

# The Morita-Baylis–Hillman reaction

## **Реакция Бэйлиса- Хиллмана-Мориты**

# К истории

- В патенте от 1972 года было описано странное, на первый взгляд, превращение: внедрение альдегидного остатка по  $\alpha$ -СН-фрагменту двойной активированной электроноакцепторными группами (карбонильная, карбоксильная и проч.) связи.

В чем же заключается странность данной реакции? Мы привыкли считать, что успешные взаимодействия могут происходить только между нуклеофилами и электрофилами. Однако, в этом случае происходит сочетание двух электрофилов - альдегида и акцептора Михаэля.

Реакция состоит из трех кинетически разделимых стадий: присоединение третичного амина (DABCO) как нуклеофила к двойной сопряженной связи с образованием биполярного интермедиата ; карбонильная группа - активный электрофил, поэтому она с легкостью атакуется, и затем происходит отщепление амина с восстановлением енольной структуры.

Это превращение называется реакцией Бейлиса-Хиллмана. Первоначально применялся только DABCO, диазобизицклооктан. Реакция шла при комнатной температуре, но чертовски медленно. Единственным способом ускорения было увеличение давления.

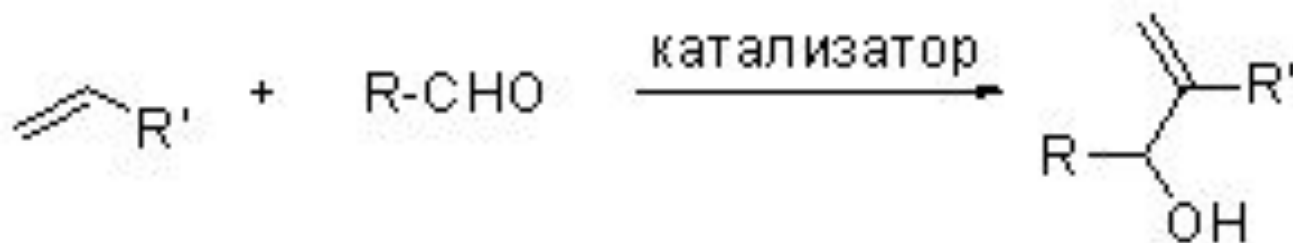
За несколько десятилетий удалось существенно расширить границы применения и найти множество других инициаторов реакции. Например, для получения энантиомерно чистых продуктов используют хиральные катализаторы.

Несмотря на простоту структур получающихся продуктов, трудно предложить иные способы получения подобного рода полифункциональных соединений, не требующие дорогих исходных реагентов.

**P.S. Реакция Бейлиса-Хиллмана - один из видов конвергентного синтеза, где, вместо линейного последовательного усложнения исходной молекулы, идут несколько параллельных процессов, которые, в итоге, приводят к тому же финальному веществу.**

# История

- Взаимодействие альдегидов с непредельными соединениями в присутствии третичных фосфинов было описано японским химиком Морита с соавторами в 1967 году. Пятью годами позже два американца: Энтони Бэйлис и Мельдорн Хиллман опубликовали классическую вариацию реакции с третичным амином ([ДАБЦО](#)) в качестве катализатора. Реакция позволяет получать аллиловые спирты из альдегидов и некоторых кетонов взаимодействием с активированными олефинами

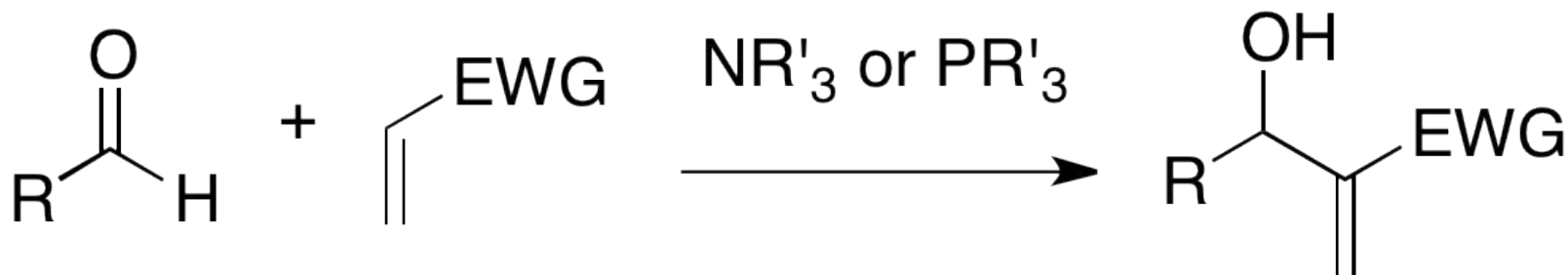


R = H, Алкил, Арил.

R' = PhSO<sub>2</sub>, C(O)R'', CN, COOR''.

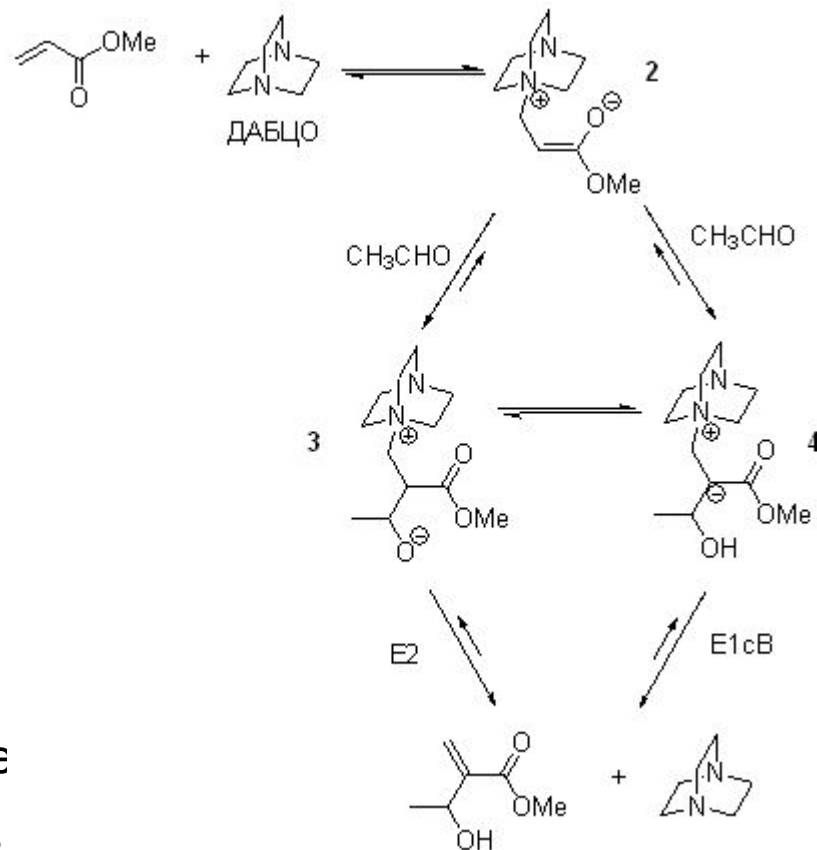
# Роль Мориты и кто был Хиллман

- The **Baylis–Hillman reaction** is a carbon-carbon bond forming reaction between the  $\alpha$ -position of an activated alkene and an aldehyde, or generally a carbon electrophile. Employing a nucleophilic catalyst, such as tertiary amine and phosphine, this reaction provides a densely functionalized product (e.g. functionalized allyl alcohol in the case of aldehyde as the electrophile).<sup>[1][2]</sup> This reaction is also known as the **Morita–Baylis–Hillman reaction** or **MBH reaction**.<sup>[3]</sup> It is named for the Japanese chemist Ken-ichi Morita, the British chemist Anthony B. Baylis and the **German chemist Melville E. D. Hillman**.



# Механизм реакции

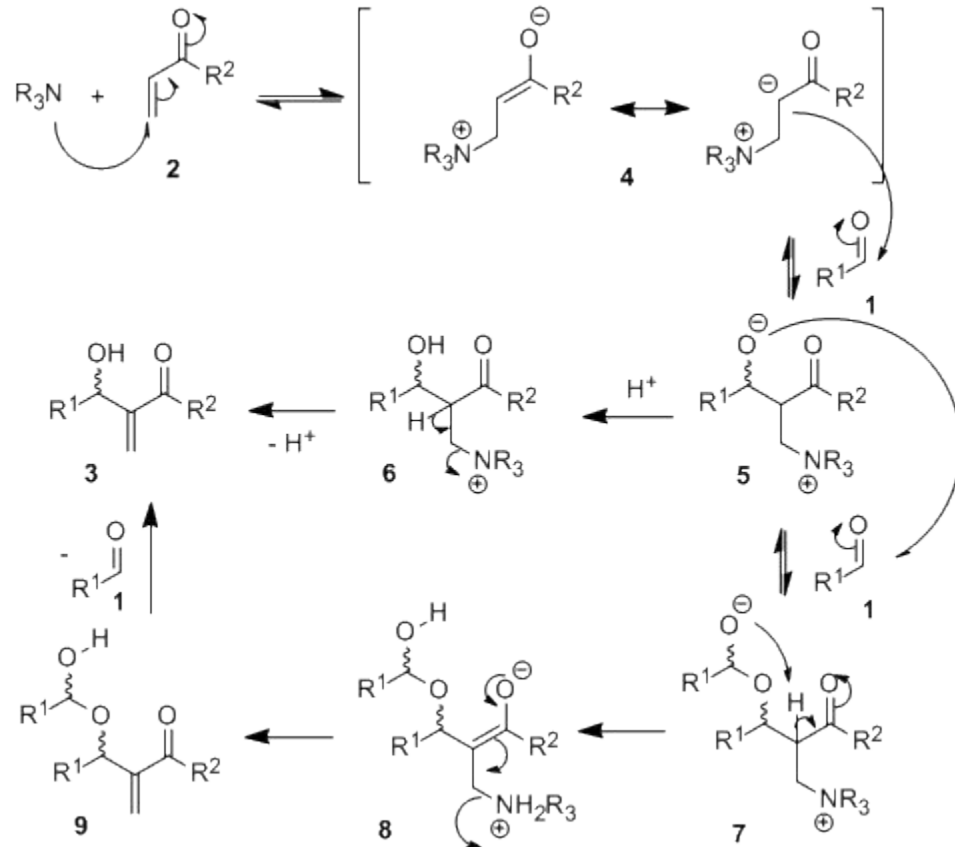
- Механизм реакции предполагает обратимое присоединение амина (фосфина) по двойной связи с образованием цвиттериона **2**. Цвиттерион **2** реагирует с альдегидами образуя цвиттерион **3**. Под воздействием оснований этот цвиттерион претерпевает анти-E2-элиминирование. Продукт получается в результате последующего протонирования. Альтернативный путь реакции, предполагает внутренний перенос протона с образованием цвиттериона **4**, который претерпевает E1cB элиминирование ведущее к продуктам реакции. Оба пути реакции могут реализоваться в зависимости от растворителя и давления.



# Ещё один механизм

Третичный амин присоединяется к активированному алкену **2**, с образованием цвиттер-ионного енолята **4**. Таким образом типичный электрофил становится нуклеофилом (ср. с [бензоиновой конденсацией](#) и [реакцией Штеттера](#)). Енолят **4** присоединяется к альдегиду **1** (**4**→**5**), приводя после протонирования к соединению **6**, которое отщепляет катализатор (третичный амин) и образует аллильный спирт **3**.

- В соответствии с современными исследованиями кинетики реакции для некоторых субстратов имеет место несколько иной механизм.<sup>[4]</sup>
- Интермедиат **5** реагирует со второй молекулой альдегида приводя к интермедиату **7**, который после переноса протона даёт интермедиат **8**, который разлагается на исходный катализатор и соединение **9**, после отщепления альдегида **1** приводящее к аллильному спирту **3**.





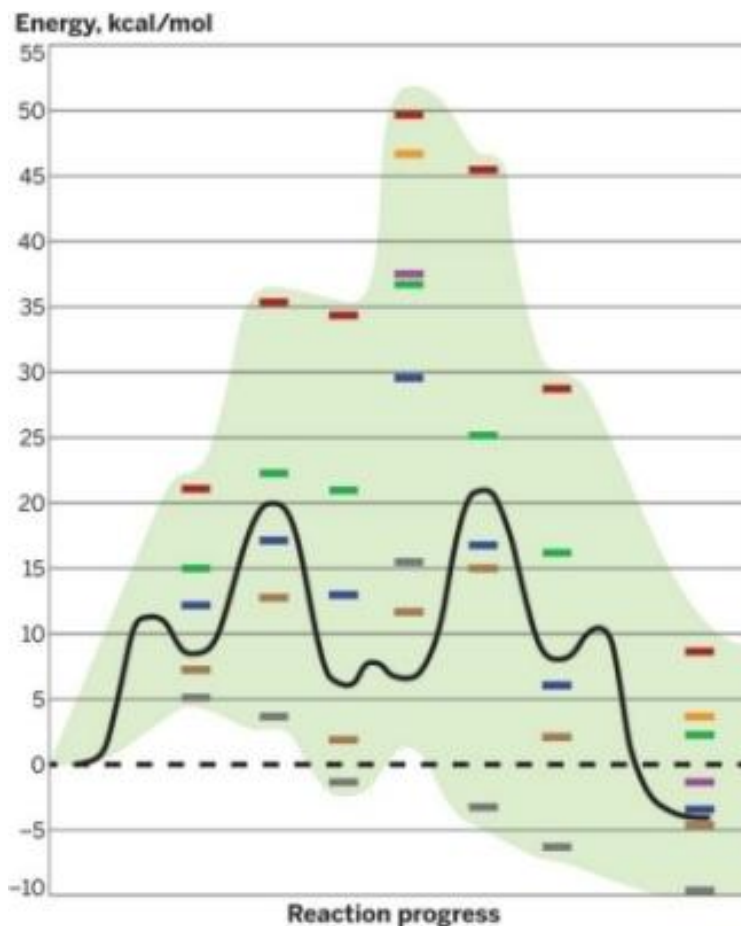
# О роли квантовой химии в установлении механизмов

- Химики часто прибегают к методам компьютерного моделирования для того, чтобы предсказать механизм химической реакции – энергию возможных интермедиатов и переходных состояний. Тем не менее, у некоторых исследователей возникает вопрос – насколько полезны такие модели, ведь в ряде случаев вместо того, чтобы прояснить ситуацию с изучаемой реакционной системой, они вызывают только головную боль.
- Результаты нового детального компьютерного исследования позволяют сделать вывод о том, что во многих случаях пользу компьютерного моделирования можно назвать очень сомнительной.



- Авторы работы [J. Am. Chem. Soc. 2015, DOI: 10.1021/ja5111392] говорят о том, что многие механизмы многостадийных реакций, которые были предсказаны в результате годов работы специалистов по компьютерному моделированию, содержат такое количество неправильно определенных структур, что называть их ошибочными – скорее делать им комплимент.

# Расчет и эксперимент

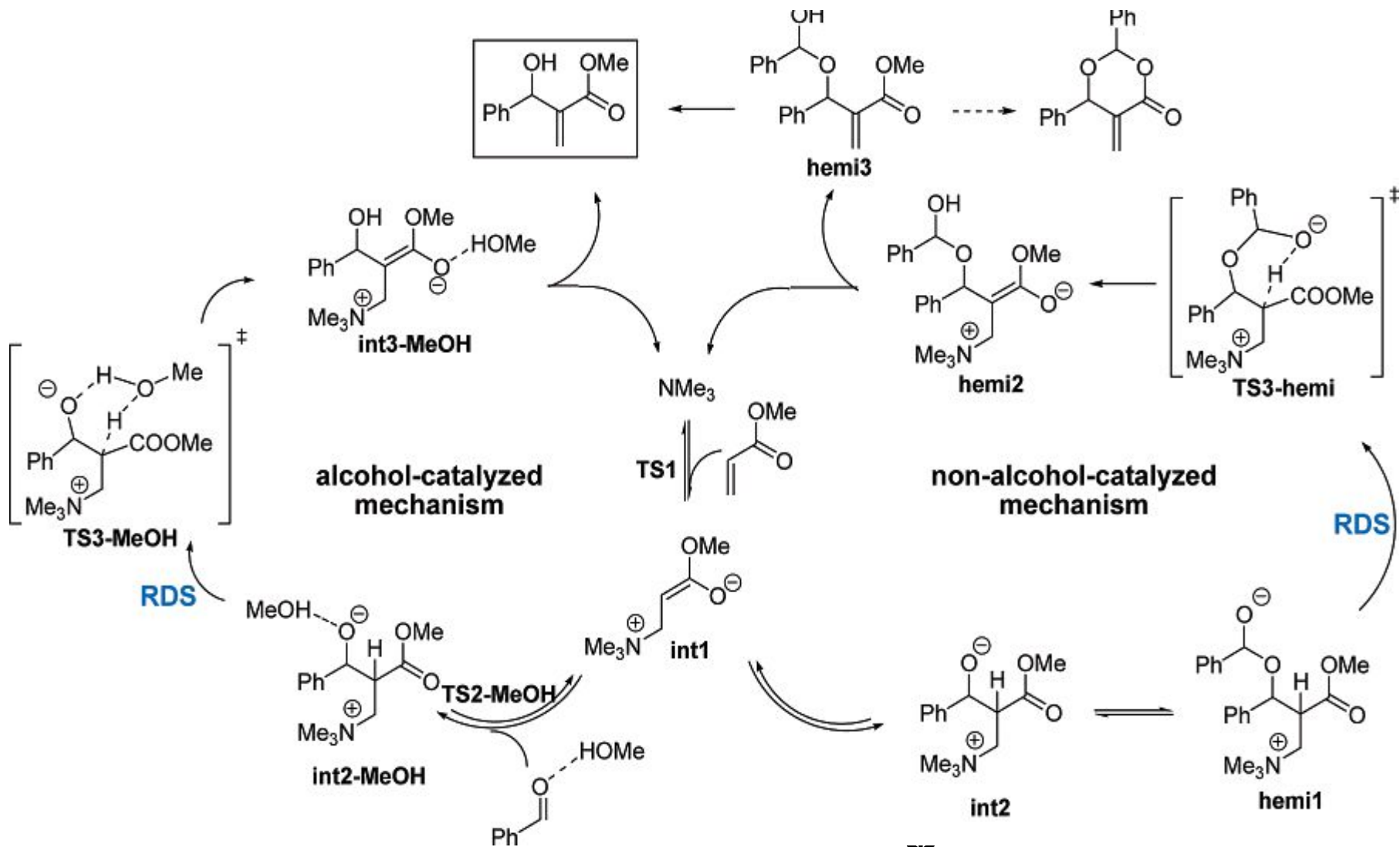


- На диаграмме представлены энергии интермедиагов и переходных состояний реакции Мориты-Бэйлиса-Хиллмана, определенных в ряде теоретических исследований (каждое исследование обозначено своим цветом). Также приведены данные, определенные экспериментально (черная непрерывная линия). Нулевая энергия обозначена черной пунктирной линией. (Рисунок из *J. Am. Chem. Soc.* 2015, DOI: 10.1021/ja5111392)

- Исследование, проведенное Эриком Плата (R. Erik Plata) и Даниэлом Синглтоном (Daniel A. Singleton), было посвящено реакции Мориты-Бэйлиса-Хиллмана [*Morita-Baylis-Hillman (MBH)*], в которой электрононедостаточный олефин и альдегид в присутствии нуклеофильного катализатора образуют аллиловый спирт. Исследователи провели целый ряд экспериментов, впервые определив ее механизм и энергетический профиль процесса.
- Как отмечают Плата и Синглтон, результаты расчетов скорее вели в никуда, чем оказывали какую-то помощь. Исследователи добавляют, что они просто не имеют представления о том, как экспериментальные данные могут быть соотнесены с результатами, полученными с помощью компьютерных расчетов. Наиболее интересный теоретический прогноз заключался в том, что в соответствии с одной из компьютерных моделей на координате реакции предсказывалась реализация превращения «челночный перенос протона» (*«proton-shuttle» pathway*), но эксперименты показали, что реакция является простым кислотно-основным взаимодействием.

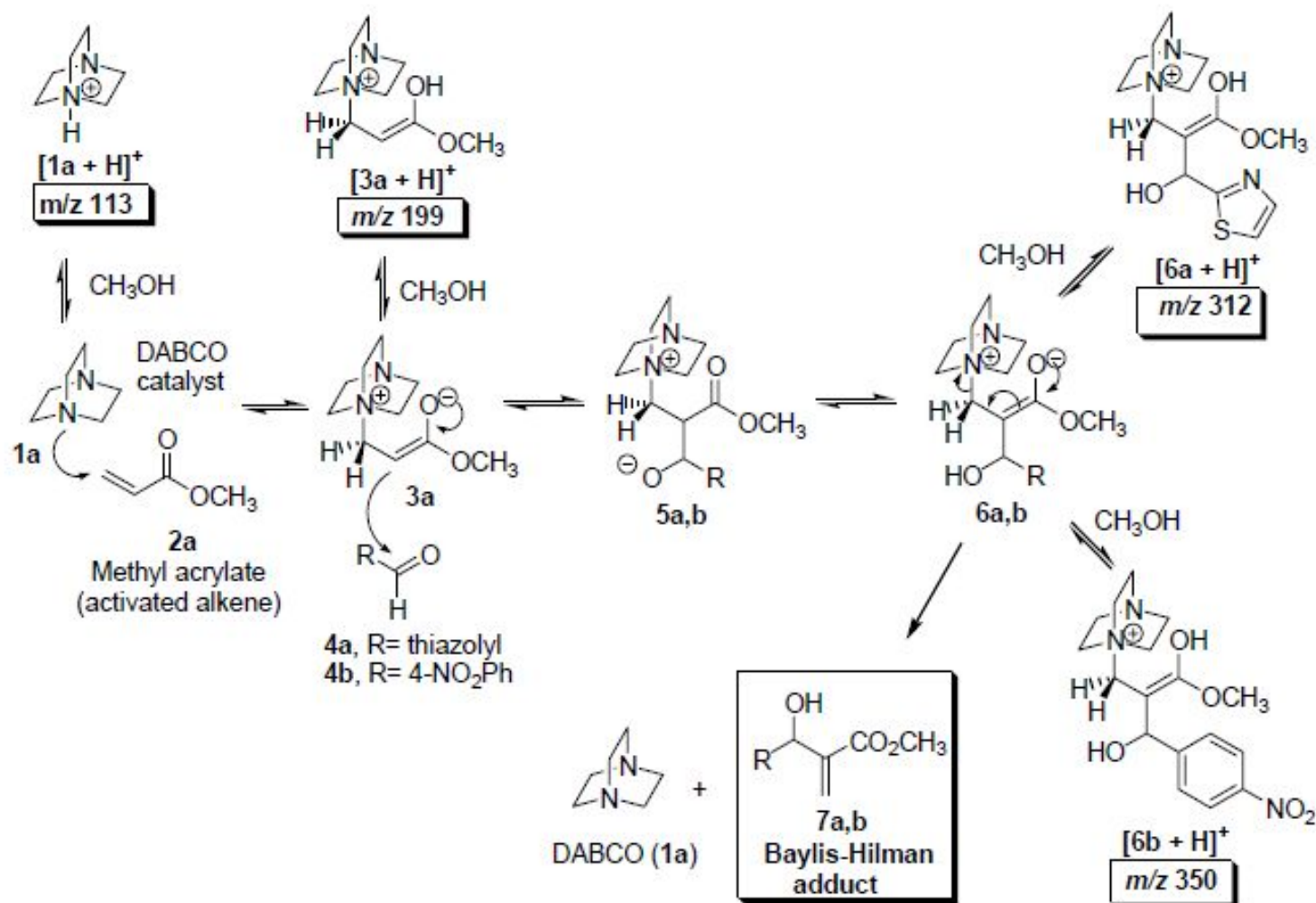
- Специалист по теоретической химии Кендалл Хук (Kendall N. Houk) из Университета Калифорнии (Лос-Анжелес) отмечает, что статья Плата и Синглтона содержит много глубоких аналитических оценок, с рядом из которых, правда, химики-теоретики уже знакомы, например, то обстоятельство, что невозможно использовать традиционные методы для моделирования реакций, протекающих в растворах.
- Хук подчеркивает, что сложнее всего дело обстоит с изучением реакций, протекающих в многокомпонентных системах. Он вполне допускает возможность того, что расчеты не смогут смоделировать свойства системы, в которой в растворителе одновременно находится несколько веществ (для реакции Мориты-Бэйлиса-Хиллмана – в растворе содержится четыре вещества).

- Выводом статьи является то, что *«теоретические исследования сложных многомолекулярных полярных реакций в растворах следует проводить и интерпретировать с исключительной осторожностью»*, хотя следует особо подчеркнуть, что такой вердикт выносится на основании соотнесения экспериментального и теоретического исследования только одной реакции – реакции Мориты-Бэйлиса-Хиллмана.



R. I Robiette,<sup>†</sup> V. K Aggarwal,<sup>\*</sup> and J. N. Harvey **Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman Reaction: A Computational Investigation** J. AM. CHEM. SOC. 2007,

# Что же делать?



- **Scheme 26. Mechanism of Baylis–Hillman reaction of methyl acrylate (2a) and aldehydes 4a,b catalyzed by DABCO (1a). The protonated species expected to be intercepted and structurally characterized by ESI(+)-MS/MS, with their respective  $m/z$  ratios.**





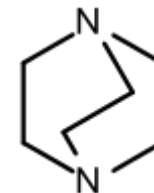
# Литература

- K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose. A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815. [DOI](#).
- A. B. Baylis, M. E. D. Hillman. German Patent 2155113, **1972**.
- Y. Wei, M. Shi. Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Morita–Baylis–Hillman/aza-Morita–Baylis–Hillman Reactions. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659–6690. [DOI](#).
- (a) K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung, D. T. McQuade. Baylis–Hillman Mechanism: A New Interpretation in Aprotic Solvents. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147–150. [DOI](#).  
(b) K. E. Price, S. J. Broadwater, B. J. Walker, D. T. McQuade. A New Interpretation of the Baylis–Hillman Mechanism. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980–3987. [DOI](#).  
(c) R. Robiette, V. K. Aggarwal, J. N. Harvey. Mechanism of the Morita–Baylis–Hillman Reaction: A Computational Investigation. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513–15525. [DOI](#).  
(d) G. W. Amarante, H. M. S. Milagre, B. G. Vaz, B. R. V. Ferreira, M. N. Eberlin, F. Coelho. Dualistic Nature of the Mechanism of the Morita–Baylis–Hillman Reaction Probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3031–3037. [DOI](#).

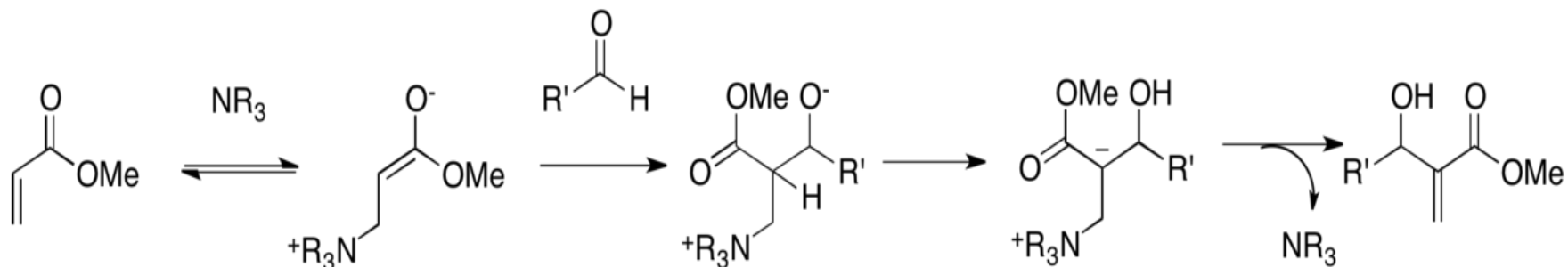
# Интернет-ресурсы

- [http://www.ioc.ac.ru/lib\\_journals/index.html](http://www.ioc.ac.ru/lib_journals/index.html)
- **2. Проект Научная электронная библиотека (www.elibrary.ru).**
- **3. Доступ к полным текстам журналов через электронную библиотеку РФФИ, через НЕИКОН. Возможность полнотекстового поиска на сайтах издательств. Поиск по специальным полям —ISSN. DOI**
- **4. Каталоги БЕН РАН и ВИНТИ РАН.**
  
- **5. Поиск с использованием Google Scholar (<http://scholar.google.com/>).**
- **6. Сайт с перечислением журналов по естественным наукам и издателям этих журналов (ChemPort CAS)**
- **7. Поиск конкретных работ (статей из научных журналов) с использованием системы CrossRef (DOI)**
- **8. STN International - крупнейший источник библиографических баз данных по научно-техническим дисциплинам ([www.cas.org](http://www.cas.org)).**
- **9. SCOPUS**
  
- **10. Web of Science на платформе Web of Knowledge. \**
- **11. Информационные ресурсы издательства Chemical Abstracts Service (CAS).**  
<http://www.cas.org/>
- **11.1. Структурно-химическая база данных CASREACT.**
- **11.2. SciFinder/SciFinderShcolar – информационно-поисковая система производства CAS.**  
<http://www.cas.org/expertise/cascontent/ataglance/>
- **12. REAXYS**
- **13. Доступ к полным текстам патентов. <http://ep.espacenet.com/>**
- **14. Европейское патентное ведомство <http://www.uspto.gov/main/sitesearch.htm>**
- **15. Американское патентное ведомство [http://www.ipdl.inpit.go.jp/homepg\\_e.ipdl](http://www.ipdl.inpit.go.jp/homepg_e.ipdl)**
- **16. Японское патентное ведомство (с автоматическим переводом текста патентов с японского на русский)**
- **17. Российская библиографическая патентная база данных ([www.fips.ru](http://www.fips.ru)).**
- **18. Патентные БД в STN International.**
- **19. Патентная БД Questel Orbit [www.qpat.com](http://www.qpat.com)**

# Механизм реакции

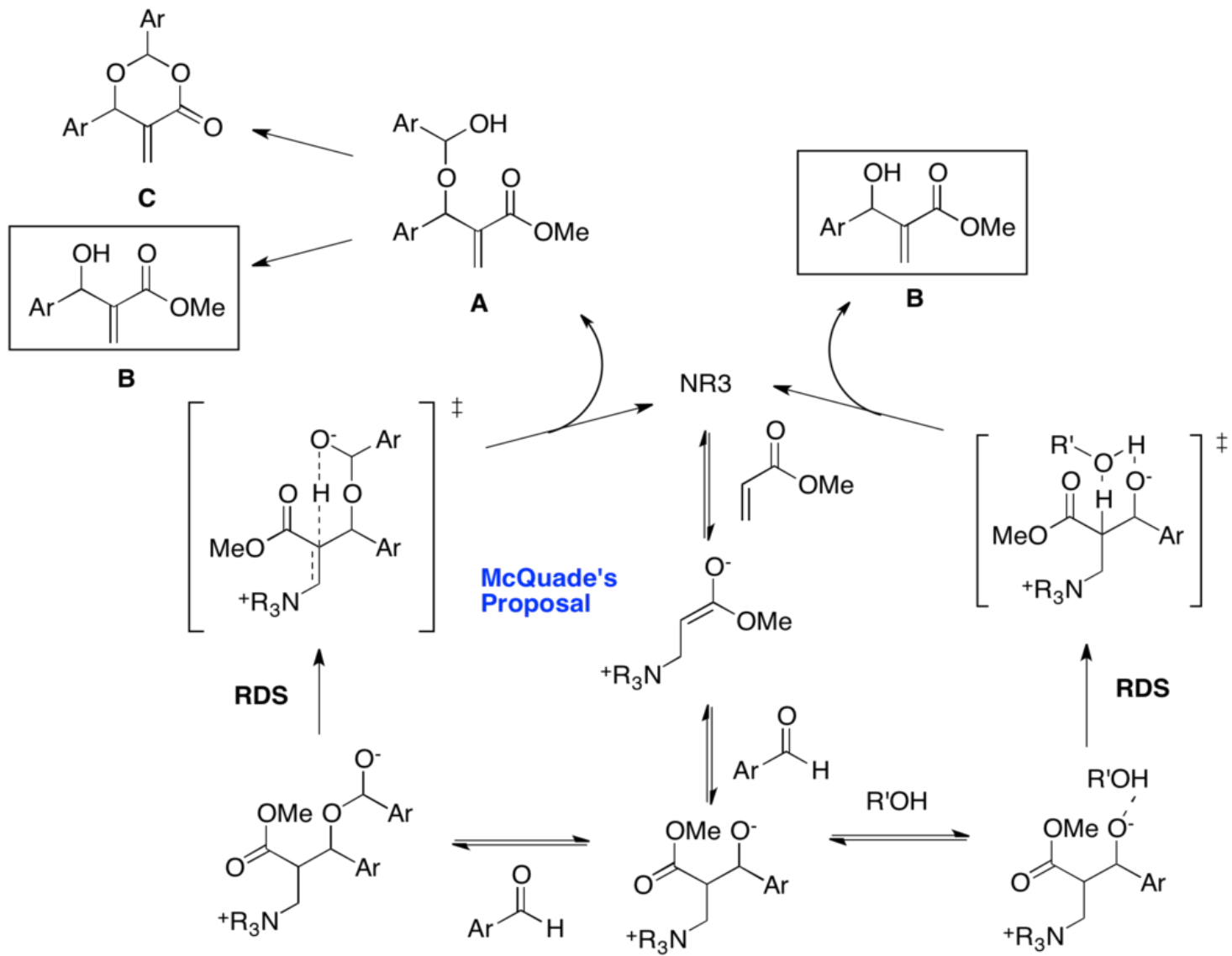


- Hoffmann first proposed a mechanism for the MBH reaction.<sup>[9]</sup> The first reaction step involves 1,4-addition of the catalytic tertiary amine to the activated alkene to generate the zwitterionic aza-enolate. In the second step, this enolate adds to an aldehyde via an aldol addition. The third step involves intramolecular proton shift, which subsequently generates the final MBH adduct and releases the catalyst via E2 or E1cb elimination in the last step. Hill and Isaacs performed kinetic experiments to probe the mechanistic details.<sup>[10]</sup> The rate of reaction between acrylonitrile and acetaldehyde was first order in concentrations of acrylonitrile, acetaldehyde, and DABCO. Hill and Isaacs proposed that the aldol addition step, which involves all three reactants, thus is the rate determining step. That they did not observe kinetic isotope effect using  $\alpha$ -deuterated acrylonitrile also supported this statement.



- DABCO** is the acronym for the [organic compound](#) 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, with the formula  $N_2(C_2H_4)_3$ . This colorless solid is a highly basic [amine](#), which is used as a catalyst and reagent in [polymerization](#) and [organic synthesis](#).

- However, this initial mechanistic proposal had been criticized because of several points. The rate of MBH reaction was accelerated by the build-up of product (autocatalytic effect), which could not be rationalized by the mechanism. Also the formation of a considerable amount of 'unusual' dioxanone byproduct in the MBH reaction of aryl aldehydes with acrylates was not expected.
- McQuade et al. and Aggarwal et al. have reevaluated the MBH mechanism using both kinetics and theoretical studies, focusing on the proton-transfer step.<sup>[11][12]</sup> According to McQuade, the MBH reaction between methyl acrylate and p-nitrobenzaldehyde is second order relative to the aldehyde and shows a significant kinetic isotope effect at the  $\alpha$ -position of the acrylate (5.2 in DMSO). Interestingly, regardless of the solvents the KIE were found to be greater than 2, indicating the relevance of proton abstraction in the rate-determining step. Based on these new data, McQuade proposed a new mechanism, suggesting that the proton transfer step is the RDS. First and second steps are not changed, but after the first aldol addition the second addition of aldehyde occurs to form a hemiacetal alkoxide. Then the rate-determining proton transfer step via six-membered transition state releases the adduct **A**, which further reacts to produce MBH product **B** or dioxanone byproduct **C**. This mechanism accounts for the formation of dioxanone byproduct.
- Aggarwal focused on the autocatalytic effect and observed that the catalytic quantities of MBH product or methanol removed this effect. Thus he proposed that at early stage of the reaction non-alcohol catalyzed mechanism, equivalent to McQuade's proposal, operates, while after 20% conversion alcohol-catalyzed mechanism dominates. In this later stage, alcohol R'OH assists the rate-determining proton transfer step via six membered transition state. Aggarwal and Harvey modeled the two pathways using density functional theory calculations and showed that the computed energy profile matches well with the experimental kinetic isotope effect and observed rate of reaction.<sup>[13]</sup> Also they showed that the overall enthalpic barrier of the alcohol-catalyzed pathway is slightly smaller than that of the non-alcohol-catalyzed pathway, rationalizing that as the alcohol (MBH product) concentration increases the alcohol-catalyzed pathway starts to dominate, exhibiting the autocatalysis.



### Aggarwal's Proposal

Non-alcohol-catalyzed pathway (<20% conversion)



Alcohol-catalyzed pathway

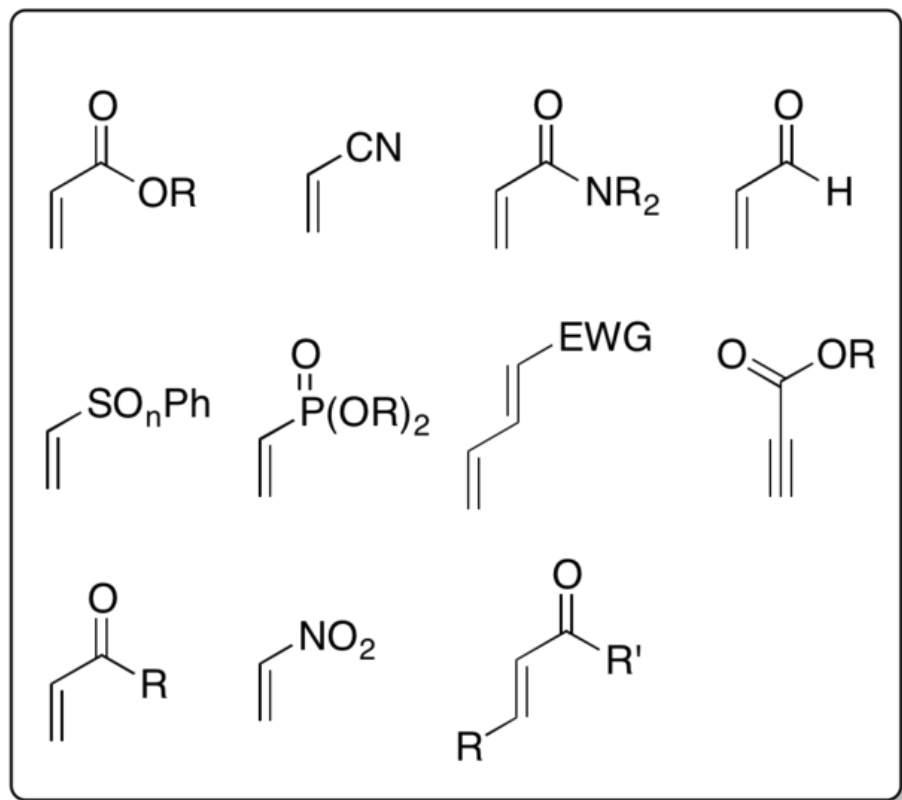
- While McQuade's and Aggarwal's studies are receiving much attention recently, there are a number of issues not resolved yet. First, McQuade's proposal for the role of the intermediate **A** is not clearly proven. Because **A** could be formed simply by addition of **B** to an aldehyde, formation of **A** and **C** could be happening outside of the MBH mechanism. McQuade asserts that the rate determining step involves two molecules of aldehyde because the reaction rate is second order in aldehyde, but does not explain why Hill and Isaac observed first order for their substrates. Indeed the enormous variability of substrates for MBH reaction is a constraint for probing the general mechanism of MBH reaction in a unified manner. Also, Aggarwal previously suggested that RDS of the reaction changes from proton transfer to aldol addition over the course of the reaction, based on the fact that primary kinetic isotope effect disappears after 20% conversion,<sup>[12]</sup> but the subsequent computational studies concluded that the proton transfer step still has the highest barrier in the late stage of reaction. The discrepancy between kinetic and computational results implies that there still are mechanistic aspects of MBH reaction not understood well.
- Recently, Coelho and Eberlin et al. have used ESI-MS data to provide experimental data to support the dualistic nature of the reaction's proton transfer step, thus granting the first structural evidence for both McQuade's and Aggarwal's mechanistic propositions for this RDS step of the reaction.<sup>[14]</sup>

- MBH reaction has several advantages as a useful synthetic method:
- 1) It is an atom-economic coupling of easily prepared starting materials.
- 2) Reaction of a pro-chiral electrophile generates a chiral center, therefore an asymmetric synthesis is possible.
- 3) Reaction products usually contain multiple functionalities in a proximity so that a variety of further transformations are possible.
- 4) It can employ a nucleophilic organo-catalytic system without the use of heavy metal under mild conditions.
- Several reviews have been written.<sup>[4][5][6][7][8]</sup>
- <sup>^</sup> *Recent Advances in the Baylis–Hillman Reaction and Applications* Deevi Basavaiah, Anumolu Jaganmohan Rao, and Tummanapalli Satyanarayana Chem. Rev., 2003, 103 (3), pp 811–892 2003 (Article) [doi:10.1021/cr010043d](https://doi.org/10.1021/cr010043d)
- **Jump up** <sup>^</sup> Masson, G., Housseman, C. and Zhu, J. (2007), *The Enantioselective Morita–Baylis–Hillman Reaction and Its Aza Counterpart*. Angewandte Chemie International Edition, 46: 4614–4628. [doi:10.1002/anie.200604366](https://doi.org/10.1002/anie.200604366)
- **Jump up** <sup>^</sup> *aza-Baylis–Hillman Reaction* Valerie Declerck, Jean Martinez and Frederic Lamaty Chem. Rev., 2009, 109 (1), pp 1–48, 2009 (Review) [doi:10.1021/cr068057c](https://doi.org/10.1021/cr068057c)
- **Jump up** <sup>^</sup> *Recent Contributions from the Baylis–Hillman Reaction to Organic Chemistry* Deevi Basavaiah, Bhavanam Sekhara Reddy and Satpal Singh Badsara Chemical Reviews 2010 110 (9), 5447-5674 [doi:10.1021/cr900291g](https://doi.org/10.1021/cr900291g)
- **Jump up** <sup>^</sup> *The Baylis–Hillman reaction: a novel concept for creativity in chemistry* Deevi Basavaiah and Gorre Veeraraghavaiah Chem. Soc. Rev., 2012, Advance Article [doi:10.1039/C1CS15174F](https://doi.org/10.1039/C1CS15174F)

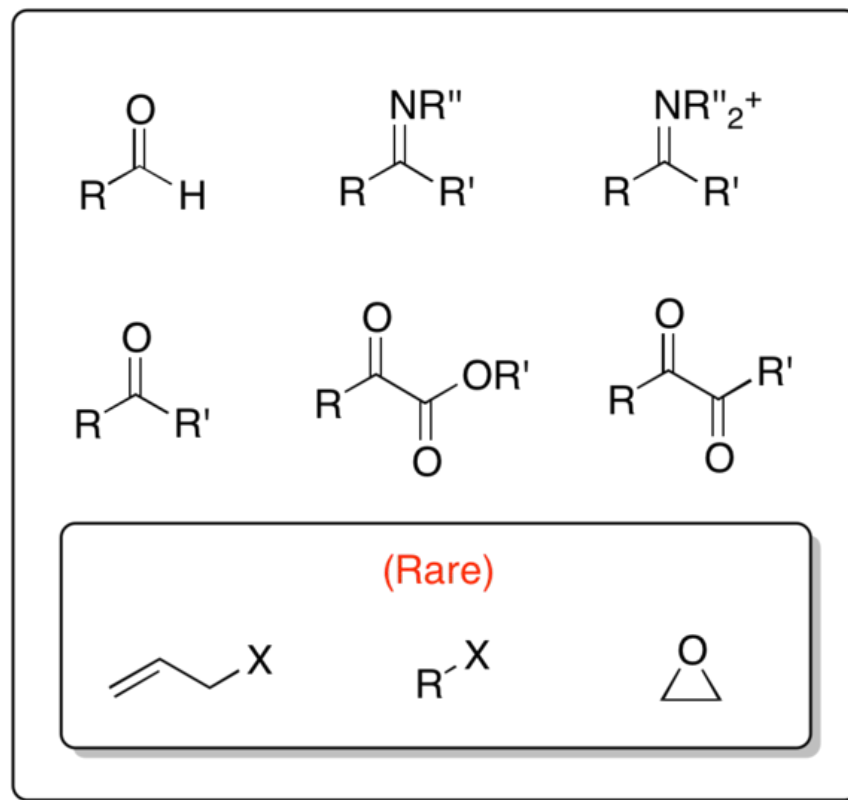
- **Implications on Asymmetric Catalysis**[\[edit\]](#)
- Nonetheless, the Aggarwal model shed light on the asymmetric catalysis of the MBH reaction. It suggested that all four diastereomers of the intermediate alkoxide are formed in the reaction, but only one has the hydrogen-bond donor suitably positioned to allow fast proton transfer, while the other diastereomers revert to starting materials. These mechanistic studies directed attention to the proton-donor ability (Bronsted acid) of the catalyst. If either the Bronsted acid or the Lewis base could be appropriately positioned on a chiral molecule, the Lewis base would react with the substrate (Michael addition), while the acid in an asymmetric environment would allow the chiral proton transfer. The Bronsted acid remains hydrogen-bonded to the resulting enolate in the enolate-addition step to the aldehyde, and finally ensures efficient proton transfer in the rate-determining proton abstraction step. The action of the Bronsted co-catalysts, which are often employed in MBH reaction, is not limited to a role in proton transfer step. It rather promotes conjugate addition by binding to the zwitterionic enolate, and stabilizing these intermediates.



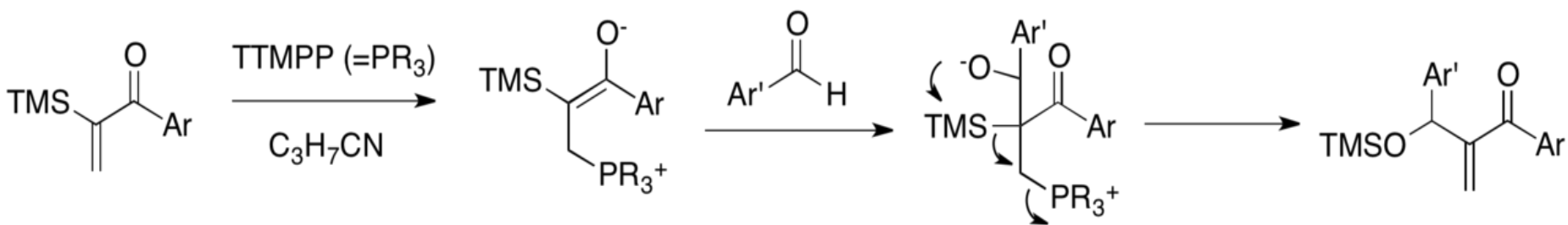
### Activated alkene



### Electrophile

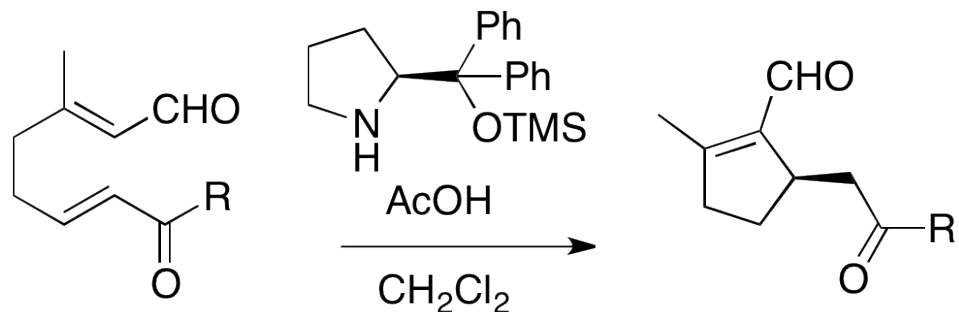


# Sila-MBH reaction



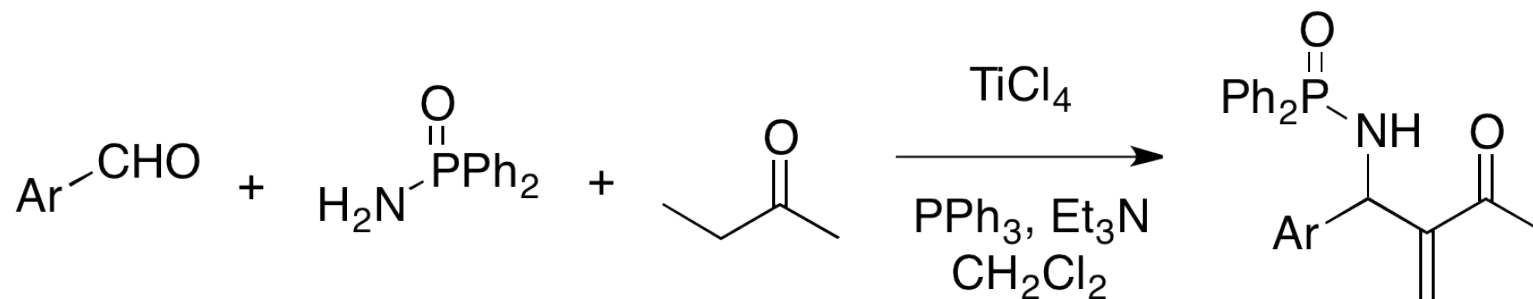
- Sila-MBH reaction is a MBH variant that couples  $\alpha$ -silylated vinyl aryl ketones with aldehydes in the presence of catalytic TTMPP (Scheme 5).<sup>[20]</sup> The zwitterionic enolate, produced upon addition of nucleophilic catalyst to enone, would undergo an addition to the carbonyl group of aldehyde to generate an alkoxide. This alkoxide undergoes a subsequent 1,3-[Brook rearrangement](#) and elimination cascade to afford a siloxy-methylene enone and release the catalyst. This reaction allows for the synthesis of siloxy-methylene aryl enones, the class which was unavailable via a traditional MBH reaction. Importantly, this reaction overcomes the double MBH addition problem of aryl vinyl ketones.

# Rauhut-Currier reaction

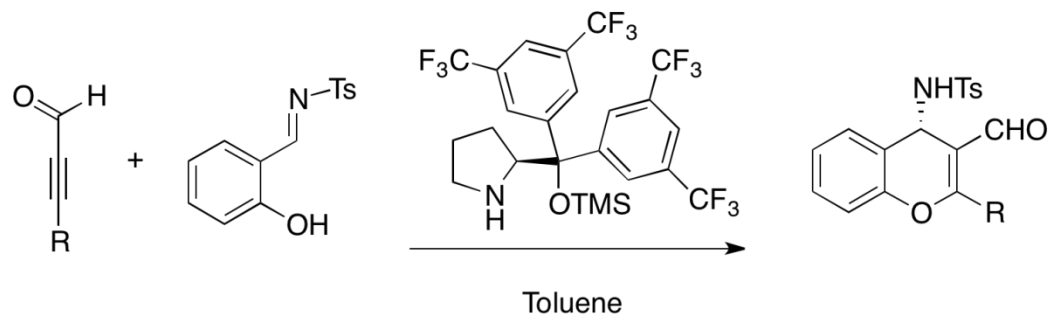


Rauhut-Currier reaction is a reaction of activated alkene and a Michael acceptor, not an aldehyde or an imine. It is also called a vinylogous MBH reaction. Because Rauhut-Currier reaction often couple two activated alkenes, there have been problems with selectivity. Intramolecular Rauhut-Currier reaction has been employed by the virtue of improved reactivity and selectivity. For example, Rauhut-Currier cyclization of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes can be performed in the presence of proline derivative and acetic acid, affording enantioenriched products

# Tandem reaction / Multicomponent one-pot reaction



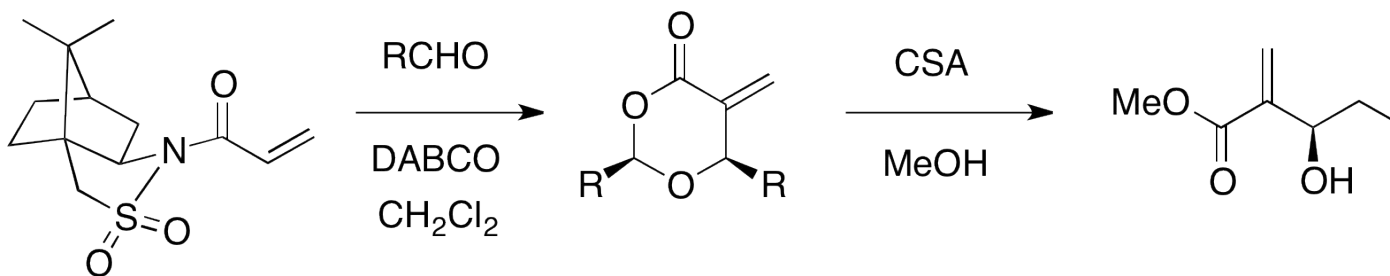
- [Multicomponent reaction](#) strategy is attractive for its atom-economical virtue. MBH reaction can be employed for three-component coupling of aldehydes, amines, and activated alkenes to afford aza-MBH adducts. For example, reactions of aryl aldehydes, diphenylphosphinamide, and methyl vinyl ketone, in the presence of  $\text{TiCl}_4$ , triphenylphosphine, and triethylamine, give the corresponding aza-MBH adducts.



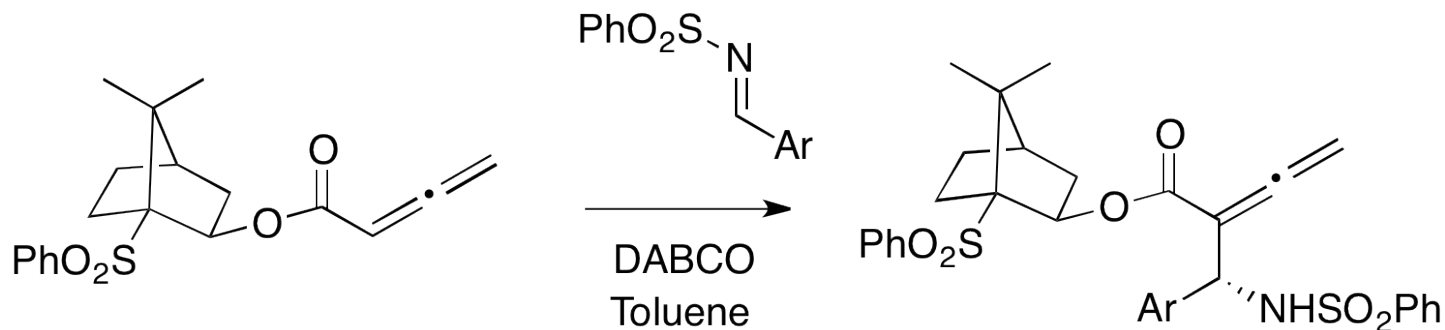
- In addition, activated acetylenes can be added to electrophiles following a [Michael addition](#). Trimethylsilyl iodide as the Michael donor can perform three-component reaction, while tandem cyclization is also possible via Michael attack of a moiety in the MBH electrophile.<sup>[23]</sup>

# Asymmetric MBH reaction

- Oppolzer's sultam can be used as a chiral auxiliary for an asymmetric MBH reaction. When an acrylate substituted with the Oppolzer's sultam reacted with various aldehydes in the presence of DABCO catalyst, optically pure 1,3-dioxan-4-ones were afforded with cleavage of the auxiliary (67-98% yield, >99% ee). The cyclic products could be converted into desired MBH products by use of CSA and methanol.<sup>[24]</sup>

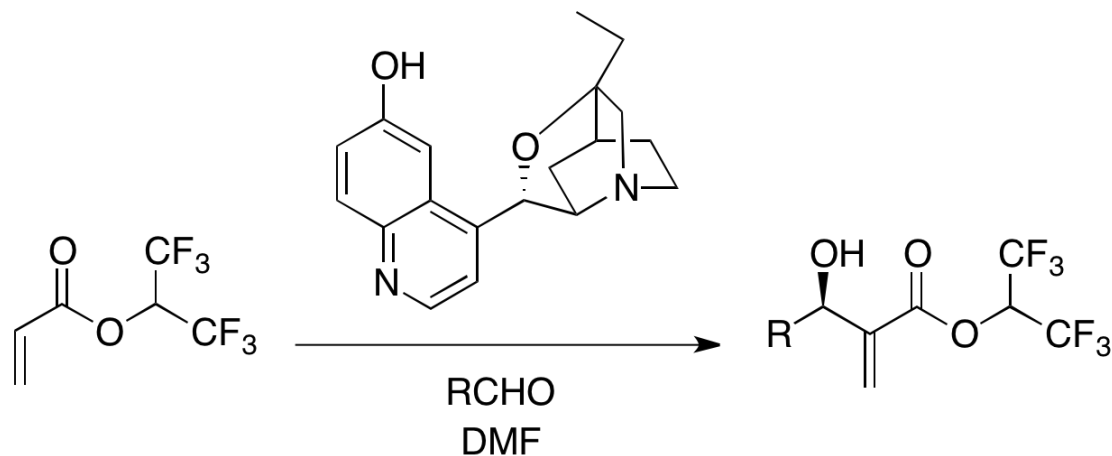


- A related hydrazide auxiliary can also be used for similar DABCO-catalyzed MBH reaction. The chiral acryloylhydrazide can react with aldehydes diastereoselectively.<sup>[25]</sup> Interestingly, both diastereomers could be obtained from the same reactants by the different choice of solvents (DMSO yielded one diastereomer, while THF/H<sub>2</sub>O yielded the other one), suggesting that the transition structure conformation is solvent-dependent.



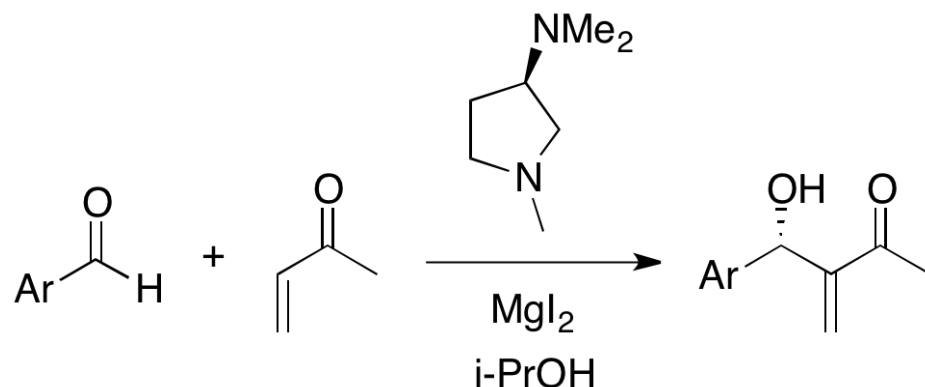
- Chiral allenes and imines can be employed for an asymmetric DABCO-catalyzed aza-MBH reaction.<sup>[26]</sup> Optically active 10-phenylsulfonylisobornyl buta-2,3-dienoate reacts with aryl imine to afford α-allenylamine in a diastereoselective manner (37-57% yield).

# Chiral Lewis base catalyst



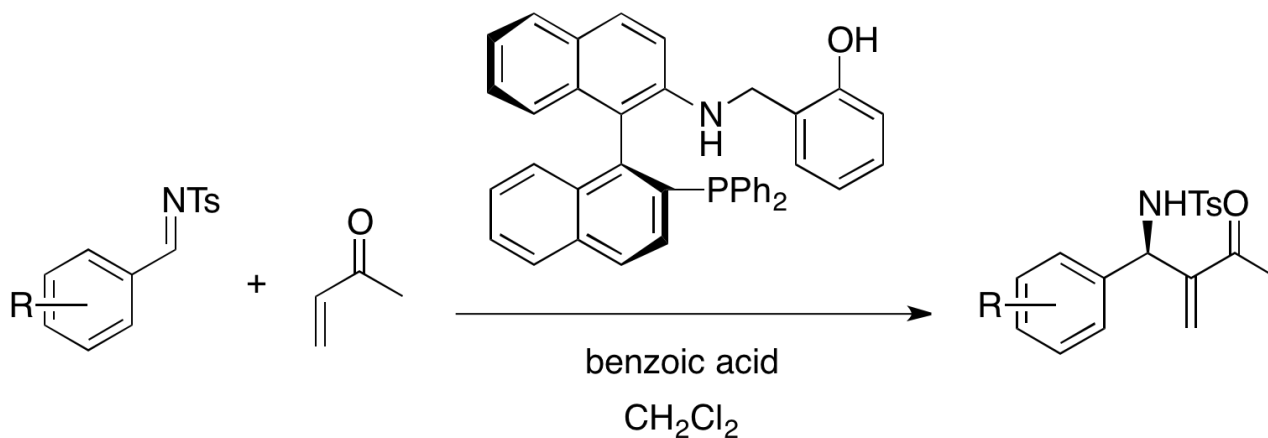
- Chiral tertiary amine catalysts are employed for enantioselective MBH reactions.  $\beta$ -ICD, a cinchona alkaloid derivative, is famous among the quinidine framework-based catalysts in this sense. Initial reports demonstrated that 1,1,1,3,3,3,-hexafluoroisopropyl acrylate as an activated alkene and various aldehydes undergo MBH reaction in the presence of  $\beta$ -ICD and DMF as a solvent, affording enantioenriched adducts (31-58% yield, 91-99% ee).<sup>[27]</sup> Other common ester moieties can also be employed successfully. The phenolic oxygen of  $\beta$ -ICD was shown to be important in the reaction, implying the function of Bronsted acid moiety.  $\beta$ -ICD and its related versions are effective catalysts for various other substrates



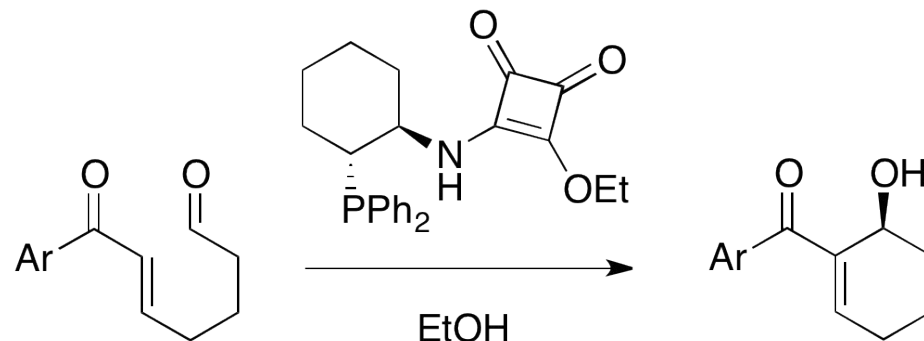


- Simple diamine molecules can also be employed as MBH catalysts. Methyl vinyl ketone and various substituted benzaldehydes were found to undergo asymmetric MBH reaction. The chiral pyrrolidine catalyst was effective for ortho- and para-substituted electron-deficient benzaldehydes (75-99% yield, 8-73% ee).<sup>[29]</sup>

# Chiral phosphine MBH catalysts

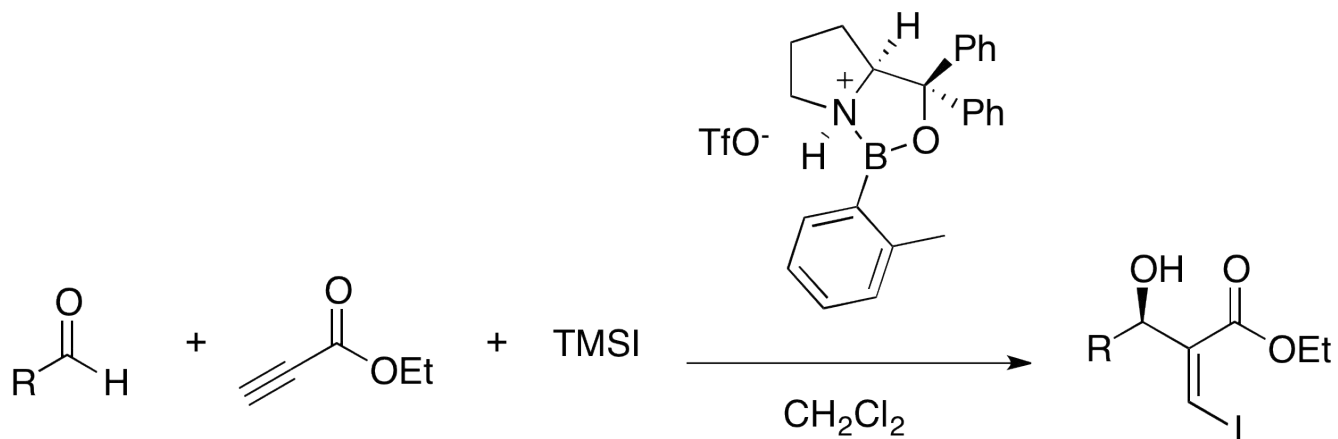


- Chiral phosphine MBH catalysts often contain Bronsted acid moiety in their chiral backbones, employing a multifunctional strategy. For example, chiral phosphines containing a Lewis base, a Bronsted acid, and an acid-activated Bronsted base were developed for an asymmetric aza-MBH reaction (86-96% yield, 79-92% ee). The Bronsted acid and base moieties were proposed to be involved in the stabilization of zwitterionic species in a stereoselective manner.
- BINOL-derived chiral phosphine catalyst is also effective for an asymmetric aza-MBH reaction of N-tosyl imines with activated alkenes such as methyl vinyl ketone and phenyl acrylate.<sup>[1]</sup>

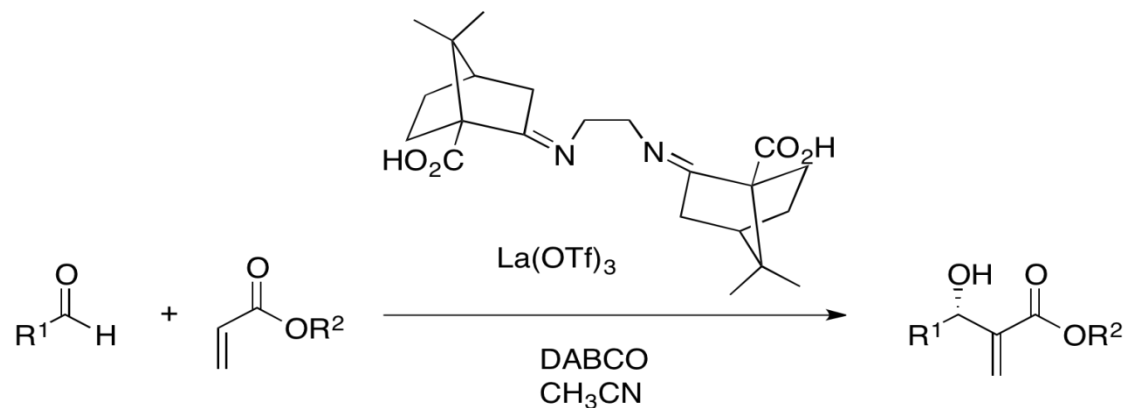


- In addition, a distinct class of chiral phosphine-[squaramide](#) Квадратная кислота molecules could effectively catalyze an intramolecular asymmetric MBH reaction.  $\omega$ -formylenones reacted to afford enantioenriched cyclic products at ambient temperature (64-98% yield, 88-93% ee).<sup>[32]</sup>

# Chiral Lewis acid catalyst

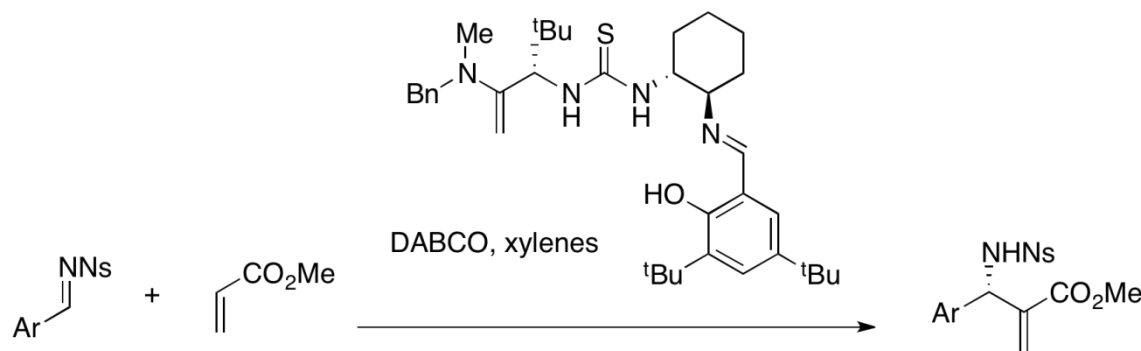


- Chiral Lewis acid catalysts have been given interests as they could activate the electron-withdrawing group in an enantioselective manner. Chiral cationic oxazaborolidinium catalysts were shown to be effective in the three-component coupling of  $\alpha,\beta$ -acetylenic esters, aldehydes, and trimethylsilyl iodide (50-99% yield, 62-94% ee). Both enantiomeric products could be obtained by using different enantiomers of the catalyst.<sup>[33]</sup>

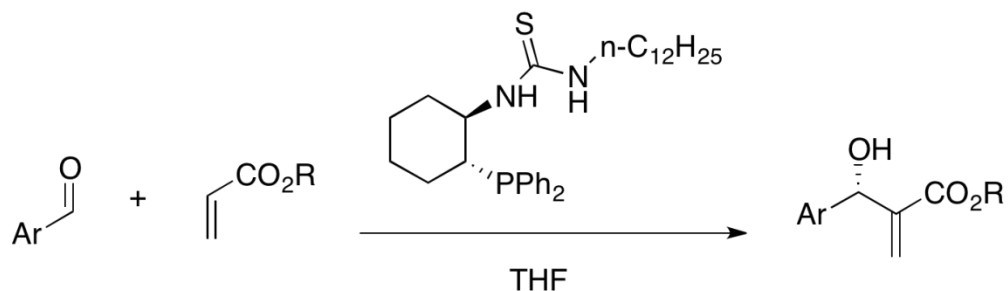


- Complex of metal salt and chiral ligand is a viable strategy, too.  $La(OTf)_3$  and camphor-derived chiral ligands could induce enantioselectivity in a DABCO-catalyzed MBH reaction of various aldehydes and acrylates (25-97% yield, 6-95% ee). For these cases, multidentate ligands were usually employed to chelate with the metal, which activates both the zwitterionic enolate and the aldehyde.<sup>[34]</sup>

# Chiral Bronsted acid cocatalyst



A variety of chiral thiourea catalysts are under investigation for asymmetric MBH reactions. Chiral thiourea and bis(thiourea) catalysts can be effective in DABCO-catalyzed MBH and aza-MBH reactions.<sup>[37][38]</sup> Jacobsen's thiourea catalyst performs an enantioselective aza-MBH reaction, for example (25-49% yield, 87-99% ee



- While simple thiourea requires a nucleophilic catalyst in conjunction, bifunctional catalysts such as phosphine-thioureas can be used alone for asymmetric MBH reactions. For example, various acrylates and aromatic aldehydes react in the presence of these catalysts to afford either enantiomeric MBH adducts (32-96% yield, 9-77% ee).<sup>[39]</sup>

# Applications in Organic Synthesis

