

Michael加成反应在合成中的应用策略研究

胡正凯

浙江师范大学化学与材料科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2025年8月29日; 录用日期: 2025年11月28日; 发布日期: 2025年12月10日

摘要

Michael加成反应是构建碳-碳键的一种重要策略, 在有机合成中具有广泛的应用价值。本文系统介绍了几类常见的Michael加成, 涵盖了领域前沿的光/电驱动的Michael加成, 以及C-H键串联Michael加成反应等方面的发展情况, 综述了不同反应类型的Michael加成反应在复杂分子构建中的应用策略, 包括二羰基化合物的合成、环化反应以及串联加成反应等多个方面, 同时也对目前不对称Michael加成领域进行了相应的概述。结合有机合成实际案例, 文章进一步展望了该反应在有机合成领域的发展前景。

关键词

迈克尔加成反应, 有机合成

Research on Strategies for Applications of Michael Addition Reaction in Synthesis

Zhengkai Hu

College of Chemistry and Materials Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: August 29, 2025; accepted: November 28, 2025; published: December 10, 2025

Abstract

The Michael addition reaction represents a pivotal strategy for carbon-carbon bond formation, boasting broad application value in organic synthesis. This article systematically introduces several common types of Michael additions, encompassing advancements in frontier areas such as light-/electro-driven Michael additions and C-H bond activation-triggered tandem Michael addition reactions. It reviews the application strategies of different Michael addition reaction types in the construction of complex molecules, including multiple aspects such as the synthesis of dicarbonyl compounds, cyclization reactions, and tandem addition reactions. Simultaneously, it provides a corresponding overview of the current field of asymmetric Michael additions. By integrating practical cases from

organic synthesis, the article further looks into the future development potential of this reaction within the realm of organic synthesis.

Keywords

Michael Addition Reaction, 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

Michael 加成反应自 1887 年被发现以来, 已成为构建 C-C 键和 C-X (X = O, S, N 等)键的重要方法[1]。该反应指亲核试剂对 α,β -不饱和羰基化合物及其类似物发生的 1,4-共轭加成过程[2]。随着研究的深入, 越来越多高效、高选择性的 Michael 加成体系被开发出来, 反应底物类型不断扩展, 非常规反应模式也显示出在复杂分子骨架构建中的独特优势[3]。作为串联反应和关键骨架组装中的核心步骤, Michael 加成反应表现出良好的步骤经济性和官能团兼容性, 被广泛应用于天然产物及药物分子的合成[4]。近年来, 随着有机合成方法的飞速发展, Michael 加成反应的研究已从传统的碳负离子化学拓展到光催化、电催化、C-H 键活化等前沿领域[5], 为其应用开辟了新的天地。本文通过总结 Michael 加成反应的不同类型及其合成策略, 结合具体应用实例, 探讨其进一步的发展潜力与应用前景。

2. Michael 加成反应的类型

2.1. 碳负离子型迈克尔加成

作为最经典的迈克尔加成反应模式, 碳负离子型迈克尔加成最先被提出(见图 1), 作为构建 C-C 键的核心策略, 其机理可分为四个连续步骤: 含活性氢的化合物(如 β -二羰基、硝基烷烃)在碱催化下负离子亲核体进行共轭加成, 随后烯醇负离子从溶剂捕获质子生成烯醇中间体, 在这一反应体系中质子溶剂可加速质子转移, 最终烯醇经酮式-烯醇式互变异构得稳定羰基产物[6]。反应的局限性在于官能团耐受性有限, 且手性控制挑战较大。近年来, 开发温和的碱系统和不对称催化策略已成为该领域的重要研究方向。

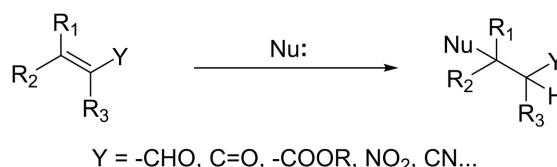


Figure 1. Aza-Michael cascade addition

图 1. 氮杂 Michael 串联加成

2.2. 杂原子 Michael 加成反应

Aza-Michael 加成反应可以作为一类重要的碳-杂原子键构筑策略[7] [8]。随着对 Michael 加成反应的探究, 通过选用不同的亲核试剂, 可高效构建 C-C、C-O、C-N、C-S 等重要化学键[9]。由于杂环框架广泛存在于药物活性分子、天然产物及功能材料中, 可以作为药物化学、生命科学和材料化学等领域的关键结构单元; 鉴于此, Aza-Michael 加成反应凭借其温和的条件、高原子经济性以及优异的底物适应性,

已成为构建这些复杂含分子的重要工具。2011 年, 袁为成课题组报道了利用一种手性硫脲类催化剂催化硫酚与异噁唑硝基烯烃的 Michael 加成反应, 反应可以高产率、高立体选择性地得到带有硫取代基的异噁唑类手性化合物[10] (见图 2)。

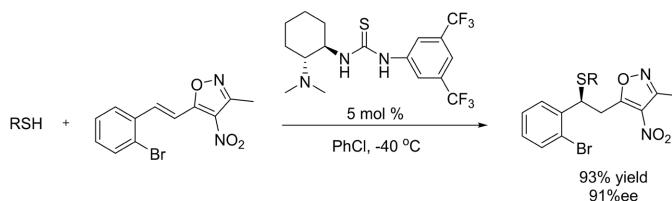


Figure 2. Aza-Michael cascade addition

图 2. 氮杂 Michael 串联加成

2.3. 光催化 Michael 加成反应

光催化合成是一种利用光能来驱动化学反应的先进方法, 通过在催化剂参与下将光能转化为化学能, 实现了许多传统热力学方法难以完成的高选择性合成, 2018 年, Fagnoni 课题组首次报道了酰基硅烷在光氧化还原催化应用于 Michael 加成反应中[11]。采用十聚钨酸盐和吡啶盐作为光催化剂, 允许使用太阳光/可见光促进反应, 顺利地获得了脂肪族酰基自由基, 并用于 Michael 受体的酰化, 有效地合成了不对称酮(见图 3)。

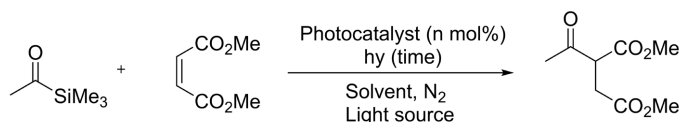


Figure 3. Photocatalytic Michael addition reaction

图 3. 光催化 Michael 加成反应

2.4. 电驱动 Michael 加成反应

电驱动有机化学反应利用电能驱动电子转移, 从而引发和调控有机化合物转化的方法。使用电子作为清洁的“试剂”来替代传统的化学氧化剂或还原剂, 在常温常压下即可实现一系列有机分子的精准合成与转化。电驱动 Michael 加成反应提供了绿色、精准、高效的加成反应新途径。2014 年 Kochetkov 课题组报道了一种含(S)-o-[N-(2-氨基乙基)氨基]-N, N-二甲基氨基乙酸的 Ni(II)-Schiff 碱配合物[12]。为 Ni(II)配位环境中 α -甘氨酸碳的不对称官能化创造了一条方便的途径(见图 4)。电化学方法为 Michael 加成提供了独特的氧化还原控制途径, 无需化学氧化还原剂, 特别适合氧化敏感底物的反应。然而, 该领域仍面临手性控制难、反应器设计复杂等挑战。

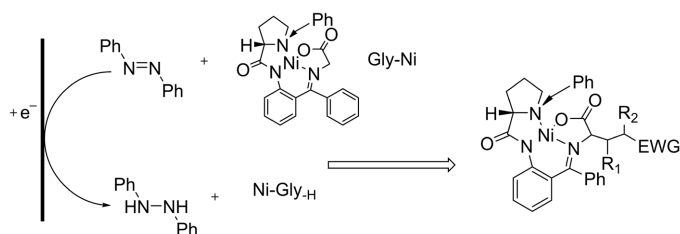


Figure 4. Electro-driven Michael addition reaction

图 4. 电驱动 Michael 加成反应

3. Michael 加成反应在有机合成中的应用策略

3.1. Michael 加成反应合成 1,4-二羰基化合物

1,4-二羰基化合物是有机合成中一类至关重要的中间体。其独特的结构赋予了它多样的反应活性，特别是其可以作为合成五元杂环(呋喃、吡咯、噻吩)的关键前体。Michael 加成反应是一种高效的合成 1,4-二羰基化合物的策略[13]。1983 年，日本化学家 Akira Yoshikoshi 报道了一种利用共轭硝基烯烃一锅法合成 1,4-二酮和 β -酮酯的新方法[14]，在 Lewis 酸存在下，羰基化合物对硝基烯烃的区域专一性加成，得到的 1,4-二酮可高产率地转化为相应的环戊烯酮(见图 5)。环戊烯酮作为一类重要的有机合成中间体，在药物化学、天然产物合成等领域具有广泛的应用价值[12]，这无疑展现出该合成方法的广阔应用前景。

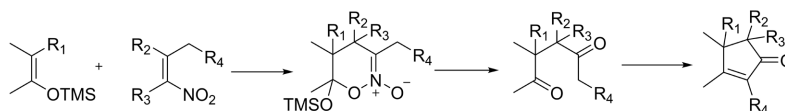


Figure 5. Formation of 1,4-diketones and cyclopentenones
图 5. 1,4-二酮及环戊烯酮的生成

3.2. 罗宾逊成环反应

六元环骨架的构建是有机合成中的核心课题，尤其在药物分子和天然产物合成中至关重要。罗宾逊成环反应由英国化学家 Robert Robinson 于 1935 年首次报道。他在研究甾体化合物合成时发现，环己酮的烯醇盐与 α,β -不饱和酮(如甲基乙烯基酮)反应可生成取代环己烯酮类化合物[15] (见图 6)。该反应首次实现了通过串联反应(Michael 加成 + 分子内 Aldol 缩合)高效构筑六元环骨架，解决了甾体、萜类等天然产物合成中多环体系构建的难题[16]。随着酶催化、廉价金属催化结合连续流工艺等新兴技术，该领域朝着更精准、绿色、高效的方向发展。

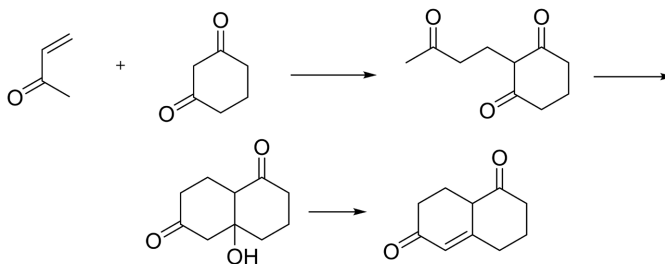


Figure 6. Reaction of cyclohexanone with α,β -unsaturated ketones
图 6. 环己酮与 α,β -不饱和酮的反应

3.3. 烯胺参与的 Michael 加成反应

区域选择性烷基化反应是有机合成中一项重要的技术，它能够选择性地分子特定位置引入烷基，从而精确构建目标分子。这种控制能力对于合成复杂结构(如药物分子、功能材料)至关重要。烯胺参与的 Michael 加成反应可用于不对称酮的区域选择性烷基化反应。1996 年 West 报道了一种从 4-(甲磺酰氧基)环戊烯酮和环酮的吡咯烷烯胺直接立体选择性地形成三环[5.3.1.0^{2,6}]十一烷-11-酮和三环[5.4.1.0^{2,6}]十二烷-12-酮的新方法(见图 7) [17]。反应直接将 4-甲磺酰氧基环戊烯酮与环酮的吡咯烷烯胺以[3 + 2]方式连接，形成两个新的碳-碳键，并在一次操作中得到桥连/稠合三环产物，该反应具有高度或完全的立体选择性。尽管烯胺化学已经成熟，但开发更环保的胺催化剂和可回收的催化系统仍是当前研究的重点。同

时, 理解烯胺形成的立体电子效应对选择性的影响也需要更深入的研究。

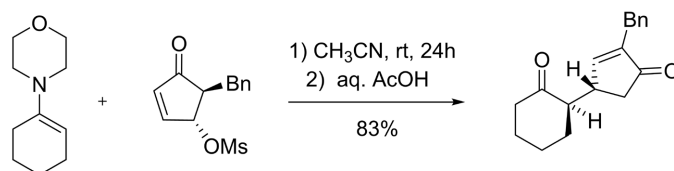


Figure 7. Michael addition reaction involving enamines
图 7. 烯胺参与的 Michael 加成反应

3.4. C-H 键活化串联 Michael 加成反应

C-H 键活化通过直接转化有机化合物中广泛存在的 C-H 键来构建新化学键, 避免了传统合成中预官能团化的步骤, 提供了更高的原子经济性和步骤经济性。因而 C-H 键活化串联 Michael 加成反应也得以发展。2016 年, 余正坤课题组[报道了 Rh(II)催化芳烃或环状烯烃的 C(sp²)-H 键活化后与 β -三氟甲基不饱和酮的共轭加成反应, 反应使用吡啶作为导向基团, 经铑(I)催化碳氢键活化, 高效地构建 α -三氟甲基化合物[18]。成功实现了铑(III)催化的芳香族和烯烃族 C-H 键与三氟甲基取代不饱和酮的共轭加成反应(见图 8)。该方法具有优异的原子经济性、较高的产率和广泛的底物适用范围。为通过铑催化下的 C-H 活化合成含三氟甲基的化合物提供了一条很有前景的途径。

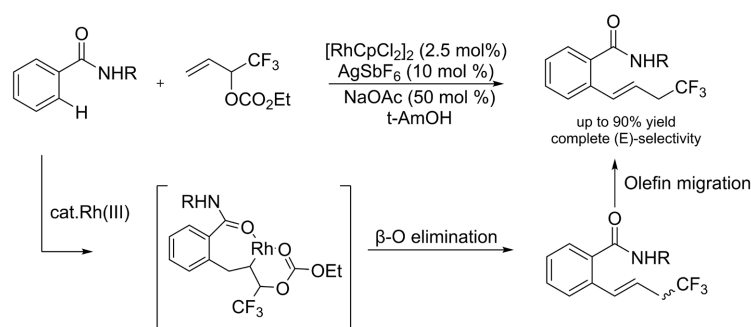


Figure 8. C-H bond activation tandem Michael addition reaction
图 8. C-H 键活化串联 Michael 加成反应

4. 不对称 Michael 加成反应的应用策略

随着有机催化领域的发展, 不对称催化 Michael 加成反应也得到了迅猛的发展。利用吡咯烷衍生物、手性硫脲、手性方酰胺和手性磷酸等催化剂以及不对称相转移催化是常用的合成策略。通过催化剂与底物、试剂的作用方式对反应的立体选择性进行诱导和控制, 有机催化不对称 Michael 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。

4.1. 吡咯烷衍生物催化不对称 Michael 加成反应

吡咯烷衍生物在催化领域展现了丰富的化学和广泛的应用前景。无论是作为催化剂、配体, 还是作为通过催化反应构建的目标分子, 它们都在现代不对称合成和复杂分子构筑中扮演着关键角色。2011 年 Chandrasekhar 课题组设计与合成了吡咯烷-吡啶手性小分子, 用于立体选择性催化羰基化合物与硝基烯

烃的 Michael 加成(见 图 9) [19]。环己酮、环戊酮、四氢吡喃酮、N-甲基哌啶酮或直链酮均能顺利地与 β -芳环取代的硝基烯烃发生反应, 表现出优秀的立体选择性。

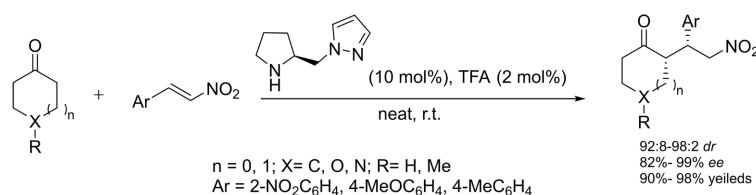


Figure 9. Pyrrolidine derivative-catalyzed asymmetric Michael addition reaction
图 9. 吡咯烷衍生物催化不对称 Michael 加成反应

4.2. 手性方酰胺催化不对称 Michael 加成反应

手性方酰胺催化剂凭借其强大的双氢键供体能力、刚性且可调的手性环境、也广泛应用于不对称 Michael 加成反应。2012 年杜大明课题组利用方酰胺小分子催化丙二腈与查尔酮的立体选择性 Michael 加成进行了研究[20]。各种芳基取代的查尔酮衍生物均能顺利地与丙二腈反应, 以比较满意的收率和选择性得到 γ -氰基羰基化合物(见 图 10)。方酰胺的双 NH 质子提供了更强的氢键给体能力, 但其合成步骤通常较复杂, 催化剂负载量较高, 限制了其广泛应用。开发更易得、可回收的方酰胺催化剂是当前的研究方向。

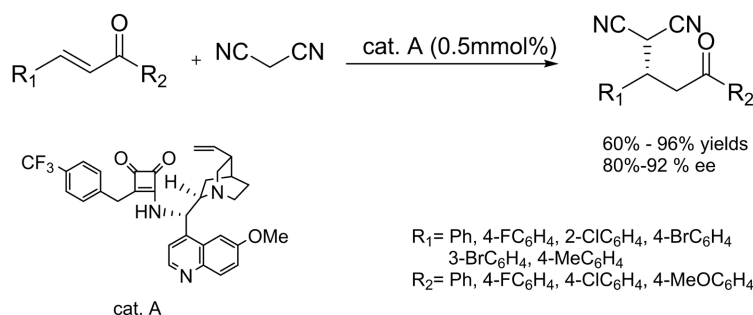


Figure 10. Chiral squaramide-catalyzed asymmetric Michael addition reaction
图 10. 手性方酰胺催化不对称 Michael 加成反应

4.3. 手性磷酸催化不对称 Michael 加成反应

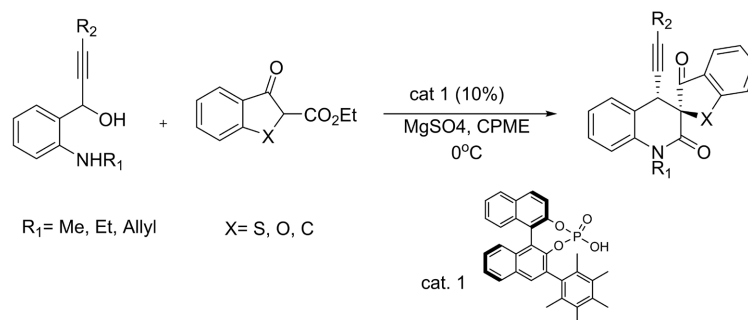


Figure 11. Chiral phosphoric acid-catalyzed asymmetric Michael addition reaction
图 11. 手性磷酸催化不对称 Michael 加成反应

手性磷酸催化剂因其独特的双功能催化机制、优异且可调的对映选择性、相对温和的反应条件以及

广泛的底物适用性,已成为不对称合成领域的“明星”催化剂之一。2019年,陈应春课题组报道了有机膦催化剂催化 3-烯炔(7-氮杂)羟基吡啶与 3-苯并呋喃基乙烯基酮的不对称 Rauhut-Currier/Michael 加成串联反应[21](见图 11)。实现了对苯并呋喃底物以[4+2]环加成的形式直接进行不对称脱芳构化反应,所得手性产物可以进一步转化为其他的 α -羟甲基化或多环骨架衍生物,而转换过程中产物的立体选择性不会发生变化。随着进一步的研究发展,新型手性相转移催化剂的设计,特别是双功能催化剂和非共价键相互作用导向的策略,是当前的研究热点。

4.4. 手性硫脲催化不对称 Michael 加成反应

手性硫脲催化剂凭借其强大的双功能活化能力、温和的反应条件、优异对映选择性及广泛底物适应性,已成为现代不对称合成中不可或缺的工具。尤其在不对称 Michael 加成反应应用得最为广泛。2009年赵刚课题组开发了基于酪氨酸的硫脲催化剂用于催化 α -氰基取代酮与 β,γ -不饱和 α -酮酸酯的 Michael 加成反应,以 91%~95%的化学收率和 90%~96%的 ee 值得到二氢吡喃(见图 12) [22]。此催化反应体系的特点包括催化剂用量少,底物使用性广。由于二氢吡喃衍生物是一类治疗心血管疾病的重要药物,因此他们将二氢吡喃物进一步转化为二氢吡啶物,产物的光学纯度并未下降;这拓展了该催化反应体系在医药领域的应用前景。

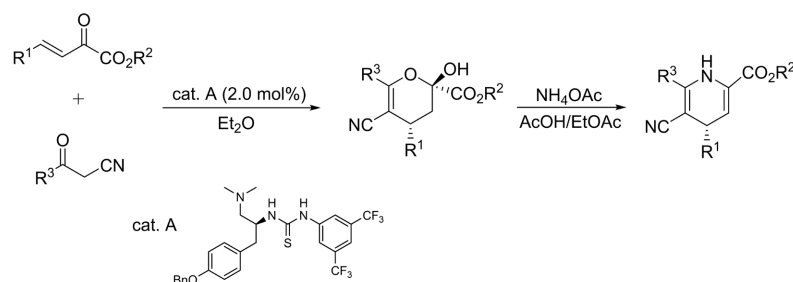


Figure 12. Chiral thiourea-catalyzed asymmetric Michael addition reaction

图 12. 手性硫脲催化不对称 Michael 加成反应

4.5. 相转移催化不对称 Michael 加成反应

由于相转移催化的绿色、温和、无害的优点,所以找到一种在相转移条件下的 Michael 加成反应是不对称加成策略一个新的方向。一些手性季铵盐相转移催化剂被发现能够促进甘氨酸席夫碱的高对映选择性 Michael 加成反应,这促进了 α -氨基酸衍生物合成的有效方法的发展。2000年张富尧以邻烯丙基 N-苄基辛可尼丁溴化 12 为催化剂,高对映选择性地催化甘氨酸席夫碱与丙烯腈的不对称 Michael 加成反应 [23]。通过这个方法可以简明的合成天然存在的(S)-鸟氨酸(见图 13)。

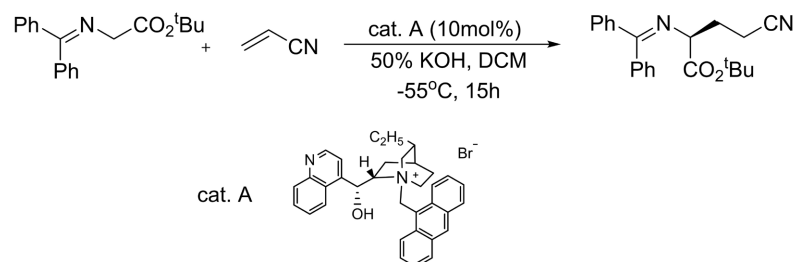


Figure 13. Asymmetric phase-transfer-catalyzed Michael addition reaction

图 13. 相转移催化不对称 Michael 加成反应

5. Michael 加成反应在复杂分子合成中的应用实例

Michael 加成反应作为构建碳-碳键的核心策略,在合成有机结构及复杂分子骨架中具有不可替代的广泛作用:该反应通过亲核试剂对 α,β -不饱和羰基化合物的 1,4-共轭加成,不仅能够高效延长碳链、引入羰基、氰基等关键官能团,还可通过串联过程(如 Robinson 增环、氮杂-Michael/Aldol 缩合)一步构建多环、螺环(如螺环羟吡啶)及并环体系(如二氢喹啉);其不对称催化条件(如金鸡纳生物碱衍生催化剂)能够高效对映选择性地合成手性吡啶酮、生物碱核心骨架(如 martinelline),并在天然产物(如甾体、萜类)及药物分子合成中实现关键环系的组装和官能团修饰,凸显了其在复杂分子精准合成中的高度适应性和步骤经济性[24]。

5.1. 串联氮杂-Michael 加成合成复杂分子骨架

2008 年,Hamada 课题组开发了一种串联氮杂-Michael 加成/Aldol 缩合反应,成功应用于天然生物碱 martinelline 核心骨架的不对称合成(见图 14) [25]。此中间体再经 11 步转化,最终以 16% 的总收率高效实现了 martinelline 核心骨架的合成。

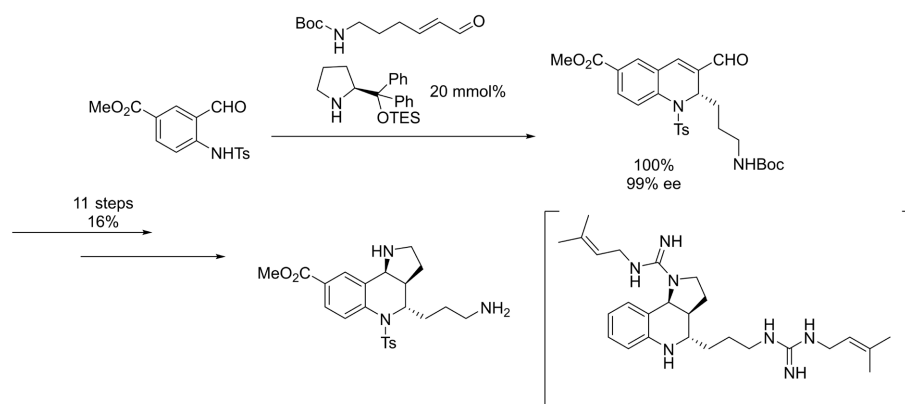


Figure 14. Tandem nitrogen-Michael addition reaction

图 14. 串联氮杂-Michael 加成反应

5.2. Michael 环化串联反应构建了手性螺环羟吡啶类化合物

2010 年,袁伟成教授课题组报道了使用奎宁衍生的辛可宁(cupreine) CPN 作为催化剂,实现了靛红、丙二腈与 1,3-二羰基化合物的不对称 Knoevenagel/Michael/环化串联反应,高效构建了手性螺环羟吡啶类化合物(见图 15) [26]。

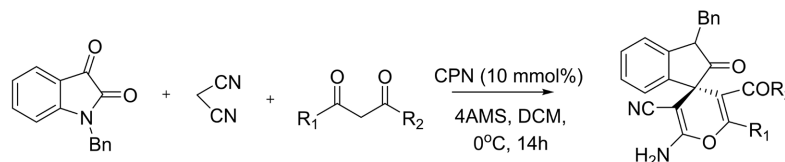


Figure 15. Construct chiral spirocyclic hydroxyindole

图 15. 构建手性螺环羟吡啶

5.3. 串联分子内 Michael 加成合成恶唑烷酮类靛红衍生物

2012 年刘芸课题组开发了一种在温和条件下,通过碱促进 α -卤代酰胺化合物与各类氧化吡啶酯发

生高效串联的分子内环化/Michael 加成反应合成系列恶唑烷酮类靛红衍生物的新方法(见图 16) [27]。通过这一策略成功合成了一系列恶唑烷酮类靛红衍生物。研究表明: 当芳香环不同位点被吸电子或供电子基团取代, 以及采用具有不同电子特性的 N-保护基的氧化吡咯烯酯作为反应底物时, 生成的相应目标化合物均展现出高非对映选择性(dr > 20:1)和良好的产率。该方法为高效构建包含三个毗邻手性中心、且具有潜在生物活性的恶唑烷酮类靛红衍生物提供了切实有效的合成途径[28]。

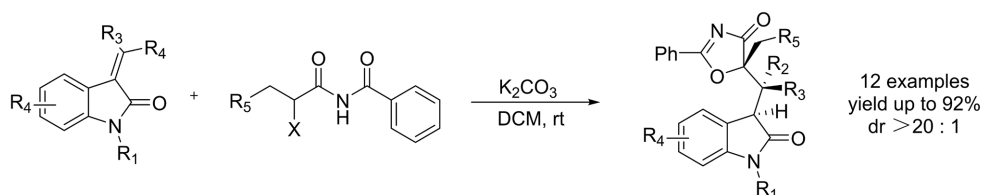


Figure 16. Synthetic oxazolidinone indigo derivatives

图 16. 合成恶唑烷酮类靛红衍生物

5.4. 不对称 Michael 串联环化合成多手性中心的环己烷衍生物

2015 年杜大明课题组报道了一种由奎宁硫酸盐催化剂与 Z-脯氨酸共催化实现的不对称反应体系[29]。该体系可催化硝基烯烃与不饱和酮醛化合物发生不对称 Michael 串联环化反应(见图 17)。实验结果显示, 通过该反应能够以 90%~94%的产率、92:8~96:4 的非对映选择性以及 99%~99%的对映选择性, 高效合成含有连续四个手性中心的环己烷衍生物。通过选用不同构型的催化剂组合, 可以调控生成四种构型的环己烷衍生物。这种构建多手性环己烷衍生物的应用策略已成功应用于全合成研究中。

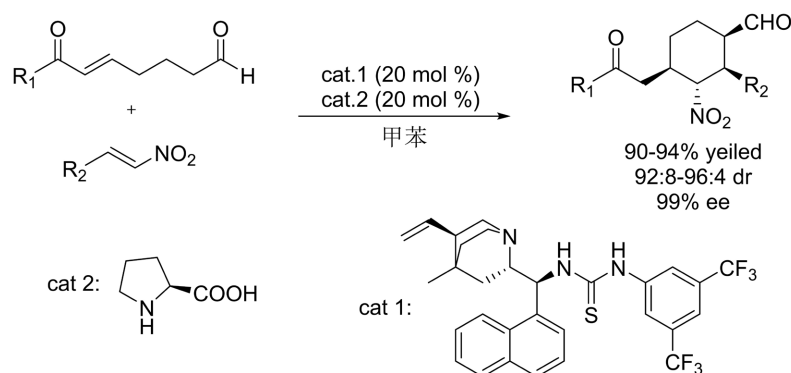


Figure 17. Synthesis of cyclohexane derivatives with multiple chiral centres

图 17. 合成多手性中心的环己烷衍生物

6. 总结

Michael 加成反应作为有机合成工作中强大而通用的工具, 在构建多种碳单键、合成关键中间体、复杂环系(并环、螺环、含氧杂环)以及天然产物、药物分子全合成中发挥重要作用。本文概述了几类常见类型的 Michael 加成反应的发展情况, 也对目前不对称 Michael 加成领域和反应在合成应用中的策略使用进行了介绍。尽管 Michael 加成反应研究取得了显著进展, 但仍面临以下挑战: (1) 选择性控制仍是难点。(2) 高效催化剂成本高。(3) 部分反应类型底物普适性不佳。基于当前研究现状, 我认为 Michael 加成反应的未来研究方向包括: 新型催化系统开发; 探索更温和的反应条件(如光催化、电催化), 通过人工智能辅助加速新催化体系的发现和对机理的深入研究; 借助先进表征技术和理论计算更深入地理解反应机理。

和选择性来源, 以及利用生物催化剂的高选择性和温和反应条件优势发展该反应。随着这一领域的进一步发展, Michael 加成反应在解决复杂分子合成难题[30]、推动药物发现与开发以及绿色化学发展中将继续扮演着重要的角色。

参考文献

- [1] Nising, C.F. and Bräse, S. (2008) The Oxa-Michael Reaction: From Recent Developments to Applications in Natural Product Synthesis. *Chemical Society Reviews*, **37**, 1218. <https://doi.org/10.1039/b718357g>
- [2] Kobayashi, Y., Taniguchi, Y., Hayama, N., Inokuma, T. and Takemoto, Y. (2013) A Powerful Hydrogen-Bond-Donating Organocatalyst for the Enantioselective Intramolecular Oxa-Michael Reaction of α , β -Unsaturated Amides and Esters. *Angewandte Chemie International Edition*, **52**, 11114-11118. <https://doi.org/10.1002/anie.201305492>
- [3] Jung, M.E. and Ho, D.G. (2007) Stepwise Acid-Promoted Double-Michael Process: An Alternative to Diels-Alder Cycloadditions for Hindered Silyloxydiene-Dienophile Pairs. *Organic Letters*, **9**, 375-378. <https://doi.org/10.1021/ol062980j>
- [4] Boger, D.L., Hueter, O., Mbiya, K. and Zhang, M. (1995) Total Synthesis of Natural and Ent-Fredericamycin A. *Journal of the American Chemical Society*, **117**, 11839-11849. <https://doi.org/10.1021/ja00153a004>
- [5] Li, T.T. and Wu, Y.L. (1988) An Approach to Forskolin an Efficient Synthesis of a Tricyclic Lactone Intermediate. *Tetrahedron Letters*, **29**, 4039-4040. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)80411-6](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)80411-6)
- [6] Koft, E.R., Kotnis, A.S. and Broadbent, T.A. (1987) Synthesis of a Potential Forskolin A-B Ring Precursor by Tandem Michael-Aldol Reactions. *Tetrahedron Letters*, **28**, 2799-2800. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)96212-9](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)96212-9)
- [7] Leclaire, M., Levet, R. and Lallemant, J.Y. (1993) A Simple Access to a Forskolin Precursor. *Synthetic Communications*, **23**, 1923-1927. <https://doi.org/10.1080/00397919308011294>
- [8] Capaldo, L., Riccardi, R., Ravelli, D. and Fagnoni, M. (2018) Acyl Radicals from Acylsilanes: Photoredox-Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Ketones. *ACS Catalysis*, **8**, 304-309. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b03719>
- [9] Magdesieva, T.V., Levitskiy, O.A., Grishin, Y.K., Ambartsumyan, A.A., Kiskin, M.A., Churakov, A.V., *et al.* (2014) Electrochemically Deprotonated Chiral Nickel(II) Glycinate in Stereoselective Nucleophilic Addition to Michael Acceptors: Advantages and Limitations. *Organometallics*, **33**, 4629-4638. <https://doi.org/10.1021/om500070n>
- [10] Pei, Q.L., Sun, H.W., Wu, Z.J., *et al.* (2011) Catalytic Asymmetric 1,6-Michael Addition of Arylthiols to 3-Methyl-4-Nitro-5-Alkenyl-Isoxazoles with Bifunctional Catalysts. *The Journal of Organic Chemistry*, **76**, 7849-7859. <https://doi.org/10.1021/jo2012779>
- [11] Kashman, Y., Gustafson, K.R., Fuller, R.W., Nd, C.J., McMahon, J.B., *et al.* (1992) The Calanolides, a Novel HIV-Inhibitory Class of Coumarin Derivatives from the Tropical Rainforest Tree, *Calophyllum lanigerum*. *Journal of Medicinal Chemistry*, **35**, 2735-2743. <https://doi.org/10.1021/jm00093a004>
- [12] Miyashita, M., Yanami, T., Kumazawa, T. and Yoshikoshi, A. (1984) The Michael Reaction of Silyl Enol Ethers or Ketene Silyl Acetals with Conjugated Nitro Olefins Activated by the Lewis Acid: New Synthesis of 1,4-Diketones and -Keto Esters. *Journal of the American Chemical Society*, **106**, 2149-2156. <https://doi.org/10.1021/ja00319a040>
- [13] Chandrasekhar, S., Rambabu, C.H. and Shyamsunder, T. (2007) Total Synthesis of Aculeatins A and B via a Tethered Oxa-Michael Approach. *Tetrahedron Letters*, **48**, 4683-4685. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.05.026>
- [14] Scanio, C.J.V. and Starrett, R.M. (1971) A Remarkably Stereoselective Robinson Annulation Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, **93**, 1539-1540. <https://doi.org/10.1021/ja00735a059>
- [15] Gunawardena, G.U., Arif, A.M. and West, F.G. (1997) Tandem Enamine Michael Additions to 4-(Mesyloxy)cyclopentenones: Bridged Tricyclic Skeletons via a Net [3+2] Construction1. *Journal of the American Chemical Society*, **119**, 2066-2067. <https://doi.org/10.1021/ja963978v>
- [16] Biddle, M.M., Lin, M. and Scheidt, K.A. (2007) Catalytic Enantioselective Synthesis of Flavanones and Chromanones. *Journal of the American Chemical Society*, **129**, 3830-3831. <https://doi.org/10.1021/ja070394v>
- [17] Vanderwal, C.D. and Jacobsen, E.N. (2004) Enantioselective Formal Hydration of α , β -Unsaturated Imides by Al-Catalyzed Conjugate Addition of Oxime Nucleophiles. *Journal of the American Chemical Society*, **126**, 14724-14725. <https://doi.org/10.1021/ja045563f>
- [18] Jiang, Q.B., Guo, T.L., Wu, K.K. and Yu, Z.K. (2016) Rhodium(III)-Catalyzed sp^2 C-H Bond Addition to CF_3 -Substituted Unsaturated Ketones. *Chemical Communications*, **52**, 2913-2915. <https://doi.org/10.1039/c5cc10361d>
- [19] Chandrasekhar, S., Kumar, T.P., Haribabu, K., Reddy, C.R. and Kumar, C.R. (2011) A Chiral Pyrrolidine-Pyrazole Catalyst for the Enantioselective Michael Addition of Carbonyls to Nitroolefins. *Tetrahedron: Asymmetry*, **22**, 697-702. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.04.010>

- [20] Yang, W., Jia, Y. and Du, D. (2012) Squaramide-Catalyzed Enantioselective Michael Addition of Malononitrile to Chalcones. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **10**, 332-338. <https://doi.org/10.1039/c1ob06302b>
- [21] Xiao, B.X., Jiang, B., Song, X., *et al.* (2019) Phosphine-Catalysed Asymmetric Dearomative Formal [4+2] Cycloadditions of 3-Benzofuranyl Vinyl Ketones. *Chemical Communications*, **55**, 3097-3100. <https://doi.org/10.1039/c9cc00386j>
- [22] Zhao, S.L., Zheng, C.W., Wang, H.F. and Zhao, G. (2009) Highly Enantioselective Michael Addition of α -Substituted Cyano Ketones to β , γ -Unsaturated α -Keto Esters using Bifunctional Thiourea—Tertiary Amine Catalysts: An Easy Access to Chiral Dihydropyrans. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **351**, 2811-2816. <https://doi.org/10.1002/adsc.200900516>
- [23] Zhang, F.Y. and Corey, E.J. (2000) Highly Enantioselective Michael Reactions Catalyzed by a Chiral Quaternary Ammonium Salt: Illustration by Asymmetric Syntheses of (S)-Ornithine and Chiral 2-Cyclohexenones. *Organic Letters*, **2**, 1097-1100. <https://doi.org/10.1021/ol0056527>
- [24] Dittmer, C., Raabe, G. and Hintermann, L. (2007) Asymmetric Cyclization of 2'-Hydroxychalcones to Flavanones: Catalysis by Chiral Brønsted Acids and Bases. *European Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 5886-5898. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200700682>
- [25] Yoshitomi, Y., Arai, H., Makino, K. and Hamada, Y. (2008) Enantioselective Synthesis of Martinelline Chiral Core and Its Diastereomer Using Asymmetric Tandem Michael-Aldol Reaction. *Tetrahedron*, **64**, 11568-11579. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.10.032>
- [26] Chen, W.B., Wu, Z.J., Pei, Q.L., Cun, L.F., *et al.* (2010) Highly Enantioselective Construction of Spiro[4H-Pyran-3,3'-Oxindoles] through a Domino Knoevenagel-Michael-Cyclization Sequence Catalyzed by Cupreine. *Organic Letters*, **12**, 3132-3135. <https://doi.org/10.1021/ol1009224>
- [27] Zhao, D.P., Wang, L.Q., Yang, D.X., Zhang, Y.X. and Wang, R. (2012) Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of α -Alkyl Norstatine Derivatives: Catalytic Asymmetric Mannich Reactions of 5h-Oxazol-4-Ones. *Angewandte Chemie International Edition*, **51**, 7523-7527. <https://doi.org/10.1002/anie.201201804>
- [28] Liu, L., Wu, D., Zheng, S., Li, T., Li, X., *et al.* (2012) Synthesis of Highly Functionalized Chiral 3,3'-Disubstituted Oxindoles via an Organocatalytic Enantioselective Michael Addition of Nitroalkanes to Indolylidenecyanoacetates. *Organic Letters*, **14**, 134-137. <https://doi.org/10.1021/ol202931e>
- [29] Zhao, B.L., Lin, Y., Yan, H.H. and Du, D.M. (2016). Squaramide-Catalysed Asymmetric Cascade Aza-Michael/Michael Addition Reaction for the Synthesis of Chiral Trisubstituted Pyrrolidines. *ChemInform*, **47**, 11351-11361. <https://doi.org/10.1002/chin.201613115>
- [30] Hu, M.J., Liang, Y.C., Ru, L.Y., *et al.* (2023) Defluorinative Multi-Functionalization of Fluoroaryl Sulfoxides Enabled by Fluorine-Assisted Temporary Dearomatization. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202306914. <https://doi.org/10.1002/anie.202306914>