二乙基锌对原位产生吲哚亚胺的对映选择性加成反应

倪承燕 李文科 何 龙* 刘全忠* 康泰然

(西华师范大学化学化工学院 化学合成与污染控制四川省重点实验室 南充 637000)

摘要 发展了乙基锌对原位产生的不饱和亚胺的对映选择性共轭加成, 磺酰吲哚衍生物在乙基锌存在下原位生成不饱和亚胺, 手性亚磷酰胺配体-铜络合物催化二乙基锌对该原位产生的不饱和亚胺反应以最高 99% 的产率和 80% 的对映选择性得到了一系列 3 位取代的光学活性的吲哚衍生物.

关键词 对映选择性共轭加成; 磺酰吲哚衍生物; 不饱和亚胺

Enantioselective Conjugate Addition of Diethylzinc to Vinylogous Imines Generated *in situ* from Sulfonyl Indoles

Ni, Chengyan Li, Wenke He, Long* Liu, Quanzhong* Kang, Tairan

(Chemical Synthesis and pollution Control Key Laboratory of Sichuan Province, College of Chemistry and Chemical Engineering, China West Normal University, Nanchong 637000)

Abstract Enantioselective conjugate addition of diethyl zinc to vinylogous imines generated *in situ* from sulfonyl indoles was developed. Various sulfonyl indoles reacted with diethyl zinc in the presence of chiral phosphoramidites in combination with copper triflate affording the corresponding indole substituted alkanes in up to 99% yield with moderate to good enantioselectivity (up to 80% ee).

Keywords vinylogous imines; enantioselective conjugate addition; sulfonyl indoles

3-位取代的吲哚衍生物是重要的医药中间体, 在医药化学中具有重要的作用^[1], 但这类化合物的合成却非常困难, Friedel-Crafts 烷基化反应^[2]、吲哚与炔烃的还原烷基化反应^[3]是合成 3-位取代吲哚的重要方法. 但在吲哚 3 位上引入手性烷基基团的方法至今依然非常有限. 其中一个比较直接的办法是吲哚衍生的非官能烯烃的不对称还原(图 1, Route A)^[4], 但该反应需要贵金属如 Ir, Rh 等, 反应条件也较苛刻, 迄今为止, 没有吲哚衍生的非官能化烯烃的不对称加成反应的报道. 二乙基锌等金属有机化合物对原位产生的不饱和亚胺的不对称加成是合成手性烷基取代的吲哚衍生物的另一方法(图 1, Route B).

亲核试剂对缺电子共轭不饱和化合物的对映选择性加成是有机合成化学研究的重要内容^[6], 二乙基锌是重要的亲核试剂被广泛应用于手性亚磷酰胺-金属络合物催化的 α,β -不饱和羰基化合物和亚胺的不对称加成反应中^[7,8]. 磺酰基取代的吲哚衍生物 **1** 方便易得, 由于苯

图 1 手性吲哚衍生物的合成路线

Figure 1 Possible routes to chiral indole derivatives

磺酰基在碱的存在下易于离去, 生成不饱和的亚胺化合物 **2**, 亲核试剂对中间体 **2** 的不对称加成反应能得到光学活性的吲哚衍生物. 事实上, 丙二腈^[10]、醛^[11]、二苯甲酮亚胺叔丁酯^[12]、硝基化合物^[13]、Reformatsky 试剂^[14]作为亲核试剂, 实现了对亚胺 **2** 的不对称加成. 尽管如

* E-mail: quanzhongliu@sohu.com

Received July 7, 2012; revised August 2, 2012; published online August 6, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21102116, 20772097).

国家自然科学基金(Nos. 21102116, 20772097)资助项目.

此, 金属有机化合物对对原位产生的亚胺 **2** 的反应依然较少^[15], 而二乙基锌对亚胺 **2** 的不对称共轭加成还未见报道, 而该反应的产物是具有药理活性的化合物的重要片断。

1 结果与讨论

二乙基锌是强亲核试剂, 同时也是强碱。我们设想在二乙基锌的存在下, 磺酰吲哚 **1** 将会失去离去基团苯磺酰基生成 α,β -不饱和亚胺 **2**。在手性亚磷酸胺-酮络合物的催化下, 二乙基锌将与原位生成的 α,β -不饱和亚胺发生不对称共轭加成。当磺酰基吲哚衍生物 **1** 与二乙基锌在光学纯亚磷酸胺 **3a** (4 mol%) 与 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (2 mol%) 的络合物存在下 -20°C 发生反应时, 经过 5 h 以 90% 的产率得到了相应的加成产物 **4**, 尽管产物的对映选择性只有 27% *ee*。我们进一步考察了其他手性亚磷酸胺配体(图 2)对反应的影响(表 1)。结果显示 **3g** 是最好的配体, 取得了最好的对映选择性和最高的产率(表 1, Entry 7)。配体的立体位阻对反应影响较大, 如 **3a** 和 **3b** 比较, 反应的对映选择性从 27% 增加到 32%, 手性胺的引入如 **3g** 能极大地增加反应的对映选择性。进一步考察发现 *S*-构型的联二萘酚与 *R*-构型的手性胺得到的手性亚磷酸胺配体 **3g** 是构型匹配的配体。

图 2 本文所考察的配体

Figure 1 Chiral phosphoramidites investigated in the work

表 1 二乙基锌对不饱和亚胺的对映选择性加成

Table 1 Enantioselective conjugate addition of vinylogous imines with Et_2Zn

Entry	Ligand	Metal	Solvent	Yield/%	<i>ee</i> /%
1	3a	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluene	90	27
2	3b	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluene	99	32
3	3c	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluene	83	36
4	3d	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluene	32	22
5	3e	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluene	73	5
6	3f	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluene	89	36
7	3g	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluene	99	73
8	3h	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluene	55	14
9	3g	CuOTf	Toluene	55	46
10	3g	CuBr	Toluene	46	17
11	3g	CuI	Toluene	31	63
12	3g	CuBr_2	Toluene	46	18
13	3g	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	Toluene	21	62
14	3g	CuCl_2	Toluene	25	38
15	3g	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	CH_2Cl_2	93	56
16	3g	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	CHCl_3	56	49
17	3g	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	THF	82	54
18	3g	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Et_2O	45	59
19	3g	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	CPME	76	52
20	3g	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	CH_3CN	<10	—
21 ^a	3g	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluene	99	73
21 ^b	3g	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluene	83	70
22 ^c	3g	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluene	30	63

^a 反应在 -20°C 进行; ^b 反应在 -40°C ; ^c 反应在 -60°C 。

通过考察金属对反应的影响发现 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 较其他金属具有良好的催化性能, 取得了最高的产率和 73% 的对映选择性。在尝试的其他铜盐如 CuCl_2 , CuBr_2 , CuI , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 中, 反应的规律性不很明显, CuI 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 得到的对映选择性要好于其他铜盐。溶剂筛选发现甲苯是最好的溶剂, 总的来说, 非极性溶剂有利于反应的进行, 如二氯甲烷和三氯甲烷相比对映选择性从 56% 降到 49%。其他醚类溶剂也反应出了这一趋势, 这也许是极性强的溶剂易于和 Lewis 酸络合从而降低催化活性从而产率相应降低。如二氯甲烷作溶剂反应产率达到 93%, 而氯仿作反应溶剂时产率降到 56%; 同样 THF, CPME, Et_2O 分别作为反应的溶剂时, 产率分别为 82%, 76% 和 45%。而当乙腈为反应溶剂时, 反应不能发生。温度降低无论是反应的产率和对映选择性均下降, 如在 -20 , -40 和 -60°C 产率从 99% 降到 30%, 而对映选择性没有明显降低。

通过条件筛选, 反应的最优条件优化为: 相对于磺酰吲哚 2 mol% $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 和 4 mol% 的手性配体 **3g** 在甲苯中搅拌一段时间后冷却到 $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 加入磺酰吲哚和磺酰吲哚 2 equiv. 的二乙基锌反应. 在此条件下我们对反应的适用范围进行了扩展, 所得结果列于表 2 中. 各种不同的磺酰吲哚在手性亚磷酰胺配体 **3g**-铜络合物存在下与二乙基锌反应以好的产率和最高 80% 的对映选择性生成相应的光学活性的吲哚衍生物. 总的来说, 富电子底物比如表 1 中, Entries 1~4 所列的底物相对缺电子底物取得较好的结果.

表 2 二乙基锌对不饱和亚胺的对映选择性加成的适用范围

Table 2 Scope of substrates of enantioselective conjugate addition of vinylogous imines with Et_2Zn

Entry	R	Product	Yield/%	ee/%
1	C_6H_5	4a	99	73
2	4-Me C_6H_4	4b	85	80
3	3-Me C_6H_4	4c	94	68
4	2-Me C_6H_4	4d	92	72
5	3-MeOC $_6\text{H}_4$	4e	92	67
6	4-ClC $_6\text{H}_4$	4f	85	72
7	3-ClC $_6\text{H}_4$	4g	90	46
8	4-BrC $_6\text{H}_4$	4h	92	71
9	4-NCC $_6\text{H}_4$	4i	46	16
10	Naphthyl	4j	66	78

除非特别说明, 所有反应均为 0.1 mmol 规模, 催化剂由 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (2 mmol%), 手性亚磷酰胺 (4 mmol%) 搅拌制得并直接使用. 对映选择性由高效液相色谱测定.

某些光学活性的 3-位烷基吲哚衍生物在正己烷和乙酸乙酯混合溶剂中简单重结晶能进一步提高其 ee 值, 如 **4f** 重结晶后其光学纯度达到 99% ee 以上. 通过对光学纯 **4f** 的单晶 X 射线衍射分析, 确定其绝对构型为 S-构型, 其他产物的绝对构型通过类推得到 (图 3).

2 结论

我们发现了二乙基锌对原位产生亚胺的对映选择性共轭加成反应, 以高达 99% 的产率和 80% 的对映选择性得到了光学活性的 3-位烷基取代的吲哚衍生物, 部分产物通过简单重结晶能得到 >99% 的光学纯度, 并通过单晶确定了产物的绝对构型.

图 3 产物 **4f** 的 X 射线结构

Figure 3 X-ray structure of **4f**

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

除非特别说明, 所有试剂均从试剂公司购买直接适用, 柱层析使用 200~300 目的硅胶. 氢谱和碳谱均 Bruker Avance 400MHz 核磁共振波谱仪测定得到, 手性高效液相色谱仪由 Shimadzu LC20A 测量 (手性柱为 Chirapak OD-H and AD-H columns, Daicel Chemical Ind., Ltd.), 高分辨质谱仪由 Bruker micrOTOF-Q 测定. 手性配体由文献 [16] 方法合成, 本文所用到的磺酰吲哚均是已知化合物并由相应的文献 [10] 合成.

3.2 实验方法

$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.002 mmol, 0.8 mg), 手性亚磷酰胺配体 (S,R)-**3g** (0.004 mmol, 2.2 mg) 溶于甲苯 (1.0 mL) 中并在氮气氛围中室温下搅拌 1 h, 混合液冷却到 $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 加入磺酰吲哚 **1a** (0.1 mmol, 34.7 mg) 溶于甲苯 (1.0 mL) 的溶液、 ZnEt_2 (0.2 mmol, 0.2 mL 1.0 mol/L 正己烷溶液). 搅拌反应 5 h 后, 用饱和 NH_4Cl (5.0 mL) 淬灭反应, 以乙酸乙酯 (5.0 mL $\times$ 3) 萃取, 合并萃取液并用饱和 NaCl 溶液 (5.0 mL $\times$ 3) 洗涤, 以无水 Na_2SO_4 干燥. 溶剂减压除去后经硅胶柱层析 (PE-EtOAc, $V:V=100:1$) 得到相应的加成产物 **4**.

(S)-3-(1-苯基丙基)-1H-吲哚 (**4a**): 白色固体, 产率 99%. m.p. $111\sim 112\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} -3.9$ (CHCl_3 , c 0.31), 73% ee, HPLC 分析 (chiral OD-H column, 10% IPA in hexane, rate: 1.0 mL/min, 254 nm); Retention time: $t(\text{minor})=8.4$ min, $t(\text{major})=9.6$ min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.99~2.10 (m, 1H), 2.19~2.30 (m, 1H), 4.07 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.00~7.04 (m, 1H), 7.05 (dd, $J=2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.13~7.19 (m, 2H), 7.29~7.35 (m, 5H), 7.44~7.46 (m, 1H), 7.97 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.2, 136.4, 128.1, 127.9, 127.1,

125.8, 121.8, 120.8, 120.4, 119.5, 119.1, 110.9, 44.7, 29.0, 12.7. HRMS calcd for $C_{17}H_{18}N$ ($M^+ + H$): 236.1439, found 236.1450.

(S)-3-(1-对甲基苯基丙基)-1*H*-吡啶(**4b**): 白色固体, 产率 85%, m.p. 69~70 °C, $[\alpha]_D^{25} - 11.1$ ($CHCl_3$, c 0.21), 80% *ee*, HPLC 分析(chiral OD-H column, 10% IPA in hexane, rate: 1.0 mL/min, 254 nm); Retention time: t (minor)=7.7 min, t (major)=8.7 min; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2.00~2.10 (m, 1H), 2.19~2.30 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.06 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.02~7.06 (m, 2H), 7.09~7.11 (m, 2H), 7.14~7.18 (m, 1H), 7.20~7.23 (m, 2H), 7.32~7.35 (m, 1H), 7.47~7.50 (m, 1H), 7.92 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 142.2, 136.4, 135.2, 128.8, 127.8, 127.1, 121.8, 120.8, 120.6, 119.5, 119.1, 110.9, 44.3, 29.0, 20.9, 12.8. HRMS calcd for $C_{18}H_{20}N$ ($M^+ + H$): 250.1596, found 250.1589.

(S)-3-(1-间甲基苯基丙基)-1*H*-吡啶(**4c**): 无色粘稠液体, 产率 94%, $[\alpha]_D^{25} - 4.2$ ($CHCl_3$, c 0.19), 68% *ee*, HPLC 分析(chiral OD-H column, 5% IPA in hexane, rate: 1.0 mL/min, 254 nm); Retention time: t (minor)=11.0 min, t (major)=13.1 min; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2.00~2.11 (m, 1H), 2.18~2.30 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 4.06 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.00~7.08 (m, 3H), 7.14~7.21 (m, 4H), 7.33~7.35 (m, 1H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 145.2, 137.6, 136.4, 128.7, 128.0, 127.1, 126.6, 124.9, 121.8, 120.8, 120.5, 119.5, 119.1, 110.9, 44.7, 29.0, 21.5, 12.8. HRMS calcd for $C_{18}H_{20}N$ ($M^+ + H$): 250.1596, found 250.1601.

(S)-3-(1-邻甲基苯基丙基)-1*H*-吡啶(**4d**): 无色粘稠液体, 产率 92%, $[\alpha]_D^{25} - 13.2$ ($CHCl_3$, c 0.22), 72% *ee*, HPLC 分析(chiral OD-H column, 5% IPA in hexane, rate: 1.0 mL/min, 254 nm); Retention time: t (minor)=10.6 min, t (major)=11.6 min; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.99~2.10 (m, 1H), 2.20~2.31 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 4.35 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.04~7.08 (m, 1H), 7.09~7.20 (m, 4H), 7.28~7.30 (m, 1H), 7.33~7.35 (m, 1H), 7.46~7.48 (m, 1H), 7.90 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 143.2, 136.4, 135.9, 130.2, 127.2, 126.8, 125.9, 125.6, 121.8, 121.4, 120.4, 119.3, 119.1, 110.9, 39.8, 29.0, 19.8, 12.8. HRMS calcd for $C_{18}H_{20}N$ ($M^+ + H$): 250.1596, found 250.1593.

(S)-3-(1-间-甲氧基苯基丙基)-1*H*-吡啶(**4e**): 无色粘稠液体, 产率 92%, $[\alpha]_D^{25} - 1.6$ ($CHCl_3$, c 0.30), 67% *ee*,

HPLC 分析(chiral OD-H column, 10% IPA in hexane, rate: 1.0 mL/min, 254 nm); Retention time: t (minor)=11.2 min, t (major)=15.0 min; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2.00~2.10 (m, 1H), 2.19~2.29 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.06 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.72~6.75 (m, 1H), 6.88~6.95 (m, 2H), 7.02~7.06 (m, 2H), 7.14~7.23 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.5, 147.0, 136.4, 129.0, 127.1, 121.8, 120.8, 120.5, 120.3, 119.4, 119.1, 114.0, 110.9, 110.7, 55.0, 44.8, 28.9, 12.8. HRMS calcd for $C_{18}H_{20}NO$ ($M^+ + H$): 266.1545, found 266.1541.

(S)-3-(1-对-氯苯基丙基)-1*H*-吡啶(**4f**): 白色固体, 产率 85%, m.p. 93~95 °C, $[\alpha]_D^{25} - 13.6$ ($CHCl_3$, c 0.21), 72% *ee*, HPLC 分析(chiral AD-H column, 10% IPA in hexane, rate: 1.0 mL/min, 254 nm). Retention time: t (minor)=9.8 min, t (major)=11.2 min; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.95~2.06 (m, 1H), 2.19~2.30 (m, 1H), 4.06 (dd, $J=7.9, 7.2$ Hz, 1H), 7.02~7.06 (m, 2H), 7.15~7.19 (m, 1H), 7.24 (s, 4H), 7.34~7.36 (m, 1H), 7.40~7.42 (m, 1H), 7.97 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 143.8, 136.4, 131.4, 129.3, 128.2, 126.8, 122.0, 120.8, 119.9, 119.3, 119.2, 111.0, 44.1, 28.8, 12.6. HRMS calcd for $C_{17}H_{17}ClN$ ($M^+ + H$): 270.1050, found 270.1043.

(S)-3-(1-间-氯苯基丙基)-1*H*-吡啶(**4g**): 无色粘稠液体, 产率 90%, $[\alpha]_D^{25} - 9.0$ ($CHCl_3$, c 0.17), 46% *ee*, HPLC 分析(chiral OD-H column, 10% IPA in hexane, rate: 1.0 mL/min, 254 nm); Retention time: t (minor)=10.0 min, t (major)=11.6 min; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.99~2.10 (m, 1H), 2.20~2.30 (m, 1H), 4.07 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.05~7.09 (m, 2H), 7.16~7.23 (m, 4H), 7.31~7.37 (m, 2H), 7.45~7.47 (m, 1H), 7.95 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 147.5, 136.4, 134.0, 129.4, 128.0, 126.9, 126.2, 126.1, 122.0, 120.9, 119.6, 119.3, 119.3, 111.0, 44.5, 28.9, 12.7. HRMS calcd for $C_{17}H_{17}ClN$ ($M^+ + H$): 270.1050, found 270.1045.

(S)-3-(1-对-溴苯基丙基)-1*H*-吡啶(**4h**): 白色固体, 产率 92%, m.p. 84~85 °C, $[\alpha]_D^{25} - 15.0$ ($CHCl_3$, c 0.27), 71% *ee*, HPLC 分析(chiral AD-H column, 10% IPA in hexane, rate: 1.0 mL/min, 254 nm). Retention time: t (minor)=10.3 min, t (major)=11.9 min; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.95~2.06 (m, 1H), 2.19~2.30 (m, 1H), 4.05 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03~7.07 (m, 2H), 7.16~7.21 (m, 3H), 7.33~7.36 (m, 1H), 7.38~7.42 (m,

3H), 7.96 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 144.3, 136.4, 131.2, 129.7, 126.8, 122.0, 120.9, 119.8, 119.5, 119.3, 119.2, 111.0, 44.2, 28.8, 12.6; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 314.0544, found 314.0538.

(*S*)-3-(1-对氰基苯基丙基)-1*H*-吡啶(4i): 白色固体, 产率 46%, m.p. 135~136 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 5.5$ (CHCl_3 , c 0.12), 16% *ee*, HPLC 分析 (chiral AD-H column, 5% IPA in hexane, rate: 1.0 mL/min, 254 nm); Retention time: $t(\text{minor}) = 60.3$ min, $t(\text{major}) = 64.6$ min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.97~2.08 (m, 1H), 2.20~2.31 (m, 1H), 4.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.00~7.04 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.15~7.19 (m, 1H), 7.32~7.41 (m, 4H), 7.54~7.57 (m, 2H), 8.07 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 151.1, 136.4, 132.1, 128.7, 126.6, 122.2, 121.0, 119.4, 119.1, 119.0, 118.7, 111.1, 109.6, 44.8, 28.6, 12.6. HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 266.1392, found 266.1385.

(*S*)-3-(1- α -萘基丙基)-1*H*-吡啶(4j): 无色粘稠液体, 产率 66%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 31.4$ (CHCl_3 , c 0.11), 78% *ee*, HPLC 分析 (chiral OD-H column, 5% IPA in hexane, rate: 1.0 mL/min, 254 nm); Retention time: $t(\text{minor}) = 15.7$ min, $t(\text{major}) = 17.6$ min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.18~2.29 (m, 1H), 2.30~2.41 (m, 1H), 4.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 2.4$, 0.8 Hz, 1H), 6.99~7.03 (m, 1H), 7.14~7.18 (m, 1H), 7.33~7.35 (m, 1H), 7.38~7.51 (m, 5H), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85~7.89 (m, 1H), 7.93 (bs, 1H), 8.26~8.29 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 141.0, 136.4, 133.9, 132.0, 128.8, 127.2, 126.5, 125.6, 125.4, 125.1, 124.3, 123.5, 121.8, 121.7, 120.4, 119.4, 119.1, 110.9, 39.3, 29.1, 13.0. HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 286.1596, found 286.1587.

References

- [1] Mannix, L. K.; Files, J. A. *CNS Drugs* **2005**, *19*, 951.
(b) Goadsby, P. J. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 741.
(c) Buchanan, T. M.; Ramadan, N. M.; Aurora, S. *Exp. Rev. Neurother.* **2004**, *4*, 391.
- [2] (a) Trofimov, B. A.; Nedolya, N. A. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 3, Eds.: Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.; Jones, G.; Elsevier, Oxford, **2008**, pp. 110~133.
(b) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.
(c) Rosa, M. D.; Soriente, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1029.
(d) Desroses, M.; Wieckowski, K.; Stevens, M.; Odell, L. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4417.
(e) Ballini, R.; Palmieri, A.; Petrini, M.; Torregiani, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4093.
- [3] (a) Trsushimoto, T.; Kanbara, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 912.
(b) Rizzo, J. R.; Alt, C. A.; Zhang, T. Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6749.
(c) Imm, S.; Bähn, S.; Tillack, A.; Mevius, K.; Nenbert, L.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2705.
- [4] (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
(b) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2000**.
(c) Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
(d) Woodmansee, D. H.; Pfaltz, A. In *Topics in Organometallic Chemistry*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2011**, pp. 31~76.
- [5] (a) Cui, X.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272.
(b) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402.
(c) Perry, M. C.; Cui, X.; Powell, M. T.; Hou, D. R.; Reibenspies, J. H.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113.
(d) Cui, X.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14212.
(e) Zhao, J.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13236.
(f) Mazuela, J.; Norrby, P.-O.; Andersson, P. G.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13634.
- [6] (a) Pelmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**.
(b) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. III, Springer, New York, **1999**, pp. 1105~1143.
(c) Berner, M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877.
(d) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933.
(e) Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123.
(f) Jautze, S.; Peters, R. *Synthesis* **2010**, 365.
- [7] Selected recent reviews about asymmetric conjugate additions:
(a) Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rössle, M. *Synthesis* **2007**, 1279.
(b) Alexakis, A.; Bäckvall, J. E.; Krause, N.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796.
(c) Harutyunyan, S. R.; den Hartog, T.; Geurts, K.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824.
(d) Jautze, S.; Peters, R. *Synthesis* **2010**, 365.
- [8] (a) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346.
(b) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171.
(c) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221.
(d) Li, K.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8019.
(e) Li, K.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5823.
(f) Isleyen, A.; Dogan, Ö. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 679.
(g) Escorihuela, J.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6885.
(h) Dong, Z.-B.; Liu, B.; Fang, C.; Li, J.-S. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 17.
(i) Kawamura, K.; Fukukawa, H.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3509.
(j) Xie, Y.; Huang, H.; Mo, W.; Fan, X.; Shen, Z.; Shen, Z.; Sun, N.; Hu, B.; Hu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1425.
(k) Endo, K.; Ogawa, M.; Shibata, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2410.
(l) Tauchman, J.; Císařová, I.; Štěpnička, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4276.
(m) Zhao, Q.-L.; Tse, M. K.; Wang, L. L.; Xing, A.-P.; Jiang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2788.
(n) Rachwalski, M.; Leśniak, S.; Kielbasiński, P. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1890.

- (o) Miklašová, N. N.; Julínek, O.; Mešková, M.; Setnička, V.; Urbanová, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1966.
- (p) Ni, C.-Y.; Kan, S.-S.; Liu, Q.-Z.; Kang, T.-R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6211.
- [9] Palmieri, A.; Petrini, M.; Shaikh, R. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1259.
- [10] Jing, L.; Wei, J.; Zhou, L.; Huang, Z.; Li, Z.; Wu, D.; Xiang, H.; Zhou, X. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10955.
- [11] Shaikh, R. R.; Mazzanti, A.; Petrini, M.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8707.
- [12] Zheng, B.-H.; Ding, C.-H.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1688.
- [13] (a) Dobish, M. C.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5744.
(b) Ballini, R.; Palmieri, A.; Petrini, M.; Shaikh, R. R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 129.
- [14] Palmieri, A.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1863.
- [15] Marcili, L.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 706.
- [16] Jagt, R. B. C.; Toullec, P. Y.; Schudde, E. P.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 407.

(Qin, X.)