and Maruoka, K. (2007) Recent Development and Application of Chiral Phase-Transfer Catalysts. *Chemical Reviews*, **107**, 5656-5682. <https://doi.org/10.1021/cr068368n>
- [14] Jew, S., Yoo, M., Jeong, B., Park, I.Y. and Park, H. (2002) An Unusual Electronic Effect of an Aromatic-F in Phase-Transfer Catalysts Derived from *Cinchona*-Alkaloid. *Organic Letters*, **4**, 4245-4248. <https://doi.org/10.1021/ol0267679>
- [15] Guillena, G., Kreiter, R., van de Coevering, R., Klein Gebbink, R.J.M., van Koten, G., Mazón, P., *et al.* (2003) Chiroptical Properties and Applications in PTC of New Dendritic Cinchonidine-Derived Ammonium Salts. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 3705-3712. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2003.08.030>
- [16] Lv, J., Zhang, L., Liu, L. and Wang, Y. (2007) A New Class of Acetophenone-Based Cinchona Alkaloids as Phase-Transfer Catalysts: Application to the Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids. *Chemistry Letters*, **36**, 1354-1355. <https://doi.org/10.1246/cl.2007.1354>
- [17] Zhang, S., He, W., Wang, Q., Wang, Q., Zhang, B. and Sun, X. (2009) Synthesis of Novel Chiral Phase-Transfer Catalysts and Their Application to Asymmetric Synthesis of α -Amino Acid Derivatives. *Synlett*, **2009**, 1311-1314. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216736>
- [18] Majdecki, M., Niedbala, P. and Jurczak, J. (2019) Amide-Based *Cinchona* Alkaloids as Phase-Transfer Catalysts: Synthesis and Potential Application. *Organic Letters*, **21**, 8085-8090. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03065>
- [19] Hu, L., Wu, Y., Li, Z. and Deng, L. (2016) Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral γ -Amino Ketones via Umpolung Reactions of Imines. *Journal of the American Chemical Society*, **138**, 15817-15820. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b09754>
- [20] Roy, T.K., Parhi, B. and Ghorai, P. (2018) Cinchonamine Squaramide Catalyzed Asymmetric Aza-Michael Reaction: Dihydroisoquinolines and Tetrahydropyridines. *Angewandte Chemie International Edition*, **57**, 9397-9401. <https://doi.org/10.1002/anie.201805020>
- [21] Portolani, C., Centonze, G., Righi, P. and Bencivenni, G. (2022) Role of Cinchona Alkaloids in the Enantio- and Diastereoselective Synthesis of Axially Chiral Compounds. *Accounts of Chemical Research*, **55**, 3551-3571. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00515>
- [22] Iino, Y., Matsushima, Y., Nakashima, K., Hirashima, S. and Miura, T. (2024) Organocatalyzed Synthesis of γ -Alkenyl Butenolides via Asymmetric Direct Vinylogous Conjugate Addition-Elimination of Substituted Furanone Derivatives to β -Phenylsulfonylenones. *The Journal of Organic Chemistry*, **89**, 11789-11795. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c01218>
- [23] Haas, B.C., Lim, N., Jermaks, J., Gaster, E., Guo, M.C., Malig, T.C., *et al.* (2024) Enantioselective Sulfonimidamide Acylation via a Cinchona Alkaloid-Catalyzed Desymmetrization: Scope, Data Science, and Mechanistic Investigation. *Journal of the American Chemical Society*, **146**, 8536-8546. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c00374>