环状烯酮与环状 1-氮杂二烯的非对映及对映选择性[4+2]环加成反应

周容 肖微 尹祥 詹固 陈应春*

(四川大学华西药学院 靶向药物与释药系统教育部重点实验室 成都 610041)

摘要 有机胺能催化环状烯酮化合物在多个位点发生不对称合成反应。最近,我们发展了手性伯胺催化 β -取代 2-环戊烯酮与从糖精衍生的 1-氮杂二烯的 α',γ -区域选择性的[5+3]形式环加成反应。这里我们将报道采用 β -取代 2-环己烯酮或 β -未取代 2-环戊烯酮时,在手性伯胺催化下却与相同 1-氮杂二烯发生完全不同的 α',β -区域选择性的不对称[4+2]环加成反应,生成高度官能团化的手性[2.2.2]或[2.2.1]桥环骨架结构。重要的是利用不同类型的手性伯胺催化剂能够实现非对映选择性的反转,分别制备高立体选择性的 *endo*-或 *exo*-环加成产物。

关键词 有机胺催化; [4+2]环加成; 对映选择性; 非对映选择性; 非对映选择性反转; 环状烯酮; 1-氮杂二烯

Diastereo- and Enantioselective [4+2] Cycloadditions of Cyclic Enones with Cyclic 1-Azadienes

Zhou, Rong Xiao, Wei Yin, Xiang Zhan, Gu Chen, Yingchun*

(Key Laboratory of Drug-Targeting and Drug Delivery Systems of the Ministry of Education, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041)

Abstract Asymmetric aminocatalysis provides versatile tools for the stereoselective functionalizations of cyclic enone substrates at various sites. Recently, we developed an unusual [5+3] formal cycloaddition reaction of β -substituted 2-cyclopentenones or simple 2-cyclohexenone with bis(electrophilic) 1-azadienes, 3-vinyl-1,2-benzisothiazole-1,1-dioxides, through α' -regioselective Michael addition followed by γ -regioselective intramolecular Mannich reaction via cascade cross-conjugated dienamine-*endo*-dienamine catalysis of a chiral primary amine. However, a completely different reaction pathway was disclosed when other type of cyclic enones, such as β -substituted 2-cyclohexenones or simple 2-cyclopentenone, were used under the similar aminocatalytic conditions. In this case, the same 1-azadiene partners act as electron-deficient dienophiles, and α',β -regioselective [4+2] cycloadditions occurred via cross-conjugated dienamine catalysis, giving bridged [2.2.2] octane or [2.2.1] heptane architectures with densely adorned functionalities. After systematically screening a number of reaction parameters, such as catalyst, acid additive and solvent, we can successfully realize the diastereodivergence in the above mentioned [4+2] cycloadditions. The *endo*-selective cycloadducts were efficiently obtained in moderate to excellent stereoselectivity (5 : 1 ~ > 19 : 1 *dr*, 86%~98% *ee*) in toluene at 50 °C, by employing a (*R,R*)-1,2-diphenylethanedi-amine derived bifunctional primary amine catalyst with a benzothiadiazine-1,1-dioxide group as hydrogen bonding donor and in combination of benzoic acid. Even exclusive *endo*-selectivity (> 19 : 1 *dr*) was consistently observed in the reactions of simple 2-cyclopentenone. A combination of 9-amino-9-deoxyepiquinidine and salicylic acid also produced the *endo*-selective cycloadduct but with slightly lower diastereoselectivity. In contrast, the diastereoselective [4+2] cycloadditions of β -substituted 2-cyclohexenones and 3-vinyl-1,2-benzisothiazole-1,1-dioxides could be pleasingly switched by using 6'-OH-9-amino-9-deoxyepiquinidine and benzoic acid in PhCF₃ at 50 °C, providing the *exo*-selective cycloadducts with good results in terms of diastereo- and enantioselectivity (4 : 1 ~ > 19 : 1 *dr*, 83%~95% *ee*). 6'-OH-9-amino-9-deoxyepiquinidine could afford the *exo*-cycloadducts with an opposite configuration, but with less satisfactory stereoselectivity (3 examples, 5 : 1 ~ 9 : 1 *dr*, 62%~71% *ee*). Moreover, the analogous 4-styryl-1,2,3-benzoxathiazine-2,2-dioxide could be smoothly utilized as the dienophilic partner, which further enriched the functionalities of the [4+2] cycloadducts.

Keywords aminocatalysis; [4+2] cycloaddition; enantioselectivity; diastereoselectivity; diastereodivergence; cyclic enones; 1-azadienes

1 引言

手性桥环[2.2.2]辛烷或[2.2.1]庚烷系骨架结构广泛存在于众多天然产物或生理活性化合物中^[1] (如图 1), 建立高效的不对称合成方法来获得该类化合物也一直

是化学工作者关注的热点。虽然化学家们发展了多种不同的方法合成这类手性分子, 但大多数须依赖手性起始原料或中间体来引入手性中心^[2], 而采用不对称催化合成方式无疑更具有原子经济性。环己二烯或环戊二烯与缺电子烯烃的不对称[4+2]环加成反应为制备该类桥环

* E-mail: ycchen@scu.edu.cn; Tel.: 028-85502609; Fax: 028-85502609

Received April 18, 2014; published May 6, 2014.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21125206 and 21372160) and 973 Program (No. 2010CB833300).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21125206, 21372160)和 973 项目(No. 2010CB833300)资助。

结构提供了一种高效直接的方法. 其中, 利用催化量的手性胺与环状烯酮原位生成 HOMO-活化的二烯胺中间体, 也能顺利与亲双烯体发生 Diels-Alder 类型反应, 但由于反应活性较低, 亲双烯体的种类还比较有限^[3].

图 1 代表性含[2.2.2]辛烷及[2.2.1]庚烷类骨架的天然产物

Figure 1 Selected natural products containing [2.2.2] octane and [2.2.1] heptane motifs

2012 年, 我们也报道了各种 β -取代环状烯酮与 α,α -二氨基二烯在手性胺催化下通过二烯胺(dienamine)机制发生 α',β -区域选择性[4+2]环加成反应^[4], 并利用多功能手性胺的不同氢键作用实现了环加成产物非对映选择性的反转^[5], 从而实现了立体结构多样性的构建. 最近, 我们研究了手性伯胺^[6]催化由糖精类原料衍生的双亲电性环状 1-氮杂二烯^[7]与环状烯酮的反应情况, 发现 β -取代 2-环戊烯酮会通过新颖的串连二烯胺—二烯胺催化机制发生高度 α',γ -区域选择性的[5+3]形式环加成反应^[8], 而采用 β -取代 2-环己烯酮时却通过二烯胺途径发生 α',β -区域选择性[4+2]环加成反应, 此时环状 1-氮杂二烯底物作为亲双烯体参与反应(图式 1). 下面我们将系统报道该反应的结果.

2 [4+2]环加成反应的结果与讨论

2.1 [4+2]环加成反应条件的筛选

我们选择 β -甲基-2-环己烯酮 **1a** 与 1-氮杂二烯 **2a** 作为模板反应, 在奎宁衍生的手性伯胺 **C1** 和苯甲酸 **A1** 催化下, 在 50 °C 反应 56 h, 能以中等收率得到 α',β -区域选择性[4+2]环加成产物, *endo/exo* 选择性为 3 : 1, 而

主产物 **3a** 的对映选择性很高(Table 1, Entry 1, 90% *ee*). 采用奎尼丁衍生的伯胺 **C2** 生成相反构型的产物, 与 **C1** 催化结果相当(Entry 2). 与我们前面已报道的研究类似^[4], 采用含 OH 官能团的手性伯胺 **C4** 时^[9], 同样可实现非对映选择性的反转, 主要生成 *exo*-环加成产物 **3a'**(Entry 3). 我们进一步筛选了一系列含各种氢键供体的双功能伯胺催化剂^[10] **C5**~**C8** (Entries 4~7), 发现都能够提高 *endo*-选择性, 特别是采用含苯并噻二嗪类结构的催化剂 **C8**^[11]时获得了最好的收率、非对映以及对映选择性(Entry 7). 伯胺 **C2** 与水杨酸 **A2** 组合时也能提高 *endo*-选择性(Entry 8). 随后, 进一步考察了手性胺 **C8** 在不同酸性添加剂和溶剂条件下的反应情况, 但未能进一步提高反应结果(Entries 9~14). 另一方面, 我们也对手性伯胺 **C4** 催化的 *exo*-选择性的[4+2]环加成反应进行了优化(Entries 15~17), 发现以苯甲酸 **A1** 为添加剂、PhCF₃ 为溶剂, 能够以较好的收率和好的非对映及对映选择性得到 *exo*-环加成产物 **3a'**(Entry 17).

2.2 Endo-选择性的[4+2]环加成反应

在确定了优化的反应条件后, 我们首先对 *endo*-选择性的[4+2]环加成反应进行了底物的普适性考察, 总结数据见 Table 2. 各种含不同 β -取代基的 2-环己烯酮, 包括正丁基、苯基、2-噻吩基和苯乙炔基, 在与 1-氮杂二烯 **2a** 的反应中都表现出了好的活性及立体选择性(Table 2, Entries 1~5), 尽管 2-噻吩基底物的非对映选择性有所下降(Entry 4). 有意思的是, 与前面报道的 β -取代 2-环戊烯酮发生 α',γ -区域选择性的[5+3]形式环加成反应不同, 未取代的 2-环戊烯酮在催化剂 **C8** 作用下表现出完全的 α',β -区域选择性, 以高收率和很好的立体选择性生成[4+2]环加成产物 **3f** (Entry 6). 随后, 我们对 1-氮杂二烯 **2** 的取代基情况进行了考察. 含各种拉电子和供电子芳基以及杂环芳基的 1-氮杂二烯都能较好地适用于与 β -甲基 2-环己烯酮的环加成反应(Entries 7~10). 同样, 采用 2-环戊烯酮时获得了更好的反应结

图式 1 环状烯酮的不同催化模式

Scheme 1 Different catalytic modes of cyclic enones

表1 β -甲基-2-环己烯酮 **1a** 与 1-氮杂二烯 **2a** 的反应条件筛选Table 1 Screening studies on the reaction of β -methyl-2-cyclohexenone **1a** and 1-azadiene **2a**^a

Entry	C	A	Solvent	t/h	Yield ^b /%	3a : 3a' ^c	ee ^d /%
1	C1	A1	toluene	56	65	3 : 1	—90
2	C2	A1	toluene	53	66	3 : 1	92
3	C4	A1	toluene	53	60	1 : 4.5	90
4	C5	A1	toluene	48	84	8 : 1	81
5	C6	A1	toluene	45	70	6 : 1	94
6	C7	A1	toluene	48	75	10 : 1	84
7	C8	A1	toluene	42	80	11 : 1	92
8	C2	A2	toluene	55	72	7.5 : 1	90
9	C8	A2	toluene	49	64	9 : 1	85
10	C8	A3	toluene	45	84	10 : 1	88
11	C8	A4	toluene	37	66	10 : 1	85
12	C8	A1	<i>o</i> -xylene	45	82	11 : 1	90
13	C8	A1	PhCF ₃	41	75	5 : 1	87
14	C8	A1	CHCl ₃	50	70	3 : 1	74
15	C4	A3	toluene	53	53	1 : 3.5	93
16	C4	A4	toluene	57	60	1 : 4	92
17	C4	A1	PhCF ₃	43	76	1 : 10	93

^a The reactions were performed with 0.15 mmol of **1a**, 0.1 mmol of **2a**, 20 mol% of amine **C**, and 40 mol% of acid **A** in 1 mL of solvent at 50 °C. ^b Combined yields of **3a** and **3a'**. ^c Determined by ¹H NMR analysis of the crude products. ^d ee for major **3a** or **3a'**, determined by chiral HPLC analysis.

果(Entries 11~13), 甚至包括烷基取代的 1-氮杂二烯(Entry 14). 我们还进一步研究了含磺酸酯基的 1-氮杂二烯底物 **4**^[12], 也能顺利生成 *endo*-选择性的环加成产物, 但对映选择性有所下降(Entries 15 and 16).

2.3 Exo-选择性的[4+2]环加成反应

同样, 我们也考察了手性伯胺 **C4** 和苯甲酸 **A1** 催化的 *exo*-选择性环加成反应的底物普适性情况. 一系列取代的 1-氮杂二烯 **2** 与 β -甲基 2-环己烯酮 **1a** 反应都能以中等的收率、较好的非对映选择性及好的对映选择性生成相应的 *exo*-环加成产物(Table 3, Entries 1~7), 但采用

更大 β -取代基的 2-环己烯酮时, 反应活性和立体选择性均会有所降低(Entry 8). 值得一提的是, 采用磺酸酯类 1-氮杂二烯 **4** 却取得较好的反应结果(Entry 9). 另外, 利用从奎宁衍生的催化剂 **C3** 时能成功得到 *exo*-环加成产物的相应对映异构体, 但对映选择性有较大程度降低(Entries 10~12).

3 结论

本文研究了 β -取代的 2-环己烯酮及简单的 2-环戊烯酮与环状 1-氮杂二烯通过二烯胺机制发生 α' - β -区域选

表2 环状烯酮与1-氮杂二烯的 *endo*-环加成反应的底物普适性Table 2 Substrate scope of *endo*-cycloadditions of cyclic enones and 1-azadienes^a

Entry	R	R ¹	R ²	Yield ^b /%	<i>dr</i> ^c	<i>ee</i> ^d /%
1	Me	H	Ph	3a , 80	11 : 1	92
2	<i>n</i> Bu	H	Ph	3b , 64	9.5 : 1	92
3	Ph	H	Ph	3c , 75	12.5 : 1	90
4	2-thienyl	H	Ph	3d , 87	5 : 1	89
5	PhC≡C	H	Ph	3e , 86	12 : 1	86
6 ^e	H	H	Ph	3f , 85	>19 : 1	98
7	Me	H	3-MeC ₆ H ₄	3g , 65	8 : 1	91
8	Me	H	2-furyl	3h , 70	5 : 1	89
9	Me	5,7-Me ₂	Ph	3i , 72	>19 : 1	87
10	Me	6-Cl	Ph	3j , 80	6 : 1	88 ^f
11 ^e	H	H	3-MeC ₆ H ₄	3k , 90	>19 : 1	95
12 ^e	H	H	4-ClC ₆ H ₄	3l , 78	>19 : 1	95
13 ^e	H	H	2-furyl	3m , 71	>19 : 1	88
14 ^e	H	H	<i>i</i> Pr	3n , 82	>19 : 1	97
15	Me	H	Ph	5a , 72	7 : 1	73
16 ^e	H	H	Ph	5b , 86	>19 : 1	84

^a Unless otherwise noted, the reactions were performed with 0.15 mmol of β -substituted 2-cyclohexenones **1** ($n=1$), 0.1 mmol of **2**, 20 mol% of **C8**, and 40 mol% of acid **A1** in 1 mL of toluene at 50 °C. ^b Combined yields of diastereomers. ^c Determined by ¹H NMR analysis of the crude products. ^d Determined by chiral HPLC analysis. ^e 2-Cyclopentenone was used ($n=0$). ^f The absolute configuration of **3j** was determined by X-ray analysis^[13].

择性的[4+2]环加成反应。采用具有不同氢键给体的手性伯胺催化剂, 不仅能够实现环加成反应 *endo* 或 *exo* 选择性的反转, 并能获得较好的非对映和对映选择性。采用新设计的含苯并噻二嗪类氢键给体的双功能伯胺催化剂 **C8**, 主要生成 *endo*-选择性环加成产物, 特别是利用简单 2-环戊烯酮能以很好的立体选择性构建[2.2.1]环系骨架。而采用从奎尼丁或奎宁衍生的含 6'-OH 官能团的手性伯胺时, 则主要生成 *exo*-选择性环加成产物, 同样实现了较好的立体选择性控制。

4 实验部分

下面为制备 *endo*-及 *exo*-环加成产物通用方法。底物和催化剂的制备方法参考文献, 见支持信息 (Supporting Information)。

4.1 Endo-环加成产物的制备方法

β -取代 2-环己烯酮或 2-环戊烯酮 **1** (0.15 mmol)、1-氮杂二烯 **2** 或 **4** (0.1 mmol)、催化剂 **C8** (0.02 mmol)与苯

表3 环状烯酮与1-氮杂二烯的 *exo*-环加成反应的底物普适性Table 3 Substrate scope of *exo*-cycloadditions of cyclic enones and 1-azadienes^a

Entry	R	R ¹	R ²	Yield ^b /%	<i>dr</i> ^c	<i>ee</i> ^d /%
1	Me	H	Ph	3a' , 76	10 : 1	93
2	Me	H	3-MeC ₆ H ₄	3b' , 59	6 : 1	86
3	Me	H	2-F-4-Br-C ₆ H ₃	3c' , 74	>19 : 1	95
4	Me	H	2-naphthyl	3d' , 64	7.2 : 1	90
5	Me	H	2-furyl	3e' , 62	6 : 1	92
6	Me	H	styryl	3f' , 67	5.3 : 1	93
7	Me	6-Cl	Ph	3g' , 71	4 : 1	85
8	<i>n</i> Bu	H	Ph	3h' , 60	4.5 : 1	83 ^e
9	Me	H	Ph	5a' , 67	10 : 1	87
10 ^f	Me	H	Ph	3a' , 90	6.5 : 1	-62
11 ^f	Me	H	3-MeC ₆ H ₄	3b' , 64	5 : 1	-68
12 ^f	Me	H	2-F-4-Br-C ₆ H ₃	3c' , 78	9 : 1	-71

^a Unless otherwise noted, the reactions were performed with 0.15 mmol of **1**, 0.1 mmol of **2**, 20 mol% of **C4**, and 40 mol% of **A1** in 1 mL of PhCF₃ at 50 °C. ^b Combined yields of diastereomers. ^c Determined by ¹H NMR analysis of the crude products. ^d Determined by chiral HPLC analysis. ^e The absolute configuration of **3h'** was determined by X-ray analysis^[13]. ^f With amine **C3**.

甲酸 **A1** (0.04 mmol)混溶于干燥甲苯(1.0 mL)中, 于 50 °C下搅拌反应, 通过 TLC 及 I₂ 显色方式监测直至原料 **2** 或 **4** 不再转化。柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5 : 1, *V* : *V*)得到异构体的混合物, 经 ¹H NMR 测定其 *dr* 值后, 可通过柱层析分离得到单一的 *endo*-环加成产物 **3** 或 **5**。

典型化合物的谱图数据如下:

3a: 白色固体, 80% yield; 11 : 1 *dr*, [α]_D²⁰ +20.3 (*c* 0.70 in CHCl₃); 92% *ee*, 通过 HPLC 分析[Daicel chiralcel AD, 正己烷/异丙醇=80/20, 1.0 mL/min, λ =220 nm, *t*(major)=19.03 min, *t*(minor)=17.41 min]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.73~7.68 (m, 1H), 7.66 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 7.32~7.21 (m, 5H), 3.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J*=19.6, 2.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.20~2.15 (m, 1H), 2.01 (d, *J*=19.6 Hz, 1H), 1.94~1.79 (m, 2H), 1.72~1.65 (m, 1H), 0.95 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 213.2, 178.9, 139.6, 139.3, 133.9, 133.9, 131.9, 129.0, 127.4, 127.3, 124.2, 122.7, 49.3, 46.3, 44.9, 44.8, 38.9, 34.8, 24.8, 18.4; ESI-HRMS calcd for C₂₂H₂₁NO₃S+Na⁺ 402.1134, found 402.1137.

5a: 白色固体, 72% yield; 7 : 1 *dr*, [α]_D²⁰ +52.9 (*c* 0.34 in CHCl₃); 73% *ee*, 通过 HPLC 分析[Daicel chiralcel AD, 正己烷/异丙醇=80/20, 1.0 mL/min, λ =254 nm, *t*(major)=11.45 min, *t*(minor)=9.57 min]; ¹H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72~7.68 (m, 1H), 7.38~7.33 (m, 2H), 7.30 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.28~7.22 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.23 (dd, $J=19.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.26~2.18 (m, 1H), 1.96 (d, $J=19.2$ Hz, 1H), 1.92~1.82 (m, 2H), 1.70~1.62 (m, 1H), 0.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 213.0, 182.9, 153.4, 139.6, 137.3, 129.1, 128.2, 127.4, 127.3, 125.9, 119.6, 117.8, 49.3, 49.1, 45.0, 44.6, 39.6, 35.5, 24.6, 18.6; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}^+$ 418.1083, found 418.1086.

4.2 Exo-环加成产物的制备方法

β -取代 2-环己烯酮 **1** (0.15 mmol)、1-氮杂二烯 **2** 或 **4** (0.1 mmol)、催化剂 **C4** 或 **C3** (0.02 mmol)与苯甲酸 **A1** (0.04 mmol)混溶于干燥三氟甲苯(1.0 mL)中, 于 50 °C 下搅拌反应, 通过 TLC 及 I_2 显色方式监测直至原料 **2** 或 **4** 不再转化. 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=6:1, $V:V$)得到两个异构体的混合物, 经核磁测定其 dr 值后, 可通过柱层析分离得到单一的 *exo*-环加成物 **3'**或 **5'**.

典型化合物的谱图数据如下:

3a': 白色固体, 76% yield; 10:1 dr , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -40.4$ (c 0.48 in CHCl_3); 93% ee , 通过 HPLC 分析[Dacel chiralcel AD, 正己烷/异丙醇=80/20, 1.0 mL/min, $\lambda=220$ nm, $t(\text{major})=17.56$ min, $t(\text{minor})=14.18$ min]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.23~7.16 (m, 3H), 7.04 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.56~2.51 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.36~2.30 (m, 1H), 1.99~1.98 (m, 1H), 1.46~1.40 (m, 1H), 0.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 214.1, 178.3, 143.1, 139.4, 133.8, 133.8, 132.1, 129.0, 127.2, 126.6, 124.2, 122.7, 52.4, 51.4, 48.5, 48.5, 38.0, 25.6, 25.0, 24.6; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}^+$ 402.1134, found 402.1136.

5a': 白色固体, 67% yield; 10:1 dr ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -76.0$ (c 0.20 in CHCl_3); 87% ee , 通过 HPLC 分析[Dacel chiralcel AD, 正己烷/异丙醇=80/20, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm, $t(\text{major})=12.36$ min, $t(\text{minor})=10.82$ min]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (td, $J=8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.25~7.20 (m, 3H), 7.18~7.16 (m, 1H), 7.05 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.56~2.51 (m, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.35~2.30 (m, 1H), 1.99~1.94 (m, 1H), 1.43~1.35 (m, 1H), 0.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 214.4, 182.2, 153.3, 143.1, 137.3, 129.1, 128.2, 127.2, 126.5, 125.9, 119.5, 118.1, 54.3, 52.8, 48.3, 48.2, 38.5, 25.5, 24.7, 24.6; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S} + \text{Na}^+$ 418.1083, found 418.1088.

References

- [1] For selected examples, see: (a) Toyota, M.; Yokota, M.; Ihara, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1627; (b) Li, L.-M.; Li, G.-Y.; Li, S.-H.; Weng, Z.-Y.; Xiao, W.-L.; Han, Q.-B.; Ding, L.-S.; Lou, L.-G.; Sun, H.-D. *Chem. Biodivers.* **2006**, *3*, 1031; (c) Jayasuriya, H.; Herath, K. B.; Zhang, C.; Zink, D. L.; Basilio, A.; Genilloud, O.; Diez, M. T.; Vicente, F.; Gonzalez, I.; Salazar, O.; Pelaez, F.; Cummings, R.; Ha, S.; Wang, J.; Singh, S. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4684; (d) Spangler, J. E.; Sorensen, E. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6739; (e) Sacher, J. R.; Weinreb, S. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2172; (f) Abdelkafi, H.; Herson, P.; Nay, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1270.
- [2] For selected examples, see: (a) Li, S.-H.; Wang, J.; Niu, X.-M.; Shen, Y.-H.; Zhang, H.-J.; Sun, H.-D.; Li, M.-L.; Tian, Q.-E.; Lu, Y.; Cao, P.; Zheng, Q.-T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4327; (b) Lim, S.-H.; Sim, K.-M.; Abdullah, Z.; Hiraku, O.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1380; (c) Burden, P. M.; Ai, T.-H.; Lin, H.-Q.; Akinci, M.; Costandi, M.; Hambley, T. M.; Johnston, G. A. R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4629; (d) For a review, see: Lin, C.-J.; Wang, J.-X.; You, Q.-D.; Li, N.-G.; Liu, X.-R. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 218. (林昌军, 王进欣, 尤启冬, 李念光, 刘晓蓉, 有机化学, **2008**, *28*, 218.)
- [3] (a) Xu, D.-Q.; Xia, A.-B.; Luo, S.-P.; Tang, J.; Zhang, S.; Jiang, J.-R.; Xu, Z.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3821; (b) Wu, L.-Y.; Bencivenni, G.; Mancinelli, M.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7196; (c) For a review on dienamine catalysis, see: Ramachary, D. B.; Reddy, Y. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 865.
- [4] Feng, X.; Zhou, Z.; Zhou, R.; Zhou, Q.-Q.; Dong, L.; Chen, Y.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19942.
- [5] For selected examples of diastereodivergent catalysis, see: (a) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2327; (b) Huang, Z.-Z.; Kang, Y.-B.; Zhou, J.; Ye, M.-C.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1677; (c) Zhang, H.; Mifsud, M.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9630; (d) Yan, X.-X.; Peng, Q.; Zhang, Y.; Zhang, K.; Hong, W.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979; (e) Wang, B.; Wu, F.; Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768; (f) Yan, X.-X.; Peng, Q.; Li, Q.; Zhang, K.; Yao, J.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14362; (g) Nojiri, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3779; (h) Kaeobamrung, J.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 677; (i) Tian, X.; Cassani, C.; Liu, Y.; Moran, A.; Urakawa, A.; Galzerano, P.; Arceo, E.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17934; (j) Kim, H. Y.; Li, J.-Y.; Kim, S.; Oh, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20750; (k) Lu, G.; Yoshino, T.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4382; (l) Maroto, E. E.; Filippone, S.; Martin-Domech, A.; Suarez, M.; Martin, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12936.
- [6] For reviews of cinchona-based primary aminocatalysis, see: (a) Chen, Y.-C. *Synlett* **2008**, *13*, 1919; (b) Jiang, L.; Chen, Y.-C. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 354; (c) Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748.
- [7] (a) Abramovitch, R. A.; Shinkai, I.; Mavunkel, B. J.; More, K. M.; O'Connor, S.; Ooi, G. H.; Pennington, W. T.; Srinivasan, P. C.; Stowers, J. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3339; (b) Ma, C.; Gu, J.; Teng, B.; Zhou, Q.-Q.; Li, R.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6206; (c) Feng, X.; Zhou, Z.; Ma, C.; Yin, X.; Li, R.; Dong, L.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14173.
- [8] Yin, X.; Zheng, Y.; Feng, X.; Jiang, K.; Wei, X.-Z.; Gao, N.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, DOI: 10.1002/anie.201403753.
- [9] Chen, W.; Du, W.; Duan, Y.-Z.; Wu, Y.; Yang, S.-Y.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7667.
- [10] For a review of bifunctional primary amine catalysts, see: Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051.
- [11] (a) Inokuma, T.; Furukawa, M.; Uno, T.; Suzuki, Y.; Yoshida, K.; Yano, Y.; Matsuzaki, K.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10470; (b) Kobayashi, Y.; Taniguchi, Y.; Hayama, N.; Inokuma, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11114.
- [12] Tripathi, M.; Dhar, D. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1191.
- [13] CCDC-997892 (**3j**) and CCDC-997893 (**3h'**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

(Cheng, F.)